

INTRODUÇÃO

A dermatite de hipersensibilidade é frequentemente suspeitada em gatos e, na maioria das vezes, é causada por alergia a picada de pulgas, a alimentos, ou a alérgenos ambientais (dermatite atópica).

A dermatite atópica felina é uma área da dermatologia veterinária que permanece relativamente menos elucidada do que a canina. A terminologia para essa doença foi primeiramente introduzida por Reedy em 1982 para descrever um grupo de casos felinos nos quais o prurido recorrente era o principal sintoma clínico, o teste intradérmico para alérgeno ambiental foi positivo, e nos quais outras dermatoses causadoras de prurido foram descartadas. Assim como no cão atópico, o prurido é o achado clínico mais consistente da doença, apesar da distribuição das lesões serem menos definidas no gato (DIESEL; DEBOER, 2010).

Devido a ocorrência cada vez maior da dermatite atópica na clínica de felinos, esta revisão fornece uma atualização da patogenia, sinais clínicos, métodos diagnósticos e tratamento, a fim de facilitar o diagnóstico e proporcionar ao clínico a escolha de um plano terapêutico baseado nas descobertas mais recentes para a espécie felina.

1. CONCEITO

A dermatite de hipersensibilidade é o termo usado para descrever uma grande variedade de doenças alérgicas, como a dermatite a picada de pulgas, reação cutânea adversa ao alimento, urticária, angioedema e dermatite atópica. O Comitê Internacional em Doenças Alérgicas dos Animais adotou recentemente o termo “ síndrome atópica felina”, que exclui especificamente as causas parasitárias, mas inclui as causas alérgicas ambientais, manifestações da asma e reações ao alimento, que podem ocorrer simultaneamente no mesmo gato. A dermatite de hipersensibilidade não induzida por pulgas ou alimentos tem sido tradicionalmente chamada de dermatite atópica, mas essa terminologia não é recomendada na espécie felina, uma vez que ela não compartilha a mesma característica da dermatite atópica humana e canina (ROBERTS et al., 2016).

A dermatite atópica é uma dermatopatia inflamatória e pruriginosa, crônica e recorrente, apenas controlável e não curável, determinada geneticamente, de etiologia multifatorial, associada à produção de anticorpos IgE específicos contra alérgenos ambientais (SALZO, 2016; PROST, 2009).

Devido a descobertas recentes na patogenia da dermatite atópica felina, não se sabe se nesta espécie existe o envolvimento da IgE (DIESEL; DEBOER, 2010; FAVROT, 2013), se é uma doença genética, se há falha de barreira cutânea, por isso dizem que talvez ela não exista. Assim, o termo mais correto para esta doença no gato seria: Dermatite de hipersensibilidade não induzida por pulgas e alimentos (FAVROT, 2013; ROBERTS et al., 2016).

2. EPIDEMIOLOGIA

A dermatite atópica felina é reconhecida como uma condição frequente, embora faltem estudos sobre a sua incidência e prevalência. Segundo um estudo retrospectivo realizado por Ravens et al. (2014), a prevalência da dermatite atópica foi maior do que a previamente sugerida, e a predisposição racial foi confirmada. Uma predisposição familiar foi observada por alguns autores, sugerindo a prevalência na raça Abissínio (HOBBI et al., 2011; RAVENS et al., 2014). Estes dados sugerem um caráter hereditário associado a dermatite de hipersensibilidade, mas estudos genéticos específicos não foram realizados em gatos alérgicos (PROST, 2009; FAVROT, 2013).

A predisposição de gênero também não foi demonstrada, embora no estudo realizado por Hobi et al. (2011), as fêmeas representaram 59% de um total de 161 gatos com dermatite atópica.

A sazonalidade parece não existir (HOBÍ et al., 2011). Nos casos avaliados por Ravens et al. (2014), o prurido intenso não-sazonal foi o mais comum, com um amplo espectro de lesões afetando extensas áreas corpóreas. O local mais afetado foi a cabeça/face, seguidos do abdômen ventral, pescoço, membros, orelhas, dorso e patas. Somente em 11% dos gatos avaliados as lesões estavam restritas a cabeça e pescoço. A idade média de aparecimento dos sintomas foi de 2 anos.

A maioria dos gatos exibem os primeiros sinais clínicos antes dos 3 anos de idade (PROST, 2009; HOBÍ et al., 2011), embora alguns estudos sugiram uma ampla variedade de idade para o início da doença. Gatos com dermatite atópica tendem a apresentar sintomas mais precocemente do que aqueles com hipersensibilidade alimentar (HOBÍ et al., 2011).

3. IMUNOPATOGENIA

Embora a dermatite atópica felina tenha sido descrita pela primeira vez há mais de 30 anos, a sua imunopatogenia ainda não foi completamente compreendida. Muitos autores consideram semelhante à afecção no cão, porém novos estudos demonstram que existem algumas diferenças. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade tipo I a antígenos ambientais. Os principais alérgenos ambientais envolvidos na dermatite atópica incluem: pólenes, pó ou poeira doméstica (HNILICA, 2012; SALZO, 2016). De acordo com Prost (2009), os alérgenos não sazonais são os mais comuns, entre estes as reações ao ácaro de poeira doméstica (principalmente *Dermatophagoides farinae*) são as mais prevalentes em gatos atópicos.

Inicialmente acreditava-se que a sensibilização ocorria quando o alérgeno era inalado, porém atualmente, acredita-se que a principal entrada do alérgeno no organismo seja por via trans ou percutânea e, de forma menos importante, pela via oral. O comprometimento da função da barreira da pele observada nos pacientes atópicos facilita a absorção percutânea do alérgeno. No entanto, a falha da barreira cutânea e a via de transmissão de aeroalérgenos não são bem conhecidas no gato. Ao atravessar a barreira epidérmica, o alérgeno é capturado pelas células de Langerhans que possuem IgE alérgeno-específica. Estas, por sua vez, processam os antígenos e os apresentam aos linfócitos T. Os linfócitos T *helper* 2 secretam interleucinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, e IL-13) que ativam os eosinófilos e a produção, por parte dos

linfócitos B, de IgE alérgeno-específica (induzida por IL-4) que vão se ligar aos receptores dos mastócitos. O antígeno ao qual o animal é sensível entra em contato com as IgEs dos mastócitos, causando sua degranulação e liberação de substâncias inflamatórias. Os infiltrados inflamatórios cutâneos presentes na dermatite atópica, são predominantemente constituídos de linfócitos T do tipo CD4, com menor quantidade de CD8 (SALZO, 2016).

Prost (2009) relata que as células T *helper 2* e a IL-4 também devem ter um papel importante na atopia felina, uma vez que os estudos demonstraram uma elevação do número de linfócitos T e de IL-4 na pele lesionada de gatos com dermatite atópica quando comparados com gatos controle saudáveis.

A imunopatogênese da dermatite atópica felina, assim como em outras espécies, é conhecida por ser mediada, pelo menos em parte, pela resposta exagerada de IgE e/ou IgG a vários alérgenos ambientais. Porém, os estudos que provaram a existência da IgE felina no passado têm sido revisados recentemente (DIESEL; DEBOER, 2010; HILL, 2006; SALZO, 2016).

A IgE possui um papel de defesa contra infecções parasitárias e nas alergias. O conhecimento da concentração de IgE sérica total pode ter valor no diagnóstico e no prognóstico de várias doenças (DELGADO et al., 2010). Contudo, no estudo realizado por Diesel e DeBoer (2011) em que se testou dois métodos de dosagem sérica de IgE alérgeno-específica na espécie felina, não houve diferença significativa na proporção de gatos positivos entre o grupo de gatos saudáveis e atópicos. Houve, ainda, uma forte concordância dos resultados entre os métodos avaliados. Estes resultados indicam que a IgE também pode estar elevada em gatos saudáveis, não sendo, portanto, a sua dosagem um teste diagnóstico confiável e específico da dermatite atópica nesta espécie. Os resultados deste estudo são consistentes com outras publicações (PROST, 2009; HOBI et al., 2011) e concluem que a presença da IgE alérgeno-específica sérica, como um critério isolado, é insuficiente para justificar a dermatite atópica no gato. Ela indica apenas sensibilização, não necessariamente o desencadeamento da dermatite de hipersensibilidade. Assim como em cães e humanos, a detecção na circulação de níveis elevados de IgE alérgeno-específica não está correlacionada com a severidade da doença no gato.

4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O prurido nesta doença é o sinal clínico mais importante, assim como na dermatite atópica canina. Gatos com dermatite atópica apresentam um ou mais padrões lesionais cutâneos a seguir: dermatite miliar, dermatite de cabeça e pescoço, alopecia auto-induzida ou dermatoses eosinofílicas (úlceras indolentes, placa eosinofílica, granuloma eosinofílico,) (PROST, 2009; FAVROT, 2013; SALZO, 2016).

4.1. Dermatite miliar

A dermatite miliar se apresenta como pequenas e múltiplas pápulas crostosas mais ou menos erosivas e ulceradas (Figura 1), que podem estar localizadas ao longo do dorso, face e pescoço, ou generalizadas (HILL, 2006; PROST, 2009; FAVROT, 2013). Histologicamente, observa-se edema intercelular de queratinócitos, com ou sem vesícula epidérmica e exocitose eosinofílica. A derme inflamada consiste principalmente de eosinófilos e mastócitos. Em casos graves, a erosão ou ulceração focal tornam difícil a distinção de lesões por dermatite miliar daquelas placas eosinofílicas. Na verdade, lesões por dermatite miliar são precursoras das placas eosinofílicas, e ambos os tipos de lesão podem ser encontrados concomitantemente no mesmo animal. A dermatite miliar é causada mais frequentemente por reações alérgicas, principalmente pela hipersensibilidade a picada de pulgas (HILL, 2006; PROST, 2009), seguida da dermatite atópica (PROST, 2009).



Figura 1. Dermatite miliar em dorso de felino atópico. Fonte: Prost, 2009.

4.2. Dermatite de cabeça e pescoço

Também conhecida como prurido cervicofacial, se caracteriza por lesões inflamatórias graves, incluindo erosões, úlceras e crostas, acometendo a face e o pescoço (Figura 2) (HILL, 2006; PROST, 2009; FAVROT, 2013). A localização do prurido nessa região pode ocorrer pelo comportamento do animal, pela escassez de pêlos nas regiões peri-auriculares, região nasal dorsal e no pavilhão auricular, ou pelas particularidades anatômicas como as volumosas glândulas sebáceas no queixo (PROST, 2009). O prurido pode ser extremamente severo, induzindo graves lesões. Frequentemente está associada a lesão auto-induzida, alopecia, crostas, dermatite miliar e/ou seborreia (FAVROT, 2013). Hobi et al. (2011) detectaram sinais dermatológicos resultantes de prurido cervicofacial em 56% dos gatos com dermatite atópica.



Figura 2. Dermatite de cabeça e pescoço em gato atópico. Fonte: Prost, 2009.

4.3. Alopecia auto-induzida

É caracterizada por uma perda de pêlos simétrica (Figura 3) causada por lambedura excessiva que ocorre mais frequentemente em abdômen ventral, mas os membros, flanco e região lombo-sacra também podem estar envolvidos (HILL, 2006; PROST, 2009; FAVROT, 2013). Achados histopatológicos incluem eosinofilia superficial e discreto infiltrado linfocitário (PROST, 2009). Hobi et al. (2011) detectaram alopecia simétrica em 57% dos gatos com dermatite atópica. Esta alteração é facilmente reconhecida porque as raízes dos pêlos ao redor das lesões ficam quebradas. Deve-se fazer diagnóstico diferencial com alopecia psicogênica (HILL, 2006; FAVROT, 2013).

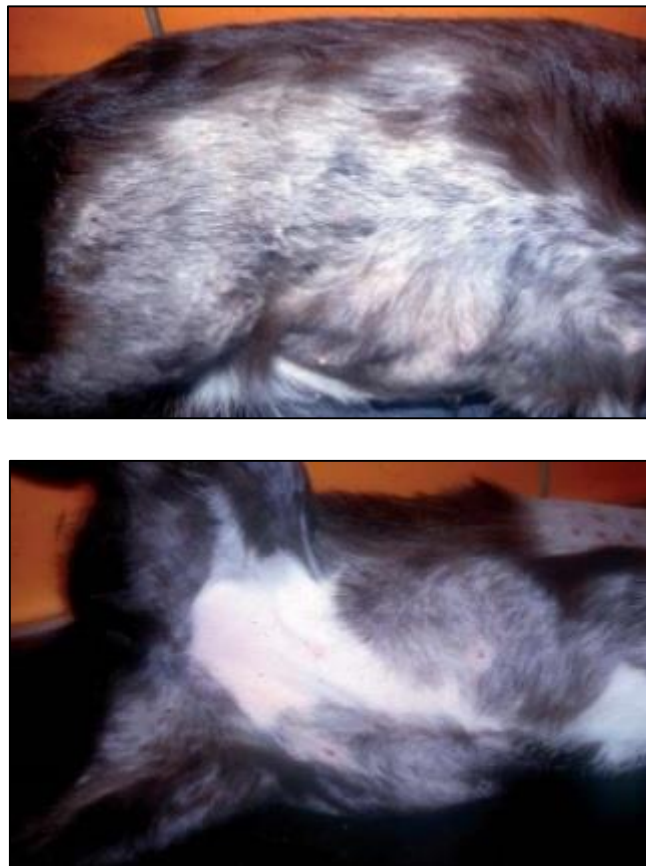


Figura 3. Gato atópico com área extensa de alopecia. Fonte: Prost, 2009.

4.4. Dermatoses eosinofílicas

4.4.1. Úlcera indolente

Trata-se de lesão ulcerativa uni ou bilateral que pode aparecer em lábios superiores (Figura 4). Apesar destas lesões parecerem severas, elas não causam desconforto (HILL, 2006; FAVROT, 2013). É uma condição muito comum, embora sua patogênese não seja bem conhecida. As lesões se caracterizam por úlceras bem definidas, com bordos firmes e elevados, variando em tamanho entre 2 mm a 5 cm. A localização mais comum é a junção mucocutânea do lábio superior, justaposto ao dente canino inferior. Elas normalmente são solitárias e não dolorosas, apenas dificultam a alimentação. Pode estar acompanhada de linfadenopatia. A coexistência de uma úlcera indolente com uma placa ou granuloma eosinofílico sugere que uma alergia pré-existente desempenhe um papel na sua patogênese, especialmente porque a lesão muitas vezes desaparece com terapia com antiparasitários, dieta de eliminação ou imunoterapia. É provável que haja também uma predisposição genética (PROST, 2009).



Figura 4. Úlcera indolente bilateral. Fonte: Prost, 2009.

4.4.2. Placa eosinofílica

Placas eosinofílicas podem ser o resultado da coalescência de pápulas em lesões avermelhadas alopecílicas elevadas, firmes, frequentemente ulceradas e inflamadas (Figura 5). São acompanhadas de prurido severo e tipicamente localizadas em abdômen ventral, face medial de membros posteriores e região perianal (HILL, 2006; PROST, 2009; FAVROT, 2013). As reações alérgicas são a principal causa deste tipo de lesão. O trauma crônico causado pela lambertura constante contribui para o desenvolvimento dessas placas. Histologicamente há acantose e mucinose epidérmica e folicular severa, exocitose eosinofílica e espongirose. A derme é infiltrada densamente por eosinófilos associado a mastócitos e um pequeno grau de infiltrado linfoplasmocítico (HILL, 2006; PROST, 2009).

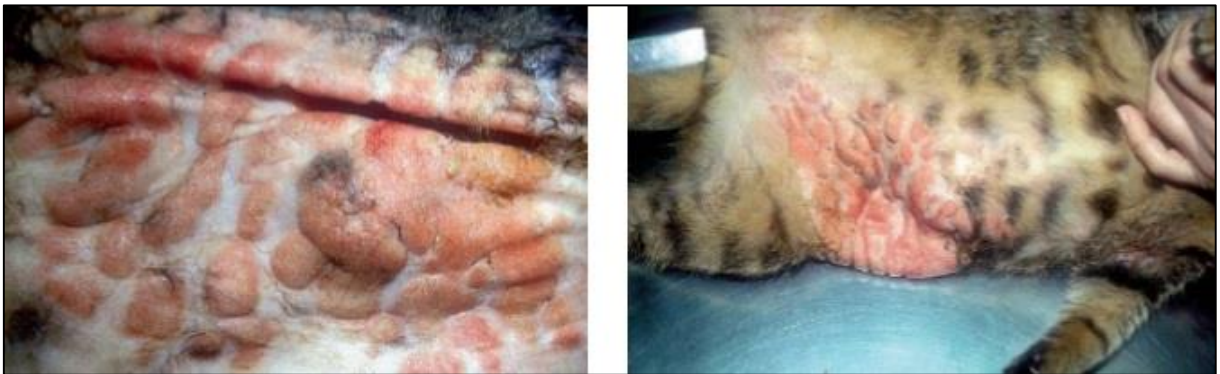


Figura 5. Placa eosinofílica em gato atópico com teste intradérmico reativo a pólen. Fonte: Prost, 2009.

4.4.3. Granuloma eosinofílico

Granuloma eosinofílico é apenas outro padrão lesional no gato, mais comum na alergia ou parasitismo, algumas vezes complicado por infecção bacteriana secundária. Ele precisa ser diferenciado de tumores, micoses, infecções granulomatosas e infecção por herpesvírus, por isso frequentemente é indicado biópsia. O achado histopatológico desta lesão é patognomônico para esta condição (PROST, 2009). No gato, as lesões tendem a se localizar em região cutânea, muco-cutânea ou intra-oral. Ela tipicamente se apresenta sob uma das seguintes formas (PROST, 2009; FAVROT, 2013):

- Placas ou pápulas muito firmes, eritematosas e ocasionalmente amareladas, bem circunscritas e com uma distribuição linear. Localizados em região posterior de coxa ou, mais raramente, no pescoço, tórax e membros torácicos (Figura 6).
- Placas ou nódulos nos pavilhões auriculares.
- Pododermatite com ulceração ou edema em coxim plantar, eritema interdigital.
- Edema de lábio inferior ou queixo.
- Nódulos muito firmes que acometem a língua e/ou palato, algumas vezes ulcerados. Lesões em cavidade oral são frequentemente acompanhadas por outros sinais, como hálito fétido, anorexia, disfagia ou sialorréia (HILL, 2006; PROST, 2009).

Estas lesões inicialmente não são pruriginosas. A degranulação de eosinófilos pode desenvolver pequenos pontos esbranquiçados ou rosados que causam prurido e secundariamente erosão ou ulceração devido a lambadura crônica (PROST, 2009).



Figura 6. Granuloma eosinofílico presente como nódulos ou placas. Fonte: Prost, 2009.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Diagnósticos diferenciais

O prurido nesta doença é o sinal clínico mais importante, e há necessidade de excluir a possibilidade de outras dermatoses pruriginosas. Visto que nenhum dos sinais clínicos ou padrões lesionais são patognomônicos, descartar outras doenças com sintomas semelhantes, como a hipersensibilidade alimentar e a dermatite a picada de pulgas, é um passo obrigatório (FAVROT, 2013).

Tem sido reportado que gatos com dermatite de hipersensibilidade alimentar apresentam mais frequentemente escoriações de cabeça e pescoço do que gatos com outros tipos de hipersensibilidade. No entanto, isso não foi confirmado por um recente estudo publicado no qual não houve diferença significativa em termos de distribuição de lesões encontradas. Uma das conclusões deste estudo foi que a dermatite atópica e a hipersensibilidade alimentar são indistinguíveis baseados em um critério clínico isolado (HOBI et al., 2011).

Ectoparasitas como pulgas, piolhos, *Otodectes*, *Notoedres*, *Demodex* e *Neotrombicula*, assim como doenças bacterianas e fúngicas, também devem ser descartados. Adicionalmente, e dependendo da apresentação clínica, alguns outros diagnósticos diferenciais, como a alopecia psicogênica, pênfigo e linfoma cutâneo, deveriam ser considerados e realizados exames confirmatórios (HNILICA, 2012; FAVROT, 2013).

5.2. Métodos diagnósticos

O diagnóstico da dermatite atópica é estabelecido, no geral, apenas por critérios clínicos, que incluem: histórico compatível, sintomas e sinais compatíveis, exclusão de outras causas de dermatopatias pruriginosas (SALZO, 2016).

5.2.1. História clínica

O conhecimento detalhado da história clínica do gato é extremamente importante. Deve-se obter informações quanto à duração do problema dermatológico e qual idade de início dos sintomas, se há sazonalidade, tipo e distribuição dos sinais clínicos, resposta a tratamentos anteriores, se há contactantes sintomáticos, tipo de dieta alimentar, características do local em que vive, se há controle de ectoparasitas.

5.2.2. Controle de pulgas

Para descartar a dermatite alérgica a picada de pulgas deve-se manter o gato sem pulgas por 4 a 6 semanas através da utilização de pulgicidas tópicos ou sistêmicos. O proprietário deve tratar todos os contactantes e o ambiente. Caso o prurido persista após o controle de pulgas, o animal permanece sob a suspeita de dermatite atópica (FAVROT, 2013; SALZO, 2016).

5.2.3. Raspado de pele

Utilizado para detectar a presença de ectoparasitas causadores de prurido, como *Otodectes*, *Notoedres*, *Demodex*, *Cheyletiella* (FAVROT, 2013; SALZO, 2016).

5.2.4. Cultura fúngica

Quando há suspeita de dermatófitos (*Microsporum*, *Tricophyton*), deve-se realizar a coleta de pelame e crostas para realização do cultivo micológico. A lâmpada de Wood, o exame direto do pêlo e o tricograma também auxiliam no diagnóstico de dermatofitose (FAVROT, 2013; SALZO, 2016).

5.2.5. Citologia

Em animais atópicos é muito importante o uso dos exames citológico, citobactério e citofungoscópio para determinar a eventual presença de bactérias (causando piodermite) e de leveduras (*Malassezia*), visto que o controle dessas infecções alivia de forma surpreendente em alguns animais, a intensidade do prurido (SALZO, 2016). A presença de uma quantidade exacerbada de eosinófilos também confirma as dermatoses eosinofílicas (PROST, 2009).

5.2.6. Histopatologia

Se a apresentação da lesão sugerir a possibilidade de outras condições, como doenças virais ou neoplásicas, então biópsias de pele podem ser adicionalmente indicados para descartar estas desordens (HILL,2006; PROST, 2009; FAVROT, 2013). Contudo, os achados histopatológicos associados com a dermatite atópica não são substancialmente diferentes de outras doenças alérgicas e, geralmente não ajudam muito a determinar a etiologia do prurido (HILL,2006; FAVROT, 2013).

Os achados histopatológicos incluem epiderme normal a ligeiramente hiperplásica com infiltrado inflamatório perivascular com predominância de linfócitos T CD4 e mastócitos nas áreas não inflamadas. Já nas lesões inflamadas, há hiperplasia epidérmica moderada a acentuada, espongirose, crostas serocelulares, erosões ou ulcerações, e graus variáveis de dermatite perivascular superficial ou profunda, em que os eosinófilos são as células inflamatórias mais encontradas. Contudo, essas características não fazem a distinção entre alergia a pulgas, hipersensibilidade alimentar ou dermatite atópica (HILL, 2006).

5.2.7. Dieta de eliminação

Como a dermatite de hipersensibilidade alimentar e a dermatite atópica são indistinguíveis visivelmente, mesmo após a condução de um exame clínico apropriado, é mandatório executar a dieta de eliminação para descartar a possibilidade da hipersensibilidade alimentar (FAVROT, 2013; ABRAHAM, 2016). Em geral, antes do início dos sintomas, os

animais foram expostos ao alimento agressor por pelo menos 2 anos, embora alguns apresentem sintomas antes de completar um ano de idade (VERLINDEN et al., 2006).

A hipersensibilidade alimentar é uma doença não sazonal que causa distúrbios na pele e/ou gastrointestinais. O prurido causado por ela geralmente é resistente à ação dos glicocorticoides. Em 20 a 30% dos casos, cães e gatos tem outras doenças alérgicas concomitantes (atopia/ dermatite alérgica a picada de pulgas). Um diagnóstico confiável só pode ser feito através da dieta de eliminação (VERLINDEN et al., 2006; ABRAHAM, 2016).

A dieta de eliminação consiste na alimentação do gato por 6 a 8 semanas com uma fonte de proteína e carboidrato que ele nunca tenha recebido previamente. Alguns casos de melhora tardia têm sido vistos após 12 semanas do início do teste. Consequentemente, estender a duração do teste deveria ser considerada (FAVROT, 2013). Na maioria dos casos de hipersensibilidade alimentar felina, o alérgeno é a proteína (BRYAN; FRANK, 2010).

Alimentos hidrolisados, cujas proteínas são quebradas em pedaços pequenos tornando-as menos alergênicas, não foram estudados até a presente data. Adicionalmente, alguns relatos de reações alérgicas a conservantes sugerem que a dieta caseira pode ser a melhor opção, embora não tenham sido realizados estudos em gatos. Uma vez que nenhuma das dietas comerciais podem ser consideradas 100% analérgicas, se houver forte suspeita de alergia alimentar, a dieta caseira com fonte de proteína diferente deveria ser considerada em pacientes que não respondem a dieta de eliminação. Isto não é válido para gatos com acesso ao exterior da casa. Nestes casos, os proprietários devem ser instruídos a manter seus animais dentro de casa durante todo o período da dieta (LEISTRA; WILLEMSE, 2002; FAVROT, 2013).

Por último, porém não menos importante, qualquer melhora durante o teste deve ser confirmada através do desafio com a dieta original; no caso da hipersensibilidade induzida por alimento, a recorrência dos sinais clínicos geralmente é vista dentro de 7 a 10 dias (BRYAN; FRANK, 2010; FAVROT, 2013).

5.2.8. Testes alérgicos

A dermatite atópica não deve ser diagnosticada através de testes alérgicos (*in vivo* ou *in vitro*) (SALZO, 2016), uma vez que há um grande número de resultados falso positivos e falso negativos. Testes alérgicos devem, contudo, ser realizados quando a imunoterapia

alérgeno-específica é planejada em pacientes em que o clínico já tem o diagnóstico de dermatite atópica plenamente estabelecido (FAVROT, 2013; SALZO, 2016). Neste caso, ele determina os alérgenos específicos aos quais o paciente é sensível visando a manipulação de “vacinas” para a dessensibilização.

Testes intradérmicos (Figura 7) são considerados por ser o método “padrão-ouro” para demonstrar hipersensibilidade alérgeno-específica no cão; contudo, este teste frequentemente pode ser frustrante e de difícil interpretação no gato. Este é o sentimento geral da maioria dos clínicos evidenciado por comentários na literatura, de que reações do teste intradérmico em felinos tendem a ser mais fracas e mais sutis do que reações caninas, com a frequente formação de pápulas indistinguíveis que tendem a desaparecer rapidamente (HILL, 2006; DIESEL; DEBOER, 2010; FAVROT, 2013). Por este motivo, a injeção intravenosa de fluoresceína com subsequente interpretação sob luz ultravioleta (lâmpada de Wood) tem sido indicada (HILL, 2006; PROST, 2009; FAVROT, 2013). Esta dificuldade inerente faz o uso dos testes alérgicos sorológicos *in vitro* atraente para vários clínicos. Contudo, o achado do IgE alérgeno-específico no soro não é diagnóstico para a dermatite atópica felina, uma vez que tanto animais alérgicos quanto normais podem ter IgE alérgeno-específica detectável (HILL, 2006; PROST, 2009; DIESEL; DEBOER, 2010; HOBI et al., 2011).

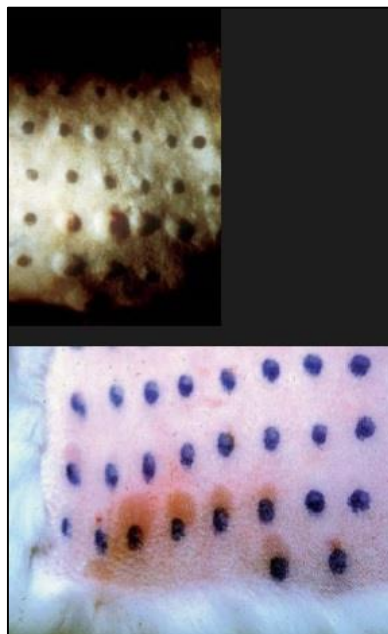


Figura 7. Teste intradérmico positivo no gato atópico. Fonte: Prost, 2009.

6. TRATAMENTO

Por se tratar de uma doença incurável, com manifestações e complicações variáveis, é muito importante que o clínico explique aos proprietários todas as formas possíveis de tratamento, detalhando índices de sucesso, custos e efeitos colaterais.

6.1. Medidas de manejo

Além do tratamento medicamentoso, medidas de manejo para reduzir o contato com o alérgeno também são necessárias para o sucesso terapêutico. Dentre elas podemos citar (SALZO, 2016):

- Para evitar contato com pólen: manter janelas fechadas, minimizar passeios e atividades durante o período em que a quantidade de pólen é maior (período matutino), evitar contato com a grama recém aparada, manter os animais dentro de casa e higienizar as patas após os passeios.
- Para evitar ácaros de poeira: aspirar constantemente o local de permanência do atópico, aplicar acaricidas à base de benzoato de benzila ou metopreno no piso a cada três meses, lavar semanalmente com água quente os cobertores e forração de camas.
- Para evitar bolores de ambiente: realizar limpeza frequente das camas ou casinhas, associada à ventilação e iluminação adequadas, limpar periodicamente umidificadores e filtros de ar-condicionado.

Caso o atópico também apresente alergia a pulgas e alimentos associados, é importante fazer um controle rigoroso de pulgas no animal e no ambiente, e a instituição de dieta hipoalergênica adequada. O controle da piodermite, malasseziose e otite crônica secundária também devem fazer parte do tratamento (SALZO, 2016).

6.2. Ácidos graxos essenciais

Os suplementos contendo ômega-3 e ômega-6 são potentes moduladores da síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Embora existam menos estudos no gato, há relatos de boa

resposta quando combinada a anti-histamínicos. Uma vantagem quando combinada com glicocorticóides a longo prazo é que eles diminuem a dose do glicocorticoide necessária para o controle do prurido. Devem ser administrados por no mínimo 6 semanas para a avaliação da sua eficácia. (SALZO, 2016).

6.3. Anti-histamínicos

Anti-histamínicos são geralmente considerados por serem mais eficazes em gatos do que em cães para o tratamento das dermatites de hipersensibilidade. A maioria dos estudos, porém, foram realizados há anos e não tinham controles adequados (HNILICA, 2012; FAVROT, 2013). Segundo Hnilica (2012), os anti-histamínicos sistêmicos podem reduzir os sintomas clínicos em 40% a 70% dos gatos atópicos, sendo o efeito observado após uma a duas semanas do início da terapia.

Clorfeniramina (2-4 mg/gato cada 12 horas) tem sido considerado o anti-histamínico mais eficaz no gato (HNILICA, 2012; FAVROT, 2013; SALZO, 2016). Hill (2006) cita o uso da cetirizina com sucesso, porém o estudo mais recente realizado por Wildermuth et al. (2013) sugeriu que o uso da cetirizina não pode ser recomendado para o tratamento da dermatite atópica felina, uma vez que não houve redução significativa do prurido quando comparado ao grupo controle .

O uso de anti-histamínicos combinados com ômega 3 e 6 essenciais em gatos pode também reduzir a dose e a dependência do glicocorticoide. No entanto, frequentemente eles não são efetivos sozinhos para o controle dos sinais de dermatite atópica (SALZO, 2016).

6.4. Glicocorticóides

Glicocorticóides são eficazes no tratamento da dermatite atópica (HILL, 2006; FAVROT, 2013; SALZO, 2016). A verdade é que os gatos requerem altas doses para reduzir o prurido. A dose inicial de prednisolona frequentemente necessária para suprimir o prurido é de 2mg/kg uma vez ao dia. Quando possível, o tratamento oral é preferível na dosagem inicial de 1-2mg/kg a cada 24 horas, sendo a prednisolona geralmente eficaz. A prednisona não é eficientemente metabolizada a prednisolona no gato e não deve ser utilizada. Tipicamente, a

dosagem de glicocorticoides deve ser reduzida em 25% a cada 10 dias até que seja encontrada a dose mínima em dias alternados que controle o prurido (FAVROT, 2013; SALZO, 2016).

Ganz et al. (2013) publicaram um estudo sobre o tratamento do prurido de gatos alérgicos com metilprednisolona e triancinolona. Os resultados demonstraram que são muito eficazes e seguros. Contudo, glicocorticóides de depósito devem ser usados apenas como último recurso em gatos absolutamente refratários a medicação oral.

Os riscos, a longo prazo, do tratamento com glicocorticóides incluem ganho de peso, diabetes mellitus e infecções secundárias. Gatos em tratamento prolongado com glicocorticóides devem ser examinados regularmente a cada 3 meses e devem fazer urinálise e exames de bioquímica sanguínea (FAVROT, 2013) com dosagem de enzimas hepáticas para verificar eventual presença de infecções urinárias e hepatopatia esteroideal.

6.5. Inibidor da calcineurina: Ciclosporina

A Ciclosporina é um imunossupressor seletivo utilizado com sucesso para o tratamento da dermatite atópica felina. Trata-se de um polipeptídeo cíclico que exerce efeito anti-inflamatório e anti-pruriginoso através da inibição da calcineurina. Ela inibe a ativação do linfócito T na estimulação antigênica através da diminuição da produção da IL-2 e de outras citocinas derivadas das células T. Em adição, ela tem a capacidade de inibir o efeito da presença do antígeno no sistema imune da pele e bloqueia o recrutamento e a ativação dos eosinófilos, a produção de citocinas pelos queratinócitos, a função das células de Langerhans, a degranulação dos mastócitos e, conseqüentemente, a liberação da histamina e das citocinas pro-inflamatórias (ROBERTS et al., 2013).

No estudo realizado por Ravens et al. (2014) comparando a resposta dos gatos atópicos às terapias mais frequentemente utilizadas, a resposta mais eficaz foi ao uso da ciclosporina, em que 100% dos gatos tratados obtiveram boa resposta. Demais gatos tratados com glicocorticóides sistêmicos, imunoterapia alérgeno-específica e anti-histamínicos obtiveram resposta parcial.

Estudos com o uso de ciclosporina para o tratamento de dermatite atópica em gatos sugerem que este fármaco é uma alternativa adequada ao uso do glicocorticóides (WISSELINK; WILLEMSE, 2009; FAVROT, 2013). A dosagem inicial utilizada foi de 5 mg/kg a cada 24

horas, mas alguns gatos precisam de doses mais elevadas. Um grande estudo publicado recentemente confirmou estes dados preliminares e demonstrou que a melhor dosagem é de 7 mg/kg a cada 24 horas, sendo esta efetiva e bem tolerada quando administrada diariamente por mais de 6 semanas. Uma melhora inicial é esperada durante a segunda semana de tratamento (FAVROT, 2013; ROBERTS et al., 2016). Esta dose deve ser mantida por 4 a 6 semanas, depois a dose pode ser ajustada para a manutenção do efeito terapêutico desejado. Após a administração a cada 24 horas por 4 semanas, pode-se tentar a terapia a cada 48 horas e depois, após mais 4 semanas, 2 vezes por semana (WHITEHOUSE; VIVIANO, 2015) ou em intervalos maiores (SALZO, 2016). Os proprietários devem ser informados que levará até 3 semanas para surgir efeito benéfico. Glicocorticóides podem ser usados durante essa fase para prevenção de automutilações severas.

O tratamento geralmente é bem tolerado, embora vômito e/ou diarreia reversíveis possam ocorrer após o início do tratamento em aproximadamente 24% dos gatos. Em casos severos de efeitos gastrointestinais o tratamento deve ser suspenso, ou pode-se tentar reduzir a dose. Outros efeitos colaterais menos comuns incluem: hiperatividade, aumento de apetite, anorexia, perda de peso e hiperplasia gengival (HEINRICH et al., 2011). Whitehouse e Viviano (2015) também relataram a suspeita do uso da ciclosporina predispor ao desenvolvimento de neoplasia maligna como o linfoma em gatos, apesar de não estar definitivamente comprovado.

A ciclosporina predispõe, devido ao seu efeito imunossupressor, a infecções oportunistas como toxoplasmose, imunodeficiência viral felina (FIV) e leucemia viral felina (FeLV), porém a sua verdadeira incidência é desconhecida. Por este motivo, devem-se realizar exames para descartar a ocorrência destas infecções antes do início da terapia (WHITEHOUSE; VIVIANO, 2015). Raramente tem sido reportado toxoplasmose associado ao uso da ciclosporina (FAVROT, 2013). Tanto novas infecções quanto reativação de toxoplasmose latente são possíveis. Novas infecções são consideradas importantes, colocando gatos soronegativos em risco. Para prevenção de novas infecções, os clientes devem ser orientados a cozinhar a carne e prevenir caça de roedores mantendo o animal em confinamento dentro de casa (HEINRICH et al., 2011).

O efeito imunossupressor da ciclosporina a longo prazo na produção de título vacinal é desconhecido. Em estudo realizado por Roberts et al. (2015) avaliando os efeitos da ciclosporina em alta dose (24mg/kg/dia) na resposta à vacinação primária e reforço vacinal demonstrou que, no grupo no qual os gatos receberam uma dose de vacina polivalente antes do início do tratamento e fizeram reforço vacinal após 28 dias do tratamento com ciclosporina, não

houve diferença entre os grupos de tratados e controle no valor dos títulos de anticorpos, e ambos alcançaram título adequado para garantir proteção. Já no grupo 2 em que os gatos receberam a primeira dose de vacina após o início do tratamento, o uso da ciclosporina impediu a resposta humoral, não havendo a produção de anticorpos.

A biodisponibilidade da ciclosporina é maior e menos variável com a microemulsão oral. Já a ciclosporina transdérmica não consegue alcançar a concentração plasmática terapêutica na maioria dos gatos e, portanto, não é recomendada (WHITEHOUSE; VIVIANO, 2015).

6.6. Inibidor de Janus Kinase: Oclacitinib

O oclacitinib é um fármaco inibidor da Janus Kinase (JAK) utilizado para o controle e tratamento do prurido e inflamação presente na dermatite atópica em cães. Ele atua contra as citocinas JAK dependentes. As enzimas JAK são importantes na sinalização das citocinas, particularmente aquelas envolvidas nas condições pro-inflamatórias, pro-alérgicas e pruriginosas (WHITEHOUSE; VIVIANO, 2015). Estas citocinas se ligam à JAK que transmite a sensação do prurido quando ligada à interleucina IL-31. Tem-se demonstrado que o oclacitinib inibe a ligação da IL-31 aos receptores JAK reduzindo significativamente o prurido por esta enzima em cães e com isso diminuindo a perpetuação do ciclo prurido, da gravidade da lesão cutânea e de liberação de mais mediadores inflamatórios. Ainda, tem efeito anti-inflamatório por inibir as IL-2, IL-4, IL-6 e IL-13 (SALZO, 2016).

Como tal, ele tem se mostrado promissor como um seguro e eficaz tratamento para a dermatite atópica em cães, com melhora clínica em 24 horas de terapia e poucos efeitos colaterais (SALZO, 2016). Contudo, não existem estudos publicados reportando a farmacocinética e o uso clínico dos inibidores da JAK em gatos. Estudos em gatos com a ocorrência natural da doença são necessários para que se possa recomendar o seu uso clínico nesta espécie (WHITEHOUSE; VIVIANO, 2015).

6.7. Imunoterapia alérgeno-específica

Antigamente chamada de dessensibilização, a imunoterapia é o tratamento em que cães e gatos recebem aplicações de extratos de alérgenos aos quais são sensíveis, em doses

crecentes, para diminuir ou reverter o estado de hipersensibilidade (SALZO, 2016). Em gatos, há vários estudos, e a maioria dos dermatologistas concorda que a imunoterapia para gatos funciona tão bem quanto, senão melhor do que para cães, com taxas de sucesso relatadas entre 50-75% dos casos. Ácaros de poeira doméstica são o alérgeno mais comumente identificados, mas um número significativo de gatos tem reação a um ou mais tipos de pólenes de plantas (PROST, 2009). Quando bem-sucedida, esta intervenção pode ser considerada como um suporte para o diagnóstico de dermatite atópica. Parece ser um tratamento seguro a longo prazo (FAVROT, 2013).

A sua principal vantagem é a ausência de efeitos colaterais. No entanto, é uma terapia que demora para ter resultado, possui eficácia de boa a excelente em no máximo 60% dos animais tratados, e tem custo relativamente alto. Para o sucesso da imunoterapia, é preciso escolher quais alérgenos serão utilizados sempre baseados nos testes alérgicos intradérmicos ou sorológicos. O esquema e os intervalos de aplicação dos alérgenos geralmente são fornecidos pelos fabricantes das “vacinas” para imunoterapia, porém o clínico pode aplicar de acordo com a resposta individual de cada paciente. O tratamento é contínuo por toda a vida e os resultados favoráveis devem surgir após o quarto mês de aplicação. Tratamentos concomitantes com anti-histamínicos ou glicocorticoides em doses baixas não devem prejudicar a imunoterapia, porém não há a mesma certeza sobre o uso da ciclosporina (SALZO, 2016).

CONCLUSÃO

Apesar de não ser uma doença recente, a patogenia da dermatite atópica felina ainda permanece não completamente elucidada, o que contribui para o maior desafio diagnóstico e terapêutico nessa espécie. Nenhum dos padrões lesionais são patognomônicos da doença. Assim como acontece em cães e no homem, não existe teste diagnóstico específico para dermatite atópica felina, e um plano diagnóstico deve ser elaborado a fim de excluir outras doenças pruriginosas.

Novas descobertas a respeito do papel da IgE na patogenia da doença em gatos tem demonstrado que o aumento sérico pode ocorrer tanto em gatos saudáveis quanto em atópicos, assim, a sua presença indica apenas que houve sensibilização e não necessariamente o desenvolvimento da alergia. Por este motivo, testes alérgicos não são indicados como método diagnóstico, sendo úteis apenas para imunoterapia.

Trata-se de uma doença crônica, na qual o tratamento deverá ser contínuo, visando apenas o controle do prurido. Além do tratamento medicamentoso, o manejo para evitar exposição ao alérgeno e a conscientização do proprietário para que haja adesão ao tratamento para o resto da vida, são igualmente importantes para o controle da doença.

Há várias opções de tratamento para a dermatite atópica felina. Os glicocorticóides são frequentemente usados, mas podem não ser bem tolerados para uso a longo-prazo devido aos efeitos adversos frequentes. Anti-histamínicos e ácidos graxos essenciais têm se mostrado eficazes em alguns pacientes apenas quando associados; e quando usados isoladamente, os resultados não são satisfatórios. A imunoterapia alérgeno-específica pode também ser recomendada, mas a sua eficácia é variável e possui custo elevado. Várias publicações têm, contudo, relatado o sucesso do uso da ciclosporina no tratamento, sendo este atualmente o fármaco mais promissor para o controle do prurido na espécie felina. O oclacitinib, que já vem sendo utilizado com sucesso em cães, pode ser uma alternativa ao uso da ciclosporina com menos efeitos colaterais em gatos, porém nesta espécie faltam estudos que indiquem a sua real eficácia, por este motivo seu uso ainda não é indicado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, J.L. Feline Food Allergy. In: LITTLE, S. E. **August's Consultations in Feline Internal Medicine**. St. Louis: Elsevier, 2016. v. 7, cap. 28, p. 307-316.
- BRYAN, J.; FRANK, L. Food Allergy in the Cat: a diagnosis by elimination. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 861-866, 2010.
- DELGADO, C.; LEE-FOWLER, T. M.; DECLUE, A. E.; REINERO, C. R. Feline-specific serum total IgE quantitation in normal, asthmatic and parasitized cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 991-994, 2010.
- DIESEL, A.; DEBOER, D.J. Serum allergen-specific immunoglobulin E in atopic and healthy cats: comparison of a rapid screening immunoassay and complete-panel analysis. **Veterinary Dermatology**, v.22, p. 39-45, 2010.
- FAVROT, C. Feline non-flea induced hypersensitivity dermatitis. Clinical features, diagnosis and treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 778-784, 2013.
- GANZ, E. C.; GRIFFIN, C. E.; KEYS, D. A.; FLATGARD, T. A. Evaluation of methylprednisolone and triamcinolone for the induction and maintenance treatment of pruritus in allergic cats: a double-blinded, randomized, prospective study. **Veterinary Dermatology**, v. 23, p. 387-e372, 2013.
- HEINRICH, N. A.; MCKEEVER, P. J.; EISENSCHENK, M. C. Adverse events in 50 cats with allergic dermatitis receiving ciclosporin. **Veterinary Dermatology**, v. 22, p. 511-520, 2011.
- HILL, P. Feline Allergic Skin Disease – What's New in Diagnosis and Management? In: **Hill's European Symposium on Advances in Feline Medicine**. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/hills/felinemed/hill1.pdf>>. Acesso em 12 de março de 2016.
- HNILICA, K. A. Atopia felina. In: HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, 3. ed, cap. 7, p. 198-200.
- HOBİ, S.; LINEK, M.; MARIGNAC, G.; OLIVRY, T.; BECO, L.; NETT, C.; FONTAINE, J.; ROOSJE, P.; BERGVALL, K.; BELOVA, S.; KOEBRICH, S.; PIN, D.; KOVALIK, M.; MEURY, S.; WILHELM, S.; FAVROT, C. Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicentre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. **Veterinary Dermatology**, v. 22, p. 406-413, 2011.

LEISTRA, M.; WILLEMSE, T. Double-blind evaluation of two commercial hypoallergenic diets in cats with adverse food reactions. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 4, p. 185-188, 2002.

PROST, C. Feline atopic dermatitis: Clinical signs and diagnosis. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 19, p. 223-229, 2009.

RAVENS, P.A.; XU, B. J.; VOGELNEST, L. J. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001-2012). **Veterinary Dermatology**, v. 25, p. 95-102, 2014.

ROBERTS E. S.; SPERANZA, C.; FRIBERG, C.; GRIFFIN, C.; STEFFAN, J.; ROYCROFT, L.; KING, S. Confirmatory field study for the evaluation of ciclosporin at a target dose of 7.0 mg/kg (3.2 mg/lb) in the control of feline hypersensitivity dermatitides. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1-9, 2016.

ROBERTS E. S.; VANLARE, K. A.; STR'EHLAU, G.; PEYROU, M.; ROYCROFT, L. M.; KING, S. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of 6- month daily dosing of an oral formulation of cyclosporine (ATOPICA for cats®) in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, p. 161-168, 2013.

ROBERTS, E. S.; VANLARE, K. A.; ROYCROFT, L. M.; KING, S. Effect of high-dose ciclosporin on the immune response to primary and booster vaccination in immunocompetent cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, p. 101-109, 2015.

SALZO, P. S. Dermatite atópica. In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. **Tratado de Medicina Externa: dermatologia veterinária**. São Paulo: Interbook, 2016. cap. 34., p. 513-529.

VERLINDEN, A.; HESTA, M.; MILLET, S.; JANSSENS, G. P. Food allergy in dogs and cats: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 46, n. 3, p. 259-273, 2006.

WHITEHOUSE, W.; VIVIANO, K. Update in feline therapeutics: Clinical use of 10 emerging therapies. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, p. 220-234, 2015.

WILDERMUTH, K.; ZABEL, S.; ROSYCHUK, R. A. The efficacy of cetirizine hydrochloride on the pruritus of cats with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Veterinary Dermatology**, v. 24, p. 576-581, 2013.

WISSELINK, M. A.; WILLEMSE, T. The efficacy of cyclosporine A in cats with presumed atopic dermatitis: A double blind, randomised prednisolone-controlled study. **The Veterinary Journal**, v. 180, p. 55-59, 2009.