ANGELA VELLOSO BRAGA YAZBEK

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, DE OCORRÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS E DA
QUALIDADE DE VIDA DE CÃES ATÓPICOS TRATADOS COM CICLOSPORINA**

**São Paulo
2010**

ANGELA VELLOSO BRAGA YAZBEK

Avaliação da eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade de vida de cães atópicos tratados com ciclosporina

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson

São Paulo
2010

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2295
FMVZ

Yazbek, Angela Velloso Braga

Avaliação da eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade de vida de cães atópicos tratados com ciclosporina / Angela Velloso Braga Yazbek. -- 2010. 177 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2010.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson.

1. Dermatite atópica. 2. Qualidade de vida. 3. Prurido. 4. Ciclosporina. 5. Cães.
I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação de eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade de vida de cães atópicos tratados com ciclosporina", protocolado sob o nº1278/2007, utilizando 30 (trinta) cães, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado "ad referendum".

We certify that the Research "Evaluation of efficacy, adverse effects and quality of life from atopic dogs treated with ciclosporine", protocol number 1278/2007, utilizing 30 (thirty) dogs, under the responsibility Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved "ad referendum", meeting.

São Paulo, 20 de março de 2008

Prof. Dr. José Luiz Bernardino Merusse
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

HOSPITAL VETERINÁRIO

/jsc

Ao Ilustríssimo Senhor
Professor Doutor **Carlos Eduardo Larsson**

DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto “Avaliação de eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade de cães atópicos tratados com ciclosporina”, desenvolvido pela Pós-Graduanda Ângela Velloso Braga Yazbek, sob a sua responsabilidade, previamente aprovado pela Comissão de Bioética desta Faculdade, foi analisado e atende às normas da Comissão de Ética desse Hospital, que acompanhará administrativamente sua execução. Substituição do responsável, inserção de novos colaboradores e mudanças na metodologia proposta deverão ser imediatamente comunicadas a esta Comissão, como as datas de suspensão ou término do projeto.

São Paulo 14 de agosto de 2008.

Prof. Dr. Idercio Luiz Sinhorini
Presidente da Comissão de Ética Hospitalar
HOVET-FMVZ-USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: YAZBEK, Angela Velloso Braga

Título: Avaliação da eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade de vida de cães atópicos tratados com ciclosporina.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Data: ____/____/____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____	Instituição: _____
Assinatura: _____	Julgamento: _____

Prof. Dr. _____	Instituição: _____
Assinatura: _____	Julgamento: _____

Prof. Dr. _____	Instituição: _____
Assinatura: _____	Julgamento: _____

Nos momentos de crise, não te abatas. Escuta.
Por nada te revoltes, nem te amedrontes. Ora.
Suporta a provação, não reclames. Aceita.
Não grites com ninguém, nem firas. Abençoa.
Lance de sofrimento, é o ensejo da fé. Silencia.
Deus sabe o instante de intervir!

Francisco Cândido Xavier

Aos meus **pais**, por seus ensinamentos, apoio, incentivo e amor. Com vocês aprendi valores muito importantes que levarei comigo para sempre. Amo vocês!

À minha mãe, **Márcia**, pelo seu carinho e amor, por sempre estar ao meu lado em todos os momentos, me apoiando e aconselhando em todas as minhas decisões.

Ao meu pai, **Paulo**, pelo amor, amizade e convivência, pelas nossas conversas construtivas e por me ensinar valores como determinação, responsabilidade, perseverança e paciência.

À minha querida irmã, **Karina**, pelos conselhos, amizade, união, e por estar sempre presente.

À minha sobrinha e afilhada, **Gabriela**, pela alegria que trouxe à nossa família.

À minha segunda mãe, **Aparecida**, pelas suas palavras sempre acolhedoras e conversas construtivas.

Ao meu companheiro, **Maurício**, por estar ao meu lado em todos os momentos da minha vida, sejam eles felizes, tristes, angustiantes, estressantes...me “aturando” muitas vezes. Pelo seu amor, companheirismo, dedicação e amizade. Pela ajuda “técnica” para a conclusão deste trabalho. Pela compreensão nos momentos em que precisei estar ausente. Espero estar sempre ao seu lado!

Ao meu cão, **Nápoli**, pela agradável companhia nos momentos em que escrevia este trabalho.

Ao meu orientador, muito admirado por mim, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson**, por todos os seus ensinamentos, conselhos, dedicação e paciência. Por ter me aceitado para orientação e por me ajudar a aprimorar os meus conhecimentos nesta especialidade em que sempre sonhei em trabalhar.

Obrigada por ter acreditado na minha capacidade profissional!

À **Ericka Homann Delayte**, por ter me aceitado como estagiária, antes do ingresso no Curso de Especialização, me transmitindo todo o seu valioso conhecimento em Dermatologia, sempre com carinho e boa vontade. Sem você não teria chegado até aqui!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS, por sempre iluminar o meu caminho, me ajudando a superar todos os desafios, para que eu possa evoluir e me tornar uma pessoa melhor.

Aos proprietários de todos os animais que participaram do projeto, pela paciência e assiduidade.

À Mary Otsuka, pela agradável convivência e, principalmente, pelos seus valiosos conhecimentos em Dermatologia. Você fez e fará muita falta no Serviço de Dermatologia.

Aos meus colegas de pós-graduação, Simoni e Luiz, que se tornaram meus grandes e verdadeiros amigos nesses cinco anos de convivência no Serviço de Dermatologia. Obrigada por todos os momentos agradáveis que passamos juntos e, por me ajudarem a amenizar os momentos mais angustiantes e estressantes. Obrigada pela ajuda durante a execução do projeto. Espero que essa amizade perdure para sempre!

Aos ex-orientados de pós-graduação, Ana Claudia Balda, Carlos Eduardo Larsson Junior, Luciana Arioli, Márcia Sonoda e Tatiana Saleme, pela agradável convivência enquanto estagiava no Serviço. Obrigada por todos os seus conhecimentos!

Aos meus colegas de pós-graduação, Camila e Cláudio, pela ajuda na execução do projeto e pelos bons momentos de convivência.

À Rita de Cássia, a qual tive oportunidade de conviver há pouco tempo, mas que já simpatizei desde a primeira vez que a conheci. Obrigada pelos momentos extremamente agradáveis, pelo apoio e incentivo nesta fase final.

À Vanessa Uemura, pela importante participação no projeto, ajuda em estatística, e principalmente, pela amizade.

À minha tia e madrinha, Magnólia, pela ajuda nas traduções.

Aos meus tios Marcelo e Annelore por me proporcionar momentos muito agradáveis e de descontração durante as nossas viagens.

Ao meu cunhado Marcelo, pelas conversas engraçadas e momentos agradáveis.

À Alexandra, Mauro e Marcio, pelos momentos de descontração, amizade e carinho.

Aos meus amigos, Priscilla e Tiago, Thais, Karen, Nádia, Adriana, Henry, Heloísa, Christiane, Letícia e Mauricio, Aline, Camila e Daniela, que muitas vezes estavam distantes fisicamente, mas sempre próximos quando precisei, me proporcionando momentos de descontração muito importantes nessa fase da minha vida.

À minha amiga Christiane, pelas vindas de São José dos Campos, com a sua cadela Nina, para participar do meu projeto de pesquisa.

À Professora Denise Schwartz pelos conselhos e ajuda em estatística.

A todos os residentes, que de alguma maneira, me auxiliaram na realização deste projeto.

À Clara pela ajuda no relatório Fapesp.

À Maria Helena, pela execução dos exames laboratoriais.

À Cleide, pela ajuda sempre com boa vontade.

À Dinha, pela esterilização dos frascos de vidro.

Aos enfermeiros Toninho, Geraldo e Carlito, por me auxiliarem na contenção dos animais e na colheita de material para o processamento dos exames laboratoriais.

Às secretárias da Clínica Médica e da Pós-Graduação: Adelaide, Cida, e Silvana, pela ajuda e atenção.

À Professora Dra. Maria Helena M. A. Larsson por ter repartido horas do convívio familiar, em virtude das correções deste trabalho.

À bibliotecária Elza pela paciência e gentileza.

À Fapesp pelo auxílio à pesquisa.

RESUMO

YAZBEK, A. V. B. **Avaliação da eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade de vida de cães atópicos tratados com ciclosporina.** [Evaluation of efficacy, adverse effects and quality of life from atopic dogs treated with cyclosporine]. São Paulo. 2010. 177 f. Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

A atopia ou dermatite atópica é uma doença inflamatória pruriginosa, crônica e recorrente reconhecida como a segunda alergopatia mais comum, estando aquém apenas da dermatite alérgica à picada de pulgas. Esta doença é caracterizada pela presença exacerbada de prurido corpóreo, infringindo sofrimento ao paciente e desalentando seu proprietário. A busca a uma boa “qualidade de vida” está sendo cada vez mais demandada pelos proprietários de animais alergopatas ou portadores de outras doenças crônicas. Por se tratar de uma doença de longo decurso, o tratamento com glicocorticóides pode causar diversos efeitos colaterais, além de doenças mais graves como diabetes melitus e hiperadrenocorticism iatrogênico. Como alternativa ao tratamento de cães atópicos, a ciclosporina (CsA) acaba tornando-se uma boa opção terapêutica. A CsA inibe as funções das células que iniciam a resposta imunológica (células de Langerhans e linfócitos) e das células que efetuam a resposta alérgica (mastócitos e eosinófilos) e, também, diminui a liberação de histamina e de várias citocinas. Os objetivos do presente estudo incluíram: análise da eficácia da CsA na redução de lesões corpóreas e do prurido com auxílio do CADESI-03 (Olivry et al., 2007) e de duas escalas de prurido corpóreo; detecção de ocorrência de eventuais efeitos adversos (tegumentares ou sistêmicos) decorrentes da terapia imunomodulatória através da realização de hemograma, função renal, função hepática e mensuração da pressão arterial; avaliação e monitoramento da qualidade de vida de 21 animais atópicos tratados com ciclosporina (5 mg/Kg, SID durante 60 dias) com auxílio de uma escala validada para cães. A CsA mostrou-se eficaz no tratamento da dermatite atópica canina pois reduziu as lesões corpóreas em 70% após 60 dias de terapia. Nesse mesmo período ocorreu redução da intensidade do prurido corpóreo em 52,6%, avaliado através da escala numérica verbal; e observou-se redução significativa na escala qualitativa de prurido corpóreo (Hill, 2002; modificada), uma vez que os níveis máximos de prurido (“três” e “quatro”) quase não foram observados após a terapia imunomodulatória. Os efeitos adversos observados foram relacionados a distúrbios gastrintestinais e, ocorreram com maior frequência nos primeiros 15 dias de tratamento. Alterações laboratoriais não foram observadas. Os animais portadores de dermatite atópica apresentaram melhora no escore de qualidade de vida em 32%. A CsA mostrou-se eficaz no tratamento da dermatite atópica canina.

Palavras-chave: dermatite atópica; qualidade de vida; prurido; ciclosporina; cães.

ABSTRACT

Evaluation of efficacy, adverse effects and quality of life from atopic dogs treated with cyclosporine. [Avaliação da eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade de vida de cães atópicos tratados com ciclosporina]. São Paulo. 2010. 177 f. Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory, pruritic and chronic allergic skin disease. It's recognized as the second most common allergic skin disease of dogs after flea allergy. Pruritus is the predominant sign of canine AD affecting a variety of areas of the body, leading to intense suffering to the animal and its owner. "Quality of life" (QL) is being much more requested from owner of animals with allergic skin diseases or with any kind of chronic disease. The long-term use of glucocorticoids therapy can be devastating because of its innumerable adverse effects and secondary diseases like diabetes mellitus and iatrogenic hiperadrenocorticism. Cyclosporine (CsA) has been considered a good therapeutic option in the treatment of canine atopic dermatitis. It inhibits the activation of cells that initiate cutaneous immune response (Langerhans' cells and lymphocytes) and cells that mediate allergic reactions (mast cell and eosinophils). It also decreases histamine and other cytokines release. The objectives of this study included: analysis of the efficacy of CsA in reducing skin lesions and pruritus of 21 atopic dogs using CADESI-03 (Olivry et al., 2007) and two scales to quantify levels of body itching; detection of any possible adverse effects (dermatologic or systemic) secondary to immunomodulatory therapy, by performing complete blood count, renal and hepatic function and measurement of blood pressure; evaluation and monitoring QL from dogs treated with CsA (5 mg/Kg, SID during 60 days) with a validated scale; This immunomodulatory therapy was considered an effective treatment for atopic dogs because it reduced skin lesions in 70% after 60 days of therapy. During that period there was a reduction of body itching in 52,6% by verbal numeric scale, and there was significant reduction on qualitative scale of body itching (Hill, 2002; modified), since maximum levels of pruritus ("three" and "four") were hardly observed after immunomodulatory therapy. Gastrointestinal disorders were observed and appeared most often in the first 15 days of therapy. Laboratory abnormalities were not detected. The quality of life of these atopic dogs treated with CsA for 60 days was improved by 32%. CsA was effective and safe in the treatment of canine atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis; quality of life; pruritus; cyclosporine; dogs.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

- Figura 1 - Ilustração comparativa da barreira epidérmica de cão hígido e de cão portador de dermatite atópica. Fonte: JASMIN, P.38
- Figura 2 - Reação imune da dermatite atópica. Fonte: DETHIOUX, 2006.....44
- Figura 3 - Padrão lesional característico da dermatite atópica. Fonte: DETHIOUX, 2006.....49
- Figura 4 - (A) Cão, Terrier Brasileiro; (B) Cão, Poodle, ambos com dermatite atópica apresentando lesões em região periocular, focinho e mento.....49
- Figura 5 - Cão, sem perfeita definição racial, portador de dermatite atópica em fase crônica, evidenciando lesões caracterizadas por alopecia, melanodermia, lignificação e untuosidade.....50
- Figura 6 - Cão, Shih-Tzu, com dermatite atópica, apresentando lesão caracterizada por hiperidrose em região cervical ventral.....51
- Figura 7 - Lesão eritematosa e untuosa em região falangeal palmar do mesmo animal da figura 6.....52

CAPÍTULO II

- Figura 1 - Apresentação da ciclosporina em solução oral, utilizada no projeto.....84
- Figura 2 - Cão, Dachshund, portador de dermatite atópica com lesões caracterizadas por áreas de alopecia e melanodermia principalmente em regiões cervical ventral, axilar e em face lateral de membros pélvicos, antes do início da terapia com ciclosporina (Dia zero).....113
- Figura 3 - Cão, Dachshund, portador de dermatite atópica, após 60 dias de terapia com ciclosporina.....114
- Figura 4 - Cão, Dachshund, portador de dermatite atópica, após 60 dias de terapia com ciclosporina.....114

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1 - Frequência (n e %) de cães com dermatite atópica submetidos à terapia com ciclosporina, segundo definição racial. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	89
Tabela 2 - Frequência de cães com dermatite atópica que apresentaram efeitos adversos após 15 dias de terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	89
Tabela 3 - Frequência de cães com dermatite atópica que apresentaram efeitos adversos após 30 dias de terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	90
Tabela 4 - Frequência de cães com dermatite atópica que apresentaram efeitos adversos após 60 dias de terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	90
Tabela 5 - Medidas resumo e de variabilidade, de idade e peso, de cães com dermatite atópica submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	90
Tabela 6 - Valores de uréia (mg/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	91
Tabela 7 - Valores de creatinina (mg/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	92
Tabela 8 - Valores de proteínas totais (g/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	93
Tabela 9 - Valores de ALT (U/L), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	94
Tabela 10 - Valores de albumina (g/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	95
Tabela 11 - Valores de FA (U/L), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	96

Tabela 12 - Valores de hemácias (milh/mm ³), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	97
Tabela 13 - Valores de Ht (%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	98
Tabela 14 - Valores de Hb (g%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	99
Tabela 15 - Valores de VCM (fl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	100
Tabela 16 - Valores de HCM (pg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	101
Tabela 17 - Valores de CHCM (%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	102
Tabela 18 - Valores de leucócitos (/mm ³), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	103
Tabela 19 - Valores de neutrófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	104
Tabela 20 - Valores de monócitos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	105
Tabela 21 - Valores de basófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	106
Tabela 22 - Valores de eosinófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	107
Tabela 23 - Valores de linfócitos típicos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	108

Tabela 24 - Valores de plaquetas (mm ³), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	109
Tabela 25 - Valores de média de pressão arterial sistólica (mmHg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	110
Tabela 26 -Valores de média de peso (Kg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	111
Tabela 27 - Valores (nº) da média de escore de lesão corporal (CADESI-03), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	112
Tabela 28 - Comparações múltiplas, entre os diferentes momentos, da média de escore de lesão corporal (CADESI-03), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	112
Tabela 29 - Valores (nº) da média de intensidade de prurido, através da escala numérica verbal, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	115
Tabela 30 - Comparações múltiplas, entre os diferentes momentos, da média de intensidade de prurido, através da escala numérica verbal, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	116
Tabela 31 - Valores da média de intensidade de prurido (nº e %), através da Escala qualitativa, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	117
Tabela 32. Comparações múltiplas, entre os diferentes momentos, da média de prurido, através da Escala qualitativa, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	118
Tabela 33 - Frequência (n e %) de cães com dermatite atópica que apresentaram efeitos adversos após 15, 30 e 60 dias de terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET-FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	119

CAPÍTULO III

Tabela 1. Frequência (n e %) de cães com dermatite atópica submetidos à terapia com ciclosporina, segundo definição racial. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	143
---	-----

Tabela 2. Frequência (n e %) de cães com dermatite atópica submetidos à terapia com ciclosporina, segundo sexo. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	144
Tabela 3. Valores da média da escala de qualidade de vida, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	144
Tabela 4. Comparações múltiplas, entre os diferentes momentos, da média da escala de qualidade de vida, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	145

LISTA DE GRÁFICOS

CAPÍTULO II

Gráfico 1 - Valores de uréia (mg/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	91
Gráfico 2 - Valores de creatinina (mg/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	92
Gráfico 3 - Valores de proteínas totais (g/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	93
Gráfico 4 - Valores de ALT (U/L), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	94
Gráfico 5 - Valores de albumina (g/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	95
Gráfico 6 - Valores de FA (U/L), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	96
Gráfico 7 - Valores de hemácias(milh/mm ³), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	97
Gráfico 8 - Valores de Ht (%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	98
Gráfico 9 - Valores de Hb (g%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	99
Gráfico 10. Valores de VCM (fl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	100
Gráfico 11 - Valores de HCM (pg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	101

Gráfico 12 - Valores de CHCM (%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	102
Gráfico 13 - Valores de leucócitos (/mm ³), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	103
Gráfico 14 - Valores de neutrófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	104
Gráfico 15 - Valores de monócitos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	105
Gráfico 16 - Valores de basófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	106
Gráfico 17 - Valores de eosinófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	107
Gráfico 18 - Valores de linfócitos típicos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	108
Gráfico 19 - Valores de plaquetas (mm ³), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).	109
Gráfico 20 - Valores de média de pressão arterial sistólica (mmHg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	110
Gráfico 21 - Valores de média de peso (Kg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	111
Gráfico 22 - Valores da média de escore de lesão corporal (CADESI-03), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	113
Gráfico 23 - Valores da média de intensidade de prurido, através da escala numérica verbal, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	116

Gráfico 24 - Valores (%) da média de prurido, através da Escala qualitativa, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	118
---	-----

CAPÍTULO III

Gráfico 1. Escala de Qualidade de Vida – Valores da média da escala de qualidade de vida, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).....	145
---	-----

LISTA DE ANEXOS

CAPÍTULO II

ANEXO A - Níveis qualitativos de prurido canino.....132

ANEXO B - CADESI -03.....133

ANEXO C - Escala qualitativa de prurido corpóreo.....135

CAPÍTULO III

ANEXO A - Escala de qualidade de vida em cães com prurido corpóreo.....151

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	30
CAPÍTULO I.....	32
1 REVISÃO DE LITERATURA.....	32
1.1 HISTÓRIA.....	32
1.2 DEFINIÇÃO.....	33
1.3 OCORRÊNCIA.....	34
1.4 ETIOPATOGENIA.....	35
1.4.1 DIMINUIÇÃO DA FUNÇÃO DE BARREIRA EPIDÉRMICA.....	36
1.4.2 FATORES GENÉTICOS.....	39
1.4.3 IMUNOPATOGENIA.....	40
1.4.4 VIA DE ABSORÇÃO DOS ALÉRGENOS.....	44
1.4.5 FATORES QUE INTENSIFICAM E PERPETUAM A DERMATITE ATÓPICA.....	45
1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	47
1.6 DIAGNÓSTICO.....	52
1.6.1 TESTES ALÉRGICOS.....	53
1.6.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS MAIORES E MENORES.....	55
1.6.3 HISTOPATOLOGIA.....	56
1.7 TRATAMENTO.....	57
1.7.1 CONSCIENTIZAÇÃO DO PROPRIETÁRIO.....	57
1.7.2 LIMIAR DE PRURIDO.....	58
1.7.3 REDUÇÃO DA CARGA ALERGÊNICA.....	59
1.7.4 RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO DE BARREIRA EPIDÉRMICA.....	60
1.7.5 REDUÇÃO DO PRURIDO.....	60
1.7.6 IMUNOTERAPIA ALÉRGENO-ESPECÍFICA.....	61
1.7.7 TERAPIA MEDICAMENTOSA.....	61
1.7.7.1 ANTIHISTAMÍNICOS.....	62
1.7.7.2 ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS.....	63
1.7.7.3 GLICOCORTICÓIDES.....	63
1.8 A CICLOSPORINA NO TRATAMENTO DA DAC.....	65
1.8.1 MODO DE AÇÃO.....	65

1.8.2	FARMACOCINÉTICA.....	66
1.8.3	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	67
1.8.4	CICLOSPORINA NA PRÁTICA CLÍNICA.....	68
	REFERÊNCIAS.....	71
	CAPÍTULO II.....	79
	1 INTRODUÇÃO.....	79
	2 MATERIAL E MÉTODOS.....	82
	2.1 AMOSTRAGEM.....	82
	2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO.....	82
	2.3 METODOLOGIA.....	83
	3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	86
	3.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA.....	86
	3.2 COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS AO LONGO DOS TEMPOS.....	86
	3.3 COMPARAÇÃO DA VARIÁVEL QUALITATIVA (NÚMERO DE EFEITOS ADVERSOS) AO LONGO DOS TEMPOS.....	87
	4 RESULTADOS.....	88
	4.1 VARIÁVEIS QUALITATIVAS.....	88
	4.2 VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.....	90
	4.2.1 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE URÉIA SÉRICA.....	91
	4.2.2 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE CREATININA SÉRICA.....	92
	4.2.3 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE PROTEÍNAS TOTAIS SÉRICAS.....	93
	4.2.4 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE ALANINA AMINO TRANSFERASE SÉRICA.....	94.
	4.2.5 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE ALBUMINA SÉRICA.....	95
	4.2.6 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE FOSFATASE ALCALINA SÉRICA.....	96
	4.2.7 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE HEMÁCIAS.....	97
	4.2.8 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE HEMATÓCRITO.....	98
	4.2.9 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE HEMOGLOBINA.....	99
	4.2.10 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO.....	100
	4.2.11 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA.....	101

4.2.12	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA.....	102
4.2.13	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE LEUCÓCITOS.....	103
4.2.14	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE NEUTRÓFILOS.....	104
4.2.15	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE MONÓCITOS.....	105
4.2.16	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE BASÓFILOS.....	106
4.2.17	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE EOSINÓFILOS.....	107
4.2.18	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE LINFÓCITOS TÍPICOS.....	108
4.2.19	COMPARAÇÃO DAS PLAQUETAS.....	109
4.2.20	COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DE PRESSÃO ARTERIAL AFERIDA.....	110
4.2.21	COMPARAÇÃO DOS VALORES DO PESO.....	111
4.2.22	COMPARAÇÃO DOS VALORES DE CADESI-03.....	112
4.2.23	COMPARAÇÃO DAS ESCALAS DE PRURIDO.....	115
4.3	VARIÁVEIS QUALITATIVAS.....	119
4.3.1	COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE EFEITOS ADVERSOS OCORRIDOS.....	119
5	DISCUSSÃO.....	120
6	CONCLUSÃO.....	127
	REFERÊNCIAS.....	128
	ANEXO A.....	132
	ANEXO B.....	133
	ANEXO C.....	135
	CAPÍTULO III.....	136
1	INTRODUÇÃO.....	136
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	139
2.1	AMOSTRAGEM.....	139
2.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO.....	139
2.3	METODOLOGIA DE ESTUDO.....	140
3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	142
4	RESULTADOS.....	143
4.1	COMPARAÇÃO DOS VALORES DA ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA...144	
5	DISCUSSÃO.....	146
6	CONCLUSÃO.....	147
	REFERÊNCIAS.....	148

ANEXO A.....151
APÊNDICE.....154

INTRODUÇÃO

Dentre as enfermidades cutâneas que acometem os cães, as dermatopatias de causa alérgica assumem papel de destaque devido à sua grande ocorrência. A atopia ou dermatite atópica (DA) canina é reconhecida como a segunda alergopatia mais comum, secundando apenas a dermatite alérgica à picada de pulgas (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Esta doença tegumentar de decurso crônico e recorrente afeta cerca de 10% da população canina (HILLIER; GRIFFIN, 2001).

A atopia é uma afecção cutânea de natureza alérgico-inflamatória que afeta animais com predisposição genética e manifesta-se através de sintomas característicos. De forma geral, esta doença está associada à produção de anticorpos IgE específicos para alérgenos ambientais (OLIVRY et al., 2001).

Esta dermatopatia, crônica e recorrente, é caracterizada pela presença exacerbada de prurido corpóreo, localizado ou generalizado. Pode manifestar-se como simples coçagem, lambedura, mordiscamento e/ou esfregadura em outras superfícies. Alterações de comportamento (ex. disorexia, manifesta ansiedade) e irritabilidade também podem ocorrer (DETHIOUX, 2006), levando o proprietário a incômodo e desalento acentuados. Este é o grande motivo pela ansiada procura ao médico veterinário. Para muitos proprietários, o prurido leva ao “sofrimento” do seu animal. O termo “qualidade de vida” está sendo cada vez mais referido pelos proprietários de animais alergopatas bem como daqueles portadores de outras doenças.

Os conceitos humanos de Qualidade de Vida (QV) têm sido cada vez mais adaptados e aplicados aos animais (MCMILLAN, 2003).

McMillan (2000) tentou definir o conceito de QV para animais como a ausência ou a presença, por mínimo que seja, de desconfortos físicos (p.ex. náusea, iscúria, **prurido**, dor, tosse, dispnéia) e emocionais (p.ex. medo, ansiedade, solidão, frustrações). Levando em consideração tal conceituação, a avaliação da QV em cães com dermatite atópica é de grande importância, pois se trata, como o já referido, de enfermidade crônica e recidivante na qual o prurido intenso, no geral epicrítico, pode levar o animal a apresentar alterações comportamentais, tais como: agitação, irritabilidade, automutilação, dificuldade para conciliar o sono, diminuição da interação com o proprietário, entre outros.

A etiopatogenia da DA é bastante complexa e, mesmo em humanos, está longe de ser completamente compreendida, uma vez que envolve a participação de diversos tipos celulares

inflamatórios, assim como de seus mediadores; fatores genéticos; barreira cutânea deficiente; infecções bacterianas e leveduriformes, que secundam o quadro alérgico; vias de absorção dos alérgenos; variedade de alérgenos, nas diferentes regiões geográficas.

Esta variedade de fatores que participam da etiopatogenia desta enfermidade, bem como aqueles perpetuantes do quadro tegumentar, como aeroalérgenos, trofoalérgenos e alérgenos microbianos, dificultam o diagnóstico e o controle da doença, principalmente nos quadros mais graves.

O diagnóstico é estabelecido através dos dados da resenha, pelas manifestações clínicas e, finalmente, pela exclusão de outras dermatopatias pruriginosas. A listagem de diagnósticos diferenciais é extensa e, portanto, a abordagem deve ser criteriosa (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; MARSELLA, 2008).

Elementos importantes no manejo desta alergopatia incluem: conscientização do proprietário de que inexistente cura mas, tão somente, controle; o entendimento do conceito de “limiar de prurido”; a redução da carga alergênica e do prurido; a recuperação da função de barreira epidérmica; a utilização de medicamentos, a curto e longo prazo; a interposição de imunoterapia alérgeno-específica, se possível, para controle a longo prazo (DEBOER, 2008a).

O tratamento deve ser individualizado, dependendo do quadro sintômatológico-lesional apresentado pelo animal e de sua resposta às diversas modalidades terapêuticas.

Os anti-histamínicos apresentam baixa eficácia quando utilizados de maneira isolada. Somente 15 a 30% dos cães atópicos são beneficiados com o uso, apenas, de antihistamínicos (PETERSEN, 2008).

Os glicocorticóides continuam a ser excessivamente empregados em todas as doenças dermatológicas que cursam com prurido corpóreo. Este fármaco, amplamente utilizado no tratamento de cães atópicos, pode causar efeitos adversos, por vezes, devastadores, tais como: poliúria, polidipsia, alopecia, polifagia, obesidade, dificuldade de cicatrização, pancreatite, úlceras gastrintestinais, hiperglicocorticoidismo, infecções microbianas oportunistas secundárias ao efeito imunossupressor. Portanto, embora sejam extremamente eficazes no tratamento de cães atópicos, os glicocorticóides devem ser utilizados com cautela e parcimônia (HILL, 2007; PETERSEN, 2008).

Como alternativa ao tratamento daqueles cães atópicos que não podem ser medicados com glicocorticóides, seja por seus efeitos colaterais ou por apresentarem enfermidades que contra-indiquem o seu uso, a ciclosporina acabou tornando-se uma boa opção terapêutica.

A ciclosporina (CsA) é um metabólito, polipeptídio cíclico, lipossolúvel, derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams*, pertencente à família dos inibidores da calcineurina. A CsA age em diferentes tipos celulares, tendo como alvo principal o linfócito T. Ela, também, age sobre os mastócitos, eosinófilos e células de Langerhans, reduzindo as respectivas funções de apresentação de antígeno, além de inibir a síntese de citocinas evitando as reações de hipersensibilidade retardada (OLIVRY et al., 2002a).

Nefrotoxicidade, hipertensão e hepatotoxicidade ocorrem com uma frequência relativamente alta em pacientes humanos tratados com ciclosporina. Na espécie canina arrolam-se como principais efeitos adversos: distúrbios gastrintestinais (êmetese, diarreia e anorexia), perda de peso, hiperplasia gengival, papilomatose, hipertricose e mudas de pêlo excessivas (BRUNER, 2006).

Estudos clínicos, pelos quais se avaliou a eficácia da CsA, na redução das lesões e do prurido corpóreo, dos cães portadores de dermatite atópica, consideraram-no como fármaco eficaz e como uma boa opção terapêutica (FONTAINE; OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2002a; OLIVRY et al., 2002b; BURTON et al., 2004; RADOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN; PARKS; SEEWALD, 2005; LUCAS et al., 2007).

Os objetivos do presente estudo incluíram:

- a revisão bibliográfica sobre a dermatite atópica canina (DAC);
- a análise de eficácia da ciclosporina no tratamento de cães com dermatite atópica, bem como a detecção de ocorrência de eventuais efeitos adversos (tegumentares ou sistêmicos) decorrentes da terapia imunomodulatória;
- a avaliação e o monitoramento da qualidade de vida de animais incluídos no protocolo proposto, com a interposição de escala de “QV” validada para cães.

REFERÊNCIAS

BRUNER, S. R. Updates in therapeutics for veterinary dermatology. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 36, n. 1, p. 39-58, 2006.

BURTON, G.; BURROWS, A.; WALKER, R.; ROBSON, D.; BASSETT, R.; BRYDEN, S.; HILL, A. Efficacy of cyclosporin in the treatment of atopic dermatitis in dogs – combined results from two veterinary dermatology referral centres. **Australian Veterinary Journal**, v. 82, n. 11, p. 681-685, 2004.

DEBOER, D. J. Atopic dermatitis – developing a management plan. **North American Veterinary conference**, p. 375-378, 2008a.

DETHIOUX, F. **A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico**. Focus – edição especial – Royal Canin, 2006. 55 p.

FONTAINE, J.; OLIVRY, T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. **Veterinary Record**, v. 148, n. 21, p. 662-663, 2001.

HILL, P. Treatment of canine atopic dermatitis: balancing the three factors. **In Practice**, v. 29, p. 566-573, 2007.

HILLIER, A.; GRIFFIN, C. E. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 147-151, 2001.

LUCAS, R.; BEVIANI, D.; PELEGRINI, C.; CANTAGALLO, K.; MINGOSSO, R. J. Avaliação da efetividade do uso da ciclosporina na terapia de cães atópicos. **Clínica Veterinária**, ano 12, n. 69, p. 68-72, 2007.

MARSELLA, R. Approach to the allergic dog. In: CONTINUING EDUCATION PROGRAMME, WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. 2008, p. 66-71.

MCMILLAN, F. D. Quality of life in animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 12, p. 1904-1910, 2000.

MCMILLAN, F. D. Maximizing quality of life in animals. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 39, n. 3, p. 227-235, 2003.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; GRIFFIN, C. E.; HALLIWELL, R. E. W.; HILL, P. B.; HILLIER, A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 143-146, 2001.

OLIVRY, T.; RIVIERRE, C.; JACKSON, H. A.; MURPHY, K. M.; DAVIDSON, G.; SOUSA, C. A. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 77-87, 2002a.

OLIVRY, T.; STEFFAN, J.; FISCH, R. D.; PRÉLAUD, P.; GUAGUÉRE, E.; FONTAINE, J.; CARLOTTI, D. N. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 3, p. 370-377, 2002b.

PETERSEN, A. Treatment of canine atopic dermatitis. In: CONTINUING EDUCATION PROGRAMME, WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. 2008, p. 72-76.

RADOWICZ, S. N.; POWER, H. T. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 81-86, 2005.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Small animal dermatology**, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, p. 574-601.

STEFFAN, J.; PARKS, C.; SEEWALD, W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 11, p. 1855-1863, 2005.

CAPÍTULO I

DERMATITE ATÓPICA CANINA

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 História

O termo “atopia” deriva da palavra grega *atopos*, com significado de “estranho”, “incomum”, “raro” ou “insólito”. Pressupõe-se que tal transtorno mórbido houvera sido descrito, pela vez primeira, por Robert Willan, no século XIX (1808), com significado sinonímico ao prurigo. Em 1844, Hebra alertou sobre a distribuição flexural da erupção tegumentar. Já, no século passado, em 1923, Coca e Cooke, introduziram o termo atopia para designar fenômenos de hipersensibilidade em pacientes humanos, açambarcando três entidades nosológicas distintas (asma, febre do feno e modalidade de dermatite que, primariamente, afetava infantes). Na década de 30, Wise e Sulzberger propuseram a expressão dermatite atópica, para a modalidade tegumentar. Descreveram, tais autores, no “Year Book of Dermatology and Syphilology” (1933), as condições do eczema atópico, neurodermatite, liquenificação e “prurigo diasthésiques” de Besnier e Brocq. Em estudos de seguimento clínico, de pacientes humanos com diagnóstico inicial de eczema do lactente, foi referida uma estreita relação entre asma brônquica, febre do feno, rinite perene, dermatite atópica, algumas formas de dermatite trofoalérgica e a doença tópica clássica. Nos chamados “anos sessenta”, Ishizaka e Johanssen, em 1960, referiram-se à nova classe de imunoglobulinas, os anticorpos IgE, portadora de atividade reagínica, presente em quantidades aumentadas em pacientes atópicos (LIPOZENCIC; LJUBOJEVIC, 2009).

O primeiro caso de dermatite atópica em cães, disposta na bibliografia, foi descrito por Wittich, em 1941. O animal apresentava rinite alérgica sazonal e o seu soro foi capaz de eliciar reação alérgica, quando transferido para a pele, de cão sadio (WITTICH, 1941). Patterson (1960) relatou caso de cão com conjuntivite alérgica, lacrimejamento excessivo e prurido caracterizando-o, como atópico. Em 1969, os autores Muller e Kirk descreveram a dermatite atópica como uma entidade alérgica e hereditária, decorrente de reação de hipersensibilidade do tipo imediata, caracterizada por prurido exacerbado, mordedura de

membros, espirro e lacrimejamento. Previamente às descobertas das dermatoses alérgicas em cães, o “eczema” era um termo bastante utilizado para designar diversas alterações tegumentares pruriginosas, principalmente a dermatite atópica, uma vez que essa enfermidade havia sido descrita há pouco tempo. Porém, somente em 1971, Halliwell e Schwartzman descreveram as primeiras manifestações clínicas de dermatite atópica canina, caracterizadas por prurido localizado em face, porção distal de membros e região abdominal.

1.2 Definição

A dermatite atópica canina (DAC) é definida pelo American College of Veterinary Dermatology (Task Force on Canine Atopic Dermatitis) como “dermatopatia alérgica, pruriginosa e inflamatória, determinada geneticamente, cujas manifestações clínicas estão associadas à produção de anticorpos, da classe IgE, específicos contra alérgenos ambientais” (OLIVRY et al., 2001).

A doença atópica representa uma síndrome comum em humanos. Esse estado é caracterizado por: teste de picada cutâneo positivo, em resposta a alérgenos ambientais; presença de IgE alérgeno-específica no soro; aumento dos níveis séricos totais de IgE ou uma combinação entre eles (MORAR et al., 2006).

Na Medicina (MORAR et al., 2006), a dermatite atópica (DA) é classificada em duas modalidades:

- extrínseca (alérgica): associada à sensibilização mediada por IgE;
- intrínseca (não alérgica): caracterizada por níveis séricos totais de IgE dentro da normalidade, além de ausência de resposta IgE específica contra aeroalérgenos e trofoalérgenos.

HALLIWELL (2006), OLIVRY (2008) e OLIVRY et al. (2010) consensualmente consideram e classificaram, a título de definição mais atual, extrapolada daquela classificação das doenças alérgicas em humanos, a dermatite atópica em dois grupos: “dermatite atópica *stricto sensu*” (DA) e “dermatite atópica *simile*” (DAS). A DA *stricto sensu* se encaixaria na mesma definição, citada anteriormente, de Olivry et al. (2001), ou seja, pela presença de “anticorpos da classe IgE específicos contra alérgenos ambientais”. Já, na DAS, a hipersensibilidade mediada por IgE, em resposta aos alérgenos ambientais ou outros

alérgenos, não pode ser documentada, mesmo em presença de manifestações clínicas características para DA. Esta distinção não é puramente acadêmica, uma vez que pode apresentar importantes repercussões no tratamento do paciente atópico e na evolução da enfermidade (OLIVRY, 2008). Além disso, tal classificação conduz à teoria de que a resposta de hipersensibilidade mediada pela IgE não é um pré-requisito necessário para o desenvolvimento das manifestações clínicas da enfermidade (MORAR et al., 2006).

1.3 Ocorrência

A prevalência da doença atópica (asma, rinite alérgica e dermatite atópica), em humanos, tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas, e estima-se que exceda a 30% nos países desenvolvidos (OKUDAIRA, 1998). Alguns fatores podem contribuir para este aumento substancial da prevalência: aumento da concentração de alérgenos domésticos, maior exposição aos poluentes ambientais, menor contato com agentes microbianos, durante os primeiros anos de vida, urbanização e alterações nos hábitos alimentares (BOGUNIEWICZ; LEUNG, 1998). Em humanos, a DA afeta 10 a 20% dos lactentes e 1 a 3% dos adultos em todo o mundo (SEHRA et al., 2008).

Na medicina veterinária pressupõe-se que acometa entre 3 e 15% da população canina, embora a real ocorrência desta enfermidade seja desconhecida (JAEGER et al., 2010). Chamberlain (1974) estimou em 15% a ocorrência de DAC; já, Scott et al. (2001) e Sousa e Marsella (2001), em 10%.

Em estudo, realizado por Lund et al. em 1999, dos 31484 cães atendidos por veterinários de 52 clínicas privadas nos EUA, 8,7% dos cães foram diagnosticados como portadores de dermatite atópica. No Brasil, como também em toda a América do Sul, não se tem, bem estabelecidos, dados relativos a sua ocorrência. A despeito disso é sabido que a morbidade relativa à DAC é bastante alta e está em evidente incremento, relativamente ao constatado, por dermatólogos veterinários, em decênios passados.

Esta enfermidade é reconhecida como a segunda alergopatia tegumentar canina mais comum, estando aquém apenas da dermatite alérgica à picada de pulgas - DAPP (SCOTT et al., 2001). Tal fato parece não ser verdadeiro para todas as regiões geográficas. Em países como França, Canadá e Grécia, a DAC é a principal causa de prurido canino, superando em até duas a três vezes os casos de DAPP (HILLIER; GRIFFIN, 2001).

Os dados de ocorrência são de difícil determinação pois dependem de alguns fatores, como: região geográfica considerada, método de avaliação, tipo de prática veterinária (clínicas veterinárias privadas, hospitais veterinário-escola, clínicas especializadas no atendimento dermatológico), seleção da população estudada, critério utilizado para estabelecer o diagnóstico de DA e diferenciação com outras doenças (HILLIER; GRIFFIN, 2001). Além disso, outros fatores são responsáveis por determinar a verdadeira ocorrência da DA, dentre eles incluem-se:

- casos com sintomatologia mais branda são bem controlados com terapia sintomática sem que um diagnóstico específico seja estabelecido cabalmente;
- algumas manifestações clínicas de DA não são reconhecidas pelos proprietários ou clínicos veterinários como parte integrante da doença (por ex. otites crônicas, piodermites e dermatites levedúricas);
- a contínua exposição aos alérgenos ambientais, responsável pela indução desta alergia em cães, torna difícil sua caracterização de *per se*.

1.4 Etiopatogenia

Atualmente, está claro que a DA não é apenas mediada por anticorpos da classe E das imunoglobulinas. Esta imunoglobulina pode ser apenas um indicador de distúrbio imunológico subjacente. Em humanos, aproximadamente, 70 a 80% dos pacientes portadores desta alergopatia, apresentam IgE alérgeno-específica no soro ou são positivos nos “testes alérgicos”. Já, 20 a 30% não apresentam esta imunoglobulina no soro e não são positivos nos testes. Portanto, outros mecanismos estão presentes, pelo menos em alguns pacientes (DEBOER, 2008c). Alguns exemplos dos mecanismos importantes envolvidos na DA humana, e que estão sob investigação nos animais, incluem:

- diminuição da função de barreira epidérmica, resultando em aumento da permeabilidade da pele aos alérgenos e irritantes primários;

- células epidérmicas mais suscetíveis a injúrias, quando comparadas aos indivíduos não alérgicos; quando “perturbadas”, estas células liberam diferentes substâncias que favorecem uma resposta inflamatória;
- produção diminuída de peptídeos antimicrobianos, pelas células epidérmicas, favorecendo as ocorrências de infecções cutâneas;
- fatores genéticos – diversos polimorfismos genéticos foram identificados em humanos atópicos e, a maioria destes acarretam efeitos deletérios, que de alguma maneira, ampliam a resposta inflamatória;
- a “hipótese da higiene” – a prevalência de doenças alérgicas é muito maior em regiões que apresentam boas condições higiênico-sanitárias e de assistência médica, ou seja, em países plenamente desenvolvidos. A precoce exposição de crianças a agravos microbianos e parasitários promove uma via não alérgica ou padrão, dito, Th1 no sistema imune. Se ocorrer exposição limitada a esses componentes, este processo não ocorre e persiste o padrão Th2;
- auto-traumatismo decorrente de prurido, com conseqüente exposição de moléculas, como a fibronectina, local este de ligação das bactérias (DEBOER, 2008c).

A etiopatogenia da DA é bastante complexa, pois envolve a: participação de diversas células inflamatórias, assim como seus mediadores; fatores genéticos; barreira cutânea deficiente; infecções bacterianas e leveduriformes, que perpetuam o quadro alérgico; via de absorção dos alérgenos; variedade de alérgenos nas diferentes regiões geográficas. Mesmo em pacientes humanos a etiopatogenia desta doença está longe de ser completamente compreendida.

1.4.1 Diminuição da função de barreira epidérmica

A função de barreira é desempenhada principalmente pela epiderme, a qual é composta, basicamente, por queratinócitos distribuídos em quatro camadas: basal, espinhosa, granulosa e córnea. Estas células migram da camada basal em direção à camada córnea. Esse processo de queratinização – dito “descamação” - normalmente completa-se em torno de 21 dias (DETTHIOUX, 2006). A adesão entre os queratinócitos ocorre por proteínas de adesão,

tais como: corneodesmosomos, desmogleína, desmocolina e plectina. A descamação é importante para manter o equilíbrio entre a produção de novas células e a eliminação de células mortas. Para isso, diversas proteases endógenas (enzimas quimiotríptica e tríptica do estrato córneo, calicreínas, catepsinas, caspases, triptases) e exógenas (proteases estafilocócicas e de ácaros de poeira doméstica), que hidrolisam as proteínas de adesão, entram em equilíbrio com as antiproteases (serina leucoprotease e catepsina). A espessura da camada córnea varia de acordo com a região corpórea, com o intuito de “proteger” as áreas submetidas à noxas físicas, tais como fricção e trauma (CORK et al., 2006; FARIAS, 2007).

O estrato córneo – camada mais externa da epiderme – exerce papel essencial na função de barreira epidérmica contra injúrias ambientais e a perda de água transepidérmica. Ele é composto de queratinócitos e lipídios lamelares extracelulares (LLs) que preenchem os espaços entre as células. Os lipídios extracelulares, do estrato córneo, são originados dos corpúsculos lamelares ou queratinossomos, os quais surgem no ápice do estrato espinhoso e são produzidos de forma abundante pelo estrato granuloso. Esses corpúsculos migram para o acme das membranas celulares das células do estrato granuloso, a elas se fundem a elas, e liberam o seu conteúdo no espaço intercelular. Os lipídios excretados são processados por enzimas e transformados em matriz lipídica, hidrofóbica. Em humanos, essa matriz é composta principalmente de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres (PIEKUTOWSKA, 2008). A matriz lipídica garante hidratação, flexibilidade e impermeabilidade a epiderme, formando uma verdadeira barreira que dificulta a penetração transcutânea de substâncias exógenas, tais como: irritantes, alérgenos e antígenos microbianos, impedindo a perda de água transepidérmica (CORK et al., 2006).

Uma característica marcante da DA é a diminuição da função de barreira epidérmica (figura 1). Em seres humanos, diversos estudos sugerem que níveis reduzidos de ceramida – principal constituinte lipídico intercelular do estrato córneo – sejam responsáveis pela disfunção de barreira epidérmica da DA, favorecendo a perda de água transepidérmica e levando à xerose (SHIMADA et al., 2009). Como consequência, a pele torna-se “desprotegida” contra injúrias ambientais que conduzem a freqüentes respostas inflamatórias, nas quais os linfócitos T e os mecanismos mediados por IgE exercem papéis importantes (PIEKUTOWSKA, 2008).

Fonte: JASMIN, P. **Clinical handbook on canine dermatology**.

Figura 1. Ilustração comparativa da barreira epidérmica de cão hígido e de cão portador de dermatite atópica.

Poucos trabalhos abrangem as características da barreira epidérmica em cães. Inman et al. (2001) demonstraram, por microscopia eletrônica, que a continuidade e a espessura das lamelas lipídicas intercelulares estão significativamente reduzidas na pele não lesada de cães atópicos, quando comparadas àquela de cães hígidos. Também, segundo Piekutowska et al. (2008), o estrato córneo da pele de um canino hígido apresenta camada de lamelas lipídicas regularmente organizada, embora relativamente finas; enquanto que o estrato córneo da pele não lesada de cães atópicos exibe uma estrutura lipídica lamelar, anormal e incompleta.

Shimada et al. (2009) demonstraram o aumento significativo da perda de água transepidérmica e a redução na quantidade de ceramidas, tanto na pele lesada quanto naquela normal de cães atópicos; isto, no entanto, não ocorre na pele de cães hígidos. O aumento da perda de água transepidérmica e a diminuição das ceramidas intercelulares no estrato córneo, também, ocorrem em humanos com DA. Por essa razão, é possível que essa redução de ceramidas no estrato córneo esteja associada com a perda da função de barreira na pele de cães atópicos, assim como o observado em humanos com a mesma enfermidade.

1.4.2 Fatores genéticos

Diversos estudos evidenciaram a hereditariedade desta afecção em cães e seu modo de transmissão que é, provavelmente, de caráter dominante (SOUSA; MARSELLA, 2001). A predileção racial ou história familiar pregressa auxiliam no critério diagnóstico da DA. Animais como Golden e Labrador Retrievers, Boxers, Cairn Terriers e West Highland White Terriers são as raças mais predispostas, segundo Roosje (2005). Entretanto, o último autor afirmou que podem haver diferenças quanto a predisposição racial entre animais criados em distintos países e continentes. Segundo Scott, Miller e Griffin (2001), as raças mais predispostas incluem: Boxer, Chihuahua, Gordon setter, Yorkshire terrier, Shar pei, Cairn terrier, West highland white terrier, Scottish terrier, Lhasa apso, Shih tzu, Wirehaired fox terrier, Dálmata, Pug, Irish setter, Boston terrier, Golden retriever, Setter ingles, Labrador, Cocker spaniel, Schnauzer miniature, Pastor belga, Shiba inu e Beauceron.

Sabe-se, hoje, que defeitos genéticos primários resultam em alterações na barreira epidérmica, e, também, em alterações imunes, identificadas, principalmente, em humanos atópicos. Recentes estudos, em medicina humana, identificaram alguns alelos relacionados a essas alterações (CORK et al., 2006).

Os fatores genéticos atuam em estruturas protéicas ou enzimas que contribuem para a síntese ou processamento de outros elementos estruturais, como, por exemplo, os lipídios do estrato córneo. Pacientes humanos com DA exibem extrusão incompleta e insuficiente de corpúsculos lamelares, conduzindo a anormalidades na composição lipídica desta camada (PIEKUTOWSKA, 2008). Essa alteração nos corpúsculos lamelares, entretanto, não foi observada na pele de cães atópicos (INMAN et al., 2001; PIEKUTOWSKA, 2008). Segundo Piekutowska (2008), o tratamento tópico com preparação contendo um complexo lipídico (ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol) estimula a produção e a secreção endógena de lipídios no estrato córneo, contribuindo para a formação de uma barreira epidérmica menos suscetível a injúrias.

Alteração da concentração hidrogeniônica do estrato córneo, distúrbios de maturação de corpúsculos lamelares, mutações de genes que: levam ao adelgaçamento do estrato córneo e que codificam proteínas de adesão, são alguns dos fatores responsáveis por determinados eventos que participam da etiopatogenia da DA. Tais eventos incluem a descamação prematura e adelgaçamento da camada córnea; a redução de teores de ácidos graxos, enzimas

e lipídios no estrato córneo; a perda de água transepidérmica e a consequente xerose (CORK et al., 2006; FARIAS, 2007; PIEKUTOWSKA, 2008).

1.4.3 Imunopatogenia

Diversas células inflamatórias participam da patogenia desta enfermidade, dentre elas: mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, células dendríticas ou apresentadoras de antígenos, macrófagos e, queratinócitos (DETHIOUX, 2006). Estas células e os eventos celulares envolvidos na patogenia da DA estão citados a seguir.

- Células apresentadoras de antígenos (APCs)

Também denominadas células dendríticas ou células de Langerhans, têm a função de capturar e processar os antígenos e apresentá-los ao sistema imune, iniciando assim uma resposta imune. Essas células migram entre os queratinócitos, capturam o antígeno e os apresentam os pequenos fragmentos – ou epítopos - na superfície celular, migram aos linfonodos locais, e apresentam o alérgeno aos linfócitos. Em parte, a natureza da resposta imune resultante está relacionada ao tipo de receptor presente na APC. As células que expressam IgE em sua superfície, direcionam a resposta imune para uma hipersensibilidade do tipo imediata. Em humanos e em cães atópicos, tanto na pele lesada como naquela hígida destes pacientes, existe uma concentração maior de IgE ligada às APCs, bem como uma maior expressão de receptores para tal anticorpo (DEBOER, 2004).

- Linfócitos

Os linfócitos participam de qualquer reação imune, através de resposta humoral (exercida pelos linfócitos B) ou celular (exercida pelos linfócitos T). Os linfócitos T, presentes em quantidades elevadas na derme de indivíduos atópicos, são ativados pelas células de Langerhans e então liberam mediadores, as denominadas interleucinas, que, por sua vez, ativam a síntese das imunoglobulinas pelos linfócitos B. A produção de anticorpos pelos linfócitos B se processa nos linfonodos, baço e medula óssea, uma vez que o número de linfócito B detectado em histopatologia cutânea é reduzido (DETHIOUX, 2006).

Continuadamente os animais são expostos a antígenos. Cães não alérgicos respondem a esses antígenos produzindo anticorpos da classe IgG ou IgA. Sabe-se que a principal anormalidade imunológica da DA é a alteração da resposta linfocitária aos antígenos, uma vez que ocorre uma mudança da produção de IgG (resposta de defesa considerada “normal”) para produção de IgE (característica de resposta “alérgica”). O que determina o tipo de imunoglobulina produzida é o tipo de linfócito auxiliar predominante, ou seja, Th1 ou Th2. Essa diferenciação do linfócito T auxiliar CD4⁺ em Th1 ou Th2 é regulada por fatores genéticos e ambientais (DEBOER, 2008a). Essas duas linhagens de linfócitos, quando ativadas, liberam diferentes tipos de citocinas. O padrão Th2 libera principalmente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, além de outras citocinas pró-alérgicas. Esse padrão atrai eosinófilos ao local de inflamação, além de induzir a produção de IgE (e não de IgG), padrão característico da DA; já as citocinas pertencentes ao padrão Th1- resposta “normal” incluem: IFN γ , IL-2, IL-12 e TNF α que promovem a imunidade celular e estão presentes nas lesões crônicas da DA (NUTTALL et al., 2002; DEBOER, 2004).

O IFN γ é considerado o maior inibidor da síntese de IgE *in vitro*. Estudos demonstram que na DA a produção de IFN γ fica reduzida. A IL-4, uma das citocinas pró-inflamatórias retro referida, causa inibição acentuada da produção de IFN γ (YAMADA et al., 2001).

- Mastócitos

Os mastócitos apresentam diversos mediadores inflamatórios, além da histamina. Quando ativados, liberam substâncias pró-inflamatórias originadas de seus grânulos e de sua membrana celular, tais como: histamina, heparina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicininas e moléculas relacionadas, enzimas triptase e quimase, dentre outras (DEBOER, 2004). Estes mediadores interagem com outras células inflamatórias, desencadeando alterações vasculares responsáveis pelo quadro inflamatório (DETHIOUX, 2006).

A resposta de fase tardia é caracterizada pela liberação de citocinas (incluindo a IL-4), seis a 12 horas após a ativação mastocitária, atraindo células inflamatórias que persistem no local por vários dias. Esse evento contribui para as alterações inflamatórias crônicas da pele de pacientes atópicos (DEBOER, 2004).

- Queratinócitos

Estas células não se limitam apenas a produzir queratina, lipídeos superficiais e substâncias intercelulares tal como se pressupunha. Após sua ativação (por distintas noxas físicas e químicas: trauma, luz ultravioleta, irritantes e por outras causas de inflamação cutânea), elas liberam diversos tipos de citocinas, as quais não somente atraem células inflamatórias para a pele mas, também, estimulam a atividade e a migração das células apresentadoras de antígenos (DEBOER, 2004).

Em pacientes atópicos, os queratinócitos exibem maior propensão a produzir citocinas e quimiocinas, fenômeno este responsável pela deflagração e manutenção da inflamação cutânea. A citocina, denominada linfopoietina do estroma tímico (TSLP), produzida pelos queratinócitos ativa as células dendríticas, que, por sua vez, transformam as células T_0 em células Th2 e promovem a memória Th2. Além de secretarem citocinas e quimiocinas, como IL-1, IL-2, TNF- α e TSLP, os queratinócitos sintetizam peptídeos antimicrobianos em resposta à exposição a microorganismos (SEHRA et al., 2008). Sabe-se, hoje, que pacientes humanos atópicos apresentam produção reduzida desses peptídeos, favorecendo a instalação e o desenvolvimento de infecções bacterianas (DEBOER, 2004).

- Eosinófilos

Estas células da linhagem granulocítica têm ação moduladora das reações de hipersensibilidade do tipo I. Apresentam propriedades fagocitárias, embora menos eficientes que aquela dos neutrófilos; e, também, secretora, pela presença de grânulos citoplasmáticos (DETHIOUX, 2006). A leptina, uma citocina derivada de adipócitos, utilizada na regulação hipotalâmica de perda de peso e na modulação da resposta imune, é reponsável pela ativação e sobrevivência de eosinófilos (SEHRA et al., 2008).

- Neutrófilos

Granulócitos estes responsáveis pela captura e destruição, principalmente de bactérias. Não desempenham função específica na DAC, porém estão presentes, frequentemente, na derme em face a grande ocorrência de infecções bacterianas secundando esta enfermidade (DETHIOUX, 2006).

- Macrófagos

Células pertencentes ao sistema fagocítico mononuclear. Uma de suas principais funções inclui a atividade fagocitária e apresentação de antígenos, para o desenvolvimento de uma resposta imune específica. Outras funções incluem: secreção de moléculas que amplificam a resposta imune; controle da inflamação; remoção de tecido morto e danificado, auxiliando no processo de reparação tecidual (TIZARD, 2000).

O prurido diurno, no geral epicrítico, sintoma cardeal da dermatite atópica, induz a injúria mecânica dos queratinócitos, os quais, por sua vez, liberam citocinas que promovem migração e proliferação das células dendríticas na epiderme. Estas migram para os linfonodos e, através da liberação de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, conduzem à diferenciação de linfócitos T_0 em linfócitos Th2, os quais, então, migram para a pele (NUTTALL et al., 2002; FARIAS, 2007).

Alérgenos ambientais, antígenos microbianos e irritantes penetram facilmente pela barreira epidérmica deficiente, são reconhecidos e fagocitados pelas células dendríticas epidérmicas, as quais os apresentam aos linfócitos Th2. Estes estimulam a proliferação de linfócitos B que produzem IgE alérgeno-específica. Tais moléculas de IgE ligam-se à superfície dos mastócitos, através de receptores de alta afinidade, aguardando o próximo contato com o alérgeno (“atopens”). Esse processo caracteriza a sensibilização ao alérgeno, evidenciada na fase A da figura 2. Em um segundo contato, o alérgeno liga-se a duas moléculas de IgE, na superfície dos mastócitos, iniciando uma série de eventos intracelulares responsáveis pela degranulação mastocitária e liberação de mediadores que amplificam a resposta imune, a inflamação e o prurido, conforme evidencia a fase B da figura 2 (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; DEBOER, 2008c).

Fonte: DETHIOUX, F. **A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico.** 2006.

Figura 2. Reação imune da dermatite atópica.

A perpetuação da resposta alérgica e a cronificação das lesões estão relacionadas a presença da IL-5, a qual aumenta a sobrevivência e estimula a migração e ativação de eosinófilos para a pele. Além disso, ocorre uma inversão do padrão Th2 para o padrão Th1, envolvendo citocinas como TNF- α que estimulam a infiltração de células T, macrófagos e eosinófilos resultando em hiperqueratose, lignificação, aumento da deposição de colágeno e fibrose tegumentar (NUTTALL et al., 2002; FARIAS, 2007).

Em diversos estudos demonstrou-se a participação da IL-4 na deflagração das lesões cutâneas, levando à produção de células Th2, enquanto que nas lesões crônicas se evidencia a coexistência de células Th1 e Th2 ou o predomínio apenas de células Th1. A participação das IL-4 e IL-13 nas fases iniciais e da IL-5 nas fases tardias, também, foram observadas (SEHRA et al., 2008).

1.4.4 Via de absorção dos alérgenos

Historicamente a doença foi considerada uma resposta de hipersensibilidade mediada pelas imunoglobulinas da classe E (IgE) a alérgenos inalados recebendo de há muito a designação – “dermatite alérgica por inalados ou inalantes”(DEBOER, 2008c).

Hoje, sabe-se que os aeroalérgenos e trofoalérgenos podem ser, respectivamente, absorvidos pelas mucosas respiratória e intestinal, sensibilizando as células apresentadoras de

antígenos que se dirigem aos linfonodos regionais e transformam linfócitos Th0 em Th2. Estes migram para a pele e induzem a produção de IgE alérgeno-específica. Entretanto, a via percutânea é a principal via de absorção dos alérgenos (MARSELLA et al., 2006). Em humanos e cães, o alérgeno inalado pode ser responsável por exacerbar as lesões cutâneas assim como, amiúde, em pacientes humanos, os sintomas respiratórios (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

1.4.5 Fatores que intensificam e perpetuam a dermatite atópica

- Aeroalérgenos

Esse grupo é representado, principalmente, pelos alérgenos provenientes dos ácaros da poeira doméstica, considerados os principais responsáveis pela sensibilização e pelas manifestações clínicas de alergopatias, de humanos e cães, mormente nos ambientes intradomiciliares. São representados pelo *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus*. Os alérgenos se originam do epitélio ou das enzimas digestivas dos ácaros e se dividem em dois grupos: Grupo 1 (Der p 1 e Der f 1)) e Grupo 2 (Der p 2 e Der f 2). *D. pteronyssinus* é ácaro cosmopolita com picos de concentração nos meses de inverno. Já *D. farinae* predomina em clima continental seco. (JACKSON et al., 2005; FARIAS, 2007). Em Curitiba (PR) são muito freqüentes os alérgenos pertencentes ao ácaro *Blomia tropicalis* (FARIAS, 2007).

Outros tipos de aeroalérgenos incluem (FARIAS, 2007; DEBOER, 2008a):

- pólen de arbustos, de gramíneas e de ervas daninhas;
- fungos: liberam esporos, facilmente aerossolubilizados, e que são encontrados, principalmente, em ambientes ricos em matéria orgânica e em presença de umidade. Aqueles responsáveis pela sensibilização alérgica incluem: *Alternaria* sp, *Penicillium* sp e *Aspergillus* sp.;
- alérgenos (Bla g 1, Bla g 2 e Per a 1), de baratas como *Blattella germânica* e *Periplaneta americana*, em ambientes com baixas condições sócio-econômicas;
- penas, lã, tabaco, estofados.

- Trofoalérgenos

Constituídos por moléculas com peso molecular entre 18000 e 36000 Daltons e, geralmente, são representadas por glicoproteínas estáveis, mesmo após aquecimento, e à submissão às enzimas digestivas e ácidos gastrintestinais. Tais alérgenos, geralmente, têm origem nas proteínas de carnes bovina, suína, equina e de frango; nas proteínas do leite (caseína e lactona), do ovo (lactoalbumina), do trigo, da aveia e de derivados da soja; além de fungos e algas presentes na água mesmo tratada (LEISTRA et al., 2001; NASCENTE et al., 2006).

Sabe-se, hoje, que os alimentos podem exacerbar a DA. Aproximadamente, 40% das crianças portadoras de DA, de intensidade moderada a grave, apresentam hipersensibilidade alimentar. A ingestão do alimento desencadeador ou perpetuante exacerba o quadro sintômato-lesional (SEHRA et al., 2008).

A verdadeira incidência da dermatite trofoalérgica, em cães atópicos, ainda não está plenamente elucidada, mas acredita-se que ocorra entre 19,6 e 30,6% dos cães com prurido não-sazonal. Estes animais podem apresentar manifestações dermatológicas e/ou gastroentéricas (FARIAS, 2007).

- Alérgenos microbianos

Os pacientes, humanos e caninos, portadores de dermatite atópica são mais predispostos a desenvolver infecções cutâneas secundárias (DEBOER, 2008c). A facilidade em desenvolver infecções cutâneas de repetição nos pacientes com DA pode ser parcialmente justificado pelo defeito na produção de $INF\gamma$ (YAMADA et al., 2001). Atualmente existem fortes evidências a respeito da contribuição das infecções secundárias, tanto por *Staphylococcus* sp como por *Malassezia* sp, na intensificação e manutenção do estado alérgico de humanos portadores de DA (DEBOER, 2008c). Em cães, *Staphylococcus intermedius* é o principal alérgeno bacteriano. Esta bactéria pertence à microbiota dita indígena de cães, porém, também, é considerada como oportunista devido ao seu freqüente envolvimento em infecções cutâneas e óticas. Sabe-se, hoje, que existem três espécies diferentes: *S. intermedius*, *S. pseudointermedius* e *S. delphini*. A maioria, senão todos os isolados de caninos, são de *S. pseudointermedius* (FAZAKERLEY et al., 2009).

A colonização estafilocócica e a infecção subsequente apresentam importante papel na patogênese das lesões crônicas da DA. Uma das maneiras que o *Staphylococcus* contribui na

patogenia desta alergopatía é pela produção de superantígenos (FAZAKERLEY et al., 2009), ou seja, grupos de proteínas bacterianas ou virais que apresentam a capacidade de estimular um grande número de células T. Além disso, os queratinócitos, na presença de superantígenos, também ativam as células T. Portanto, eles exercem importante papel na indução e manutenção da doença cutânea inflamatória (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

Humanos e cães atópicos, também, apresentam reação a antígenos de *Malassezia*, evidenciada por teste intradérmico positivo ou pela presença de IgE específica para *Malassezia*, nos chamados testes *in vitro* (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

1.5 Manifestações clínicas

O sintoma cardeal da DA é o prurido, ao qual, de forma insólita, de início, não se associam flagrantes lesões tegumentares (“prurido *sine materia*”), que pode manifestar-se como simples coçagem, lambedura, mordiscamento e/ou esfregadura em outras superfícies. Alterações de comportamento (ex. disorexia, agressividade) e irritabilidade também podem ocorrer (DETHIOUX, 2006). A prurigem oscila, na dependência da fase evolutiva do quadro, entre os tipos protopático ou epicrítico, de intensidade moderada (*mitis*) ou intensa (*ferox*), podendo, por vezes, ser inclusive biopsiante. A idade de estabelecimento das manifestações clínicas da DA varia de seis a 84 meses, com cerca de 70% dos cães manifestando os primeiros sintomas entre um e três anos de idade. Raramente, os primeiros sintomas de DA iniciam-se a partir de sete ou oito anos de vida, com exceção de quadros associados à dermatite trofoalérgica em que se pode evidenciar em qualquer faixa etária (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; DEBOER, 2008c). A DAC também não é freqüente nos animais com menos de nove a 12 meses de idade, com exceção daqueles casos graves e típicos vistos em Shar-Pei. (MARSELLA, 2008). Acomete igualmente machos ou fêmeas, embora alguns estudos tenham mostrado maior incidência em fêmeas (ROSSER, 1999).

As manifestações clínicas inicialmente podem ser sazonais, com piora na primavera e outono. O prurido tende a intensificar-se com a cronicidade da doença, e tornar-se contínuo e diuturno (FARIAS, 2007). Além disso, alterações na intensidade deste sintoma podem ocorrer após mudanças de ambientes, mesmo intradomiciliares (DEBOER, 2008c; MARSELLA, 2008).

A predisposição racial é bem documentada na DA canina, porém existem variações regionais e, além disso, a predisposição racial no geral se altera em séries históricas (JAEGER et al., 2010). Em 1999, Rosser listou as raças mais predispostas dos Estados Unidos da América do Norte, e que incluíam: West Highland White Terrier, Golden retriever, Shar pei, Boxer, Dálmata, Boston terrier, Cairn terrier, Wirehaired fox terrier, Scottish terrier, English bulldog, Lhasa apso, Schnauzer “miniatura”, Pug, Sealyham terrier, Irish setter, English setter e Cocker spaniel. O arrolamento de raças predispostas é dinâmico e continua crescendo e se alterando ao longo dos anos. Pode acometer, inclusive, os cães sem raça definida.

Em 2002, Zur et al. realizaram estudo com 266 cães portadores de dermatite atópica. Neste, as cinco raças mais acometidas pela DA incluíram o Labrador e Golden retriever, Pastor Alemão, Cocker spaniel e West Highland White Terrier. Já, os cães sem perfeita definição racial apresentaram percentagens menores.

Jaeger et al. (2010) listaram as raças mais relatadas e que apresentam alto risco de desenvolver a doença, quais sejam: Boxer, Bullterrier, Cairn terrier, Chow Chow, Cocker spaniel, Bulldog Frances, Fox Terrier, Pastor Alemão, Golden retriever, Setter Irlandês, Labrador retriever, Poodle, Rhodesian ridgeback, Shar pei, Vizla e West Highland White Terrier. Estudos outros permitiram concluir que Pastor Alemão e Golden retriever são raças predispostas a desenvolver a doença em quase todas as localizações geográficas. Em contrapartida, outras raças predispostas variaram acentuadamente entre os continentes, países e, até mesmo, dentro do mesmo país, a exemplo, do Bulldog Francês em Hamburgo; Cavalier King Charles spaniel, Great Danes e Silky terrier em Melbourne (JAEGER et al., 2010).

Inicialmente, o prurido pode ser localizado (principalmente na face e patas). Tal prurido pode manifestar-se sob a forma de lambedura excessiva da extremidade de membros e a esfregadura da região mentoniana em outras superfícies. Com a progressão do quadro o eritema torna-se evidente e infecções (cutâneas e óticas) secundárias podem ocorrer. A DA apresenta um padrão lesional característico (MARSELLA, 2008) conforme evidencia a figura 3, independente da via de exposição aos alérgenos. Esse fato sugere a presença de maior quantidade de células T de memória nas áreas mais suscetíveis à fricção e a traumatismos, favorecendo o desenvolvimento de lesões nesses locais (MARSELLA; NICKLIN; LOPEZ, 2006; FARIAS, 2007).

Fonte: DETHIOUX, F. **A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico.** 2006.

Figura 3. Padrão lesional característico da dermatite atópica.

As áreas, classicamente, envolvidas na DA incluem: face (regiões perioculares, perilabiais, mentonianas, plano nasolabial); epitélio dos condutos auditivos e superfície côncava dos pavilhões auriculares; região ventral (cervical ventral, axila, inguinal, abdominal); porção distal dos membros (superfícies dorsodigitais e interdigitais, dorsal e ventral); áreas flexurais (carpianas, tíbio-társicas, anticubitais e poplíteas); região perineal (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Um único animal pode apresentar todas as áreas citadas concomitantemente acometidas ou apenas uma única área como manifestação da doença. Quando a orelha e a região periocular estão acometidas, quadros de otite, externa ou média, e bléfaró-conjuntivite podem ocorrer como possíveis complicações (ROSSER, 1999).

A figura 4 ilustra dois cães com dermatite atópica apresentando lesões restritas à face.

Figura 4. (A) Cão, Terrier Brasileiro; (B) Cão, Poodle, ambos com dermatite atópica apresentando lesões em região periocular, focinho e mento. São Paulo (2010).

As lesões cutâneas elementares desta alergopatía incluem as máculas ou manchas eritematosas, hipotricose ou alopecia, escoriações e erosões encimadas por crostas hemáticas ou hemo-melicéricas. Com a cronificação da doença (figura 5), as lesões caracterizam-se por xerose, hiperqueratose, eritrodermia, hiperpigmentação/melanodermia e lignificação. Geralmente essas lesões estão associadas à evidente disqueratinização, representada por escamas furfuráceas (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). A intensidade das lesões de pele pode variar de moderada a intensa (ZUR et al., 2002).

Figura 5. Cão, sem perfeita definição racial, portador de dermatite atópica em fase crônica, evidenciando lesões caracterizadas por alopecia, melanodermia, lignificação e untuosidade. São Paulo (2010).

Otite externa, crônica e recorrente, e eritema dos pavilhões auriculares são manifestações clínicas freqüentes desta alergopatía (MARSELLA, 2008). Além das otites, a DA, frequentemente, está associada a infecções secundárias bacterianas e/ou levedúricas, intensificando o prurido e agravando o quadro clínico (DETHIOUX, 2006). Um quadro caracterizado por pele úmida e untuosa associada a prurido intenso, não responsivo aos corticosteróides, é fortemente sugestivo de malasseziose tegumentar secundária. As áreas mais comumente afetadas incluem as regiões interdigitais, axilares, inguinal e cervical ventral. A pele, nas leveduroses secundárias, geralmente encontra-se lignificada e

hiperpigmentada ou, mesmo, melanodérmica. A quantidade de leveduras, evidenciadas no exame citológico, pode não estar proporcionalmente relacionada à gravidade dos sintomas, mas sim ao grau de hipersensibilidade do animal (DEBOER, 2004).

Outros quadros de co-morbidade que podem ser observados, em cães com DA, incluem dermatite ou foliculite piotraumática, dermatite acral de lambedura, conjuntivite, rinite, espirros e hiperidrose (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Esta última alteração está ilustrada na figura 6.

Figura 6. Cão, Shih-Tzu, com dermatite atópica, apresentando lesão caracterizada por hiperidrose em região cervical ventral. São Paulo (2010).

A figura 7 evidencia lesão caracterizada por eritema e untuosidade em região falangeal palmar do mesmo animal da figura 6.

Figura 7. Lesão eritematosa e untuosa em região falangeal palmar do mesmo animal da figura 6.

Em estudo desenvolvido por Zur et al. (2002), com 266 cães atópicos, a otite externa esteve presente em 60% dos cães e, destes, em 77,5% estava associada a infecção por *Malassezia* sp. Nesse mesmo estudo, a dermatite por *Malassezia* ocorreu em 38% dos cães.

Outro levantamento realizado por Favrot, Steffan et al. (2010), permitiu que se evidenciasse infecção bacteriana ou fúngica secundárias ao quadro alérgico em, respectivamente, 66% e 33% dos cães, e otite externa em 50%. Naquele mesmo trabalho se evidenciou que as áreas mais envolvidas incluíram patas, axilas, regiões abdominal e auricular. Por outro lado, quadros mórbidos como urticária, rinite, angioedema, dermatite piotraumática ou fístulas interdigitais raramente foram observados em associação com a DA.

Por vezes, nos quadros de longo decurso pode-se evidenciar lesões odontopáticas, retratadas por desgaste dentário de incisivos, frutos do intenso mordiscamento da queratina pilar.

1.6 - Diagnóstico

O diagnóstico da DAC é subsidiado pelos dados da anamnese e das manifestações clínicas, e pela exclusão de outras dermatopatias pruriginosas, sazonais ou perenes (MARSELLA, 2008).

A listagem de possíveis diagnósticos diferenciais é extensa, uma vez que existem variadas apresentações clínicas e complicações secundárias, a exemplo de: dermatite facial, pododermatite e otite externa pruriginosas, disqueratinização e seborréia, dermatite por

Malassezia, piodermites recidivantes dentre outras. No entanto, os principais diagnósticos diferenciais incluem: dermatite alérgica à picada de pulgas (DAPP), dermatite trofoalérgica, escabiose, queietielose, hipersensibilidade à picada de mosquitos ou a parasitas intestinais, dermatite de contato (alérgica ou por irritantes primários), foliculite bacteriana e malasseziose oto-tegumentar. Em cães, com menos de 12 meses de idade, é bem mais provável o diagnóstico de hipersensibilidade a endoparasitas e à picada de mosquitos, escabiose e dermatite trofoalérgica (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

A conduta, para se concluir pelo diagnóstico da DA, deve ser criteriosa e inclui os seguintes passos, não necessariamente nesta ordem: pormenorizada identificação; cautelosa anamnese, incluindo o heridograma, e exame físico; micológico, parasitológico de raspado cutâneo, para exclusão de quadros fúngicos e acarianos; citologia cutânea para a detecção de bactérias e leveduras que possam perpetuar o quadro; dieta hipoalergênica. Tratamento de piodermite, se presente, com antibioticoterapia adequada; terapia pulicida, pulistática e acaricida visando a escabiose, mesmo que seja suspeita não confirmada etiologicamente; tratamento para malasseziose, caso necessário. Outros exames complementares, de uso limitado, para o diagnóstico desta enfermidade incluem: hemograma e bioquímica sérica, cujos resultados devem estar dentro dos padrões de normalidade; histopatologia de biópsia cutânea que permite evidenciar um padrão inflamatório não específico; testes endócrinos, os quais não devem estar alterados (DEBOER, 2008c).

1.6.1 - Testes alérgicos: teste alérgico *in vitro* e teste cutâneo intradérmico (TID)

Deve-se ter em mente que o diagnóstico de DA é meramente clínico, tanto em dermatologia veterinária como na humana e os “testes alérgicos” não devem ser utilizados como critério diagnóstico (DEBOER, 2008b). Os resultados dos testes cutâneo intradérmico (TID) e sanguíneo (RAST e ELISA) para pesquisa de IgE específica não devem ser interpostos como “screening”. Uma reação positiva, em qualquer um deles, indica apenas que o animal apresenta IgE contra um determinado alérgeno, porém não significa que as manifestações clínicas tenham sido por ela causadas (MARSELLA, 2008). Tanto o TID quanto o teste sorológico *in vitro* só devem ser realizados quando do estabelecimento do cabal diagnóstico, após todas as outras possibilidades diagnósticas terem sido eliminadas (DEBOER; HILLIER, 2001). Portanto, em suma, os “testes alérgicos” são úteis apenas para a

posterior execução da imunoterapia uma vez que o diagnóstico da DA já tenha sido perfeitamente estabelecido (MARSELLA, 2008).

O TID exige não somente a presença de anticorpos IgE específicos contra o alérgeno injetado como, também, a presença de mastócitos funcionais e clássica resposta microvascular. Com exceção de resposta a alérgenos de ácaros da poeira doméstica, o TID parece ser relativamente livre de reações positivas em animais não alérgicos. Por outro lado, ele sofre influência de estresse, doenças concomitantes e presença de lesões cutâneas inflamatórias. Além disso, tratamentos prévios devem, previamente, ser interrompidos por determinado período, na dependência do fármaco utilizado (DEBOER, 2008b). A suspensão dos fármacos é um fator importante para a realização do TID. Para os cães a eles submetidos, recomenda-se a retirada de esteróides, tópicos e orais, por três semanas; daqueles injetáveis por oito a 12 semanas; anti-histamínicos e suplementos, com ácidos graxos essenciais, por sete a 10 dias. Além disso, fármacos que possam causar vasodilatação e comprometimento da pressão sanguínea, a exemplo da acepromazina, também, podem afetar o teste cutâneo intradérmico (REES, 2001).

Uma alternativa ao TID é a evidenciação de IgE alérgeno-específica, presente no soro do animal (teste alérgico *in vitro* – ELISA ou “enzyme-linked immunosorbent assay”). O RAST ou “radioallergosorbent testing” não é mais utilizado, na atualidade. A grande desvantagem são as reações falso-positivas. O animal pode apresentar IgE sérica, contra um ou mais alérgenos, na ausência de manifestações clínicas. Já, sua grande vantagem implica em uma menor interferência de tratamentos prévios para a execução do teste *in vitro*, o que não ocorre com o TID (DEBOER, 2008b).

Em resumo, o teste alérgico *in vitro* apresenta algumas poucas vantagens quando comparado ao intradérmico, incluindo: ausência de risco para o paciente (sem necessidade de sedação, ou de desencadeamento de reação anafilática); conveniência (inexiste a necessidade de: tosar o pelame do animal, contê-lo quimicamente e mantê-lo na clínica para a realização do teste para posterior avaliação da resposta do animal); menor influência de fármacos nos resultados; possibilidade de realização em pacientes com lesões generalizadas ou de dermatografismo; resultados similares para posterior hipossensibilização ou imunoterapia em cães criteriosamente diagnosticados como portadores de dermatite atópica (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

Os níveis séricos de IgE alérgeno-específica e o TID não sofreram interferência pela terapia com CsA, quando administrada na dose de 5 mg/kg, por 21 dias, em cães com DAPP induzida experimentalmente (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004).

1.6.2 - Critérios diagnósticos maiores e menores

Devido às dificuldades associadas ao emprego dos diagnósticos *in vivo* e *in vitro* da atopia, foi, pioneiramente, introduzido, por Willemse (1986), o conceito de critérios diagnósticos “maiores” e “menores” (*major* e *minor*) na tentativa de fornecer consistência ao diagnóstico desta enfermidade em cães. No mínimo, três das seguintes características “maiores” devem estar presentes: prurido, envolvimento facial e/ou digital, lignificação da superfície flexora do tarso ou da superfície extensora do carpo, dermatite crônica ou recorrente, antecedentes, individuais ou familiares, de atopia, predisposição racial. Também, devem estar presentes três das seguintes características “menores”: início dos sintomas antes dos três anos de idade; eritema facial e queilite; presença de: conjuntivite bacteriana, piodermite estafilocócica superficial, hiperidrose, reações cutâneas positivas em testes a alérgenos ambientais, níveis elevados de IgG e IgE específicos. Esses critérios foram estatisticamente avaliados em cães atópicos e naqueles não atópicos com relação à especificidade e à sensibilidade. Os resultados evidenciaram que prurido, predisposição racial, conjuntivite, piodermite e resultados de testes cutâneos e sorológicos não foram critérios adequados (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

Os critérios do dermatólogo holandês foram, posteriormente, adequados e adaptados aos animais por Prélaud et al., em 1998. O animal, segundo os autores franceses, deve apresentar pelo menos três das seguintes condições: prurido responsivo aos corticosteróides; aparecimento dos sintomas entre 6 meses e 3 anos de vida; eritema em face interna de pavilhão auricular; pododermatite, eritematosa bilateral, dos membros torácicos; queilite. A presença de três das cinco características em um mesmo paciente traduzir-se-ia em sensibilidade e especificidade diagnóstica de, aproximadamente, 80% (DEBOER; HILLIER, 2001). Tais critérios podem auxiliar no diagnóstico da DA, porém não excluem a possibilidade de outros diagnósticos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Em seres humanos e cães, a dermatite atópica apresenta aspectos lesionais não exatamente patognomônicos, dificultando, assim, a possibilidade de se realizar o diagnóstico definitivo apenas com base na anamnese e exame físico. Desta forma, o diagnóstico de dermatite atópica é realizado através de uma combinação de critérios diagnósticos e da exclusão de outras possíveis causas de dermatopatias (DEBOER; HILLIER, 2001).

Em 2010 foram propostos critérios por Favrot et al. para auxiliar no diagnóstico da dermatite atópica canina. Tais critérios incluem: início dos sintomas antes dos três anos de idade; permanência intradomiciliar, na maior parte do tempo; prurido responsivo a glicocorticóides; prurido *sine materia* no início (não lesional); acometimento da porção distal de membros torácicos e de pavilhões auriculares; não acometimento da borda das orelhas, bem como da região dorsal-lombar (FAVROT et al., 2010).

1.6.3 – Histopatologia

A freqüente presença, concomitante, de piodermite superficial, assim como a possível ocorrência de alergopatias associadas dificultam, sobremaneira, o diagnóstico histopatológico da dermatite atópica. Em casos não complicados, as lesões dermo-epidérmicas são caracterizadas por dermatite hiperplásica crônica, com moderada à intensa acantose, além de discreta espongiose com exocitose de mononucleares. Na derme há, caracteristicamente, infiltrado perivascular superficial. A flogose, geralmente, é discreta nas lesões de DA não complicada por piodermite ou outras alergopatias. O infiltrado inflamatório consiste, principalmente, de linfócitos e histiócitos, além de maior número de mastócitos, em região perivascular. Os eosinófilos raramente são encontrados, com exceção dos locais onde há maior contato direto com os aeroalérgenos, como a região palmo-plantar. Os neutrófilos são encontrados em pequena quantidade, excetuando-se quando de presença de piodermite associada. A hiperplasia das glândulas sebáceas pode ocorrer em qualquer dermatopatia pruriginosa crônica, assim como na dermatite atópica (GROSS et al., 2005).

1.7 Tratamento

A DA é uma doença crônica e recorrente, com variadas manifestações clínicas e diversas possíveis opções terapêuticas. A conduta deve ser individualizada, associando as modalidades terapêuticas, visando tratar não apenas a doença primária, mas, também, as complicações secundárias, de forma a obter sucesso e a conseqüente satisfação do proprietário. O objetivo, em cada um dos pacientes, envolve uma combinação efetiva de modalidades medicamentosas de modo a obter, a longo prazo, uma conduta terapêutica efetiva, acessível, conveniente e com menor número de efeitos colaterais possíveis (DEBOER, 2008a).

Os cães atópicos apresentam, aproximadamente, 80% de chance de desenvolver, com o passar do tempo, doença não-sazonal. De modo geral, a doença pode ser satisfatoriamente controlada em mais de 90% destes animais. No entanto, o proprietário deve estar plenamente ciente que o tratamento é exigido por toda a vida do animal e que mudanças de protocolos terapêuticos, ao longo da vida, podem ser necessárias (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

Elementos importantes no manejo desta alergopatia incluem: conscientização do proprietário, o conceito de “limiar de prurido”, redução da carga alergênica e, do prurido, recuperação da função de barreira epidérmica, utilização de medicamentos a curto e longo prazo, imunoterapia alérgeno-específica, se possível, para controle a longo curso (DEBOER, 2008a).

1.7.1 Conscientização do proprietário (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; DEBOER, 2008a)

Os proprietários de animais portadores de DA devem estar cientes de que:

- a DA é uma doença para “toda a vida”, e que não existe cura, apenas controle,
- mesmo quando o controle for alcançado, deve-se esperar por recidivas e complicações secundárias,

- os custos com cuidados médicos sempre são altos,
- não existe tratamento único efetivo para todos os animais, portanto despende-se tempo e recorre-se à distintas tentativas medicamentosas para encontrar a combinação terapêutica ideal para o paciente em atendimento.

1.7.2 Limiar de prurido

A percepção de todos os fatores que possam contribuir para a sensação desagradável de prurido é necessária para um eficiente controle do paciente atópico. Uma carga limitada de alérgenos pode ser bem tolerada por um animal, sem a manifestação da doença, porém um pequeno acréscimo nesta carga alérgica (um ou mais alérgenos) pode eliciar os sintomas. Este é o denominado “limiar de prurido”. Quando o animal alcança e ultrapassa tal limiar, qualquer estímulo adicional pode desencadear o quadro clínico. Estes estímulos adicionais podem não estar totalmente relacionados com a doença primária. Este é o conceito de “soma” de efeitos. Por exemplo, um cão com uma hipersensibilidade controlada em combinação com posterior infestação por pulgas ou acometimento por piodermite superficial ou, ainda, um ambiente com baixa umidade relativa podem gerar um grande desconforto, que poderia estar ausente se qualquer uma das noxas citadas, anteriormente, existissem de forma isolada. Portanto, é importante avaliar todas as possíveis contribuições mórbidas para as manifestações clínicas nos cães “alérgicos” (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

Alguns fatores a serem considerados incluem (DEBOER, 2008a):

- sazonalidade dos alérgenos,
- muitos animais apresentam mais de um tipo de alergia, como dermatite trofoalérgica e/ou DAPP,
- infecções, estafilocócicas e leveduriformes, secundárias são comuns e agravam o prurido,
- disqueratinização ou seborréia secundárias são comuns, e não somente agravam o prurido, mas predispõem a infecções e respondem pelo odor desagradável exalado,
- episódios freqüentes de otite externa secundária,

- o prurido se agrava em tempo quente e úmido, portanto, piora do quadro deve ser esperada nessa época,
- o prurido do tipo asteatósico, pode recrudesce nos meses inverniais e secos.

1.7.3 - Redução da carga alérgica

Algumas medidas podem ser seguidas com o intuito de reduzir a exposição dos cães aos alérgenos ambientais, como pólen, mofo e ácaros da poeira doméstica. Essas medidas incluem, dentre outras (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; DEBOER, 2008a):

- reduzir as atividades extradomiciliares no período da manhã, quando a quantidade de pólen tende a ser maior,
- restringir o contato com a grama, mormente após o seu corte,
- manter os animais em locais bem arejados e bem iluminados, naturalmente,
- limpeza ambiental com fungicida, acaricida ou hipoclorito de sódio e aspiração de pó periódica,
- manter o animal em ambientes sem umidade, evitando a entrada em guarda-roupas, permanência em áreas de serviço, cozinhas e banheiros,
- usar capas impermeáveis e antiácaros, em mobílias e colchões,
- remoção de tapetes, carpetes e cortinas,
- manter a umidade do ambiente entre 30 e 40%,
- lavar as “roupas de cama”, com água quente ($> 70^{\circ}\text{C}$),
- evitar presença de plantas intradomiciliares.

1.7.4 Recuperação da função de barreira epidérmica

Outra importante medida para a redução da carga alérgica envolve a recuperação da função de barreira epidérmica. Como o citado, anteriormente, a perda de água transepidérmica leva à xerose, flogose e prurido, favorecendo a penetração percutânea de alérgenos ambientais. A utilização de xampus hidratantes, emolientes e/ou umectantes representa peça fundamental na recuperação da barreira epidérmica. Outras medidas que devem ser evitadas incluem: utilização de água quente nos banhos, bem como de secadores com jato de ar quente; banhos muito demorados; alta temperatura ambiente; uso de máquina de tosa, rente à pele; uso de substâncias irritantes, como tinturas, perfumes e sabões (FARIAS, 2007; DAIGLE, 2008).

1.7.5 Redução do prurido

Antes de se instituir o tratamento medicamentoso da dermatite atópica, é importante cientificar-se da ausência de ectoparasitas, bem como de infecções estafilocócicas ou fúngicas. Estes fatores exacerbam o prurido e dificultam a resposta aos tratamentos com imunomoduladores. Na presença de piodermite superficial, deve-se instituir antibioticoterapia adequada e observar o quanto o prurido estava relacionado à infecção. O mesmo deve ocorrer com a infecção leveduriforme. A presença de leveduras sempre deve ser checada através de exame micológico direto e, caso necessário, a terapia sistêmica e/ou tópica com antifúngicos, deve ser instituída para reduzir a carga pruridogênica (DEBOER, 2008a,c).

1.7.6 Imunoterapia alérgeno-específica ou dessensibilização

Consiste na administração de extratos alergênicos, de maneira gradual, em indivíduos que apresentaram sensibilidade a eles, com o objetivo de reduzir ou reverter o estado de hipersensibilidade e de amenizar os sintomas associados a subseqüentes exposições ao alérgeno ofensor (PETERSEN, 2008; DEBOER, 2008a). As principais indicações incluem: impossibilidade de exclusão dos alérgenos ambientais; prurido não sazonal; ineficácia de outros tratamentos, previamente testados (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). As desvantagens incluem: custo relativamente alto, nem sempre tão eficaz quanto o esperado. O período expectante, até a melhora, pode variar de um mês a um ano ou até mais, desalentando o angustiado proprietário (DEBOER, 2008a).

A teoria mais aceita, atualmente, para o mecanismo de ação da imunoterapia é a da linhagem de linfócitos T “helper”. Como citado, anteriormente, na dermatite atópica predomina a resposta do tipo Th2. A administração de doses crescentes de alérgenos direciona a uma resposta Th1, através do aumento na produção de INF- γ e, conseqüente, redução de IL-4 e do aumento de IgG1 (GRIFFIN, 2006).

O índice de resposta é de 60 e 70% e os principais efeitos adversos incluem prurido localizado, no local da injeção e piora transitória, 12 a 24 horas após a injeção. Essas reações podem ser evitadas através da administração oral de antihistamínicos, uma a duas horas antes das injeções. A anafilaxia ocorre em menos de 1% dos cães e gatos a ela submetidos (DEBOER, 2008a).

1.7.7 Terapia medicamentosa

Inúmeras opções terapêuticas estão disponíveis com o objetivo de controlar a doença primária. O clínico e o proprietário devem, respectivamente, decidir e concordar qual seria a melhor opção para o animal, uma vez que nenhum tratamento é, de *per si*, plenamente efetivo. Três fatores devem ser considerados na escolha da melhor opção terapêutica: efetividade do tratamento, risco em potencial de desencadeamento de efeitos colaterais e custo da prescrição. Em casos mais brandos a decisão pode ser mais facilmente tomada porém, conforme aumenta

a gravidade da doença, fármacos mais potentes podem ser necessários, aumentando o risco de surgimento de efeitos adversos bem como os custos da terapia (HILL, 2007).

1.7.7.1 Antihistamínicos

Podem ser utilizados, de maneira isolada ou em combinação, com ácidos graxos ou glicocorticóides. Esse grupo de fármacos atua por competição ou antagonismo, ocupando os receptores da histamina. São classificados em H₁ e H₂. Os anti-H₁ são os mais utilizados em pacientes humanos (CRIADO; CRIADO; AZULAY, 2008). Somente 15 a 30% dos cães atópicos são beneficiados com o uso apenas de antihistamínicos (PETERSEN, 2008). Já, DeBoer (2008a) relatou efetividade em 5 a 20% dos animais. Embora, geralmente, não totalmente efetivos, seu uso é recomendado devido aos seguintes fatos: segurança do tratamento; possível utilização de menores quantidades de outros fármacos em concomitância; efeitos colaterais, menos deletérios, como sedação, pressuposta sensação de xerose bucal (xerostomia *símile*), aumento da ingestão de água; excitação e discreta ataxia. A utilização dos antihistamínicos é indicada para casos mais brandos da doença ou em combinação com outros fármacos (HILL, 2007). Não existe um consenso sobre qual deles é o mais eficaz. Dentre aqueles mais comumente indicados se inclui: difenidramina (2,0mg/kg, *PO*, *BID* ou *TID*), hidroxizine (2,0mg/kg, *PO*, *TID*), clorfeniramina (0,2-0,5mg/kg, *PO*, *BID* ou *TID*), clemastina (0,05-0,1mg/kg, *PO*, *BID*), cetirizina (0,5-1mg/kg, *PO*, *SID*). O tempo de tratamento deve ser de sete a 14 dias para que se avalie a eficácia do tratamento e a resposta, que é bem individual (HILL, 2007; PETERSEN, 2008).

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e doxepina) e os inibidores da recaptação da serotonina (clomipramina), também, podem apresentar efeito antihistamínico (PETERSEN, 2008).

1.7.7.2 Ácidos graxos essenciais (omega 3 e omega 6)

Auxiliam no bloqueio das reações alérgicas, bem como na melhora da condição da pele e pelame. Apresentam baixa eficácia na redução do prurido, em cães, porém são eficazes na melhora das condições do pelame (HILL, 2007).

Aproximadamente, 20% dos cães com prurido, decorrente de dermatopatias alérgicas, podem ser, adequadamente, controlados com a suplementação dos ácidos graxos essenciais, sem a necessidade de qualquer outro tipo de tratamento. Por outro lado, esses compostos possuem um efeito aditivo ou sinérgico, na diminuição dos sintomas da DAC, quando do sucesso da interposição com anti-histamínicos ou glicocorticóides (SAEVIK et al., 2004). Geralmente, o prurido já é controlado no início do quadro. O animal deve receber a dose mínima de 30mg/kg/dia de ácidos graxos (DEBOER, 2008a). A grande discussão entre os entusiastas desta modalidade de terapia é a proporção recomendada entre ômega 6/ômega 3. A proporção de 5:1 pode ser benéfica em alguns cães atópicos (SCOTT et al., 2001).

1.7.7.3 Glicocorticóides

Possuem ação antiinflamatória e imunomoduladora. Ligam-se a receptores intracelulares, ampliando ou reduzindo a transcrição de determinadas proteínas, resultando em apoptose de células hiperativas do sistema imune, como os linfócitos, nas dermatoses inflamatórias e imunomediadas. Além disso, reduzem a ativação de células do sistema imune e a produção de citocinas inflamatórias, como a IL-2, que impede o desenvolvimento de novos clones de linfócitos T. Além dos efeitos funcionais, ocorre modulação da migração de células inflamatórias, após o uso de glicocorticóides, resultando em neutrofilia e linfopenia (LIMA, 2007).

Os glicocorticóides orais são amplamente utilizados em medicina veterinária, em todas as latitudes, visando o tratamento da DAC, devido à eficácia e baixo custo. No início do quadro, a resposta à terapia esteroideal geralmente é excepcional, porém com o passar do tempo pode ocorrer a insólita taquifilaxia. Os principais efeitos adversos incluem: poliúria e polidipsia; polifagia; ganho de peso; letargia; alopecia; indução de: pancreatite, ulceração

gastrintestinal, infecções oportunistas, episódios eméticos, diarreia, agressividade e, finalmente, hiperadrenocorticismo. Esses efeitos são reversíveis após a interrupção do tratamento, na dependência do esteróide empregado. Se terapia a longo prazo for utilizada, a dose deve ser reduzida para a menor possível, de modo a manter o animal em situação de conforto, ou seja, com o prurido controlado e com menor chance de desenvolver efeitos colaterais, principalmente, se esse tratamento for utilizado a longo prazo. As prednisona/solona e metilprednisolona são as mais indicadas dentre esse grupo. A metilprednisolona pode acarretar menos poliúria e polidipsia, devido à menor atividade mineralocorticoide. Na ocorrência de taquifilaxia, outros tipos de corticoide podem ser alternativamente empregados, como as dexametasona ou triancinolona. A utilização de esteróides injetáveis, de ação prolongada, como o acetato de metilprednisolona não é indicada, pois na presença de efeitos adversos indesejáveis, a despeito de sua interrupção, estes não podem ser minimizados a curto prazo (PETERSEN, 2008).

Devido ao potencial risco de ocorrência de efeitos colaterais, quando utilizados por longos períodos, os glicocorticóides são recomendados, nas seguintes situações (HILL, 2007):

- tratamentos curtos na presença de prurido intenso ou nos períodos de crise;
- nas fases iniciais da imunoterapia, se o prurido for intenso;
- na ausência de resposta a outros tratamentos;
- em cães com alergia a pólenes que apresentam sintomas sazonais;
- quando limitações financeiras não permitem outros tipos de tratamento;

O uso prolongado de corticosteróides exige a realização de urocultura a cada seis meses, além de determinação de função renal e hepática, pelo menos, anualmente. A elevação sérica de isoenzima da fosfatase alcalina é esperada e não implica em hepatotoxicidade, já a elevação de ALT ou AST sugere o desenvolvimento de hepatopatia esteroideal (DEBOER, 2008a).

Esse fármaco torna-se menos efetivo na presença de dermatite por *Malassezia*, quando de piodermites superficiais e outras co-morbidades, como infestação por ectoparasitas. Portanto, o animal sempre deve ser reavaliado amiúde (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

Os glicocorticóides continuam a ser excessivamente empregados em todas as doenças dermatológicas que cursam com prurido corpóreo, principalmente no caso específico da dermatite atópica. Embora extremamente eficazes no tratamento de cães atópicos, eles devem ser utilizados com muita cautela.

Como alternativa ao tratamento da DAC e já muito utilizados pelos dermatólogos norte-americanos, os inibidores da calcineurina apresentam como principal representante da classe a ciclosporina. Esta tornou-se uma boa opção terapêutica, principalmente naqueles animais que não podem ser medicados com glicocorticóides, seja por seus efeitos colaterais ou por apresentarem doenças que contra-indiquem o seu uso.

1.8 A ciclosporina no tratamento da DAC

A ciclosporina A (CsA) é um metabólito, polipeptídio cíclico, lipossolúvel, derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams* e de há muito utilizada em pacientes humanos para evitar rejeição de órgãos pós transplante. O fármaco, também, é utilizado em medicina humana para o tratamento de doenças imunomediadas, como artrite reumatóide, psoríase e dermatite atópica (STEFFAN et al., 2004). Em medicina veterinária apresenta indicação para o controle das doenças imunomediadas e auto-imunes, como fistula perianal, Complexo pênfigo, penfigóide, adenite sebácea, dermatite atópica, paniculite nodular estéril, alopecia areata, Síndrome de Sézary, dentre outras (ROBSON; BURTON, 2003; NOLI, 2008).

1.8.1 Modo de ação

A atividade terapêutica da CsA está relacionada à inibição do processo inflamatório observado nas reações alérgicas (STEFFAN et al., 2004). Ela age em diferentes tipos celulares, mas o alvo principal é o linfócito T. A imunossupressão, reversível, é causada pelo bloqueio da transcrição de genes que codificam diversas citocinas, principalmente a IL-2. Isso ocorre porque a CsA liga-se a uma proteína intracelular – a ciclofilina-1 – e, assim, inibe a calcineurina, enzima que codifica a IL-2. A ausência desta interleucina impede a ativação e a proliferação de linfócitos T, frente a outras citocinas, como IL-4 e INF- γ . Outras atividades da CsA incluem (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004; BRUNER, 2006):

- diminuição da sobrevivência e degranulação de mastócitos;
- inibição da liberação de IL-4, IL-5, TNF, IL-3 e IL-8;

- inibição da sobrevivência de eosinófilos, assim como o recrutamento dessas células para o local da inflamação;
- redução do número de células de Langerhans, assim como sua função de apresentação de antígenos;
- redução da secreção de citocinas pelos queratinócitos;
- diminuição da infiltração celular dos mastócitos e da IgE nos locais da inflamação cutânea, através da prevenção das reações de fase tardia mediadas pelo TNF. Tal fato foi comprovado pela demonstração de que a CsA reduz a intensidade da resposta asmática, de fase tardia, alérgeno-induzida.

Outra atividade importante desta substância inclui a indução da síntese de fator de crescimento tumoral (TGF- β), que estimula as células a aumentar a deposição de matriz extracelular e diminui a produção de proteases, induzindo assim um estado fibrogênico. A secreção de TGF- β pode ser responsável pela hiperplasia gengival e lesões verrucosiformes, ocasionalmente, relatadas como efeitos adversos da terapia imunomodulatória em cães (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004).

1.8.2 Farmacocinética

A farmacocinética da CsA é muito semelhante em caninos e humanos. A biodisponibilidade, em cães, varia entre 20 e 27% após a administração de uma formulação a base de óleo vegetal. Este percentil, relativamente baixo, é explicado por fatores como alto peso molecular do fármaco, baixa solubilidade em água e metabolismo pela ação do citocromo P450. Em humanos, os valores de biodisponibilidade são semelhantes, em torno de 25 a 35% (STEFFAN et al., 2004). Em medicina humana, a CsA era disponível sob a forma de óleo vegetal e, posteriormente, para melhorar a biodisponibilidade, o fármaco foi desenvolvido em microemulsão (ME). Em cães, a fórmula em ME oferece uma biodisponibilidade de cerca de 35% (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004).

Devido às suas propriedades lipofílicas, a CsA é amplamente distribuída pelos tecidos, com exceção de sua baixa passagem pela barreira hematoencefálica (BRUNER, 2006). A metabolização ocorre, principalmente, no fígado e intestino, pelo citocromo P450, especificamente CYP3A4. As reações envolvidas na biodegradação da molécula incluem a hidroxilação e desaminação. A eliminação ocorre, principalmente, através da bile, com

mínima excreção renal em todas as espécies. A fração inalterada deste fármaco, eliminado pelos rins, nos cães, é de tão somente 1 a 6% (STEFFAN et al., 2004).

Em pacientes humanos transplantados, uma alta variabilidade individual de perfis sanguíneos da CsA são relatados. Isso ocorre porque a formulação deve ser emulsificada no intestino para sua absorção e ali sofre influência de alguns fatores, como: secreção biliar, formação do bolo alimentar e motilidade intestinal. Como consequência da alta variabilidade individual das concentrações da CsA, em pacientes humanos, a monitorização das concentrações sanguíneas deste fármaco é recomendada, uma vez que o ajuste da dose é necessário para minimizar possíveis danos renais relacionados ao medicamento e para evitar rejeição do órgão transplantado (STEFFAN et al., 2004). No entanto, na prática veterinária, este preocupante efeito adverso não é contumaz.

A monitorização da CsA é útil quando o efeito terapêutico não pode ser clinicamente observado ou quando a margem de segurança é assaz estreita e as variações sanguíneas individuais são grandes. Nas dermatopatias imunomediadas de cães, a necessidade de monitorar a concentração sanguínea deste fármaco não é necessária, uma vez que a resposta à terapia pode ser observada através da visualização da melhora das lesões cutâneas (extensão e intensidade) assim como na redução do prurido corpóreo. Além disso, a margem de segurança da CsA em cães é bastante ampla, ou seja, não prejudica a função renal, fato que ocorre frequentemente em humanos mesmo em dose baixa (STEFFAN et al., 2004).

1.8.3 Interações medicamentosas

Interações medicamentosas entre a CsA e outros fármacos podem ocorrer devido ao metabolismo pelo citocromo P450 - CYP3A4 (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004).

Os medicamentos (a exemplo do emprego concomitante de: cetoconazol; fluconazol; itraconazol; amiodarona; andrógenos; bloqueadores dos canais de cálcio: verapamil, diltiazem; antibióticos macrolídeos: eritromicina; de metoclopramida) que inibem a P450 diminuem, portanto, o metabolismo hepático, aumentam os níveis séricos da CsA, causando maior chance de toxicidade quando altas concentrações sanguíneas são alcançadas. Nesses casos, a dose da CsA deve ser reduzida. Já, os medicamentos sulfa com trimetoprim, terbinafina, omeprazol e fenobarbital, induzem a P450, aumentam o metabolismo hepático da

CsA e, portanto, reduzem os níveis séricos desta substância (PLUMB, 2002; GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004).

1.8.4 CsA na prática clínica

Em medicina humana, estudos que utilizaram grupos-controle permitiram observar diferença significativa na melhora dos indivíduos, privilegiando aqueles que se utilizaram do fármaco quando comparados aos pacientes submetidos a placebo. Além da melhora clínica, foi notável a melhora na qualidade de vida dos pacientes atópicos, que eram acometidos, anteriormente, por prurido intenso, infecções cutâneas de repetição, distúrbios do sono etc (YAMADA et al., 2001).

Os efeitos da CsA começam a ser observados já ao redor da segunda semana de tratamento e a resposta máxima é obtida entre a sexta e oitava semanas. Devido às propriedades imunossupressoras, a medicação deve ser evitada nos pacientes que se incluem em algumas das situações, tais como: história prévia ou concomitante de neoplasias; imunodeficiências, primárias ou secundárias; na vigência de processos infecciosos; na presença de alguma insuficiência orgânica crônica; quando do uso de drogas ilícitas ou álcool; hipertensão arterial não controlada; durante gravidez e lactação (YAMADA et al., 2001).

Nos pacientes humanos, a CsA pode causar hipertensão arterial, nefro ou hepatotoxicidade (YAMADA et al., 2001). A margem de segurança deste fármaco é diferente entre os caninos e os humanos. Nestes últimos, os mecanismos envolvidos na indução da nefropatia e no aumento da pressão sanguínea são complexos. A CsA é responsável por vasoconstrição arteriolar renal, causando redução no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular. A vasoconstrição, da artéria aferente, resulta na liberação de endotelina e tromboxano e na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A hipertensão parece ser induzida por outros mecanismos, tais como: aumento da atividade do sistema nervoso simpático; inibição de óxido nítrico; aumento do cálcio intracelular. O tratamento prolongado de humanos, portadores de DA, está associado a dano renal crônico devido às lesões reversíveis no parênquima. A longo prazo, lesões tubulares proximais podem se desenvolver (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004). Portanto, nesses pacientes, a investigação laboratorial deve incluir: determinação da atividade de enzimas hepáticas, uréia e creatinina

séricas, potássio, ácido úrico, exame de urina para detecção de proteinúria, além da mensuração da pressão arterial (YAMADA et al., 2001).

Em medicina veterinária, diversos estudos préteritos avaliaram a eficácia e a indução de efeitos adversos desta medicação no tratamento da DAC (FONTAINE; OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2002a,b; BURTON et al., 2004; RADOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN; PARKS; SEEWALD, 2005; LUCAS et al., 2007). Em doses diárias de 20 a 30 miligramas/quilograma, os cães podem, embora raramente, apresentar: hiperplasia gengival e papilomatose, quadros eméticos, episódios de dejeções pastosas ou diarreicas, anorexia, bacteriúria, piodermites, hirsutismo, tremores involuntários, nefropatia e supressão da medula óssea. Entretanto, na dose comumente utilizada para a maioria das doenças dermatológicas (5 mg/kg/dia ou até menos), as principais reações adversas, relatadas em diversos estudos clínicos, incluem os sintomas: gastrintestinais (diarréia/fezes pastosas, vômitos, náusea, anorexia), ocasionalmente, de monta, principalmente nas raças caninas de pequeno porte. Reiniciar a terapia em menor dose ou juntamente com o repasto alimentar pode minimizar estes efeitos (ROBSON; BURTON, 2003).

Estudos toxicológicos, conduzidos em cães, não demonstraram manifestações de nefrotoxicidade, clínica ou histologicamente, quando a CsA foi utilizada na dose de até 45 mg/kg durante 52 semanas. Além disso, os cães parecem ser menos sensíveis a danos renais quando comparados a outras espécies, como ratos e humanos. Suspeita-se que o sistema renina-angiotensina-aldosterona de cães seja menos responsivo ao efeito da CsA do que aquele de murinos e humanos. A hepatotoxicidade, também, não foi relatada por diversos estudos utilizando o fármaco na espécie canina (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004).

Em um estudo, realizado por Olivry et al. (2002b), com 91 cães portadores de DA, avaliou-se a eficácia da ciclosporina durante seis semanas de tratamento, comparando duas doses orais: 5 mg/kg, *PO, SID* e 2,5 mg/kg, *PO, SID* e outro grupo tratado com placebo. Os resultados evidenciaram eficácia da CsA na maior dose, com relação à redução do número das lesões corpóreas e do prurido. Por outro lado, a mesma droga na menor dose não demonstrou ser mais eficaz que o placebo no controle das lesões e do prurido. Na dose superior, a eficácia foi considerada boa a excelente tanto pelos proprietários como pelos pesquisadores em 61% dos cães.

Estudos clínicos nos quais se avaliou a eficácia da CsA, na redução das lesões e do prurido corpóreo, dos cães portadores de dermatite atópica, consideraram-na como fármaco eficaz e, portanto, como uma boa opção terapêutica (FONTAINE; OLIVRY, 2001; OLIVRY

et al., 2002a,b; BURTON et al., 2004; RADOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN; PARKS; SEEWALD, 2005; LUCAS et al., 2007).

REFERÊNCIAS

BOGUNIEWICZ, M.; LEUNG, D. Y. M. Atopic dermatitis. In: MIDDLETON, E.; REED, C. E.; ELLIS, E. F.; ADKINSON, N. F.; YUNGINGER, J. W.; BUSSE, W. W. **Allergy principles and practice**, 5th ed., St. Louis: Mosby Year Book, 1998, p.1123-1134.

BRUNER, S. R. Updates in therapeutics for veterinary dermatology. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 36, n. 1, p. 39-58, 2006.

BURTON, G.; BURROWS, A.; WALKER, R.; ROBSON, D.; BASSETT, R.; BRYDEN, S.; HILL, A. Efficacy of cyclosporin in the treatment of atopic dermatitis in dogs – combined results from two veterinary dermatology referral centres. **Australian Veterinary Journal**, v. 82, n. 11, p. 681-685, 2004.

CHAMBERLAIN, K.W. Atopic (allergic) dermatitis. **Veterinary Clinics of North America**, v. 4, p. 29-39, 1974.

CORK, M. J.; ROBINSON, D. A.; VASILOPOULOS, Y.; FERGUSON, A.; MOUSTAFA, M.; MACGOWAN, A.; DUFF, G. W.; WARD, S. J.; TAZI-AHNINI, R. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 1, p. 3-21, 2006.

CRIADO, P. R.; CRIADO, R. F. J.; AZULAY, D. R. Pruridos, prurigos, urticária e afins. In: AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; AZULAY-ABULAFIA, L. **Dermatologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008, p. 230-257.

DAIGLE, J. C. Management of the atopic patient. In: THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2008, Gainesville, USA.; NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2008, Orlando, Florida. **Proceedings...**Orlando, Florida, USA, 2008. v.22, p. 363-365.

DEBOER, D. J. Atopic dermatitis – developing a management plan. **North American Veterinary conference**, p. 375-378, 2008a.

DEBOER, D. J. Atopic dermatitis – IgE tests versus allergy tests. **North American Veterinary conference**, p. 372-374, 2008b.

DEBOER, D. J. Atopic dermatitis – Pathogenesis, Clinical Signs, and Diagnosis. **North American Veterinary conference**, p. 370-371, 2008c.

DEBOER, D. J. Canine atopic dermatitis: new targets, new therapies. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8, p. 2056S-2061S, 2004. Supplement.

DEBOER, D. J.; HILLIER, A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 271-276, 2001.

DETHIOUX, F. **A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico**. Focus – edição especial – Royal Canin, 2006. 55 p.

FARIAS, M. R. Dermatite atópica canina: da fisiopatologia ao tratamento. **Clínica Veterinária**, ano 12, n. 69, p. 48-62, 2007.

FAVROT, C.; STEFFAN, J.; SEEWALD, W.; PICCO, F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 23-30, 2010.

FAZAKERLEY, J.; NUTTALL, T.; SALES, D.; SCHMIDT, V.; CARTER, S. D.; HART, C. A.; MCEWAN, N. A. Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 3, p. 179-184, 2009.

FONTAINE, J.; OLIVRY, T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. **Veterinary Record**, v. 148, n. 21, p. 662-663, 2001.

GRIFFIN, G. E. Allergen-specific immunotherapy for canine atopic dermatitis: making it work. **Veterinary Medicine**, v. 101, n. 9, p. 590-605, 2006.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. Perivascular diseases of the dermis. In: GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. **Skin diseases of the dog and cat**. 2. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005, p. 200-237.

GUAGUERE, E.; STEFFAN, J.; OLIVRY, T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. 2, p. 61-74, 2004.

HALLIWELL, R. Revised nomenclature for veterinary allergy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 114, n. 3-4, p. 207-208, 2006.

HALLIWELL, R. E. W.; SCHWARTZMAN, R. M. Atopic disease in the dog. **Veterinary Record**, v. 89, p. 209-214, 1971.

HILL, P. Treatment of canine atopic dermatitis: balancing the three factors. **In Practice**, v. 29, p. 566-573, 2007.

HILLIER, A.; GRIFFIN, C. E. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 147-151, 2001.

INMAN, A. O.; OLIVRY, T.; DUNSTON, S. M.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A.; GATTO, H. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. **Veterinary Pathology**, v. 38, n. 6, p. 720-723, 2001.

JACKSON, A. P.; FOSTER, A. P.; HART, B. J.; HELPS, C. R.; SHAW, S. E. Prevalence of house dust mites and dermatophagoides group 1 antigens collected from bedding, skin and hair coat of dogs in south-west England. **Veterinary Dermatology**, v. 16, n. 1, p. 32-38, 2005.

JAEGER, K.; LINEK, M.; POWER, H. T.; BETTENAY, S. V.; ZABEL, S.; ROSYCHUK, R. A. W.; MUELLER, R. S. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 119-123, 2010.

LEISTRA, M. H. G.; MARKWELL, P. J.; WILLEMSE, T. Evaluation of selected-protein-source diets for management of dogs with adverse reactions to foods. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 219, n. 10, p. 1411-1414, 2001.

LIMA, H. C. Fatos e mitos sobre Imunomoduladores. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 82, n. 3, p. 207-221, 2007.

LIPOZENCIC, J.; LJUBOJEVIC, S. In RAMOS-E-SILVA, M.; CASTRO, M. C. R. **Fundamentos de dermatologia**. 1. ed. Rio de Janeiro:Athenen, 2009. p. 391.

LUCAS, R.; BEVIANI, D.; PELEGRINI, C.; CANTAGALLO, K.; MINGOSSO, R. J. Avaliação da efetividade do uso da ciclosporina na terapia de cães atópicos. **Clínica Veterinária**, ano 12, n. 69, p. 68-72, 2007.

LUND, E. M.; ARMSTRONG, P. J.; KIRK, C. A.; KOLAR, L. M.; KLAUSNER, J. S. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, p. 1336-1341, 1999.

MARSELLA, R. Approach to the allergic dog. In: CONTINUING EDUCATION PROGRAMME, WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. 2008, p. 66-71.

MARSELLA, R.; NICKLIN, C.; LOPEZ, J. Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 306-312, 2006.

MORAR, N.; WILLIS-OWEN, S. A. G.; MOFFATT, M. F.; COOKSON, W. O. C. M. The genetics of atopic dermatitis. **Journal Allergy Clinical Immunology**, v. 118, p. 24-34, 2006.

MULLER, G. H.; KIRK, R. W. **Small animal dermatology**. Philadelphia: WB Saunders, 1969, p. 163-169.

NASCENTE, P. S.; XAVIER, M. O.; DA ROSA, C. S.; SOUZA, L. L.; MEIRELES, M. C. A.; MELLO, J. R. B. Hipersensibilidade alimentar em cães e gatos. **Clínica Veterinária**, ano 11, n. 64, p. 60-66, 2006.

NOLI, C. Extra-label use of cyclosporine. In: CONTINUING EDUCATION PROGRAMME, WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. 2008, p. 251-256.

NUTTALL, T. J.; KNIGHT, P. A.; MCALEESE, S. M.; LAMB, J. R.; HILL, P. B. T-helper1, T-helper-2 and immunosuppressive cytokines in canine atopic dermatitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 87, n. 3-4, p. 379-384, 2002.

OKUDAIRA, H. Why atopic diseases prevail in developed countries. **Allergy Clin. Immunol. Int.**, v. 10, p. 110-114, 1998.

OLIVRY, T. Current issues of controversy in canine allergy. In: CONTINUING EDUCATION PROGRAMME, WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. 2008, p. 154-159.

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. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 233-248, 2010.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; GRIFFIN, C. E.; HALLIWELL, R. E. W.; HILL, P. B.; HILLIER, A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 143-146, 2001.

OLIVRY, T.; RIVIERRE, C.; JACKSON, H. A.; MURPHY, K. M.; DAVIDSON, G.; SOUSA, C. A. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 77-87, 2002a.

OLIVRY, T.; STEFFAN, J.; FISCH, R. D.; PRÉLAUD, P.; GUAGUÈRE, E.; FONTAINE, J.; CARLOTTI, D. N. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 3, p. 370-377, 2002b.

PETERSEN, A. Treatment of canine atopic dermatitis. In: CONTINUING EDUCATION PROGRAMME, WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. 2008, p. 72-76.

PIEKUTOWSKA, A.; PIN, D.; RÈME, C. A.; GATTO, H.; HAFTEK, M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the *stratum corneum* barrier of atopic dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v. 138, n. 4, p. 197-203, 2008.

PLUMB, D. C. **Veterinary drug handbook**, 4th ed. Minnesota:PharmaVet Publishing, 2002, p. 369-372.

PRELAUD, P.; GUAGUÈRE, E.; ALHAIDARI, Z. et al. Re-evaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. **Revue de Médecine Vétérinaire**, v. 149, p. 1057-1064, 1998.

RADOWICZ, S. N.; POWER, H. T. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 81-86, 2005.

REES, C. A. Canine and feline atopic dermatitis: a review of the diagnostic options. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 16, n. 4, p. 230-232, 2001.

ROBSON, D. C.; BURTON, G. G. Review – Cyclosporin: applications in small animal dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2003.

ROOSJE, P. Canine atopic dermatitis: new concepts. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 15, n. 2, p. 189-195, 2005.

ROSSER, E. J. Advances in the diagnosis and treatment of atopy. **Veterinary Clinics of North America: Small animal Practice**, v. 29, n. 6, p. 1437-1447, 1999.

SAEVIK, B. K.; BERGVALL, K.; HOLM, B. R.; SAIJONMAA-KOULUMIES, L. E.; HEDHAMMAR, A.; LARSEN, S.; KRISTENSEN, F. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. 3, p. 137-145, 2004.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Small animal dermatology**, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, p. 574-601.

SEHRA, S.; TUANA, F. M. B.; HOLBREICH, M.; MOUSDICAS, N.; KAPLAN, M. H.; TRAVERS, J. B. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 1, p. 57-73, 2008.

SHIMADA, K.; YOON, J. S.; YOSHIHARA, T.; IWASAKI, T.; NISHIFUJI, K. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5-6, p. 541-546, 2009.

SOUSA, C. A.; MARSELLA, R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: genetic factors. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 153-157, 2001.

STEFFAN, J.; PARKS, C.; SEEWALD, W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 11, p. 1855-1863, 2005.

STEFFAN, J.; STREHLAU, G.; MAURER, M.; ROHLFS, A. Cyclosporin A pharmacokinetics and efficacy in the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 4, p. 231-238, 2004.

TIZARD, I. R. **Veterinary immunology**. An introduction. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, p. 26-35.

WILLEMSE, T. A. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. **Journal of Small Animal Practice**, v. 27, n. 11, p. 771-778, 1986.

WITTICH, F. W. Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal – seasonal hay fever (fall type) in a dog. **Journal of Allergy**, v. 12, p. 247-251, 1941.

YAMADA, C. K.; SACRAMENTO, D. A.; SIMIS, D. R. C.; BOHNENSTENGEL, E. Ciclosporina e dermatite atópica: revisão bibliográfica 1993-1998. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 76, n. 5, p. 617-624, 2001.

ZUR, G.; IHRKE, P. J.; WHITE, S. D.; KASS, P. H. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 89-102, 2002.

CAPÍTULO II

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E DA OCORRÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS DE CÃES ATÓPICOS TRATADOS COM CICLOSPORINA

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma dermatose frequente em cães, definida como dermatopatia inflamatória e pruriginosa, crônica e recorrente, determinada geneticamente, com manifestações clínicas características, geralmente associada a produção de anticorpos, da classe IgE, específicos contra alérgenos ambientais (OLIVRY et al., 2001).

Atualmente é proposta mais uma entidade, qual seja, a “dermatite atópica *simile*” (DAS) que deve ser diferenciada da DA. A DAS apresenta as mesmas manifestações clínicas da DA, porém a presença de anticorpos IgE, específicos contra alérgenos ambientais ou de outros tipos, não pode ser perfeitamente documentada (HALLIWELL, 2006; OLIVRY, 2008; OLIVRY et al., 2010).

A dermatite atópica afeta entre três a 15% da população canina (SCOTT et al., 2001; SOUSA; MARSELLA, 2001; JAEGER et al., 2010), embora a real ocorrência desta enfermidade não seja de todo conhecida, pois depende de diversos fatores, tais como: região geográfica considerada, método de avaliação, tipo de prática veterinária (clínicas veterinárias privadas, hospitais veterinário-escola, clínicas especializadas no atendimento dermatológico), seleção da população estudada, critério utilizado para estabelecer o diagnóstico da DA e sua diferenciação com outras dermatopatias. Além disso, as manifestações clínicas podem ser assaz variadas e, muitas vezes, nos casos mais brandos, bem controlados com terapia sintomática sem que o diagnóstico da enfermidade seja plenamente estabelecido (HILLIER; GRIFFIN, 2001).

A etiopatogenia desta enfermidade é bastante complexa e, mesmo em humanos, está longe de ser completamente compreendida.

Devido ao caráter crônico e recidivante desta enfermidade e por reduzir, em muito, a qualidade de vida de seus portadores, existe a necessidade constante de investigação com outras modalidades terapêuticas, com o objetivo de substituir o uso crônico de corticosteróides, principalmente devido aos seus efeitos colaterais devastadores.

A ciclosporina (CsA) é um metabólito, polipeptídio cíclico, lipossolúvel, derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams*. O fármaco liga-se a uma proteína intracelular – a ciclofilina-1 – e, assim, inibe a calcineurina, enzima que codifica a IL-2. A ausência desta interleucina impede a ativação e a proliferação de linfócitos T, frente a outras citocinas, como IL-4 e INF- γ . Outras atividades referidas da CsA incluem: diminuição da sobrevivência e degranulação de mastócitos; inibição da liberação de IL-4, IL-5, TNF, IL-3 e IL-8; inibição da sobrevivência de eosinófilos, assim como o recrutamento dessas células para o local da inflamação; redução do número de células de Langerhans, bem como de sua função de apresentação de antígenos; redução da secreção de citocinas pelos queratinócitos; diminuição da infiltração celular dos mastócitos e da IgE nos locais da inflamação cutânea, através da prevenção das reações de fase tardia mediadas pelo TNF (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004; BRUNER, 2006).

Em medicina veterinária apresenta indicação para o controle das doenças imunomediadas e auto-imunes, a exemplo das fistulas perianais, Complexo pênfigo, penfigóide bolhoso, adenite sebácea, dermatite atópica, paniculite nodular estéril, alopecia areata, Síndrome de Sézary, dentre outras (ROBSON; BURTON, 2003; NOLI, 2008). Na dose preconizada para o tratamento da DA canina (5 mg/kg, *SID*), os principais efeitos adversos estão relacionados a distúrbios gastrintestinais, tais como: diarreia, fezes pastosas, vômitos, náusea, e anorexia (OLIVRY et al., 2010). Outros efeitos colaterais são citados, tais como hiperplasia gengival, papilomatose, hirsutismo, nefropatia, tremores involuntários e supressão da medula óssea. Estes podem, embora raramente, ser observados quando do emprego de doses maiores, por períodos prolongados (ROBSON; BURTON, 2003). Estudos que utilizaram ciclosporina, no controle e tratamento da dermatite atópica canina, reportaram uma taxa de 71 a 75% de satisfação do proprietário. Em um desses estudos, 55% dos cães necessitaram de terapia de manutenção, porém não necessariamente em doses diárias, enquanto 45% dos cães sofreram interrupção da terapia por resposta limitada ou devido ao seu custo (22%) ou, ainda, após alcançar a remissão dos sintomas. O tempo médio de recidiva do quadro, após a interrupção da medicação, foi de 12 meses (RADOWICZ; POWER, 2005). A eficácia e segurança da CsA, no controle da DAC, foi documentada por diversos autores estrangeiros e brasileiros (FONTAINE; OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2002a,b; BURTON et al., 2004; RADOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN; PARKS; SEEWALD, 2005; LUCAS et al., 2007).

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar a eficácia da CsA no tratamento da DAC, através da avaliação de Escore de lesões corpóreas e de duas escalas de prurido; e de

detectar a ocorrência de eventuais efeitos adversos decorrentes da terapia imunomodulatória (5mg/kg, *SID* por 60 dias), utilizando a casuística do Serviço de Dermatologia (SD) do Departamento de Clínica Médica (VCM) e do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP).

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Amostragem

A amostragem foi constituída por 21 espécimes caninos, sem quaisquer restrições relativas à definição racial, sexo e idade, com diagnóstico estabelecido de dermatite atópica, no Serviço de Dermatologia (SD) do Departamento de Clínica Médica (VCM) e do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP).

2.2 Critérios de inclusão e exclusão no estudo

Cães com diagnóstico pré-estabelecido de dermatite atópica, manifestando prurido (sazonal ou perene) corpóreo moderado (“nota” 5 a 6) ou intenso (“nota” 7 a 10), considerando a escala numérica verbal, e com prurido de níveis três e quatro, considerando a escala qualitativa de prurido corpóreo, proposta por Hill (2002) e modificada (Anexo A). Não foram incluídos ou, durante o protocolo, foram excluídos aqueles animais:

- portadores de epilepsia, nefropatia ou hepatopatia,
- de proprietários ou prepostos não inteirados do quadro clínico, do temperamento, da conduta e/ou do manejo higiênico-sanitário do paciente,
- que apresentassem prévias alterações pressóricas, do quadro hemático e da bioquímica sérica,
- que não foram submetidos adequadamente ao protocolo experimental ou ao seguimento clínico,
- que apresentassem sorologia positiva para leishmaniose.

2.3 Metodologia

Para inclusão no protocolo experimental, o diagnóstico de dermatite atópica foi estabelecido através do quadro sintômatológico-lesional apresentado e pela exclusão, por exames complementares, de outras dermatopatias primárias pruriginosas miméticas (escabiose, dermatites trofoalérgica ou por picada de sifonápteros).

Todos os cães foram submetidos à pormenorizada anamnese visando obter informações sobre antecedentes familiares, manejo, tempo de evolução das lesões, realização prévia de exames complementares, emprego de terapia(s) prévia(s) e dos resultados dela obtidos. Após a realização da anamnese, o animal foi submetido a detalhado exame físico, com ênfase no exame dermatológico, e aos exames complementares que se fizeram necessários.

Após a consecução do diagnóstico (Dia zero), os proprietários foram cientificados sobre os objetivos do estudo e solicitou-se concordância firmada para a inclusão no protocolo. Detalhou-se, previamente, aos proprietários, os aspectos conceituais básicos sobre a dermatite atópica e a alternativa de tratamento com ciclosporina, bem como acerca de eventuais efeitos colaterais, tempo provável de tratamento e da importância do comparecimento nos retornos aprazados.

O protocolo preconizado foi o do emprego de ciclosporina¹ (figura 1), na dose de 5 miligramas/quilograma de peso, “per os”, a cada 24 horas durante 60 dias. Os retornos foram aprazados, a contar da primeira consulta (Dia zero), e após 15, 30 e 60 dias. A ciclosporina foi fornecida graciosamente aos proprietários de forma fracionada, em quantidade suficiente para a realização do tratamento até o retorno aprazado. O fármaco foi acondicionado em frascos de vidro âmbar.

¹ Sandimmun Neoral® - Novartis solução oral 100 mg/mL.

Figura 1. Apresentação da ciclosporina em solução oral, utilizada no projeto. São Paulo (2010).

Recomendou-se banhos a cada 5 dias, utilizando-se de água tépida e sabonete emoliente², sucedido de enxágüe com água abundante, e à subsequente secagem sem o emprego de secador com fluxo de ar quente.

Os animais, acometidos por piodermite secundária, foram submetidos à terapia antibiótica sistêmica (amoxicilina com clavulanato de potássio, “per os”) no esquema posológico padrão do Serviço de Dermatologia (VCM-HOVET/USP). Optou-se por esse princípio ativo devido ao menor risco de ocorrência de episódios eméticos, não interferindo, portanto, com os efeitos adversos da terapia com CsA.

Na vigência do protocolo, todos os animais foram submetidos a rigoroso controle de pulgas e carrapatos, com a utilização de ectoparasiticida³ empregado no esquema terapêutico e profilático padrão do Serviço de Dermatologia.

Quando do eventual surgimento de efeitos adversos (tegumentares ou sistêmicos), ineficácia do protocolo ou por solicitação expressa do proprietário foi preconizada a suspensão do protocolo e a adoção da terapia esteroidal ortodoxa⁴.

Aqueles animais com terapia esteroidal em vigência foram submetidos à paulatina ($\leq$ 21 dias) remoção da terapia antipruriginosa, concomitantemente à introdução do protocolo.

² - Dove® - Unilever – sabonete 90g.

³ Advantage max 3® - Bayer – composição: imidacloprida 100mg; permetrina 500mg; veículo qsp 1,0ml – apresentação: bisnagas de 0,4ml; 1,0ml; 2,5ml e 4,0ml.

⁴ Meticorten® - Schering-Plough – composição: prednisona 5mg e 20mg – apresentação: embalagem com 20 comprimidos de 5mg ou embalagem com 10 comprimidos de 20mg.

Perpetuou-se, por igual período, a terapia isolada com ciclosporina ao final do esquema de experimentação.

Na primeira consulta e nos três retornos programados realizou-se:

a) a classificação e a quantificação das lesões cutâneas com auxílio de escore CADESI-03 ou “Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index” (OLIVRY et al., 2007), escala que consiste na avaliação de quatro diferentes tipos lesionais, quantificados com escala de gravidade, variando entre zero e cinco, em 62 distintas regiões corpóreas (Anexo B). O CADESI-03 foi utilizado nos Dias zero (primeira consulta), 30 e 60. Se, no sexagésimo dia (último retorno), o animal apresentasse redução, no escore do CADESI-03, maior ou igual a 50%, a frequência de administração da ciclosporina era reduzida para dias alternados.

b) a determinação da presença e/ou da intensidade do quadro pruriginoso, quando da inclusão e ao longo do seguimento clínico: a avaliação do prurido foi obtida pela inquirição dos proprietários ou prepostos, considerando a escala numérica verbal e os níveis qualitativos modificados, daqueles propostos por Hill (2002). Tal avaliação foi realizada nos Dias zero (primeira consulta), 15, 30 e 60. Os níveis qualitativos de prurido corpóreo, disposto originalmente no Anexo A e sob a forma de quadro (Hill, 2002), foram incluídos em representação gráfica circular (Anexo C), de forma que os proprietários não se atessem a escala meramente numérica de prurido, mas sim às alterações comportamentais.

c) a determinação de efeitos adversos decorrentes do uso da ciclosporina: ao longo do seguimento os animais foram submetidos à anamnese, reexaminados clínica e dermatologicamente, recorrendo a exames complementares (hemograma, funções renal e hepática e aferição pressórica arterial pelo método “doppler vascular”) realizados no Serviço de Dermatologia (SD) do VCM/HOVET-USP. Esses exames foram realizados nos dias zero, 15, 30 e 60.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.1 Estatística descritiva

A seguir estão apresentadas as descritivas das variáveis do estudo:

- para as variáveis qualitativas foram apresentadas as frequências absolutas (n) e relativas (%);
- para aquelas quantitativas foram apresentadas média e mediana, como medida resumo; e desvio-padrão, mínimo e máximo, como medidas de variabilidade.

Ao longo do estudo foram apresentadas as estatísticas descritivas das variáveis de interesse para comparação ao longo do tempo. Gráficos de linha, também, foram apresentados para ilustrar os resultados.

3.2 Comparação das variáveis quantitativas, ao longo dos tempos

Para as comparações das variáveis quantitativas, foram realizadas comparações dos resultados entre os diferentes momentos (início, 15, 30 e 60 dias). O teste estatístico utilizado para realizar as comparações foi a Análise de Variância com Medidas Repetidas. Tratam-se de medidas repetidas, pois as observações de momentos são relativas a um mesmo animal. Os resultados são apresentados na sequência de cada tabela, considerando um nível de significância de 5%, ou seja, apontando diferença quando $p\text{-valor} < 0,05$ (destacadas em azul).

Para a utilização deste teste foi verificado se variâncias eram homogêneas entre os grupos (suposição para a utilização). Havendo diferença entre os momentos, para identificar quais grupos apresentam diferenças entre si, foram realizadas comparações múltiplas (comparação dos diferentes momentos entre dois a dois grupos), através do teste de Bonferroni. Para estas comparações, também, foi considerado nível de significância de 5%.

Foram construídos e apresentados gráficos, para melhor interpretação destes resultados.

3.3 Comparação da variável qualitativa (número de efeitos adversos) ao longo dos tempos.

Para a comparação do percentual de efeitos adversos ocorridos ao longo do tempo o Teste utilizado foi o não paramétrico de Friedman, que considera comparações, no caso, relacionadas a um mesmo animal.

4 RESULTADOS

Trinta e nove animais da espécie canina, sem quaisquer restrições relativas às definição racial, sexo e idade, com diagnóstico estabelecido de dermatite atópica foram inicialmente selecionados para participar do projeto. Destes, 18 foram excluídos por se encaixarem nos critérios de exclusão previamente estabelecidos, restando 21 animais que foram incluídos e finalizaram o estudo.

As características relacionadas aos dados individuais de todos os animais incluídos no projeto, tais como: identificação e resenha dos animais, bem como os dados individuais relativos aos exames complementares executados, a evolução do peso corpóreo, efeitos adversos, escala de qualidade de vida, CADESI-03 e as duas escalas de prurido corpóreo estão evidenciados no Apêndice A.

4.1 Variáveis Qualitativas

Dentre os 21 animais avaliados, pôde-se caracterizar 18 (85,7%), destes espécimes, como animais de raça definida e três (14,3%) sem perfeita definição racial. Dentre eles, a raça Shih Tzu (quatro) foi a mais representada, seguida pelos Poodle e Dachshund (três), como se dispõe na tabela 1.

Tabela 1 - Frequência (n e %) de cães com dermatite atópica submetidos à terapia com ciclosporina, segundo definição racial. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

Definição racial	n	%
Shih Tzu	4	19,0
Dachshund	3	14,3
Poodle	3	14,3
SRD	3	14,3
Lhasa Apso	2	9,5
Cocker spaniel	1	4,8
Labrador	1	4,8
Pug	1	4,8
Schnauzer	1	4,8
Terrier brasileiro	1	4,8
Yorkshire	1	4,8
Total	21	100,0

Com relação ao sexo, 17 (81%) dos animais eram fêmeas e os 4 (19%) remanescentes eram machos.

Com relação à ocorrência de efeitos adversos, nos primeiros 15 dias de submissão ao tratamento com ciclosporina, 18 (85,7%) dos animais apresentaram-nos (Tabela 2); após 30 e 60 dias, respectivamente, a frequência reduziu-se para 13 (61,9%) e 11 (52,4%) (Tabelas 3 e 4).

Tabela 2 - Frequência de cães com dermatite atópica que apresentaram efeitos adversos após 15 dias de terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

Efeitos adversos	N	%
presente	18	85,7
ausente	3	14,3
Total	21	100,0

Tabela 3 - Frequência de cães com dermatite atópica que apresentaram efeitos adversos após 30 dias de terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

Efeitos adversos	n	%
presente	13	61,9
ausente	8	38,1
Total	21	100,0

Tabela 4 - Frequência de cães com dermatite atópica que apresentaram efeitos adversos após 60 dias de terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

Efeitos adversos	n	%
presente	11	52,4
Ausente	10	47,6
Total	21	100,0

4.2 Variáveis Quantitativas

As medidas resumo (média e mediana) e medidas de variabilidade (desvio-padrão: mínimo e máximo) das variáveis idade e peso estão dispostas na Tabela 5.

Tabela 5 - Medidas resumo e de variabilidade, de idade e peso, de cães com dermatite atópica submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (meses)	71,7	64	24,2	36	139
Peso (kg)	10,3	8,4	7,9	3,4	40,7

4.2.1 Comparação dos valores de uréia sérica

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 6 e Gráfico 1), pode-se observar que não houve diferença entre os valores de uréia ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 6 - Valores de uréia (mg/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	37,1	32,4	13,4	19,0	59,3
após 15 dias	39,0	34,8	23,4	14,0	118,3
após 30 dias	38,5	30,1	22,4	14,5	111,9
após 60 dias	37,9	38,7	15,6	12,7	67,6

p-valor= 0,964

Gráfico 1 - Valores de uréia (mg/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.2 Comparação dos valores de creatinina sérica

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 7 e Gráfico 2), pode-se observar que, também, não houve diferenças entre os valores de creatinina ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 7 - Valores de creatinina (mg/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	0,80	0,77	0,18	0,42	1,00
após 15 dias	0,83	0,81	0,19	0,45	1,20
após 30 dias	0,81	0,80	0,18	0,45	1,15
após 60 dias	0,82	0,81	0,17	0,47	1,10

p-valor = 0,283

Gráfico 2 - Valores de creatinina (mg/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.3 Comparação dos valores de proteínas totais séricas

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 8 e Gráfico 3), pode-se observar que, igualmente, não houve diferenças entre os valores de proteínas totais ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 8 - Valores de proteínas totais (g/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	6,98	6,70	0,74	5,80	8,40
após 15 dias	7,00	6,90	0,69	5,80	8,30
após 30 dias	6,90	7,00	0,74	5,30	8,40
após 60 dias	7,21	7,10	0,86	5,90	8,70

p-valor = 0,171

Gráfico 3 - Valores de proteínas totais (g/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.4 Comparação dos valores de alanina amino transferase (ALT) sérica

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 9 e Gráfico 4), pode-se observar que, mais uma vez, não houve diferenças entre os valores de ALT ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 9 - Valores de ALT (U/L), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	27,7	27,4	11,6	12,2	53,2
após 15 dias	29,6	25,9	16,9	10,7	87,3
após 30 dias	26,3	22,5	10,2	12,3	50,0
após 60 dias	26,5	23,6	12,2	7,1	53,9

p-valor= 0,837

Gráfico 4 - Valores de ALT (U/L), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.5 Comparação dos valores de albumina sérica

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 10 e Gráfico 5), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores de albumina ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 10 - Valores de albumina (g/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	3,19	3,10	0,34	2,5	4,0
após 15 dias	3,16	3,00	0,28	2,7	3,7
após 30 dias	3,06	3,10	0,30	2,3	3,6
após 60 dias	3,19	3,20	0,38	2,5	4,5

p-valor= 0,068

Gráfico 5 - Valores de albumina (g/dl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.6 Comparação dos valores de fosfatase alcalina (FA) sérica

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 11 e Gráfico 6), pode-se observar, também, que não houve diferenças entre os valores de FA ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 11 - Valores de FA (U/L), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	35,8	26,7	27,9	9,2	130,7
após 15 dias	33,6	27,4	23,0	11,6	98,8
após 30 dias	30,2	23,8	22,8	8,4	107,3
após 60 dias	32,4	21,1	27,1	10,3	110,2

p-valor= 0,213

Gráfico 6 - Valores de FA (U/L), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.7 Comparação dos valores de hemácias

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 12 e Gráfico 7), pode-se observar que não houve diferença entre os valores de contagem de hemácias ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 12 - Valores de hemácias (milh/mm³), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	6,8	6,7	0,86	5,6	8,2
após 15 dias	7,1	7,3	0,89	5,4	8,2
após 30 dias	7,0	7,0	0,76	5,3	8,3
após 60 dias	7,2	7,0	1,00	5,3	9,6

p-valor= 0,059

Gráfico 7 - Valores de hemácias(milh/mm³), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.8 Comparação dos valores de hematócrito (Ht)

Pelos resultados a seguir estabelecidos (Tabela 13 e Gráfico 8), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores de Ht ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 13 - Valores de Ht (%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	46,5	46,0	5,1	37,0	53,0
após 15 dias	48,3	50,0	6,0	34,0	56,0
após 30 dias	48,1	48,0	5,2	33,0	56,0
após 60 dias	49,0	49,0	7,2	33,0	67,0

p-valor= 0,119

Gráfico 8 - Valores de Ht (%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.9 Comparação dos valores de hemoglobina (Hb)

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 14 e Gráfico 9), pode-se observar que não houve diferença entre os valores de Hb ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 14 - Valores de Hb (g%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	16,0	16,1	1,75	12,9	18,3
após 15 dias	16,3	16,9	1,81	11,7	19,0
após 30 dias	16,1	16,4	1,77	10,9	18,3
após 60 dias	16,5	16,9	2,25	10,9	21,3

p-valor= 0,408

Gráfico 9 - Valores de Hb (g%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.10 Comparação dos valores de volume corpuscular médio (VCM)

Pelos resultados a seguir estabelecidos (Tabela 15 e Gráfico 10), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores de VCM ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 15 - Valores de VCM (fl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	69,2	68,8	4,6	62,0	84,0
após 15 dias	68,7	68,9	3,6	62,2	74,6
após 30 dias	68,9	69,3	3,5	62,3	73,7
após 60 dias	68,3	68,6	3,3	62,3	75,0

p-valor= 0,295

Gráfico 10. Valores de VCM (fl), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.11 Comparação dos valores de hemoglobina corpuscular média (HCM)

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 16 e Gráfico 11), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores de HCM ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 16 - Valores de HCM (pg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	23,7	23,4	2,03	20,6	30,0
após 15 dias	23,2	22,7	1,56	20,4	27,1
após 30 dias	23,1	23,3	1,33	20,6	25,2
após 60 dias	23,1	23,1	1,50	20,6	25,6

p-valor= 0,482

Gráfico 11 - Valores de HCM (pg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.12 Comparação dos valores de concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 17 e Gráfico 12), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores de CHCM ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 17 - Valores de CHCM (%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	34,3	34,0	1,44	32,5	38,7
após 15 dias	33,7	33,8	1,45	31,8	38,0
após 30 dias	33,5	33,4	1,11	31,0	36,0
após 60 dias	33,8	33,7	1,34	31,6	36,3

p-valor= 0,369

Gráfico 12 - Valores de CHCM (%), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.13 Comparação dos valores de leucócitos

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 18 e Gráfico 13), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores obtidos na contagem de leucócitos ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 18 - Valores de leucócitos ($/\text{mm}^3$), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	11123,8	10600,0	3531,7	6500,0	21900,0
após 15 dias	9857,1	9300,0	2425,4	4900,0	16000,0
após 30 dias	9847,6	9600,0	2087,0	6900,0	14500,0
após 60 dias	10104,8	10300,0	2866,1	4100,0	16100,0

p-valor= 0,236

Gráfico 13 - Valores de leucócitos ($/\text{mm}^3$), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.14 Comparação dos valores de neutrófilos

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 19 e Gráfico 14), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores obtidos na contagem de neutrófilos ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 19 - Valores de neutrófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	8189,9	7695,0	4105,6	0,0	20586,0
após 15 dias	7102,9	6696,0	2181,1	3528,0	11760,0
após 30 dias	7133,6	6820,0	1871,3	4480,0	11600,0
após 60 dias	7133,9	7004,0	2417,7	2870,0	13041,0

p-valor= 0,506

Gráfico 14 - Valores de neutrófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.15 Comparação dos valores de monócitos

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 20 e Gráfico 15), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores obtidos na contagem de monócitos ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 20 - Valores de monócitos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	630,7	455,0	470,4	0,0	1547,0
após 15 dias	587,5	495,0	355,8	147,0	1464,0
após 30 dias	520,1	435,0	309,9	106,0	1184,0
após 60 dias	577,6	516,0	288,4	160,0	1188,0

p-valor= 0,874

Gráfico 15 - Valores de monócitos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.16 Comparação dos valores de basófilos

Pelos resultados a seguir estabelecidos (Tabela 21 e Gráfico 16), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores obtidos na contagem de basófilos ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Os dados relativos ao controle aos 15 dias foram excluídos da análise, pois todos os valores foram iguais a zero.

Tabela 21 - Valores de basófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	5,4	0,0	24,9	0,0	114,0
após 30 dias	4,0	0,0	18,1	0,0	83,0
após 60 dias	8,3	0,0	26,2	0,0	87,0

p-valor= 0,386

Gráfico 16 - Valores de basófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.17 Comparação dos valores de eosinófilos

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 22 e Gráfico 17), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores obtidos na contagem de eosinófilos ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 22 - Valores de eosinófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	378,4	342,0	316,0	0,0	936,0
após 15 dias	407,8	320,0	259,9	90,0	1100,0
após 30 dias	466,8	380,0	487,8	74,0	2318,0
após 60 dias	421,4	310,0	319,1	0,0	1032,0

p-valor= 0,934

Gráfico 17 - Valores de eosinófilos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.18 Comparação dos valores de linfócitos típicos

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 23 e Gráfico 18), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores obtidos na contagem de linfócitos típicos ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 23 - Valores de linfócitos típicos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	1371,9	1140,0	892,8	0,0	3094,0
após 15 dias	1759,1	1785,0	941,5	440,0	3960,0
após 30 dias	1784,0	1596,0	920,2	228,0	4340,0
após 60 dias	1934,5	1771,0	1052,2	312,0	4712,0

p-valor= 0,078

Gráfico 18 - Valores de linfócitos típicos, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.19 Comparação das plaquetas

Pelos resultados a seguir estabelecidos (Tabela 24 e Gráfico 19), pode-se observar que não houve diferenças entre os valores obtidos na contagem de plaquetas ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 24 - Valores de plaquetas (mm^3), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	349666,7	348000,0	96329,3	177000	547000
após 15 dias	350333,3	368000,0	100183,0	162000	585000
após 30 dias	339047,6	365000,0	117299,8	79000	576000
após 60 dias	327523,8	326000,0	100140,2	89000	544000

p-valor= 0,478

Gráfico 19 - Valores de plaquetas (mm^3), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.20 Comparação dos valores médios de pressão arterial aferida

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 25 e Gráfico 20), pode-se observar que não houve diferenças entre médias de pressão arterial sistólica obtidas ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 25 - Valores de média de pressão arterial sistólica (mmHg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	127,9	130,0	21,3	93,6	162,4
após 15 dias	130,6	132,0	19,1	94,0	165,6
após 30 dias	129,6	129,6	17,8	101,8	158,8
após 60 dias	127,6	124,6	17,7	103,6	158,8

p-valor= 0,815

Gráfico 20 - Valores de média de pressão arterial sistólica (mmHg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.21 Comparação dos valores do peso

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 26 e Gráfico 21), pode-se observar que não houve diferenças entre os pesos avaliados ao longo dos dias ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 26 -Valores de média de peso (Kg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	10,0	8,0	8,0	3,0	41,0
após 15 dias	10,0	9,0	8,0	4,0	39,0
após 30 dias	10,0	8,0	8,0	4,0	39,0
após 60 dias	10,0	8,0	7,0	4,0	36,0

p-valor= 0,228

Gráfico 21 - Valores de média de peso (Kg), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.2.22 Comparação dos valores de CADESI-03

As avaliações de CADESI só foram realizadas no início, após 30 e 60 dias de seguimento clínico.

Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 27 e Gráfico 22) pode-se notar que houve diferenças entre os distintos momentos. Pelos resultados das comparações múltiplas (Tabela 28) pode-se notar diferenças, estatisticamente significativas ($p < 0,05$), apenas entre o valor inicial e os demais, evidenciando que no momento inicial o valor de CADESI foi maior do que nos demais.

Tabela 27 - Valores (nº) da média de escore de lesão corporal (CADESI-03), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	48,3	26,0	58,6	8,0	272,0
após 30 dias	25,3	15,0	25,6	0,0	106,0
após 60 dias	14,5	15,0	14,2	0,0	42,0

p-valor= 0,040

Tabela 28 - Comparações múltiplas, entre os diferentes momentos, da média de escore de lesão corporal (CADESI-03), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

<i>Comparações interesse</i>	<i>p-valor</i>
inicial x 30 dias	0,033
inicial x 60 dias	0,032
30 dias x 60 dias	0,107

Gráfico 22 - Valores da média de escore de lesão corporal (CADESI-03), de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

As figuras 2, 3 e 4 evidenciam a redução significativa das lesões tegumentares antes (Dia zero) e após 60 dias de terapia com ciclosporina.

Figura 2. Cão, Dachshund, portador de dermatite atópica com lesões caracterizadas por áreas de alopecia e melanodermia principalmente em regiões cervical ventral, axilar e em face lateral de membros pélvicos, antes do início da terapia com ciclosporina (Dia zero). São Paulo (2010).

Figura 3. Cão, Dachshund, portador de dermatite atópica, após 60 dias de terapia com ciclosporina. São Paulo (2010).

Figura 4. Cão, Dachshund, portador de dermatite atópica, após 60 dias de terapia com ciclosporina. São Paulo (2010).

4.2.23 Comparação das escalas de pruridos

a) Escala numérica verbal

Pelos resultados a seguir estampados (Tabela 29 e Gráfico 23) pode-se notar que houve diferença entre os distintos momentos, no que tange à prurigem. Para a identificação dos momentos que se diferenciavam entre si foram realizadas comparações múltiplas (Tabela 30), entre momentos, dois a dois. Pelos resultados das comparações múltiplas pode-se notar diferenças, estatisticamente significantes ($p < 0,05$), entre o valor inicial e os demais, evidenciando que no momento inicial o valor da escala de prurido era maior do que nos demais.

Houve, também, diferença entre os valores de prurido dos dias 15 e 60. No entanto, não houve diferença entre os retornos havidos aos 15 e 30 dias e, também, entre 30 e 60 dias.

Tabela 29 - Valores (nº) da média de intensidade de prurido, através da escala numérica verbal, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	7,8	8,0	1,0	5,0	9,0
após 15 dias	5,0	5,0	2,0	1,0	8,0
após 30 dias	4,3	4,0	2,2	1,0	8,0
após 60 dias	3,7	3,0	2,3	0,0	8,0

p-valor < 0,001

Tabela 30 - Comparações múltiplas, entre os diferentes momentos, da média de intensidade de prurido, através da escala numérica verbal, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

<i>Comparações de interesse</i>	<i>p-valor</i>
inicial x 15 dias	<0,001
inicial x 30 dias	<0,001
inicial x 60 dias	<0,001
15 dias x 30 dias	0,732
15 dias x 60 dias	0,030
30 dias x 60 dias	0,368

Gráfico 23 - Valores da média de intensidade de prurido, através da escala numérica verbal, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

b) Escala qualitativa de prurido

Para as comparações das distribuições da escala qualitativa de prurido ao longo do tempo, foi utilizado um teste para comparação de dados ordinais com medidas repetidas⁵. Pelos resultados a seguir dispostos (Tabela 31 e Gráfico 24) pode-se notar que houve diferença entre os distintos momentos. Para a identificação dos momentos que se diferenciavam entre si foram realizadas comparações múltiplas (Tabela 32), entre momentos, dois a dois. Considerou-se nível de significância de 5%, ou seja, apontando diferença quando $p\text{-valor} < 0,05$.

Tabela 31 - Valores da média de intensidade de prurido (nº e %), através da Escala qualitativa, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

Escala	Nível - inicial		Nível após 15 dias		Nível após 30 dias		Nível após 60 dias	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	-	-	2	9,5	6	28,6	6	28,6
1	-	-	13	61,9	9	42,9	10	47,6
2	4	19,0	3	14,3	4	19,0	2	9,5
3	12	57,1	2	9,5	-	-	1	4,8
4	5	23,8	1	4,8	2	9,5	2	9,5

$p < 0,001$

Pelos resultados das comparações múltiplas, nota-se que houve diferenças entre o momento inicial relativamente aos demais. Pode observar que no primeiro momento há um maior percentual de valores mais altos da escala quando comparados aos demais momentos. No momento inicial não houve pontuação entre 0 e 1 da Escala.

⁵ Medidas repetidas, pois as comparações ao longo do tempo são relativas a um mesmo paciente. De forma simples, trata-se de uma abordagem de ANOVA com medidas repetidas não paramétrica.

Tabela 32. Comparações múltiplas, entre os diferentes momentos, da média de prurido, através da Escala qualitativa, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

<i>Comparações de interesse</i>	<i>p-valor</i>
inicial x 15 dias	<0,001
inicial x 30 dias	<0,001
inicial x 60 dias	<0,001
15 dias x 30 dias	0,274
15 dias x 60 dias	0,274
30 dias x 60 dias	0,887

Gráfico 24 - Valores (%) da média de prurido, através da Escala qualitativa, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

4.3 Variáveis qualitativas

4.3.1 - Comparação do número de efeitos adversos ocorridos

Pelos resultados a seguir apresentados (Tabela 33) pode-se notar que, apesar de haver indicações iniciais de que haveria um maior percentil de efeitos adversos, não foram evidenciadas diferenças, estatisticamente significativas, ao longo do tempo ($p>0,05$), inicial e de seguimento clínico.

Tabela 33 - Frequência (n e %) de cães com dermatite atópica que apresentaram efeitos adversos após 15, 30 e 60 dias de terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do HOVET-FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Efeitos Adversos - após 15 dias		Efeitos Adversos - após 30 dias		Efeitos Adversos - após 60 dias	
	n	%	n	%	n	%
presentes	18	85,7	13	61,9	11	52,4
ausentes	3	14,3	8	38,1	10	47,6

p-valor= 0,282

Após os 60 dias de tratamento com CsA, dos 21 animais incluídos no estudo, 11 (52,4%) animais (de números 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 13, 15 e 19) apresentaram, no sexagésimo dia, redução do escore CADESI-03 igual ou maior a 50%. Portanto, para esses animais, a frequência de administração do fármaco passou a ser a cada 48 horas. Seis (28,6%) cães (de números 5, 6, 10, 17, 20 e 21) não apresentaram o índice de melhora ansiada e portanto, continuaram no esquema de tratamento diário. Quatro (19%) animais (de números 8, 14, 16 e 18) sofreram interrupção do tratamento no último retorno aprazado, por opção do proprietário, devido ao custo elevado do fármaco, a quem, a partir de então, caberia o ônus da aquisição e/ou devido à melhora clínica evidente.

Durante o tratamento, dez animais (47,6%) apresentaram otite externa bacteriana e/ou fúngica e, em sete (33,3%) evidenciou-se a ocorrência de piodermite superficial.

5 DISCUSSÃO

No que tange à caracterização epidemiológica da amostragem considerada, em período de 14 meses (novembro de 2007 a dezembro de 2009) junto ao Serviço de Dermatologia (SD) do HOVET – FMVZ/USP, pôde-se verificar, dentre os 21 animais acometidos por dermatite atópica, evidente predisposição dos animais de raça definida (85,7%), características estas já evidenciadas por outros autores (ROSSER, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; ROOSJE, 2005; DETHIOUX, 2006; LUCAS et al., 2007; JAEGER et al., 2010) comprovando, cabalmente, o papel da herança genética (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; SOUSA; MARSELLA, 2001) na etiopatogenia desta enfermidade. No estudo realizado pelos conterrâneos por Lucas et al. (2007), dos 22 animais por estes avaliados, portadores de dermatite atópica, 19 (86,4%) apresentavam plena definição racial, sendo que as raças Poodle (cinco animais, 22,7%) e Cocker spaniel ingles (quatro, 18,2%) foram as mais representadas. Burton et al. (2004) avaliaram 41 cães atópicos e as raças mais acometidas evidenciadas foram: West Highland White Terrier, Staffordshire Bull Terrier e Bichon frise. No presente estudo, a raça mais afetada foi a Shih Tzu (quatro animais, 19%), seguido dos Poodle e Dachshund (três animais, 14,3%). Essas diferenças na predisposição racial são esperadas, tal como o citado por Roosje (2005) e Jaeger et al. (2010), entre países e continentes e, além disso, estas devem se alterar com o passar do tempo, em função do modismo criatório.

Contradizendo alguns estudos (ZUR et al., 2002; BURTON et al., 2004; RADOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN et al., 2005; FAVROT et al., 2010), pelos quais não se notou predisposição sexual, pôde-se observar notável acometimento de fêmeas no presente estudo, uma vez que dos 21 animais avaliados, 17 (81%) constituíam-se de fêmeas. Devido ao número de animais incluídos, além da distribuição segundo o sexo de animais que demandaram o HOVET/USP, no mesmo período, não ser conhecida, essa predisposição pode não condizer com a realidade. No entanto, no estudo referido, realizado por Lucas (2007), daqueles 22 animais avaliados, 17 (77,3%), também, foram representados por fêmeas caninas, coincidindo com os dados desta investigação e de outras, tais como Halliwell e Schwartzman (1971).

As médias de idade e peso, respectivamente, dos animais incluídos no presente estudo foram de 71,7 meses (ou cerca de seis anos) e 10,3 quilogramas. Já, a média etária dos animais avaliados por Burton et al. (2004) foi de 44,4 meses (ou 3,8 anos). Esses fatos podem

ser explicados pelo longo decurso evolutivo da dermatite atópica quando da inclusão dos animais nos estudos de tal naípe.

A frequência (52,4 a 85,7%) de efeitos adversos foi considerada alta, durante os 60 dias de tratamento com CsA, mas, principalmente, após os primeiros 15 dias de terapia, uma vez que nesse exato momento, 18 (85,7%) dos 21 animais apresentaram efeitos adversos. Após 30 e 60 dias, respectivamente, a frequência reduziu-se para 61,9% e 52,4%. Esses dados vêm de encontro com aqueles referidos por Steffan, Parks e Seewald (2005). Segundo os autores, 268 cães, portadores de dermatite atópica, foram avaliados e, aproximadamente, 60% dos efeitos colaterais ocorreram no primeiro mês de tratamento com a CsA e, o restante, de maneira esporádica nos três meses que se seguiram.

Vale ressaltar que, no presente estudo, tais efeitos foram caracterizados quase que exclusivamente por distúrbios gastrintestinais, como episódios eméticos, amolecimento fecal, tenesmo, diarreia e disorexia. Outras reações, menos comuns, observadas pelos proprietários incluíram: hiperatividade ou agitação, hipertricose e irritação. Essas últimas alterações são bem mais subjetivas para avaliação, destarte devem ser consideradas.

A hipertricose ou hirsutismo foi relatada pelos proprietários de dois animais. Um destes pertencia à raça Labrador (Animal 10) e ocorreu nos primeiros 15 dias de tratamento. Já, o outro era cão sem raça definida, de pelame longo (Animal dois), sendo a hipertricose observada decorridos 60 dias de tratamento. No Animal 10, dificilmente a pressuposta hipertricose estava relacionada à terapia, uma vez que a CsA inicia o seu efeito terapêutico ao redor da segunda semana de tratamento e, a resposta máxima, é obtida entre a sexta e oitava semanas (YAMADA et al., 2001). Nesse caso, o proprietário possivelmente se enganou na avaliação desse parâmetro. Já, no Animal dois, esse provável efeito adverso foi notado, tanto pelo proprietário como pelo examinador, embora o hirsutismo ocorra, segundo a bibliografia, quando de dosagens mais elevadas, tais como 20 a 30 mg/kg, no geral, associado a outras alterações, como hiperplasia gengival e papilomatose (ROBSON; BURTON, 2003). Esse parâmetro é de difícil correlação com tratamento com CsA, uma vez que a redução do prurido, pode também, auxiliar na repilação.

Após 15 dias de tratamento, proprietários de dois (Animais 10 e 4) dos 17 animais que apresentaram reações, relataram, respectivamente, a ocorrência de irritabilidade, até então não observada, e hipertricose; e, agitação e/ou hiperatividade, associada a distúrbios gastrintestinais (episódios eméticos e de dejeção pastosa), neste último.

Após 30 dias, todos os efeitos colaterais, apresentados por 13 dos animais, estavam relacionados a distúrbios gastrintestinais. Já, após 60 dias, além das manifestações

gastrintestinais agora apresentadas por 11 animais, a hipertricose ocorria em apenas um deles (Animal 2). Observou-se, ainda, quadro urticariforme em um animal da raça Dachshund (Animal 18). O proprietário relacionava o ocorrido a uma possível picada de himenóptero (*Apismelifica*). Esses dados corroboram o relatado em diversos trabalhos em que se observou a predominância de distúrbios gastrintestinais na terapia com CsA (FONTAINE; OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2002a; ROBSON; BURTON, 2003; BURTON et al., 2004; RADOWICZ, POWER, 2005; STEFFAN; PARKS; SEEWALD, 2005; LUCAS et al., 2007), porém, no presente estudo tais efeitos adversos ocorreram com frequência maior do que a esperada.

Radowicz e Power (2005) avaliaram 51 cães portadores de dermatite atópica. Destes, 11 animais (22%) apresentaram um ou mais efeitos colaterais, tais como: vômitos (quatro; 36%), diarreia (cinco; 45%), letargia/inapetência (quatro; 36%). Além disso, três (27%) apresentaram hirsutismo generalizado (Labrador, Keeshond e Irish setter), um cão (9%) desenvolveu papilomas orais após 30 dias de tratamento e, finalmente, um cão (9%) desenvolveu hiperplasia gengival, após 15 meses de submissão à terapia, todos confirmados através de exame histopatológico.

Apesar da grande ocorrência de reações adversas observadas neste estudo, sendo a maioria relacionada a distúrbios gastrintestinais, não houve necessidade de interrupção do tratamento nos animais incluídos. Tal como o já referido por Steffan, Favrot e Mueller (2006), essas reações adversas são, geralmente, discretas e não exigem tratamento. Raramente, a terapia deve ser interrompida devido à ocorrência de tais sintomas. O presente estudo confirma tal afirmação. Em apenas dois animais (Animais sete e 11), solicitou-se que se administrasse a CsA associada à alimentação, durante os sete dias, a contar da ocorrência de episódios de êmese e diarreia, para tentar reduzir os sintomas gastrintestinais. Nesses dois animais houve melhora significativa de tais efeitos adversos. Nos demais, houve resolução espontânea no decorrer do tratamento.

Com relação aos exames laboratoriais, pôde-se observar que os valores de parâmetros bioquímicos relacionados às funções renal (uréia e creatinina) e hepática (proteínas totais, ALT, albumina e FA); e ao hemograma (hematimetria, hematócrito, hemoglobina, VCM, HCM, CHCM, leucócitos, contagem diferencial de: neutrófilos, monócitos, basófilos, eosinófilos, linfócitos típicos e, finalmente, plaquetometria) não apresentaram alterações, estatisticamente significativas, durante os 60 dias de terapia.

Esses dados, mais uma vez, corroboraram estudos pretéritos, realizados por Fontaine; Olivry, (2001); Robson; Burton, (2003); Guaguere; Steffan; Olivry, (2004) e Lucas et al.,

(2007); Tais pesquisadores demonstraram que a CsA é bastante segura no tratamento da dermatite atópica canina, contradizendo dados relativos à terapia, por longos períodos empregados, em medicina humana (YAMADA et al., 2001; GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004).

Alguns poucos estudos evidenciaram discretas alterações em parâmetros laboratoriais mas que não culminaram em interrupção do tratamento. Em estudo realizado por Olivry al. (2002a), 27 animais, portadores de dermatite atópica, foram divididos em dois grupos: um grupo tratado com prednisolona (0,5 mg/kg, *PO*, *SID*,) totalizando 14 cães, e o outro submetido a ciclosporina (5 mg/kg, *PO*, *SID*), totalizando 13 cães. O tempo de tratamento perdurou por seis semanas. Com relação ao hemograma, alterações foram observadas em 11/14 cães (79%) no grupo tratado com prednisolona e, incluíram: neutrofilia (três; 27%), linfopenia (quatro; 36%), eosinopenia (cinco; 45%) os quais são consistentes com leucograma de stress, geralmente observado após terapia com glicocorticóide oral. Já no grupo tratado com ciclosporina ocorreu discreta leucopenia (dois; 15%), eosinofilia (dois; 15%) e eosinopenia (três; 23%). Com relação ao perfil bioquímico no grupo da prednisolona ocorreu: elevação da ALT (três; 27%) e da FA (cinco; 45%). Já, no grupo da ciclosporina ocorreu discreta a moderada elevação das proteínas totais (quatro; 30%) e das globulinas (sete; 54%). Entretanto, essas manifestações já haviam sido observadas previamente à administração da CsA, o que permitiu que se inferisse que o fármaco não era responsável por tais alterações.

Radowicz e Power (2005) realizaram estudo retrospectivo de prontuários de 51 cães atópicos. Os animais incluídos haviam recebido CsA (5 mg/kg/dia, *PO*) por, no mínimo, seis meses. Alterações laboratoriais foram observadas em 13 dos cães (25%) durante o tratamento, porém nenhum sintoma estava associado a essas anormalidades, que incluíram: alterações nas enzimas hepáticas (seis), hipercolesterolemia (quatro), hipoalbuminemia associada a aumento de enzimas hepáticas (um), hipoalbuminemia associada a hipercolesterolemia (um), e hiperglicemia (um).

Os valores médios de pressão arterial, ora mensurada, não sofreram alterações, estatisticamente significativas, ao longo dos 60 dias de terapia, nos 21 animais avaliados neste estudo, coincidindo com trabalhos pretéritos (GUAGUERE; STEFFAN; OLIVRY, 2004; LUCAS et al., 2007) e, mais uma vez, destoando do evidenciado em pacientes humanos (YAMADA et al., 2001).

As lesões tegumentares, quantificadas pelo CADESI-03, sofreram redução, estatisticamente significativa, considerando-se o valor inicial (Dia zero) e os demais momentos (Dias 30 e 60). Ou seja, a média de lesões corpóreas era maior no dia zero e sofreu

gradativa redução durante os 60 dias de terapia. Porém, não houve diferença estatística e significativa ao se comparar a média de escore de lesões dos Dias 30 e 60.

Após 30 dias de tratamento com CsA, houve redução do CADESI-03 em 52,3%. Já, após 60 dias, a redução ascendeu para 70%. Esses dados comprovam a eficácia do fármaco na redução das lesões cutâneas elementares (primitivas ou caducas) decorrentes da dermatite atópica, corroborando estudos similares realizados por Fontaine e Olivry (2001); Olivry et al. (2002a,b); Burton et al. (2004) e Steffan, Parks, Seewald (2005). No presente projeto, a involução das lesões ocorreu de maneira mais acentuada nos primeiros 30 dias de tratamento, coincidindo com os resultados obtidos por Steffan, Parks e Seewald (2005). Aqueles autores avaliaram a eficácia e a segurança da ciclosporina, no tratamento da dermatite atópica, durante quatro meses, em 268 cães estadunidenses. Para avaliar as lesões corpóreas, o CADESI juntamente com Escore de alopecia, foram utilizados. Concluiu-se, no estudo, que a CsA foi eficaz no tratamento da DAC resultando em uma melhora acentuada das lesões e do prurido nas primeiras quatro semanas de tratamento.

Olivry et al. (2002a) avaliaram a resposta de 27 cães portadores de dermatite atópica, reunindo-os em dois grupos: Grupo tratado com prednisolona (0,5 mg/kg, *PO*, *SID*), totalizando 14 cães, e o outro Grupo tratado com ciclosporina (5 mg/kg, *PO*, *SID*) totalizando 13 cães. O tempo de tratamento perdurou por 6 semanas. Esses animais foram avaliados quanto aos Escores de lesão (através do CADESI) e de prurido (através da PVAS – escala analógica de prurido visual), aplicados na terceira e sexta semanas, após o início do tratamento. A porcentagem de redução (> 50%) do Escore de lesões no Grupo tratado com ciclosporina foi observada em nove dos 13 cães atópicos (69%), mais uma vez comprovando a eficácia da CsA na redução de lesões alérgicas.

Ao se avaliar o prurido, através da Escala numérica verbal, observou-se diferença, estatisticamente significativa, entre o valor inicial (Dia zero) e os demais momentos (Dias 30 e 60), bem como entre os Dias 15 e 60.

Após 15 dias de tratamento com CsA verificou-se gradativa redução, na intensidade do prurido, em 36%. Já, após respectivamente, 30 e 60 dias, tal redução foi da ordem de 45% e 52,6%, comprovando a eficácia do fármaco no alívio deste sintoma cardeal.

No presente estudo cotejou-se, também, os resultados evidenciados pela Escala qualitativa de prurido corpóreo. Nesta escala, também notou-se diferença, estatisticamente significativa, entre os diferentes momentos. No Dia zero, o nível “três” de prurido corpóreo foi o mais referido (57,1%), seguido dos níveis “quatro” (23,8%) e “dois” (19%). Após 60 dias de tratamento, observou-se um maior percentual do nível “um” de prurido (47,6%), o que

não estava representado no momento inicial; seguidos pelos níveis “zero” (28,6%), “dois” e “quatro” (ambos com 9,5%) e “três” (4,8%). Portanto, após 60 dias de terapia com CsA, houve redução do nível “quatro” de prurido, considerado máximo, de 23,8% para 9,5%. Já, o nível “três”, reduziu-se de 57,1% para 4,8%. Estes resultados evidenciam, claramente, a flagrante melhora do prurido corpóreo, avaliado por outra Escala, bem menos subjetiva.

Fontaine e Olivry (2001) relataram redução da magnitude do prurido em 100%, decorridos 14 dias de terapia. Os autores observaram que a redução do Escore foi maior quando comparada ao Escore lesional, que foi da ordem de 60%. Isso pode ser explicado devido à curta duração do experimento, que não permitiu remissão evidente das lesões crônicas.

Burton et al. (2004) utilizaram a CsA, na dose de 5 mg/kg, *PO*, *SID*, no tratamento de 41 cães atópicos, durante seis semanas. O prurido foi avaliado pelos proprietários e pelos pesquisadores, de duas maneiras distintas: de zero a quatro (0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = acentuado; 4 = intenso), pelo proprietário; de zero a quatro (0 = ausente; 1 = um a dois episódios; 2 = três a quatro episódios; 3 = cinco a seis episódios; 4 = > seis episódios), pelo pesquisador. Esses valores somados geravam o Escore de prurido, que varia de zero a oito. A porcentagem de redução deste sintoma evidenciada foi de 83%.

Lucas et al. (2007) relataram que, de 22 caninos atópicos, 15 (68,2%) responderam satisfatoriamente ao tratamento com CsA, sendo que 13 (59%) apresentaram plena melhora de prurido e dois (9,2%), melhora da ordem de 75%.

Os resultados ora alcançados permitiram que se evidenciasse que a remissão lesional é mais significativa, após oito semanas de terapia, quando comparada àquela do prurido, uma vez que, após o bimestre de tratamento, houve redução das lesões em 70% e do prurido, em 52,6%, pela Escala numérica verbal. Esses resultados contradizem o de Fontaine e Olivry (2001). Os autores franceses observaram, decorridos 14 dias de tratamento, que a redução do Escore de prurido era maior comparativamente ao Escore lesional. Concluíram ressaltando, também, a curta duração do experimento que não permitiu involução evidente das lesões de longo curso.

Dos 21 cães paulistanos tratados com CsA, em 11 (52,4%) reduziu-se a frequência de administração, ou seja, a cada 48 horas, em função da redução do Escore CADESI-03 em pelo menos 50%, após os 60 dias de terapia. Já, outros seis (28,6%) foram mantidos sob tratamento diário pois não apresentaram tal percentil de melhora lesional. Outros quatro (19%) cães tiveram o tratamento interrompido, por opção do proprietário, devido ao custo elevado do fármaco e/ou melhora acentuada do quadro, optando-se por manter o animal sob a

ortodoxa glicocorticóide terapia, previamente descrita. Esses dados vêm a confirmar os de Lucas et al. (2007), que observaram controle do quadro em dias alternos na maioria dos pacientes (60%). Naquele trabalho, dos 22 animais tratados com CsA, 15 (68,2%) responderam satisfatoriamente. Quando da conclusão do estudo, os animais haviam sido acompanhados por um período que variou entre seis a dezoito meses. Dos 15 cães, nove (60%) receberam a CsA a cada 48 horas, quatro (26,7%) duas vezes por semana e, finalmente, dois (13,3%) a cada 24 horas. Em quatro animais que receberam a CsA duas vezes por semana não se conseguiu suspender o tratamento. A porcentagem de animais que recebeu o fármaco a cada 48 horas foi semelhante ao presente estudo, porém no trabalho dos conterrâneos, os animais foram acompanhados por período superior a 60 dias. As observações retro dispostas propiciam elementos para que se afirme que a utilização de escores de lesão, através do CADESI ou de outros tipos de avaliação do padrão lesional, torna-se uma ferramenta bastante útil na avaliação da eficácia e da frequência de administração da CsA.

Ressalte-se que o animal de número 10, apesar de ter apresentado boa redução do escore CADESI-03 ($\geq 50\%$), não apresentou melhora acentuada do prurido e do quadro geral, optando-se, então, por mantê-lo sob terapia diária.

Dentre os 21 animais avaliados, praticamente metade (47,6%) deles apresentou otite externa bacteriana e/ou fúngica durante os 60 dias de terapia com CsA, dados esses que, também, haviam sido referidos Steffan et al. (2005) em trabalho similar. Os autores referiram que 55% dos animais por eles tratados apresentaram quadro otopático secundariamente à terapia ciclosporínica. Já, outros 33,3% dos animais apresentaram concomitante piodermite superficial. Os percentis de ocorrência de co-morbidade decorrente, provavelmente, da ação imunomodulatória do ativo oscilam em função dos autores. Assim, Olivry et al. (2002b) observaram tão somente 3 a 6% de quadros oto-dermatopáticos, bacterianos ou levedúricos, secundando a terapia ciclosporínica. Afirmaram aqueles autores que a incidência guarda nítida relação com o esquema posológico empregado, sendo de menor magnitude na dosagem, diária, de 2,5 relativamente àquela de 5,0 miligramas por quilograma de peso. A presença de otite e piodermite podem, também, ter ocorrido naturalmente no decurso evolutivo, como é habitual em todos os animais que apresentam o diagnóstico de dermatite atópica e que em algum momento apresentam recaídas. Ressalte-se que quadros levedúricos ou bacterianos, secundários à imunomodulação, são relativamente comuns em animais atópicos tratados com os clássicos protocolos glicocorticoideos, o que, portanto, não contra-indica, em absoluto, o emprego da ciclosporina.

6 CONCLUSÃO

Em função da metodologia, ora empregada, permite-se concluir que a terapia ciclosporínica, na dosagem de 5mg/kg, “*per os*”, em administração única, diária, por 60 dias consecutivos se constitui em alternativa medicamentosa eficaz e segura uma vez que:

- propiciou e manteve a redução do prurido corpóreo, mensurado por escores qualitativos e quantitativos (escalas numérica verbal e qualitativa), aos 15, 30 e 60 dias de terapia,
- propiciou a redução das lesões cutâneas elementares, segundo escore de avaliação de sua extensão e gravidade (CADESI-03), aos 30 e 60 dias de tratamento,
- não acarretou alterações na crase sanguínea ou nas funções hepática e renal ao longo do período de 60 dias de terapia,
- não induziu alterações de pressão arterial sistólica ao longo dos 60 dias de tratamento,
- os efeitos adversos inicialmente evidenciados relacionaram-se a distúrbios gastroentéricos (êmetese, dejeções pastosas ou diarréicas e disorexia) e sofreram redução de magnitude de ocorrência (39%) ao longo do seguimento clínico.

REFERÊNCIAS

- BRUNER, S. R. Updates in therapeutics for veterinary dermatology. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 36, n. 1, p. 39-58, 2006.
- BURTON, G.; BURROWS, A.; WALKER, R.; ROBSON, D.; BASSETT, R.; BRYDEN, S.; HILL, A. Efficacy of cyclosporin in the treatment of atopic dermatitis in dogs – combined results from two veterinary dermatology referral centres. **Australian Veterinary Journal**, v. 82, n. 11, p. 681-685, 2004.
- DETHIOUX, F. A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico. **Focus** – edição especial – Royal Canin, 2006. 55p.
- FAVROT, C.; LINEK, M.; MUELLER, R.; ZINI, E. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 64-70, 2010.
- FAVROT, C.; STEFFAN, J.; SEEWALD, W.; PICCO, F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 23-30, 2010.
- FONTAINE, J.; OLIVRY, T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. **Veterinary Record**, v. 148, n. 21, p. 662-663, 2001.
- GUAGUERE, E.; STEFFAN, J.; OLIVRY, T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. 2, p. 61-74, 2004.
- HALLIWELL, R. Revised nomenclature for veterinary allergy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 114, n. 3-4, p. 207-208, 2006.
- HALLIWELL, R. E. W.; SCHWARTZMAN, R. M. Atopic disease in the dog. **Veterinary Record**, v. 89, p. 209-214, 1971.

HILL, P. B. Small animal dermatology, a practical guide to the diagnosis and management of skin diseases in dogs and cats. Butterworth-Heinemann, 2002.

HILLIER, A.; GRIFFIN, C. E. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 147-151, 2001.

JAEGER, K.; LINEK, M.; POWER, H. T.; BETTENAY, S. V.; ZABEL, S.; ROSYCHUK, R. A. W.; MUELLER, R. S. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 119-123, 2010.

LUCAS, R.; BEVIANI, D.; PELEGRINI, C.; CANTAGALLO, K.; MINGOSSI, R. J. Avaliação da efetividade do uso da ciclosporina na terapia de cães atópicos. **Clínica Veterinária**, ano 12, n. 69, p. 68-72, 2007.

NOLI, C. Extra-label use of cycosporine. In: CONTINUING EDUCATION PROGRAMME, WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. 2008, p. 251-256.

OLIVRY, T. Current issues of controversy in canine allergy. In: CONTINUING EDUCATION PROGRAMME, WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. 2008, p. 154-159.

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. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 233-248, 2010.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; GRIFFIN, C. E.; HALLIWELL, R. E. W.; HILL, P. B.; HILLIER, A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 143-146, 2001.

OLIVRY, T.; MARSELLA, R.; IWASAKI, T.; MUELLER, R. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 18, n. 2, p. 78-86, 2007.

OLIVRY, T.; RIVIERRE, C.; JACKSON, H. A.; MURPHY, K. M.; DAVIDSON, G.; SOUSA, C. A. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 77-87, 2002a.

OLIVRY, T.; STEFFAN, J.; FISCH, R. D.; PRÉLAUD, P.; GUAGUÉRE, E.; FONTAINE, J.; CARLOTTI, D. N. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 3, p. 370-377, 2002b.

RADOWICZ, S. N.; POWER, H. T. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 81-86, 2005.

ROBSON, D. C.; BURTON, G. G. Review – Cyclosporin: applications in small animal dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2003.

ROOSJE, P. Canine atopic dermatitis: new concepts. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 15, n. 2, p. 189-195, 2005.

ROSSER, E. J. Advances in the diagnosis and treatment of atopy. **Veterinary Clinics of North America: Small animal Practice**, v. 29, n. 6, p. 1437-1447, 1999.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Small animal dermatology**, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, p.574-601.

SOUSA, C. A.; MARSELLA, R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: genetic factors. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 153-157, 2001.

STEFFAN, J.; FAVROT, C.; MUELLER, R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 1, p. 3-16, 2006.

STEFFAN, J.; PARKS, C.; SEEWALD, W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 11, p. 1855-1863, 2005.

YAMADA, C. K.; SACRAMENTO, D. A.; SIMIS, D. R. C.; BOHNENSTENGEL, E. Ciclosporina e dermatite atópica: revisão bibliográfica 1993-1998. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 76, n. 5, p. 617-624, 2001.

ZUR, G.; IHRKE, P. J.; WHITE, S. D.; KASS, P. H. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 89-102, 2002.

ANEXO A

Níveis qualitativos de prurido canino.

Nível		Nota	Conceito
0	Prurido ocasional de intensidade similar àquele apresentado desde a entrada na propriedade.	zero	"ausente"
1	Prurido episódico e mais frequente, sem manifestação durante o sono, alimentação, no decorrer de "brincadeiras", passeios ou quando o animal estiver distraído por qualquer atividade.	1 a 2	"muito discreto"
2	Prurido em episódios regulares no decorrer da vigília. Despertando para coçagem, todavia interrompendo-o no decorrer da alimentação, de "brincadeiras", de passeios ou quando entretido por outras atividades lúdicas.	3 a 4	"leve"
3	Episódios intensos de prurido, despertando para coçagem ou coçando-se durante o sono. Coça-se enquanto se alimenta, brinca, exercita-se ou quando entretido por outras atividades lúdicas.	5 a 6	"moderado"
4	Prurido constante, mesmo enquanto distraído, no decorrer da consulta, necessitando reprimenda ou contenção física para cessar a coçagem.	>7	"intenso"

Fonte: HILL, P.B. **Small animal dermatology, a practical guide to the diagnosis and management of skin diseases in dogs and cats**. Butterworth-Heinemann (2002), modificado por Larsson e Yazbek (2007).

ANEXO B

CADESI-03 (“Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index”)

CADESI - 03.Iv - Regiões Corpóreas				Eritema	Lignificação	Excoriações	Alopecia	Total
Face		Preauricular	1					
		Periocular	2					
		Perilabial	3					
		Focinho	4					
		Mento	5					
Cabeça		Dorsal	6					
Pavilhão Auricular	Direita	Convexa	7					
		Concavo	8					
	Esquerda	Convexa	9					
		Concavo	10					
Região Cervical		Dorsal	11					
		Ventral	12					
	Lateral	Direita	13					
		Esquerda	14					
Axila		Direita	15					
		Esquerda	16					
Esterno			17					
Torax		Dorsal	18					
	Lateral	Direita	19					
		Esquerda	20					
Inguinal		Direita	21					
		Esquerda	22					
Abdômen			23					
Lombar		Dorsal	24					
Flanco		Direito	25					
		Esquerdo	26					
Membro Torácico Proximal	Direita	Medial	27					
		Lateral	28					
		Flexura URU	29					
		Flexura Carpo	30					
	Esquerda	Medial	31					
		Lateral	32					
		Flexura URU	33					
		Flexura Carpo	34					
Membro Torácico Distal	Direita	Metacarpo Palmar	35					
		Metacarpo Dorsal	36					
		Falangeal Palmar	37					
		Interdigital Dorsal	38					
	Esquerda	Metacarpo Palmar	39					
		Metacarpo Dorsal	40					
		Falangeal Palmar	41					
		Interdigital Dorsal	42					

Membro Pélvico Proximal	Direita	Medial	43						
		Lateral	44						
		Flexura FTP	45						
		Flexura Tarso	46						
	Esquerda	Medial	47						
		Lateral	48						
		Flexura FTP	49						
		Flexura Tarso	50						
Membro Pélvico Distal	Direita	Metatarso Plantar	51						
		Metatarso Dorsal	52						
		Falangeal Plantar	53						
		Interdigital Dorsal	54						
	Esquerda	Metatarso Plantar	55						
		Metatarso Dorsal	56						
		Falangeal Plantar	57						
		Interdigital Dorsal	58						
Perianal			59						
Perigenital			60						
Cauda	Ventral		61						
	Dorsal		62						
Graduação (Cada local, cada lesão) ausencia - 0; leve - 1; Moderado - 2 - 3; Severo 4 - 5					Total Escore (Máximo = 1240)				

Fonte: OLIVRY et al., 2007; URU: úmero-rádio-ulnar; FTP: femuro-tíbio-patelar

ANEXO C

Escala qualitativa de prurido corpóreo (Yazbek; Larsson, 2007)

CAPÍTULO III

AValiação DA QUALIDADE DE VIDA DE CÃES ATÓPICOS TRATADOS COM CICLOSPORINA

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define “Qualidade de Vida” (QV) como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Atualmente, a avaliação da QV encontra-se cada vez mais presente em estudos clínicos, associada à avaliação de eficácia e segurança de modalidades terapêuticas (WELTER et al., 2008). Sabe-se que médicos e pacientes podem ter avaliações distintas com relação ao estado de saúde. Por tal motivo, há a necessidade de desenvolvimento de questionários que avaliem, de forma sistemática, a QV relacionada à saúde do paciente, com o propósito de minimizar essas diferenças e permitir uma prognose mais precisa e melhor abordagem terapêutica de pacientes, principalmente aqueles portadores de doenças crônicas (MARTINS; TORRES; OLIVEIRA, 2008).

Welter et al. (2008) avaliaram a relação entre o grau de prurido e a QV de pacientes renais crônicos, submetidos à hemodiálise, uma vez que esse sintoma é frequente no avançar da doença renal crônica. Naquele estudo concluiu-se que um número significativo de pacientes apresenta alterações importantes na qualidade de vida relacionada à prurigem, alertando-se para a necessidade de tratamento desse sintoma no grupo de pacientes.

O dramático aumento da prevalência da dermatite atópica humana nos últimos 20 a 30 anos está chamando a atenção de epidemiologistas e clínicos envolvidos com saúde pública, alergologia e dermatologia (SEHRA et al., 2008). Devido ao caráter, crônico e recorrente, e à gravidade das lesões, esta enfermidade afeta não somente a qualidade de vida de seus portadores mas, também, dos demais membros da família, por afetar, principalmente, as crianças, e desencadear distúrbios do sono; exaustão, física e mental, decorrente do prurido; alterações de humor e falta de concentração laboral e nos estudos (SU et al., 1997).

O mesmo ocorre em medicina veterinária. As dermatoses, em geral, e o prurido, em particular, por óbvio, causam um impacto negativo na qualidade de vida do cão (PLANT,

2007). O prurido é a principal manifestação clínica evidenciada na dermatologia canina, constituindo-se em um dos poucos sintomas cardeais dos quadros tegumentares. Caracteriza-se por uma sensação, seguramente, angustiante, aflitiva e muito enfatizada pelos proprietários pois infringe sofrimento ao paciente, incomodando em muito, os circunstantes. Por este motivo sua presença se presta como indicador para avaliar a qualidade de vida (QV) do animal, bem como a magnitude de resposta à terapia (NUTTALL; MCEWAN, 2006). A busca de uma boa QV está sendo cada vez mais demandada pelos proprietários, esclarecidos, de animais alergopatas ou daqueles portadores de outras doenças crônicas.

O prurido, tal como a dor ou sentimentos (saudades, ciúme, ódio, amor, afeto) tem muito de subjetivo no que tange à sua caracterização. Em medicina veterinária se tenta quantificá-lo solicitando, aos donos ou seus prepostos, que outorguem uma nota (escala numérica verbal), de “zero” (prurido mínimo) a “dez” (prurido máximo), disposta em escala linear, à coçagem manifestada. Não é raro que preferências numerológicas sejam citadas como aquelas da intensidade do prurido. Por esse motivo, algumas escalas têm sido propostas e empregadas para tentar quantificá-lo de forma mais criteriosa. Hill, Lau e Rybnicek (2007) validaram uma escala de prurido em cães, associando quatro outras escalas pré-existentes e solicitando aos proprietários que optassem por duas, de acordo com facilidade de interpretação e que fornecessem informações mais precisas com relação ao prurido de seus animais.

Em medicina humana, o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), que se constituiu no primeiro questionário de avaliação da “qualidade de vida relacionada à saúde”, específico à dermatologia, desenvolvido por Finlay e Khan em 1994, já traduzido e validado para a língua portuguesa, vem sendo aplicado em várias dermatoses, tais como: dermatite atópica, psoríase, urticária, acne, dentre outras, tais como a hanseníase (MARTINS; TORRES; OLIVEIRA, 2008).

A avaliação da QV tem se tornado uma ferramenta útil para avaliar a eficácia de tratamentos, sejam eles paliativos ou terapêuticos e além disso, a estadunidense “Food and Drugs Administration” (FDA) utiliza informações sobre a “QV relacionada à saúde” para aprovar a introdução no mercado de novos fármacos (PASSIK; KIRSH, 2000).

Os conceitos humanos de QV vêm sendo aplicados em animais há menos de um decênio (MCMILLAN, 2003). Contudo, os critérios utilizados para avaliar a QV em animais, ainda, são escassos (YAZBEK; FANTONI, 2005).

Estudos clínicos levados a cabo com pacientes humanos têm utilizado questionários de qualidade de vida para avaliar a eficácia de modalidades terapêuticas. Steffan, Favrot e

Mueller (2006) relataram a necessidade de novos estudos para avaliar a qualidade de vida de cães com doenças dermatológicas, observando alterações em parâmetros como perda da qualidade do sono, letargia, depressão, dor e alterações comportamentais.

A gravidade da dermatite atópica canina (DAC), bem como a eficácia do tratamento preconizado, são frequentemente avaliados através de escores de lesão e prurido. A mensuração da QV de cães portadores de dermatite atópica torna-se mais uma ferramenta útil na avaliação desses parâmetros (FAVROT et al., 2010). Esses últimos autores desenvolveram três questionários para avaliar o impacto da DAC na QV desses pacientes e, também, de seus proprietários, e de sua interação com o animal.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a QV de cães atópicos tratados com ciclosporina (CsA) “per os” durante 60 dias. Para tanto, foi desenvolvido um questionário, em fase de validação, que relaciona a melhora da qualidade de vida à redução dos escores de prurido e lesão, evidenciados após o tratamento com a mesma.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Amostragem

A amostragem foi constituída por 21 espécimes caninos, sem quaisquer restrições relativas à definição racial, sexo e idade, com diagnóstico estabelecido de dermatite atópica, atendidos no Serviço de Dermatologia (SD) do Departamento de Clínica Médica (VCM) e do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP).

2.2 Critérios de inclusão e exclusão no estudo

Incluíram-se cães, com diagnóstico pré-estabelecido de dermatite atópica, manifestando prurido (sazonal ou perene) corpóreo moderado (“nota” 5 a 6) ou intenso (“nota” 7 a 10), considerando a escala numérica verbal; e, prurido níveis três e quatro, levando em conta a escala qualitativa de prurido corpóreo. Não foram incluídos ou durante o protocolo foram excluídos aqueles animais:

- com epilepsia, nefropatia ou hepatopatia,
- de proprietários ou prepostos não plenamente inteirados do quadro clínico, do temperamento, da conduta e/ou do manejo higiênico-sanitário do paciente,
- que apresentassem prévias alterações pressóricas, do quadro hemático e da bioquímica sérica,
- que não foram submetidos adequadamente ao protocolo experimental ou ao seguimento clínico,
- que apresentassem sorologia positiva para leishmaniose.

2.3 Metodologia de estudo

Para inclusão no protocolo experimental, o diagnóstico de dermatite atópica foi estabelecido através do quadro sintômatológico-lesional apresentado e pela exclusão, por exames complementares, de outras dermatopatias primárias pruriginosas miméticas (escabiose, dermatites trofoalérgica ou por picada de sifonápteros).

Todos os cães foram submetidos à pormenorizada anamnese visando obter informações sobre antecedentes familiares, manejo, tempo de evolução das lesões, realização prévia de exames complementares, emprego de terapia(s) prévia(s) e os resultados com ela obtidos. Após a realização da anamnese, o animal era submetido ao exame físico, com ênfase no exame dermatológico, e aos exames complementares que se fizeram necessários.

Após a consecução do diagnóstico (dia zero), os proprietários foram cientificados sobre os objetivos do estudo e solicitou-se concordância firmada para a inclusão no protocolo. Detalhou-se, previamente aos proprietários, os aspectos conceituais básicos sobre a dermatite atópica e a alternativa de tratamento com ciclosporina, bem como acerca de eventuais efeitos colaterais, tempo provável de tratamento e da importância do comparecimento nos retornos apurados.

O protocolo preconizado foi o do emprego de ciclosporina⁶, na dose de 5 miligramas/quilograma de peso, “per os”, a cada 24 horas durante 60 dias. Os retornos foram apurados, a contar da primeira consulta (dia zero), e após decorridos 30 e 60 dias.

O questionário de QV (Anexo A) foi utilizado nos dias zero, 30 e 60, ou seja, comparou-se a escala de QV do paciente canino atópico, com dados colhidos no decorrer e ao final do seguimento clínico, frente aqueles obtidos quando da inclusão no experimento. A avaliação da QV foi executada segundo critérios estabelecidos e validados no SD/VCM-HOVET/USP.

O Questionário de Qualidade de Vida (QQV) – disposto no anexo A, é composto por 11 questões, cada uma com três possibilidades de resposta. A resposta, a cada questão, é numerada de zero a dois e a somatória da pontuação final das questões equivale ao escore de qualidade de vida. O valor máximo de escore possível de ser obtido é de 22. O menor escore (“zero”) indica a “pior QV” e o maior escore (22) indica a “melhor QV”. No QQQ solicitava-

⁶ Sandimmun Neoral® - Novartis solução oral 100 mg/mL

se informações sobre comportamento emocional, estado físico e a interação do animal com o proprietário.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis qualitativas foram apresentadas as frequências absolutas (n) e relativas (%). Já, para a variável quantitativa “escala de QV”, foram apresentadas a média e mediana, como medidas resumo; e, desvio-padrão, mínimo e máximo, como medidas de variabilidade.

Para a variável quantitativa foram realizadas comparações dos resultados entre os diferentes momentos (início, 30 e 60 dias). O teste estatístico utilizado para realizar as comparações foi a Análise de Variância com Medidas Repetidas. Trata-se de medidas repetidas, pois as observações de momentos são relativas a um mesmo animal. Os resultados são apresentados a seguir de cada tabela, considerando um nível de significância de 5%, ou seja, apontando diferença quando $p\text{-valor} < 0,05$ (destacadas em azul).

Para a utilização deste teste foi verificado se variâncias eram homogêneas entre os grupos (suposição para a utilização). Havendo diferença entre os momentos, para identificar quais grupos apresentam diferenças entre si, foram realizadas comparações múltiplas (comparação dos diferentes momentos entre dois a dois grupo) através do teste de Bonferroni. Para estas comparações, também, foi considerado nível de significância de 5%. Para melhor interpretação dos resultados foram construídos gráficos.

4 RESULTADOS

Trinta e nove animais da espécie canina, sem quaisquer restrições relativas à definição racial, sexo e idade, com diagnóstico estabelecido de dermatite atópica foram selecionados a participar do estudo. Destes animais, 18 foram excluídos por se incluírem nos critérios de exclusão previamente estabelecidos, restando 21 animais que concluíram o estudo.

As características relacionadas à identificação dos animais, bem como os dados individuais relacionados à escala de qualidade de vida, estão evidenciados no apêndice.

Pôde-se evidenciar, com relação à caracterização epidemiológica, que dentre os 21 animais avaliados, 18 (85,7%) destes espécimes eram de raça definida e três (14,3%) não apresentavam plena definição racial. A frequência de cães, segundo a definição racial está representada na tabela 1.

Tabela 1. Frequência (n e %) de cães com dermatite atópica submetidos à terapia com ciclosporina, segundo definição racial. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

Definição racial	n	%
Shih Tzu	4	19,0
Dachshund	3	14,3
Poodle	3	14,3
SRD	3	14,3
Lhasa Apso	2	9,5
Cocker spaniel	1	4,8
Labrador	1	4,8
Pug	1	4,8
Schnauzer	1	4,8
Terrier brasileiro	1	4,8
Yorkshire	1	4,8
Total	21	100,0

Com relação ao sexo, 17 (81%) dos animais eram fêmeas e os 4 (19%) remanescentes eram machos (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência (n e %) de cães com dermatite atópica submetidos à terapia com ciclosporina, segundo sexo. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

Sexo	n	%
macho	4	19
fêmea	17	81
Total	21	100,0

4.1 Comparação dos valores da escala de qualidade de vida

As avaliações da escala de qualidade de vida foram realizadas no início, após 30 e 60 dias.

Pelos resultados, a seguir dispostos (Tabela 3 e Gráfico 1), pode-se notar que houve diferença entre os momentos. Para a identificação dos momentos que se diferenciavam entre si foram realizadas comparações múltiplas (Tabela 4) entre dois a dois momentos. Pelos resultados das comparações múltiplas pode-se notar diferenças, estatisticamente significativas ($p < 0,05$), apenas entre o valor inicial e os demais momentos, evidenciando que no momento inicial o valor da escala de qualidade de vida foi menor do que os demais momentos.

Tabela 3. Valores da média da escala de qualidade de vida, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Maximo
Inicial	12,1	13,0	3,1	8,0	17,0
após 30 dias	16,9	18,0	2,9	11,0	21,0
após 60 dias	17,8	18,0	3,5	6,0	22,0

p-valor < 0,001

Tabela 4. Comparações múltiplas, entre os diferentes momentos, da média da escala de qualidade de vida, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

<i>Comparações de interesse</i>		<i>p-valor</i>
inicial x 30 dias		< 0,001
inicial x 60 dias		< 0,001
30 dias x 60 dias		0,589

Gráfico 1. Escala de Qualidade de Vida – Valores da média da escala de qualidade de vida, de cães com dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina. Serviço de Dermatologia do VCM e do HOVET – FMVZ/USP. São Paulo (2010).

5 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a QV de cães atópicos tratados com CsA antes, durante e após o tratamento com o fármaco.

O questionário de QV foi utilizado nos dias zero, 30 e 60. Observou-se, diferença estatisticamente significativa, nos escores de QV, entre o valor inicial e os demais momentos (dias 30 e 60). Pôde-se notar, aumento na escala de QV da ordem de, respectivamente, 27% e 32% após, 30 e 60 dias de tratamento. O mesmo não foi evidenciado quando se comparou os escores de QV, entre os dias 30 e 60, uma vez que, entre esses momentos, houve aumento de apenas 5% na escala de QV.

A partir da interpretação dos dados deste estudo, pode-se inferir sobre a importância do impacto do prurido e de lesões, decorrentes da dermatite atópica, na qualidade de vida de seus portadores (NUTTALL; MCEWAN, 2006; PLANT, 2007). Os resultados sugerem que um simples questionário pode ser bastante útil para avaliação da QV de cães prurientes, independente de sua causa.

Até então somente se dispunha de trabalhos que comprovavam a eficácia da CsA na redução das lesões e do prurido corpóreo de cães atópicos (FONTAINE; OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2002a,b; BURTON et al., 2004; RADOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN; PARKS; SEEWALD, 2005; LUCAS et al., 2007). O presente estudo evidenciou, também, que a CsA é capaz de melhorar a QV destes animais, após 30 e 60 dias de tratamento. Mais pesquisas que envolvam avaliação da QV, associada à redução de lesões e prurido corpóreo, tornam-se necessárias para avaliar futuras modalidades terapêuticas da dermatite atópica canina, bem como períodos maiores de terapia. Até o presente momento inexistem trabalhos que permitam o cotejamento com os dados ora obtidos visando a avaliação da QV de cães portadores de dermatite atópica, sob tratamento com o fármaco empregado.

6 CONCLUSÃO

Em função da metodologia proposta e empregada pode-se concluir que em cães, acometidos por dermatite atópica, submetidos à terapia com ciclosporina:

- a escala de QV aumentou no decorrer do tratamento, ou seja, que houve diferença estatisticamente significativa, entre os dias zero, 30 e 60.

REFERÊNCIAS

- BURTON, G.; BURROWS, A.; WALKER, R.; ROBSON, D.; BASSETT, R.; BRYDEN, S.; HILL, A. Efficacy of cyclosporin in the treatment of atopic dermatitis in dogs – combined results from two veterinary dermatology referral centres. **Australian Veterinary Journal**, v. 82, n. 11, p. 681-685, 2004.
- FAVROT, C.; LINEK, M.; MUELLER, R.; ZINI, E. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 64-70, 2010.
- FONTAINE, J.; OLIVRY, T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. **Veterinary Record**, v. 148, n. 21, p. 662-663, 2001.
- HILL, P. B.; LAU, P.; RYBNICEK, J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 18, n. 5, p. 301-308, 2007.
- LUCAS, R.; BEVIANI, D.; PELEGRINI, C.; CANTAGALLO, K.; MINGOSSI, R. J. Avaliação da efetividade do uso da ciclosporina na terapia de cães atópicos. **Clínica Veterinária**, ano 12, n.69, p. 68-72, 2007.
- MARTINS, B. D. L.; TORRES, F. N.; OLIVEIRA, M. L. W. Impacto na qualidade de vida em pacientes com hanseníase: correlação do *Dermatology Life Quality Index* com diversas variáveis relacionadas à doença. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 1, p. 39-43, 2008.
- MCMILLAN, F. D. Maximizing quality of life in animals. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 39, n. 3, p. 227-235, 2003.
- NUTTALL, T. J.; MCEWAN, N. Objective measurement of pruritus in dogs: a preliminary study using activity monitors. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 348-351, 2006.

OLIVRY, T.; RIVIERRE, C.; JACKSON, H. A.; MURPHY, K. M.; DAVIDSON, G.; SOUSA, C. A. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 77-87, 2002a.

OLIVRY, T.; STEFFAN, J.; FISCH, R. D.; PRÉLAUD, P.; GUAGUÉRE, E.; FONTAINE, J.; CARLOTTI, D. N. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 3, p. 370-377, 2002b.

PASSIK, S. D.; KIRSH, K. L. The importance of quality-of-life end-points in clinical trials to the practicing oncologist. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 14, p. 877-886, 2000.

PLANT, J. D. Repeatability and reproducibility of numerical rating scales and visual analogue scales for canine pruritus severity scoring. **Veterinary dermatology**, v. 18, n. 5, p. 294-300, 2007.

RADOWICZ, S. N.; POWER, H. T. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 81-86, 2005.

SEHRA, S.; TUANA, F. M. B.; HOLBREICH, M.; MOUSDICAS, N.; KAPLAN, M. H.; TRAVERS, J. B. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 1, p. 57-73, 2008.

STEFFAN, J.; FAVROT, C.; MUELLER, R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 1, p. 3-16, 2006.

STEFFAN, J.; PARKS, C.; SEEWALD, W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 11, p. 1855-1863, 2005.

SU, J. C.; KEMP, A. S.; VARIGOS, G. A.; NOLAN, T. M. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. **Arch Dis Child**, v. 76, p. 159-162, 1997.

WELTER, E. Q.; BONFÁ, R.; PETRY, V.; MOREIRA, L. L.; WEBER, M. B. Relação entre grau de prurido e qualidade de vida de pacientes em hemodiálise. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, p. 137-140, 2008.

YAZBEK, K. V. B.; FANTONI, D. T. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 8, p. 1354-1357, 2005.

ANEXO A**ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM PRURIDO CORPÓREO****Identificação do proprietário:**

Nome:

Endereço:

Telefone:

Identificação do animal:

Nome:

Definição racial:

Sexo:

Idade (meses):

RG/HOVET-USP:

1. O seu animal está se coçando?

- () 0.sim, bastante
- () 1.sim, moderadamente
- () 2.às vezes, mas é uma coceira normal

2. Você acha que a coceira prejudica a vida do seu animal?

- () 0.prejudica muito
- () 1.prejudica pouco
- () 2.não prejudica

3. O seu animal está comendo?

- () 0.ele não está comendo
- () 1.ele está comendo menos pois pára de comer para se coçar
- () 2.ele come normalmente

4. O seu animal está brincando?

- () 0.ele não está mais brincando
- () 1.ele brinca menos
- () 2.está brincando normalmente

5. O seu animal está interagindo com a família e com outros animais?

- ☐ 0.não, ele está isolado
- ☐ 1.está interagindo menos
- ☐ 2.sim, ele interage normalmente com a família e outros animais

6. O seu animal está dormindo?

- ☐ 0.ele não dorme para se coçar
- ☐ 1.ele está dormindo menos pois acorda para se coçar
- ☐ 2.ele dorme normalmente

7. O seu animal está apresentando odor desagradável na pele/pêlo?

- ☐ 0.sim, o odor é bem desagradável
- ☐ 1.houve uma leve alteração no odor
- ☐ 2.não, ele não apresenta odor desagradável

8. O seu animal está irritado?

- ☐ 0.sim e muito
- ☐ 1.sim e pouco
- ☐ 2.não

9. O seu animal está triste?

- ☐ 0.sim, muito
- ☐ 1.sim, um pouco
- ☐ 2.não

10. Como está a movimentação/mobilidade do seu animal na casa?

- ☐ 0.diminuiu bastante
- ☐ 1.diminuiu um pouco
- ☐ 2.não alterou/ele se movimenta como sempre

11. O seu animal lambe/mordisca ou morde os membros?

() 0.sim, em grande parte do tempo

() 1.sim, um pouco

() 2.não

São Paulo, de de 201 .

Dia: zero ()

30 ()

60 ()

APÊNDICE A

Identificação

Nome	Identificação HOVET-USP	Identificação no estudo
Nene	182061	1
Etelvina	186491	2
Salsicha	186318	3
Mila	180479	4
Mask	190923	5
Sophia	177030	6
Suzi	194177	7
Lupita	194203	8
Nala	193037	9
Libby	196315	10
Panqueca	178687	11
Willy	158055	12
Cindy	200715	13
Toby	200290	14
Meg	194385	15
Billy	201741	16
Nina	201760	17
Nina	202636	18
July	203423	19
Vida	193631	20
Liloo	203588	21

Resenha

Número animal	Data de inclusão no protocolo	Idade (meses)	Definição racial	Sexo	Peso (kg)
1	19/11/2007	108	Poodle	M	13
2	11/1/2008	56	SRD	F	19
3	1/2/2008	84	Dachshund	F	9,2
4	7/3/2008	76	Pug	F	8,7
5	16/4/2008	64	Terrier brasileiro	F	4,7
6	14/7/2008	56	Shih-Tzu	F	6,8
7	22/7/2008	60	SRD	F	13,7
8	28/7/2008	57	Cocker spaniel	F	8,6
9	20/10/2008	79	Shih Tzu	F	6,1
10	23/1/2009	62	Labrador	F	40,7
11	26/1/2009	60	SRD	F	14,2
12	19/2/2009	68	Schnauzer	M	10,8
13	8/4/2009	51	Shih Tzu	F	7
14	30/6/2009	36	Lhasa Apso	M	10
15	2/7/2009	139	Yorkshire	F	3,4
16	5/8/2009	105	Poodle	M	8,4
17	17/9/2009	96	Poodle	F	4,7
18	21/9/2009	79	Dachshund	F	8
19	8/10/2009	64	Dachshund	F	5,7
20	14/10/2009	42	Shih Tzu	F	6
21	19/10/2009	64	Lhasa Apso	F	7,5

Animais excluídos

Identificação HOVET-USP	Idade (meses)	Definição racial	Sexo
156098	156	Poodle	F
193982	82	Poodle	F
146788	84	Lhasa Apso	F
60407	182	Poodle	F
185005	92	Poodle	F
195112	36	Bulldog Inglês	F
194986	24	SRD	M
187509	120	Yorkshire	F
194576	72	Poodle	F
196169	63	SRD	F
121492	109	Poodle	F
201081	22	WHWT	F
200151	74	Poodle	M
202542	111	Poodle	F
203208	96	Shih Tzu	F
203433	66	Poodle	F
199352	54	Shih Tzu	M
158056	108	Poodle	M

Evolução do peso corpóreo (Kg)

Animais	Dias avaliados				
	D0	D15	D30	D60	D75*
1	13	12,2	12,6	12,6	-
2	19	18,7	19,3	19	-
3	9,2	8,7	9	9,8	-
4	8,7	8,5	8,5	8,3	-
5	4,7	4,7	4,3	4,4	-
6	6,8	6,9	6,9	6,9	-
7	13,7	13,7	13,3	12,8	12,4
8	8,6	8,6	8,8	8,8	-
9	6,1	6,3	6	6,1	-
10	40,7	39,3	38,7	35,8	-
11	14,2	14,1	13,5	13,7	-
12	10,8	11,3	11,1	11,9	-
13	7	7	7,3	7,4	-
14	10	9,6	10	10	-
15	3,4	3,7	3,5	3,5	-
16	8,4	8,5	8,2	8,3	-
17	4,7	4,7	4,7	4,7	-
18	8	8	8	8	-
19	5,7	5,4	5,6	5,6	-
20	6	6,1	5,9	6,2	-
21	7,5	7,1	7,5	7,3	-

Efeitos adversos

Animal	D15	D30	D60	D75***
1	-Prurido intenso (periocular e perineal) na 1ª semana* -Episódio diarréico e tenesmo	/	- disorexia do 50º ao 60º dia	-
2	/	-Episódio emético -Fezes pastosas intermitentes	-Fezes pastosas -disorexia desde a avaliação do D30 -Hipertricrose?***	-
3	-Episódios eméticos (n=2)	/	-Episódios de fezes pastosas (n=5)	-
4	-Episódio emético -Episódios fezes pastosas (n=2) - Agitação/hiperatividade	/	-Episódio emético	-
5	/	/	-Episódios eméticos (n=2) -Episódio diarréico	-
6	-Episódios eméticos e diarréicos (n=2) -Episódios de fezes pastosas (n=4)	-Episódios de êmese e diarréia(n=2)	/	-
7	-Episódios eméticos (n=2) -Episódios diarréicos (n=2) -Episódios fezes pastosas(n=4)	-Fezes pastosas -Urina turva	/	-Episódio de fezes pastosas
8	-Episódio emético -Fezes pastosas a cada 2-3 dias	/	/	-
9	-Episódio emético	/	-Discreta hiporexia	-

10	Irritabilidade - Hipertricrose?***	/	/	-
11	- Hiporexia - Episódios de diarreia (n=3)	- Fezes pastosas	/	-
12	- Episódios eméticos (n=2) - Episódios fezes pastosas (n=3) - Discreta hiporexia	- Episódios eméticos (n=2) - Episódios fezes pastosas (n=2)	- Episódios eméticos (n=2) - Fezes pastosas	-
13	- Episódios eméticos (n=2) - Diarreia (n=1) - Discreta hiporexia	- Episódios fezes pastosas (n=1)	- Episódios eméticos (n=2)	-
14	- Episódios eméticos (n=6) - Fezes pastosas	- Fezes pastosas	/	-
15	- Episódios eméticos (n=1)	- Episódios eméticos (n=1)	/	-
16	/	/	/	-
17	- Episódio emético - Fezes pastosas - Discreta hiporexia	- Episódios eméticos (n=2) - Fezes pastosas - Hiporexia	/	-
18	- Episódio emético	- Discreta hiporexia	- Urticária - Episódio emético - Discreta hiporexia	-
19	- Episódios eméticos (n=3) - Diarreia (n=1)	- Fezes pastosas	- Fezes pastosas	-
20	- Episódios eméticos (n=8) - Fezes pastosas	- Episódios eméticos (n=3)	/	-
21	- Episódio emético - Fezes pastosas	- Episódios eméticos (n=3)	- Fezes pastosas	-

Escala de qualidade de vida

Animais	Dias avaliados			
	D0	D30	D60	D75*
1	16	17	22	-
2	15	18	19	-
3	13	19	19	-
4	11	19	17	-
5	17	21	19	-
6	8	14	6	-
7	8	16	18	17
8	16	15	20	-
9	13	14	15	-
10	8	18	18	-
11	9	18	20	-
12	11	20	20	-
13	16	14	18	-
14	14	18	19	-
15	14	21	22	-
16	13	18	18	-
17	8	15	17	-
18	13	18	20	-
19	14	20	18	-
20	8	11	12	-
21	9	11	16	-

Escore CADESI-03

Animais	Dias avaliados			
	D0	D30	D60	D75*
1	61	45	22	-
2	23	15	0	-
3	272	106	16	-
4	38	20	16	-
5	22	15	15	-
6	57	30	36	-
7	55	35	4	2
8	8	5	1	-
9	50	51	23	-
10	88	65	39	-
11	120	44	42	-
12	12	11	0	-
13	13	8	0	-
14	13	0	0	-
15	26	12	2	-
16	37	10	15	-
17	24	25	36	-
18	12	1	1	-
19	53	8	6	-
20	20	5	20	-
21	10	20	10	-

Escala qualitativa de prurido corpóreo

Animais	D0		D15		D30		D60		D75**	
	Nível	Nota	Nível	Nota	Nível	Nota	Nível	Nota	Nível	Nota
1	4	>7	0	0	0	0	0	0	-	-
2	3	5-6	2	3-4	2	3-4	1	1-2	-	-
3	3	5-6	1	1-2	0	0	0	0	-	-
4	4	>7	1	1-2	2	3-4	1	1-2	-	-
5	3	5-6	1	1-2	1	1-2	3	5-6*	-	-
6	4	>7	3	5-6	4	>7	4	>7	-	-
7	4	>7	1	1-2	0	0	1	1-2	1	1-2
8	2	3-4	1	1-2	1	1-2	1	1-2	-	-
9	2	3-4	4	>7	1	1-2	1	1-2	-	-
10	3	5-6	1	1-2	1	1-2	1	1-2	-	-
11	4	>7	1	1-2	1	1-2	0	0	-	-
12	3	5-6	2	3-4	0	0	0	0	-	-
13	2	3-4	1	1-2	0	0	0	0	-	-
14	2	3-4	1	1-2	1	1-2	1	1-2	-	-
15	3	5-6	0	0	0	0	0	0	-	-
16	3	5-6	2	3-4	2	3-4	2	3-4	-	-
17	3	5-6	3	5-6	4	>7	4	>7	-	-
18	3	5-6	1	1-2	1	1-2	1	1-2	-	-
19	3	5-6	1	1-2	1	1-2	1	1-2	-	-
20	3	5-6	1	1-2	2	3-4	2	3-4	-	-
21	3	5-6	1	1-2	1	1-2	1	1-2	-	-

Prurido escala numérica verbal

Animais	Dias avaliados				
	D0	D15	D30	D60	D75*
1	8	2	1	1	-
2	7	6	5	4	-
3	7	4	1	1	-
4	8,5	2,5	6	3	-
5	5	3	2	4	-
6	7	7	7	8	-
7	9	3	2	2	7
8	9	7	8	5	-
9	7	8	5	7	-
10	8	5	4	3	-
11	8	5	5	3	-
12	8	8	2	1	-
13	8	5	3	2	-
14	8	4	3	4	-
15	9	1	2	0	-
16	9	6	4	4	-
17	9	8	8	8	-
18	8	5	5	3	-
19	7	5	4	2	-
20	7	6	7	7	-
21	7	4	6	5	-

Avaliação	9	10	11	12	13	14	15	16
	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)
D0	150	105	146	90	110	128	90	140
	160	110	158	98	98	130	100	130
	154	105	158	100	120	140	90	130
	150	100	150	90	118	140	90	120
	160	95	148	90	100	130	100	130
Média	155	103	152	94	109	134	94	130
D15	148	120	158	100	130	100	110	140
	150	120	160	110	138	130	120	140
	144	118	160	110	120	120	100	120
	155	118	170	105	128	120	90	130
	160	115	180	100	126	130	90	130
Média	151	118	166	105	128	120	102	132
D30	140	120	130	95	140	120	90	120
	130	130	140	108	138	120	100	140
	150	110	140	108	144	130	130	130
	145	110	148	100	140	125	100	140
	150	110	140	98	140	130	90	130
Média	143	116	140	102	140	125	102	132
D60	130	128	95	105	120	120	110	160
	126	125	118	100	120	124	90	158
	124	120	110	110	118	120	90	150
	120	150	110	100	122	128	120	154
	128	150	190	105	120	130	110	150
Média	126	135	125	104	120	124	104	154
D75								
Média								

Avaliação	17	18	19	20	21
	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)	PAS (mmHg)
D0	138	120	148	160	138
	138	120	140	164	140
	140	124	138	158	150
	128	124	138	170	138
	130	120	140	160	140
Média	135	122	141	162	141
D15	130	130	124	160	128
	136	130	132	158	132
	134	136	134	160	138
	130	138	128	156	136
	134	136	132	160	134
Média	133	134	130	159	134
D30	124	148	130	160	138
	130	150	126	160	140
	140	160	132	156	132
	120	168	130	158	142
	128	160	130	160	150
Média	128	157	130	159	140
D60	140	160	150	148	130
	138	157	150	158	128
	140	148	148	160	126
	130	160	146	168	130
	140	146	150	160	128
Média	138	154	149	159	128
D75					
Média					

Valores de uréia (mg/dL)

Animais	Dia 0	Dia 15	Dia 30	Dia 60	Dia 75
1	44,4	48	37,4	44,4	-
2	47	37,7	50,3	38,7	-
3	22,6	17,5	31	51,6	-
4	22,8	34,8	28,3	30,5	-
5	23,2	14	26,5	29,1	-
6	30,7	39,4	24,9	30	-
7	24,3	27,6	22,2	22,6	20,1
8	43	39,4	38,3	48	-
9	57	76	68	67,6	-
10	19	20	19,6	12,7	-
11	32,4	17	19,2	15,5	-
12	31,1	41,1	28,1	22,7	-
13	24,5	29	22,9	26	-
14	40,6	31,8	63,2	60,6	-
15	59,3	118,3	111,9	67,2	-
16	38,1	36	27,4	40,3	-
17	55,2	30,2	40,5	41,9	-
18	28,1	20,1	14,5	26,1	-
19	27,3	30,9	46,1	30,3	-
20	53,1	51,1	30,1	42,1	-
21	56	58	57,3	47,7	-

Valores de creatinina (mg/dL)

Animais	Dia 0	Dia 15	Dia 30	Dia 60	Dia 75
1	1	1,2	1,15	1,1	-
2	1	1	0,99	1,1	-
3	0,96	1	1	0,95	-
4	1	1,1	1,1	1	-
5	1	0,97	0,94	0,99	-
6	0,97	0,94	0,85	0,79	-
7	0,95	1	0,94	0,89	0,86
8	0,97	0,85	0,8	0,71	-
9	0,77	0,81	0,94	0,92	-
10	0,79	0,78	0,76	0,69	-
11	0,69	0,78	0,85	0,88	-
12	0,75	1	0,78	0,99	-
13	0,74	0,73	0,76	0,74	-
14	0,97	1	0,86	0,75	-
15	0,63	0,72	0,45	0,83	-
16	0,65	0,61	0,6	0,78	-
17	0,42	0,45	0,7	0,59	-
18	0,55	0,66	0,53	0,47	-
19	0,57	0,59	0,55	0,64	-
20	0,65	0,65	0,75	0,63	-
21	0,69	0,68	0,75	0,81	-

Valores de proteína total (g/dL)

Animais	Dia 0	Dia 15	Dia 30	Dia 60	Dia 75
1	7	7,3	7,15	7,6	-
2	6	6,2	5,3	6,9	-
3	5,8	7,5	7,3	6,4	-
4	6,5	6,9	6,5	6,4	-
5	6,7	6,6	6,4	6	-
6	8	7	6,5	6,7	-
7	6,9	6,2	6,2	6,3	7
8	6,7	5,8	5,7	5,9	-
9	6,1	6,5	6,3	7,1	-
10	8	8,3	8	8,5	-
11	6,7	6,6	7	6,8	-
12	6,5	7,2	6,7	6,8	-
13	6,8	6,2	6,4	6,6	-
14	6,4	6,6	6,9	8	-
15	6,6	6,8	7,2	8,3	-
16	6,5	6,7	7,5	7,4	-
17	8,1	7,9	7,2	8,2	-
18	7,6	7,5	7,8	8,7	-
19	7,6	7,5	7,4	7,1	-
20	7,6	7,4	7,1	7,17	-
21	8,4	8,3	8,4	8,5	-

Valores de ALT (U/L)

Animais	Dia 0	Dia 15	Dia 30	Dia 60	Dia 75
1	12,3	87,3	21,6	12	-
2	20,9	21,8	20,5	53,9	-
3	17,3	13,5	15,6	13,6	-
4	27,9	20,1	22,5	33,3	-
5	36,6	38,1	50	39,2	-
6	16,5	18,3	21,8	22,9	-
7	35,9	28	28,9	40,4	33,4
8	12,7	14,2	43	16,7	-
9	39	20,4	18,6	7,1	-
10	22	23,1	19,8	20,2	-
11	25,8	26,3	15,8	22,2	-
12	39,8	43,2	28,1	23,6	-
13	23,4	23,8	22,6	14,8	-
14	13	10,7	12,3	18	-
15	42,5	35,8	42,2	50,7	-
16	38,5	43,5	32,8	31,3	-
17	53,2	25,9	20,5	23,5	-
18	12,2	16,2	17,5	24	-
19	33,8	49,6	36,2	27,2	-
20	30,6	33,9	36,5	32,4	-
21	27,4	28,7	24,6	30,2	-

Valores de albumina (g/dL)

Animais	Dia 0	Dia 15	Dia 30	Dia 60	Dia 75
1	3,2	3,1	3,1	3,5	-
2	2,9	3,3	3,2	3,2	-
3	3,5	3,6	3,6	3,1	-
4	3,6	3,7	3,5	3,5	-
5	3,6	3,5	3,1	3,2	-
6	4	3,6	3,3	3,2	-
7	3,6	3,3	3,2	3,1	3,4
8	3,5	3,2	3,1	3,2	-
9	3,2	3	2,8	4,5	-
10	2,5	2,7	2,3	2,5	-
11	3	3	3,2	3,4	-
12	3,3	3,5	3,4	3,2	-
13	3	3	2,8	2,8	-
14	3,2	3,1	3,1	3,3	-
15	3,1	3	3,2	3,3	-
16	3	3	3,1	3	-
17	2,9	2,8	2,6	3	-
18	3	3	2,9	3,1	-
19	2,9	3	2,9	3	-
20	3	2,9	2,8	2,75	-
21	3	3	3	3,1	-

Valores de FA (U/L)

Animais	Dia 0	Dia 15	Dia 30	Dia 60	Dia 75
1	35,7	47,3	33,9	20,2	-
2	26,7	23,6	23,8	25,4	-
3	11,7	16,7	19,2	23,2	-
4	25	40,2	39,8	45,2	-
5	35,6	76,5	42,4	30	-
6	130,7	71,4	107,3	110,2	-
7	26,5	35,9	19,4	20,5	21,4
8	52,9	40,7	42,8	51,5	-
9	28,9	30,8	25,6	21	-
10	18	17,4	16	14,3	-
11	47,9	28,6	28,9	21,8	-
12	19,5	21,5	17,3	20,7	-
13	39,5	30,1	40,9	45,1	-
14	16,2	14,9	11,2	16,4	-
15	14,3	14,8	15,5	21,1	-
16	35,1	25	17,5	10,8	-
17	50,8	18	8,4	16,5	-
18	9,2	11,6	9,3	10,3	-
19	18,9	15,1	13,4	15,2	-
20	85,1	98,8	66,1	102,2	-
21	24,3	27,4	34,8	38,8	-

Valores Individuais de hemograma completo no dia 0

Animal	Dia 0													
	Hemácias	Hto	Hb	VCM	HCM	CHCM	Leucócitos	Neutrófilos	Monócitos	Basófilos	Eosinófilos	Linf típico	Linf atípico	Plaquetas
1	6,2	45	16,1	72,58	25,97	35,78	10700	8453	428	0	535	1284	0	265000
2	6,2	45	15,2	72,58	24,52	33,78	9400	8366	94	0	188	752	0	271000
3	5,7	39	12,9	68,42	22,63	33,08	7500	5775	375	0	375	975	0	325000
4	6,5	45	15	69,23	23,08	33,33	13800	10902	690	0	690	1518	0	411000
5	6,8	47	15,5	69,12	22,79	32,98	6500	4875	520	0	260	845	0	295000
6	6	44	14,4	73,33	24	32,73	15900	12561	1272	0	477	1590	0	348000
7	5,8	42	15,5	84	30	35,71	12800	10368	1536	0	384	512	0	420000
8	6,7	46	17,8	68,66	26,57	38,7	10600	6678	636	0	530	2756	0	353000
9	5,6	39	13,1	69,64	23,39	33,59	12200	8906	1342	0	0	1952	0	547000
10	5,6	37	13,1	66,07	23,39	35,41	8800	7216	352	0	176	1056	0	448000
11	6,7	42	14,2	62,69	21,19	33,81	21900	20586	438	0	0	876	0	403000
12	7,7	53	18	68,83	23,38	33,96	15000	13800	900	0	0	300	0	309000
13	8,1	52	18,3	64,2	22,59	35,19	10400	7384	104	0	936	1976	0	446000
14	7,9	49	16,3	62,03	20,63	33,27	11900	7973	119	0	714	3094	0	211000
15	8,2	53	18,2	64,63	22,2	34,34	6500	5265	455	0	130	650	0	177000
16	6,7	49	16,9	73,13	25,22	34,49	9100	6006	1547	0	910	637	0	301000
17	6,3	43	15,3	68,25	24,29	35,58	11400	8778	912	114	342	1254	0	492000
18	7,6	52	17,2	68,42	22,63	33,08	7800	4680	312	0	78	2730	0	286000
19	7,1	49	17	69,01	23,94	34,69	10400	5720	832	0	936	2912	0	228000
20	7,5	53	18	70,67	24	33,96	11500	0	0	0	0	0	0	379000
21	7,8	53	17,2	67,95	22,05	32,45	9500	7695	380	0	285	1140	0	428000

Valores Individuais de hemograma completo no dia 15

Animal	Dia 15													
	Hemácias	Hto	Hb	VCM	HCM	CHCM	Leucócitos	Neutrófilos	Monócitos	Basófilos	Eosinófilos	Linf típico	Linf atípico	Plaquetas
1	6,9	50	17,1	74,63	25,52	34,2	8400	5292	672	0	420	2016	0	259000
2	6	44	15,1	73,33	25,17	34,32	8200	5330	1148	0	246	1476	0	287000
3	6,3	43	15,2	68,25	24,13	35,35	8500	5950	340	0	425	1785	0	364000
4	7,1	50	16,9	70,42	23,8	33,8	12700	9144	762	0	508	2286	0	398000
5	7	49	16,5	70	23,57	33,67	8800	7392	352	0	178	880	0	435000
6	6,3	45	17,1	71,43	27,14	38	10600	7314	742	0	212	2332	0	325000
7	5,9	43	14,1	72,88	23,9	32,79	11200	9632	896	0	224	448	0	413000
8	6,1	42	14,5	68,85	23,77	34,52	9500	6745	380	0	190	2185	0	289000
9	5,6	37	12,5	66,07	22,32	33,78	16000	11360	960	0	480	3200	0	585000
10	5,4	34	11,7	62,96	21,67	34,41	8600	7224	258	0	258	860	0	375000
11	7,8	50	15,9	64,1	20,38	31,8	14000	11760	420	0	560	1260	0	369000
12	7,8	53	17,6	67,95	22,56	33,21	7500	5625	300	0	600	975	0	295000
13	8,2	51	17,6	62,2	21,46	34,51	10000	6600	400	0	1100	1900	0	496000
14	8	52	17,3	65	21,63	33,27	9900	4455	495	0	990	3960	0	242000
15	8,1	56	19	69,14	23,46	33,93	4900	3528	147	0	637	588	0	162000
16	7,4	55	17,8	74,32	24,05	32,36	12200	8052	1464	0	366	2318	0	368000
17	7,7	53	17,4	68,83	22,6	32,83	11000	9790	550	0	220	440	0	442000
18	7,3	47	16,6	64,38	22,74	35,32	9300	6696	558	0	279	1767	0	204000
19	7,4	51	16,5	68,92	22,3	32,35	9000	5310	1080	0	90	2520	0	259000
20	7,7	54	17,2	70,13	22,34	31,85	8700	5481	174	0	261	2784	0	380000
21	8,1	55	17,6	67,9	21,73	32	8000	6480	240	0	320	960	0	410000

Valores Individuais de hemograma completo no dia 30

Animal	Dia 30													
	Hemácias	Hto	Hb	VCM	HCM	CHCM	Leucócitos	Neutrófilos	Monócitos	Basófilos	Eosinófilos	Linf típico	Linf atípico	Plaquetas
1	6,6	48	16,6	72,73	25,15	34,58	8000	4480	560	0	400	2560	0	219000
2	6,9	45	14,6	65,22	21,16	32,44	11300	8814	1130	0	113	1243	0	288000
3	6,9	46	16,1	66,67	23,33	35	8700	5655	435	0	609	2001	0	294000
4	6,8	47	15,7	71,26	23,79	33,4	12400	10293	372	0	620	1416	0	397000
5	6,7	46	16,1	68,66	24,03	35	9600	8160	384	0	384	672	0	453000
6	5,6	41	14	73,21	25	34,15	10300	7004	412	0	721	2163	0	312000
7	6,7	48	16,1	71,64	24,03	33,54	8000	6400	560	0	320	720	0	454000
8	6,7	46	15,7	68,66	23,43	34,13	11000	7920	220	0	220	2640	0	296000
9	5,8	42	13	72,41	22,41	30,95	14500	11600	290	0	145	2465	0	576000
10	5,3	33	10,9	62,26	20,57	33,03	7600	6764	228	0	380	228	0	365000
11	7,5	49	15,9	65,33	21,2	32,45	12200	8296	1098	0	2318	1464	0	407000
12	7,5	53	17,4	70,67	23,2	32,83	8400	6720	168	0	84	1428	0	236000
13	8,1	52	17,3	64,2	21,36	33,27	11400	7752	684	0	456	2508	0	473000
14	7,5	52	17,2	69,33	22,93	33,08	12400	6820	248	0	992	4340	0	230000
15	7,6	56	18,3	73,68	24,08	32,68	7400	4884	1184	0	74	1258	0	79000
16	7	51	17,3	72,86	24,71	33,92	6900	4830	690	0	414	966	0	422000
17	7,7	49	16,8	63,64	21,82	34,29	8300	6474	581	83	166	996	0	396000
18	7,1	48	17,3	67,61	24,37	36,04	10600	8162	106	0	212	2120	0	266000
19	7,5	53	17,3	70,67	23,07	32,64	8300	4897	664	0	166	2573	0	162000
20	7	49	16,4	70	23,43	33,47	8100	5103	567	0	324	2106	0	377000
21	8,3	55	18,3	66,27	22,05	33,27	11400	8778	342	0	684	1596	0	418000

Valores Individuais de hemograma completo no dia 60

Animal	Dia 60													
	Hemácias	Hto	Hb	VCM	HCM	CHCM	Leucócitos	Neutrófilos	Monócitos	Basófilos	Eosinófilos	Linf típico	Linf atípico	Plaquetas
1	6,4	48	16,4	75	25,63	34,17	8700	5307	783	87	174	2349	0	301000
2	6,8	45	14,9	66,18	21,91	33,11	10300	7004	412	0	206	2678	0	309000
3	5,3	34	11,5	64,15	21,7	33,82	7000	4340	280	0	560	1820	0	239000
4	7,2	50	17	69,44	23,68	34	12900	9933	516	0	1032	1419	0	380000
5	6,9	47	16	68,12	23,19	34,04	8200	6068	820	0	410	902	0	406000
6	6,2	45	15,8	72,58	25,48	35,11	14900	11324	894	0	149	2533	0	322000
7	7	51	17,7	72,86	25,29	34,71	10800	7668	1188	0	648	1296	0	336000
8	7	48	16,9	68,57	24,14	35,21	11300	7458	452	0	226	3164	0	326000
9	6,7	46	15,5	68,66	23,13	33,7	12300	8610	615	0	861	2214	0	544000
10	5,3	33	10,9	62,26	20,57	33,03	8300	7387	166	0	166	581	0	480000
11	8,4	56	17,7	66,67	21,07	31,61	16100	13041	322	0	966	1771	0	363000
12	7,6	53	17,6	69,73	23,49	33,14	9200	6940	160	0	0	1490	0	250000
13	8	50	17,9	62,5	22,38	35,8	11800	8850	708	0	472	1770	0	355000
14	7,8	52	17,5	66,67	22,44	33,65	12400	6200	496	0	992	4712	0	300000
15	9,6	67	21,3	69,79	22,19	31,79	4100	2870	287	0	82	861	0	152000
16	6,9	49	17,6	71,01	25,51	35,92	6200	3782	1054	0	310	1054	0	303000
17	7	46	15,3	65,71	21,86	33,26	8700	6612	696	87	174	1131	0	443000
18	8,6	58	18,8	67,44	21,86	32,41	11500	8050	690	0	230	2530	0	346000
19	7,3	52	16,6	71,23	22,74	31,92	8700	4524	870	0	348	2958	0	89000
20	7,2	50	16,7	69,44	23,19	33,4	11000	7370	330	0	220	3080	0	289000
21	7,3	49	17,8	67,12	24,38	36,33	7800	6474	390	0	624	312	0	345000

Valores Individuais de hemograma completo no dia 75

[illegible]