

Treatment of Canine Atopic Dermatitis: 2015 Updated Guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)

Thierry Olivry^{1*}, Douglas J. DeBoer², Claude Favrot³, Hilary A. Jackson⁴,
Ralf S. Mueller⁵, Tim Nuttall⁶ and Pascal Prélaud⁷,
for the International Committee on Allergic Diseases of Animals

1. Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, USA
2. Department of Medical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA
3. Clinic for Small Animal Internal Medicine, Dermatology Department, Vetsuisse Faculty, University of Zürich, Zürich, Switzerland
4. Dermatology Referral Services, Glasgow, Scotland, UK
5. Medizinische Kleintierklinik, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany
6. Royal (Dick) School of Veterinary Studies, The University of Edinburgh, Easter Bush Campus, Roslin, Scotland, UK
7. Clinique Advetia, Paris, France

* **Correspondence:** tolivry@ncsu.edu

This translation in Portuguese was done by Drs. Ana Oliveira (Lisboa, Portugal) and Joana Devesa (Lisboa, Portugal) and finalized on 15/02/2016.

Esta tradução em Português foi realizada pelas Dr^{as}. Ana Oliveira (Lisboa, Portugal) e Joana Devesa (Lisboa, Portugal) e finalizada em 15/02/2016.

Citation of this paper should be done as follows: Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P and the International Committee for the International Committee of Allergic Diseases of Animals (ICADA). BMC Veterinary Research 2015;11:210.

A citação deste artigo deve ser realizada da seguinte forma: Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P and the International Committee for the International Committee of Allergic Diseases of Animals (ICADA). BMC Veterinary Research 2015;11:210.

Resumo

Introdução:

Em 2010, o *International Task Force on Canine Atopic Dermatitis* (agora *International Committee on Allergic Diseases of Animals*, ICADA) publicou as primeiras *guidelines* em consenso para o tratamento da dermatite atópica (DA) em cães. Esta é a primeira breve atualização em 5 anos desse documento.

Resultados:

O tratamento de crises agudas de DA deve envolver a procura, e posterior eliminação, da causa da crise, banhos com champôs suaves e o controlo do prurido e lesões cutâneas com intervenções que incluem glucocorticoides orais e/ou tópicos ou oclacitinib. Para a DA canina crónica, os primeiros passos para o seu maneio são a identificação e evicção de fatores que desencadeiem crises, bem como assegurar-se que existe uma higiene e cuidado adequado da pele e pelo; isto pode incluir banhos mais frequentes e um possível aumento da ingestão de ácidos gordos essenciais. As medicações atualmente mais eficazes na redução do prurido crónico e lesões cutâneas são os glucocorticoides tópicos e orais, ciclosporina oral, oclacitinib oral e, quando disponível, interferões recombinantes injetáveis. A imunoterapia com alérgenos específicos e aplicação proativa de glucocorticoides tópicos de forma intermitente são as únicas intervenções possíveis de prevenir ou retardar a recorrência de crises de DA.

Conclusões:

Esta breve atualização em 5 anos das *guidelines* do consenso internacional para tratamento da DA estabelece ainda que o tratamento desta doença é multifacetado e que as intervenções deverão ser combinadas para um benefício comprovado (ou possivelmente) otimizado. É importante ainda destacar que é provável que o plano de tratamento varie entre cães e, para o mesmo cão, entre alturas em que a doença se encontra em diferentes estádios.

Palavras-chave

Dermatite atópica, canina, cães, medicina baseada na evidência, *guidelines*, tratamento.

Introdução

Em 2010, a *International Task Force on Canine Atopic Dermatitis* (ITFCAD), agora *International Committee on Allergic Diseases of Animals* (ICADA; www.icada.org) concebeu as primeiras *guidelines* para o tratamento da dermatite atópica (DA) canina [1].

Estas recomendações, publicadas em Inglês e traduzidas em outras 17 línguas, foram elaboradas e tornadas disponíveis para *download* de forma gratuita para a audiência global de clínica geral. Enquanto novos princípios ativos se têm tornado disponíveis nos últimos 5 anos, outros já não se encontram no mercado, e os planos terapêuticos têm continuado a evoluir. Por estes motivos, os membros da ICADA decidiram atualizar estas *guidelines* a cada 5 anos. Apesar de se encontrarem planeadas revisões completas a cada 10 anos, pequenas atualizações deverão ser realizadas a cada 5 anos de cada década; esta é a primeira pequena revisão quinquenal para as *guidelines* de 2010 para o tratamento da DA canina [1].

Tal como na primeira versão destas *guidelines*, os leitores devem relembrar vários

princípios básicos que estão na base deste documento:

1) As recomendações são normalmente realizadas por evidência derivada de estudos randomizados controlados (ERCs), previamente publicados, e revisões sistemáticas [2-4]. Os profissionais devem ter em consideração que os resultados estatisticamente significativos em ensaios clínicos não implicam que a intervenção será eficaz em todos os pacientes, ou que os proprietários ficarão satisfeitos com o produto recomendado. Além disso, os ensaios clínicos normalmente avaliam a eficácia de uma única intervenção, enquanto que, na prática clínica diária, o maior benefício clínico normalmente requer uma combinação de múltiplos tratamentos. Consequentemente, os resultados dos ensaios clínicos irão normalmente subestimar o potencial sinergista do princípio ativo testado, aquando da sua inclusão num protocolo de tratamento com múltiplas intervenções.

2) Em várias secções destas *guidelines*, os leitores irão verificar que existe falta, ou evidências insuficientes, a apoiar a eficácia de uma intervenção específica. Esta afirmação não significa que a intervenção discutida não será eficaz no seu paciente, mas sim que não tem sido suficientemente testada por forma a avaliar se proporciona algum benefício.

3) Tal como na primeira versão destas *guidelines*, quando recomendações são feitas para uma intervenção apoiada por um ou mais ensaios realizados com um produto em específico, é mencionado o nome do genérico do princípio ativo seguido da marca e companhia indicados no artigo que apresenta os resultados do estudo. Em todos os outros casos, as recomendações apenas providenciam o nome do genérico do princípio ativo. É importante salientar que a recomendação para um produto específico não implica o patrocínio do produto ou do seu criador pelo ICADA. A recomendação apenas significa que existe pelo menos um ensaio clínico que sugere o benefício do princípio ativo, ou, na ausência de tal ensaio, que não existe consenso entre os autores para recomendar esta intervenção.

4) Por fim, e como realizado anteriormente, esta atualização é dividida em três secções diferentes: recomendações para i) manejo de crises agudas de DA canina, ii) tratamento de lesões crónicas dermatológicas de DA, e, iii) intervenções para prevenção de recidivas da doença.

Para casos clínicos típicos que poderiam beneficiar destas recomendações, os leitores são conduzidos para a versão de 2010 das presentes *guidelines* [1]. Em cada secção, as opções de tratamento encontram-se ordenadas numa ordem específica. De modo algum é implicado que todas as intervenções são recomendadas - ou mesmo necessárias - para cada paciente nessa mesma ordem. As recomendações devem ser avaliadas pelo médico veterinário tendo em conta o seu paciente em específico e os seus proprietários. Os profissionais devem sempre avaliar os benefícios, efeitos adversos, praticabilidade, custo e disponibilidade dos tratamentos propostos, os quais, muitas vezes, devem ser combinados para um resultado otimizado.

Este artigo tem como objetivo ser uma atualização mais curta da versão original, mais longa, das *guidelines* [1]. Cada secção irá conter um resumo abreviado das recomendações de 2010, seguido por uma "atualização de 2015" com informações apoiando a alteração ou atualização proposta. Informações adicionais publicadas nas *guidelines* de 2010 não serão normalmente repetidas. Em cada secção, será indicado explicitamente quando não existia uma necessidade óbvia para a atualização das recomendações 2010.

É importante salientar que os autores decidiram alterar as classificações do grau de impacto da recomendação (*strength of recommendation* [SOR]) e categoria da evidência (*category of evidence* [COE]) utilizados nas *guidelines* de 2010 para um sistema de classificação SORT simplificado e menos confuso (Tabela 1) [5]. Tal como anteriormente, uma SOR de ordem alfabética inferior e uma qualidade da evidência (*quality of evidence* [QOE]) de menor numeral romano deve ser considerado de maior valor do que aqueles com letras e números superiores. No entanto, os leitores não devem tentar comparar os SORs e COEs/QOEs entre as versões de 2010 e 2015 destas *guidelines*, uma vez que estas classificações não foram elaboradas para serem transponíveis.

Além disso, nesta atualização, e para facilitar a comparação entre esta e futuras versões das *guidelines*, cada seção será numerada.

Finalmente, e como anteriormente realizado, é disponibilizado, como documento *online*, um resumo de uma página das recomendações aqui desenvolvidas (informações suplementares 1).

A. Tratamento de crises agudas de DA

Esta seção diz respeito ao tratamento de cães com os casos clínicos 1a e 1b descritos na versão de 2010 destas *guidelines* [1]; estas podem ser acedidas de forma gratuita no seguinte *website*: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x/supinfo>.

A.1. Identificação e evicção de fatores desencadeadores de crises

A.1.a. Identificação e eliminação de causas alérgicas das crises

Resumo das *guidelines* de 2010:

As causas alérgicas reconhecidas de desencadear crises agudas de DA canina são: exposição recente a alérgenos ambientais (particularmente ácaros domésticos e pólenes), a ingestão de certos ingredientes alimentares e a picada de pulgas ou de outros insetos. As crises apenas ocorrem, normalmente, se o cão possui hipersensibilidade a estes diferentes alérgenos e se a carga de alérgeno é suficientemente elevada para desencadear uma crise. A identificação e, se de todo possível, eliminação do contacto com, ou ingestão desses mesmos alérgenos são importantes para evitar um agravamento ou recorrência das crises [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

A.1.b. Avaliação do uso de terapêutica antibiótica

Resumo das *guidelines* de 2010:

As infeções cutâneas e do ouvido, provocadas por bactérias e por leveduras, são causas comuns para desencadear crises em cães com DA. O tratamento destas infeções normalmente consiste em antibioterapia tópica e/ou sistémica [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações significativas às recomendações de 2010 (SOR C). Para melhorar a eficácia e gestão dos antibióticos, o Médico Veterinários é aconselhado a seguir as diretrizes de tratamento antibiótico estabelecidos no seu país de prática e/ou em recomendações internacionais de consenso (SOR C) [6,7]. É importante salientar que o Médico Veterinário e o proprietário devem estar alerta para o efeito secante ou irritante associado à utilização de antimicrobianos tópicos - particularmente champôs - e que podem induzir uma crise de DA no seu paciente (SOR C).

A.2. Otimização da higiene e cuidado da pele e pelo

A.2.a. Banho com um champô não irritante

Resumo das guidelines de 2010:

Os banhos com champôs emolientes que contenham lípidos, açúcares complexos e antissépticos (Allermyl, Virbac) têm demonstrado um efeito antipruriginoso ligeiro e de curta duração. Não se encontra comprovado que outros emolientes tópicos reduzam o prurido. A intensidade e frequência dos banhos podem ser os fatores mais importantes para alívio do prurido [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

As formulações emolientes contendo quer lípidos, açúcares complexos e antissépticos (Allermyl, Virbac) ou fitoesfingosina, óleos de framboesa e lípidos (Douxo Calm, Ceva) têm demonstrado providenciar um efeito ligeiro em lesões cutâneas e no prurido em cães atópicos (SOR B); este benefício é provavelmente maior em cães com DA ligeira (SOR C). A intensidade e frequência dos banhos podem ser o fator mais importante para o alívio do prurido (SOR B). Não se encontra comprovado que outros emolientes tópicos reduzam os sinais de AD em cães de forma consistente (SOR C).

Fundamentos para as recomendações atualizadas:

Um pequeno ECR com a duração de três semanas revelou uma redução das lesões clínicas e prurido em cães atópicos praticamente equivalente, utilizando quer o champô Allermyl ou uma combinação de champô e espuma Douxo Calm (QOE 2) [8]. Estes resultados assemelham-se aos de um pequeno ensaio clínico, previamente conduzido, empregando Allermyl, champô Douxo Calm ou uma combinação de champô e *spray* Douxo Calm (QOE 2) [9].

A.3. Redução do prurido e lesões cutâneas com agentes farmacológicos

A.3.a. Tratamento a curto prazo com glucocorticoides tópicos

Resumo das guidelines de 2010:

Os glucocorticoides tópicos em *spray* são eficazes para o tratamento de crises agudas de DA caninas. Esta intervenção é particularmente adequada para lesões cutâneas localizadas e por curtos períodos de tempo. A duração e frequência do tratamento deve ser adequada aos sinais clínicos do paciente [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Os glucocorticoides tópicos em *spray* (Cortavance, Virbac [SOR A]; Genesis, Virbac US [SOR B]) são eficazes para o tratamento de crises de DA canina. Na ausência de disponibilidade destas formulações, outras formulações de glucocorticoides tópicos são, teoricamente, benéficas, apesar da eficácia e segurança destes medicamentos variar com a potência do glucocorticoide e excipiente utilizados (SOR C).

Os glucocorticoides tópicos são particularmente benéficos para lesões cutâneas localizadas e por curtos períodos de tempo; deve ser tido cuidado por forma a evitar atrofia da pele induzida por esteroides, que irá quase sempre desenvolver-se após aplicação diária a longo prazo do produto nos mesmos locais da pele (SOR C). A duração e frequência da sua utilização deverá ser adequada a cada paciente; as aplicações devem continuar normalmente até uma remissão completa e estável dos sinais clínicos (SOR C).

Fundamentos para as recomendações atualizadas:

Adicionalmente aos dados de ensaios clínicos previamente disponíveis, um estudo de pequenas dimensões confirmou que a aplicação diária, com uma duração de uma a duas semanas, de um *spray* com aceponato de hidrocortisona (Cortavance, Virbac) melhorou significativamente as lesões e prurido em cães atópicos (QOE 2) [10].

A.3.b. Utilização de glucocorticoides orais ou oclacitinib a curto prazo

Resumo das guidelines de 2010:

A prednisolona oral, prednisona ou metilprednisolona, administrada numa dose de 0,5 mg/kg uma a duas vezes por dia, melhora os sinais clínicos de cães com DA severa ou extensa. Os efeitos adversos dos glucocorticoides orais são, normalmente, proporcionais à potência do princípio ativo, dose e duração de administração. O tratamento de crises agudas de DA canina com glucocorticoides injetáveis de ação prolongada não é recomendado. Uma vez que a maioria dos cães com DA apresentam sinais clínicos que respondem a glucocorticoides orais, quando não se observam efeitos clínicos benéficos rápidos com esta intervenção, o clínico deve considerar um diagnóstico alternativo ou presença de complicações secundárias (como por exemplo, infeções cutâneas, presença de ectoparasitas ou outras reações não atópicas ao alimento) [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

É provável que a prednisolona oral, prednisona ou metilprednisolona administradas a 0,5 a 1,0 mg/kg por dia, em uma ou duas doses, melhore os sinais clínicos de cães com DA severa ou extensa (SOR A). Os efeitos adversos dos glucocorticoides orais são normalmente proporcionais à potência do princípio ativo, dose e duração da administração. O tratamento de crises agudas de DA canina com glucocorticoides injetáveis de ação prolongada não é recomendada (SOR C).

O oclacitinib (Apoquel, Zoetis) pode ser prescrito a 0,4-0,6 mg/kg por via oral, duas vezes por dia, até 14 dias para reduzir rapidamente as lesões cutâneas e o prurido em cães com DA (SOR A). O tratamento a curto prazo com oclacitinib aparenta ser seguro.

Devido a preocupações teóricas, no que diz respeito a uma potencial imunossupressão dose dependente induzida pela medicação, o uso concomitante de glucocorticoides orais associado ao oclacitinib é provavelmente contraindicado, particularmente quando existe infeção, apesar do seu uso combinado não ter sido avaliado (SOR C).

Uma vez que é expectável que a maioria dos sinais clínicos de DA respondam a glucocorticoides orais ou ao oclacitinib, os clínicos devem considerar um diagnóstico alternativo ou presença de complicações secundárias (como por exemplo, infeções cutâneas, presença de ectoparasitas ou outras reações não atópicas ao alimento) quando não existam efeitos clínicos benéficos rápidos após o tratamento de cães atópicos com estes princípios ativos (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Estudos adicionais, em que foi utilizada a prednisona ou prednisolona como controlo positivo de tratamento para comparação com o oclacitinib (QOE 1) ou ciclosporina (QOE 2) [12, 13], têm confirmado a rápida eficácia dos glucocorticoides orais no tratamento da DA canina. O oclacitinib tem demonstrado reduzir o prurido e sinais clínicos significativamente melhor do que um placebo (QOE 1) [14] e tão bem como, ou, melhor do que a prednisolona, ao nível do 14º dia de administração (QOE 1) [11]. Efeitos adversos do oclacitinib a curto prazo aparentam ser reduzidos.

A.3.c. Intervenções que provavelmente proporcionarão poucos ou nenhuns benefícios no tratamento de crises agudas de DA canina

A.3.c.1. Anti-histamínicos

Resumo das guidelines de 2010:

É provável que os anti-histamínicos do tipo 1 (p. ex. antagonistas do recetor de histamina H1) não sejam benéficos após ocorrência de uma crise de DA aguda. Não existem evidências conclusivas acerca da eficácia dos anti-histamínicos do tipo 1 no tratamento de DA ativa em cães [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Os anti-histamínicos orais do tipo 1 podem providenciar um benefício reduzido e limitado em alguns cães com DA (SOR B). Devido ao seu modo de ação, e para um benefício otimizado, os anti-histamínicos orais do tipo 1 devem preferencialmente ser administrados anteriormente à ocorrência da crise, de forma a bloquear os efeitos da histamina (SOR C). Podem ocorrer alguns benefícios clínicos devido ao efeito sedativo dos anti-histamínicos do tipo 1 de primeira geração (p. ex. difenidramina, clorfeniramina...) (SOR C). Devido à sua eficácia limitada, os anti-histamínicos do tipo 1 trarão provavelmente mais benefícios a cães com DA ligeira (SOR C). Não existem evidências que apoiem o uso de formulações tópicas de anti-histamínicos do tipo 1 no tratamento de DA canina (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Aproximadamente 25% dos clientes que administram anti-histamínicos orais aos seus cães atópicos relataram que estes eram, pelo menos, bastante eficazes num questionário retrospectivo (QOE 2) [15]. Um ERC relatou que dois anti-histamínicos orais, uma combinação de hidroxizina e clorfeniramina (Histacalmine, Virbac) e dimetindeno (Fenistil, Novartis), melhoraram ligeiramente o prurido e lesões cutâneas em cães com DA (QOE 2) [16]. Em contraste, a administração de um anti-histamínico oral de tipo 1 (hidroxizina) não preveniu o desenvolvimento de lesões cutâneas num modelo experimental de cães com DA aguda sensibilizados aos ácaros da casa (QOE 3) [17].

A.3.c.2. Ácidos gordos essenciais (AGE)

Resumo das *guidelines* de 2010:

Os AGE orais não são úteis no tratamento de crises agudas de DA devido ao período de tempo necessário para que alguns possíveis efeitos benéficos possam ocorrer [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Uma revisão sistemática não identificou evidências adicionais que apoiem a eficácia da suplementação de AGE orais para o tratamento de crises agudas desde a publicação das *guidelines* de 2010 [4]. Um ERC de pequenas dimensões, que avaliou um complexo lipídico tópico que contém AGE (Allerderm, Spot-on, Virbac), não demonstrou qualquer efeito na redução de lesões cutâneas ou prurido nas duas semanas após a sua aplicação. Assim sendo, é pouco provável que esta formulação providencie algum benefício no manejo de crises agudas de DA canina (QOE 2) [18].

A.3.c.3. Inibidores de calcineurina

Resumo das *guidelines* de 2010:

O curso de ação lento dos inibidores de calcineurina tópicos (p. ex. tacrolimus) e orais (p. ex. ciclosporina) torna-os inadequados para o manejo de crises agudas de DA [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

B. Tratamento da DA canina crónica

Esta seção diz respeito ao tratamento de cães com os casos clínicos 2a e 2b descritos na versão de 2010 destas *guidelines* [1]; estas podem ser acedidas de forma gratuita no seguinte *website*: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x/supinfo>.

B.1. Identificação e evicção de fatores desencadeadores de crises

B.1.a. Realização de dietas de eliminação e testes de provocação em cães com DA não sazonal

Resumo das *guidelines* de 2010:

Cães com reações adversas ao alimento podem apresentar sinais clínicos de DA, sendo que alguns exibem alergia ao ambiente e a alérgenos alimentares de forma concomitante. As dietas de eliminação e testes de provocação são a metodologia *standard* para o diagnóstico de DA induzida pelo alimento. O clínico deve considerar repetir estes testes em cães com uma DA previamente controlada que se encontre a recidivar [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

De um modo geral, não existem alterações significativas às recomendações de 2010 (SOR C). Em cães, tal como em humanos, a alergia alimentar pode manifestar-se como sinais clínicos de DA ou outras síndromes (p. ex. urticária ou outros) (SOR C) [19]. O atual método *gold standard* para o diagnóstico de alergia alimentar permanece a dieta de eliminação com uma dieta nova e/ou hidrolisada, seguida de um teste de provocação com os alimentos da dieta original, a partir do momento em que os sinais clínicos desapareçam durante a fase de restrição (SOR C). Uma dieta de eliminação/provocação durante 8 semanas deve permitir o diagnóstico de alergia alimentar na maioria dos cães (SOR A). Em caso de resposta duvidosa à primeira alteração do alimento, testes alimentares adicionais podem ser necessários, particularmente se: 1) os dados de anamnese sugerem uma seleção de dieta inapropriada (p. ex falta de ingredientes “novos” ou dieta sem prescrição médica, em oposição aos designados para prescrição veterinária) para o primeiro teste, ou 2) os cães apresentem prurido perianal e/ou sintomas gastrointestinais associados, ou 3) cães atópicos, previamente bem controlados, experienciam uma crise que não é possível controlar com métodos que eram eficazes anteriormente (SOR C).

Especulase que a presença de ácaros de armazenamento em dietas secas possa causar algumas recidivas de DA, devido à sua reatividade cruzada alérgica com outros ácaros domésticos aos quais os cães atópicos são frequentemente hipersensíveis (SOR C). Contudo, não existem evidências que sugiram que evitar dietas secas comerciais para cão seja benéfica em cães com hipersensibilidade a ácaros de armazenamento e/ou domésticos (SOR C). A refrigeração de dietas secas para cão pode reduzir a contaminação com ácaros de armazenamento, no entanto, o impacto de tal refrigeração em relação aos sinais clínicos de hipersensibilidade a ácaros em cães é desconhecido (SOR C). Ainda assim, para reduzir a contaminação excessiva por ácaros de armazenamentos, os proprietários são encorajados a evitar o armazenamento das dietas secas em locais húmidos e quentes e devem ser aconselhados a armazenar a dieta em recipientes limpos e herméticos (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Uma recente avaliação criteriosa estabeleceu que uma dieta de eliminação de 8 semanas deve levar a uma remissão dos sinais clínicos em mais de 90% dos cães com reações adversas ao alimento que apresentem lesões cutâneas (QOE 1) [20].

Três estudos demonstraram que dietas vendidas em lojas para animais ou outros locais de venda, e que não necessitam de prescrição médico-veterinária (incluindo dietas que supostamente contêm ingredientes limitados), frequentemente contêm resíduos de ingredientes que não se encontram listados no rótulo [21-23]. Se esta contaminação irá levar ou não a crises em cães com DA induzida pelo alimento é desconhecida.

Dois terços dos cães com DA e alergias ao alimento concomitante exibem prurido anal (QOE 2) [24].

Ácaros domésticos, de armazenamento e suas fezes, estão raramente presentes em dietas secas comerciais para cão (QOE 3) [25,26]. O armazenamento da dieta em sacos de papel (QOE 3) [25,26], e, particularmente, em condições ambientais com temperaturas moderadas e humidade elevada, aumenta o número de ácaros de armazenamento da espécie *Tyrophagus* (QOE 3) [26]. Ainda assim, a concentração de alergénios, com origem em ácaros no chão adjacente aos sacos de dieta armazenados,

aparenta ser mais elevado do que na dieta em si (QOE 3) [25].

B.1.b. Implementação de um regime de controlo de pulgas

Resumo das *guidelines de 2010*:

Os cães com DA devem ser tratados durante todo o ano com um regime eficiente para controlo de pulgas. Os adulticidas sistémicos e orais são recomendados em casos de banhos frequentes, de forma a prevenir a eliminação dos produtos tópicos para controlo de pulgas [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C). Os inseticidas que demonstrem um efeito residual prolongado e de ação rápida devem ser, teoricamente, mais eficazes em cães com DA que sejam hipersensíveis à picada da pulga (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Um ensaio clínico estabeleceu a superioridade do spinosad (Comfortis, Elanco) em relação a uma combinação de fipronil/(S)-metopreno (Frontline Plus, Merck) para o controlo de prurido associado a pulgas em ensaios de campo; a maior eficácia do spinosad poder-se-á dever à sua atividade prolongada e/ou efeito residual prolongado e de ação rápida.

B.1.c. Realização de testes específicos para alérgenos intradérmicos e/ou testes serológicos para deteção de IgE por forma a identificar possíveis alérgenos desencadeadores crises

Resumo das *guidelines de 2010*:

Os testes intradérmicos com alérgenos específicos (TID) são úteis para identificar hipersensibilidade a alérgenos ambientais em cães com DA. Reações positivas e imediatas aos TID e serologia para deteção de IgE a alérgenos ambientais podem também ser observadas em cães sem sinais clínicos de DA. Assim sendo, estes testes não podem ser utilizados para diferenciar cães com DA de cães saudáveis ou que apresentem outras dermatites pruriginosas. Os testes serológicos e intradérmicos para determinar hipersensibilidade a alérgenos alimentares não se encontram recomendados para avaliar a presença de hipersensibilidade alimentar em cães com DA induzida pelo alimento [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Existem cada vez mais evidências de que cães saudáveis e/ou cães com dermatites pruriginosas, ou outras que DA, podem possuir IgE alérgeno-específicas no soro e/ou reações TID positivas a alérgenos ambientais, particularmente a outros que não pólenes. Isto reforça o conceito de que os "testes alérgológicos" nunca devem ser realizados para diagnóstico de DA; devem sim ser requisitados para definir hipersensibilidades mediadas por IgE em cães já diagnosticados com DA por critérios clínicos (SOR C). Não existe atualmente standardização na realização de testes serológicos para deteção de IgE alérgeno-específicos a alérgenos ambientais, sendo que existe evidência de que os resultados dos testes serológicos para deteção de IgE podem variar substancialmente entre laboratórios (SOR C).

Devido ao facto da informação disponível ser inconsistente ou limitada, é necessária a realização de estudos adicionais antes de recomendar o uso de serologia com IgG e IgE específicos, ou testes intradérmicos, testes de contato ou de estimulação linfocitária com alérgenos alimentares para diagnosticar ou identificar alérgenos alimentares relevantes em cães com DA induzida pelo alimento (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Um estudo recente, que comparou ensaios serológicos de IgE em quatro laboratórios diferentes, demonstrou uma grande variedade nos resultados dos testes, exceto para alérgenos a ácaros, aos quais existia geralmente uma maior concordância (QOE 3) [28]. Uma recente avaliação de um teste serológico para deteção de IgG/IgE a alérgenos alimentares (Sensitest, Avacta Veterinary Laboratories) relatou que um resultado serológico negativo para um alérgeno alimentar previu a falta de reação clínica a esse alimento na maioria dos cães (valor preditivo negativo de ~80%); o contrário não foi observado em cães com serologia positiva a alérgenos alimentares (valor preditivo positivo baixo) (QOE 2) [29]. Outro estudo, conduzido no Reino Unido, demonstrou que a serologia específica para deteção de IgE/IgG específicos a alimentos, realizada por dois laboratórios comerciais não identificados, não permitia a diferenciação de cães com reações adversas ao alimento apresentando lesões cutâneas dos que apresentavam doenças não induzidas pelo alimento (QOE 2) [30].

Tem sido demonstrado que os testes de contato possuem um valor preditivo negativo muito elevado, quando em comparação com a resposta a uma dieta de restrição [29]. Consequentemente, este método pode ser útil para identificar que ingredientes não são prováveis de causar reação clínica em cães.

Finalmente, num estudo de pequenas dimensões conduzido no Japão, a maioria dos cães com sinais de doença cutânea alérgica que tinham apresentado uma serologia negativa na deteção de IgE a alérgenos ambientais e um teste de proliferação linfocitária a alérgenos alimentares positivo, obtiveram uma resposta favorável a uma dieta de eliminação (QOE 3) [31].

B.1.d. Implementação de medidas de controlo contra ácaros domésticos

Resumo das *guidelines* de 2010:

Os ácaros domésticos são a fonte de alérgenos mais importante na DA canina em todo o mundo. Medidas de controlo contra os ácaros domésticos devem ser relevantes e podem ser eficazes em cães com hipersensibilidade a tais alérgenos. As medidas de controlo individuais ou combinadas contra os ácaros domésticos mais eficazes na prevenção de crises em cães com DA ainda não foram determinadas [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações significativas propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Existe apenas um estudo, não controlado, que relata o benefício do controlo de ácaros domésticos com um *spray* acaricida de benzoato de benzilo (Acarosan Spray, Bissell) na redução de sinais clínicos de DA em cães atópicos com hipersensibilidade a ácaros (QOE 2) [32].

Recentemente, o isolamento de cães com DA em jaulas em que os ácaros domésticos se encontravam controlados, demonstrou levar a uma rápida redução do prurido na maioria dos cães com hipersensibilidade mediada por IgE a alérgenos ambientais (QOE 2) [33].

B.1.e. Avaliação da utilização de terapêutica antibiótica

Resumo das *guidelines* de 2010:

A terapêutica antibiótica é necessária num cão atópico aquando do diagnóstico de infeção cutânea e/ou do ouvido, por bactérias ou leveduras, baseado em sinais clínicos compatíveis e com a presença ou não de uma citologia positiva ou cultura bacteriana. O tratamento de tais infeções normalmente consiste em antibioterapia tópica e/ou sistémica [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações significativas propostas às recomendações de 2010 (SOR C). Os Médicos Veterinários são aconselhados a seguir as *guidelines* de tratamento antibiótico estabelecidas pelo país onde exercem e/ou recomendações de consensos internacionais (SOR C) [6,7].

Ambos veterinários e proprietários devem estar atentos a efeitos de antimicrobianos tópicos – particularmente champôs – que sequelem excessivamente ou irrite a pele e desencadeiem uma crise de DA no seu paciente (SOR C).

A terbinafina ou itraconazol podem ser prescritos para administração diária ou durante dois dias consecutivos por semana durante 3 semanas para o tratamento de crises provocadas ou exacerbadas por infeções cutâneas por *Malassezia* (SOR B).

Fundamentos para a recomendação:

O tratamento de cães com otite ou dermatite por *Malassezia* com 5 mg/kg de itraconazol diariamente, ou durante dois dias consecutivos por semana durante 3 semanas, providencia resultados clínicos e citológicos comparáveis (QOE 2) [34]. A administração de terbinafina a cães com dermatite por *Malassezia* a 30 mg/kg diariamente durante 3 semanas resultou numa melhoria semelhante, tanto em citologia como em *score* de lesões, tal como cães a que foi administrada a mesma dose duas vezes por semana durante 3 semanas; a melhoria em relação ao prurido foi mais elevada com o tratamento diário (QOE 2) [35].

B.1.f. Investigação da relevância de outros fatores desencadeadores de crises

Resumo das *guidelines* de 2010:

Não existem evidências suficientes para realizar recomendações gerais no que diz respeito à importância do ambiente, humidade, produtos químicos e *stress* como fatores desencadeadores de crise em cães com DA. Ainda assim, os proprietários devem ser instruídos a observar e, posteriormente evitar ou alterar, situações específicas em que vejam a condição do seu cão agravar [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

B.2. Otimização da higiene e cuidado da pele e pelo

B.2.a. Banho com um champô não irritante

Resumo das guidelines de 2010:

É provável que banhos, pelo menos uma vez por semana com um champô suave não irritante e água morna, sejam benéficos. A intensidade e frequência do banho pode ser o fator mais importante no alívio do prurido. O tipo de champô deve ser adequado a cada caso: é provável que champôs emolientes sejam os mais calmantes, no entanto produtos anti seborreicos e antissépticos podem ser mais apropriados em cães com seborreia oleosa, descamação e/ou em caso de infecção. Ainda assim, a utilização de champô pode secar e irritar a pele. Se necessário, o clínico deve considerar alterar os produtos ou protocolos e/ou adicionar hidratantes tópicos para aplicação após o banho. O clínico deve também estar preparado para alterar os produtos tópicos utilizados se o estado da pele e pelo do cão se alterar. O impacto dos banhos frequentes na redução da eficácia do controlo para pulgas tópico também deve ser considerado [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

B.2.b. Suplementação com AGE orais

Resumo das guidelines de 2010:

A ingestão de AGE, particularmente os ricos em omega-6, quer como suplemento ou em dietas enriquecidas, pode influenciar os lípidos cutâneos superficiais e melhorar o brilho e qualidade do pelo. Os AGE orais podem também providenciar um benefício ligeiro na redução dos sinais clínicos de DA em cães, no entanto o nível limitado de melhoria expectável torna pouco provável que uma suplementação com AGE seja adequada como monoterapia na DA canina. Os benefícios dos AGE, se é que estes possuem alguns, podem não ser observados antes de dois meses de suplementação. Neste momento não existe evidência de superioridade de nenhuma combinação de AGE, dose, rácio ou formulação (incluído dietas suplementadas) que melhore a qualidade da pele e pelo em cães com DA. De um modo geral, dietas enriquecidas com AGE providenciam quantidades mais elevadas de AGE do que administração de suplementos orais [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Uma revisão sistemática não descobriu evidências adicionais de ensaios clínicos em relação aos benefícios de AGE orais na DA canina desde 2010 (QOE 1) [4].

Suplementação da dieta de cães com DA com um suplemento de AGE líquido (Megaderm/EFA-Z, Virbac) durante 2 meses resultou em alterações marcadas na bioquímica e ultra estrutura dos lípidos intracelulares do estrato córneo, com ambos os parâmetros aproximando-se das características normais quando em comparação com o observado anteriormente à suplementação (QOE 3) [36].

B.2.c. Aplicação de formulações tópicas que contenham AGE

Resumo das guidelines de 2010:

Não existem evidências suficientes baseadas em ensaios clínicos que apoiem o uso de formulações tópicas que contenham lípidos para uma melhoria da qualidade do pelo e/ou no alívio de sinais clínicos de DA em cães [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Formulações tópicas que contenham lípidos podem ajudar a normalizar defeitos existentes na barreira lipídica do estrato córneo em cães com DA (SOR C). Devido à inconsistência dos resultados em ensaios clínicos, existem ainda evidências insuficientes em relação aos benefícios de formulações tópicas que contenham lípidos para a sua recomendação como monoterapia para a DA canina (SOR B). O benefício, custo e facilidade no uso de formulações tópicas contendo AGE como tratamento adjuvante na DA canina deve ser tido em conta em comparação com a administração de suplementação de AGE orais ou dietas suplementadas (SOR C). É provável que os benefícios das formulações tópicas que contenham lípidos sejam mínimos em cães a quem já seja administrada ração suplementada com AGE ou suplementos de AGE (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

A aplicação de complexos lipídicos tópicos contendo ceramidas, colesterol e AGE, numa determinada proporção, teve como objetivo reproduzir os lípidos intracelulares do estrato córneo (Allerderm Spot On, Virbac). A aplicação a cada três dias, com uma duração de seis aplicações, a cães atópicos normalizou as anomalias pré-existentes no perfil lipídico do estrato córneo (QOE 3) [37]. Havia sido previamente demonstrado que esta formulação aumentava a formação de camada intracelular do estrato córneo com uma aparência normal em alguns cães com DA (QOE 3) [38]. Contudo um ECR em cães com DA ligeira a moderada, relatou apenas um pequeno e inconsistente benefício clínico para este complexo lipídico tópico (QOE 2) [18]. Um ECR de pequenas dimensões estabeleceu a eficácia modesta de uma formulação tópica contendo AGE com ómega-6 e óleos essenciais (Dermoscent Essential 6 spot-on, Laboratoire de Dermo-Cosmétique Animale) na redução dos sinais clínicos de DA (QOE 2) [39].

Uma vez que AGE de administração oral podem normalizar os lípidos do estrato córneo do mesmo modo que uma mistura lipídica tópica (QOE 3) [36-38], a adição de formulações tópicas contendo AGE em cães a que já sejam administradas quantidades elevadas de AGE é provável que providencie poucos benefícios adicionais.

B.2.d. Administração de outros suplementos na dieta

Resumo das guidelines de 2010:

Alguns suplementos nutricionais podem melhorar a função de barreira da pele *in vitro*, por exemplo, aumentando a produção de ceramida e diminuindo a perda de água transepidermal, não existe no entanto evidência para o benefício clínico de tal suplementação em cães com DA [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

B.3. Redução do prurido e lesões cutâneas com agentes farmacológicos

B.3.a. Tratamento com glucocorticoides tópicos ou tacrolimus

Resumo das guidelines de 2010:

Os glucocorticoides tópicos e o tacrolimus reduzem de forma eficaz os sinais clínicos de DA, no entanto, existe o risco de desenvolvimento de atrofia cutânea com o uso prolongado de glucocorticoides [1]

Recomendações atualizadas de 2015:

Existem evidências adicionais que apoiam a eficácia dos glucocorticoides tópicos para o tratamento da DA canina. Contudo, o risco de atrofia cutânea induzida indica que a sua aplicação deve ser intermitente após uma fase de indução com aplicação diária (SOR A). A duração do tratamento e frequência do seu uso deve ser adequada a cada paciente; a aplicação de glucocorticoides tópicos deve normalmente ser mantida até que se obtenha uma remissão completa e estável dos sinais clínicos (SOR C).

Devido ao seu custo elevado, o tacrolimus não oferece um valor adicional quando em comparação com os glucocorticoides tópicos, exceto em cães atópicos em que a atrofia cutânea é visível (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Num ECR com a duração de 12 semanas, um *spray* de aceponato de hidrocortisona (Cortavance, Virbac) demonstrou uma eficácia e tolerância semelhantes à da ciclosporina oral (Atopica, Elanco Animal Health) (QOE 1) [40].

B.3.b. Tratamento com imunomoduladores farmacológicos orais

Resumo das guidelines de 2010:

Os glucocorticoides orais e ciclosporina são benéficos no tratamento da DA canina, no entanto, os primeiros levam a melhorias mais rápidas. Os glucocorticoides orais de ação curta devem ser utilizados para induzir remissão dos sinais clínicos e a sua dose deve ser reduzida; glucocorticoides injetáveis de ação prolongada não são recomendados. A administração concomitante a longo prazo de ambos ciclosporina oral e glucocorticoides (particularmente em doses elevadas de cada um ou ambos os fármacos) é provável que resulte num maior risco de ocorrência de imunossupressão [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Os glucocorticoides orais (prednisona, prednisolona ou metilprednisolona), ciclosporina e oclacitinib são eficazes no tratamento de DA canina crónica (SOR A). Os glucocorticoides e o oclacitinib levam a uma melhoria mais rápida do que a ciclosporina, no entanto, a ciclosporina pode ser combinada com a prednisolona oral durante as primeiras 3 semanas por forma a acelerar o aparecimento de melhorias clínicas (SOR A). A administração prolongada concomitante de glucocorticoides orais, ciclosporina ou oclacitinib, em qualquer combinação, não é recomendada devido, teoricamente, ao elevado risco de predisposição a imunossupressão e potenciais infeções oportunistas severas na pele ou outros órgãos. Não existe um consenso na necessidade de monitorização laboratorial (p. ex. hematologia, bioquímicas séricas e urianálise) durante uma administração prolongada de ciclosporina ou oclacitinib. Contudo, estes testes devem ser realizados se sinais de doença sistémica se desenvolverem (SOR C). Devido ao risco elevado de infeções do trato urinário, cães a quem sejam administrados glucocorticoides orais a longo prazo devem ser

monitorizados com urianálise e urocultura periódicas (SOR C).

Os glucocorticoides orais (prednisona, prednisolona ou metilprednisolona) devem ser administrados a uma dose de 0,5 mg/kg, uma a duas vezes por dia, para induzir remissão dos sinais clínicos de DA. Após a ocorrência de remissão dos sinais clínicos, a dose dos glucocorticoides orais deve ser reduzida para a dose e frequência mínimas, de forma a minimizar o risco de efeitos secundários a longo prazo (SOR C). Os glucocorticoides injetáveis de ação prolongada devem ser evitados sempre que possível, uma vez que a dificuldade em reduzir a sua dose aumenta o risco de efeitos secundários (SOR C).

A ciclosporina oral deve ser administrada numa dose de 5 mg/kg, uma vez por dia, até um controlo satisfatório dos sinais clínicos, o que normalmente demora 4 a 6 semanas (SOR A). Daí em diante, a dose requerida para manter a remissão deve ser reduzida por diminuição da frequência de tratamento (p. ex. de administração diária para dias alternados e, posteriormente, para duas vezes por semana) ou por redução da dose diária (SOR A). Formulações genéricas de ciclosporina que demonstrem ser bioequivalentes à primeira microemulsão de ciclosporina (modificada) aprovada (Atopica, Elanco Animal Health) são substitutos aceitáveis para a mesma (SOR C).

O oclacitinib oral (Apoquel, Zoetis) deve ser administrado numa dose 0,4 a 0,6 mg/kg, duas vezes por dia durante 14 dias, passando depois a uma vez por dia (SOR A). Em caso de obtenção de remissão completa dos sinais clínicos, deve ser tentada uma maior redução da dose ajustada de forma a manter a remissão dos sinais clínicos (SOR C). Este fármaco não se encontra aprovado para administração a cães com menos de 12 meses de idade. A administração diária a longo prazo de oclacitinib aparenta ser relativamente segura enquanto que a segurança a longo prazo de outros regimes não é conhecido.

O uso concomitante de imunoterapia com alérgenos específicos, champôs emolientes, suplementos de AGE ou dietas suplementadas pode permitir uma maior redução da dose e/ou frequência dos glucocorticoides orais, ciclosporina (e porventura até de oclacitinib) requeridas para manter remissão de sinais clínicos de DA. Para além da administração de suplementos de AGE (Viacutan Plus, Boehringer Ingelheim) e combinação de um anti-histamínico (trimeprazina) e prednisolona (Temaril-P, Zoetis) permitirem redução da dose dos glucocorticoides orais, o que foi previamente discutido na versão de 2010 destas *guidelines* [1], a eficácia e segurança de outras abordagens combinadas não foi ainda publicada (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Três revisões sistemáticas, bem como ensaios controlados randomizados recentemente publicados, têm confirmado a eficácia dos glucocorticoides orais [2-4,11,12], ciclosporina [3,4,13,41,42] e oclacitinib [11,42,43] para o tratamento de DA em cães (QOE 1). Detalhes adicionais acerca do tratamento de DA canina crónica com glucocorticoides e ciclosporina podem ser encontrados nas *guidelines* de 2010 [1].

Num ECR, a administração oral de ciclosporina numa dose de 5 mg/kg, diariamente durante 4 semanas, concomitantemente com prednisolona a 1 mg/kg diariamente durante 7 dias, seguido de administração em dias alternados durante 14 dias, levou a uma melhoria mais rápida das lesões cutâneas e *score* de prurido, do que com administração isolada de ciclosporina (QOE 2) [44]. Uma formulação genérica de ciclosporina (Equoral, Teva) demonstrou ser tão eficaz quanto a prednisona na redução de lesões cutâneas e prurido em cães com DA num pequeno ECR (QOE 2) [13]. Foi recentemente relatado que uma nova formulação de ciclosporina líquida oral (Cyclavance, Virbac) é melhor aceite do que as cápsulas de ciclosporina (Atopica, Elanco Animal Health) (QOE 2) [45].

Em vários ECR, o oclacitinib melhorou o prurido e sinais clínicos significativamente melhor do que um placebo (QOE 1) [43], e tão bem como, ou, melhor do que a prednisolona, ao nível do 14^o dia de administração (QOE 1) [11]. A administração a longo prazo de oclacitinib encontra-se associada ao desenvolvimento de infeções do trato urinário, vômito, otite, piodermite e diarreia em aproximadamente 5 a 10% dos cães; efeitos adversos graves aparentam ser raros (QOE 1) [46]. Alterações em parâmetros laboratoriais (hematologia, painéis bioquímicos e urianálise) aparentam ser mínimos após a administração prologada de oclacitinib a cães atópicos (QOE 1) [46].

B.3.c. Tratamento com imunomoduladores bioterapêuticos

B.3.c.1 Tratamento com interferões recombinantes

Resumo das *guidelines* de 2010:

O interferão-gama recombinante canino, administrado de forma subcutânea numa dose de 5000-10000 unidades/kg, três vezes por semana durante 4 semanas, e posteriormente uma vez por semana, é eficaz no tratamento da DA canina. O interferão-ómega recombinante felino aparenta ser benéfico, no entanto ensaios adicionais são necessários antes da recomendação do seu uso [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

O interferão-gama recombinante canino (Interdog, Toray Industries), administrado de forma subcutânea numa dose de 5000-10000 unidades/kg, três vezes por semana durante 4 semanas, e posteriormente uma vez por semana, é eficaz no tratamento da DA canina (SOR A). O interferão-ómega recombinante felino (Virbagen omega, Virbac), administrado de forma subcutânea ou oral, tem demonstrado providenciar, no entanto de forma inconsistente, alguma redução de lesões cutâneas e prurido em cães com DA (SOR B).

Fundamentos para a recomendação:

Dois ECR providenciaram evidência para a eficácia do interferão-gama recombinante canino (Interdog, Toray Industries) no tratamento de cães com DA no Japão (QOE 1) [47,48]; as doses eficazes sugeridas são de 5000 a 10000 unidades/kg, administradas de forma subcutânea, três vezes por semana durante 4 semanas, e posteriormente uma vez por semana. Os efeitos adversos aparentam ser mínimos [47,48].

Os resultados de dois estudos, incluindo um ECR, estabeleceram que injeções subcutâneas de interferão-ômega recombinante felino (Virbagen omega, Virbac), numa dose de 1 a 5 milhões de unidades três vezes por semana durante 4 semanas e, posteriormente, mensalmente, ofereciam alguns benefícios clínicos em cães com DA (QOE 1) [49]. Outro ECR demonstrou algumas melhorias ligeiras e inconsistentes no que diz respeito a lesões cutâneas e prurido quer após injeções subcutâneas ou administração oral de interferão-ômega felino (QOE 2) [50].

B.3.d. Intervenções que provavelmente proporcionarão poucos ou nenhuns benefícios no tratamento de DA crónica canina

Resumo das guidelines de 2010:

Existe falta de evidências em relação à eficácia de anti-histamínicos do tipo 1 como monoterapia para o manejo da DA crónica canina. A hidroxizina e o seu metabolito cetirizina têm demonstrado uma ação anti-histamínica no cão e deve ser considerado o anti-histamínico preferível nesta espécie. Os anti-histamínicos devem ser utilizados como método preventivo, administrados diariamente de forma contínua, e uma combinação com outros anti-histamínicos ou outros medicamentos pode melhorar os seus efeitos benéficos, apesar de serem necessários mais estudos por forma a validar esta afirmação. Outros fármacos aparentam providenciar pouco (misoprostol, tepoxalina) ou nenhum benefício (p.ex. inibidores de leucotrienos, capsaicina, dextrometorfano, etc.) [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Os agonistas inversos dos recetores de histamina do tipo 1 (anti-histamínicos do tipo 1) possuem uma eficácia ligeira contra o prurido, quer de forma individual ou em combinações entre os mesmos, mas o seu efeito aparenta ser variável entre indivíduos. Para uma eficácia ótima, esta classe de fármacos é melhor utilizada como preventivo antes da ocorrência de uma crise - não durante ou após - e devem ser preferencialmente administrados diariamente de forma contínua.

Em cães, anti-histamínicos com biodisponibilidade comprovada e/ou eficácia consistente demonstrada nesta espécie devem ser as escolhas preferidas (SOR C).

O Masitinib (Masivet/Kinavet, AB Science) aparenta providenciar alguns benefícios em cães com DA crónica, mas estes efeitos devem ser pesados contra o risco de efeitos adversos renais severos que requerem a realização de urianálise periódicas para deteção de desenvolvimento de proteinúria (SOR A). O masitinib pode ser uma alternativa para cães atópicos com sinais clínicos que não respondam a outros fármacos aprovados (SOR C).

São necessários estudos adicionais para confirmar a eficácia e segurança de doses elevadas de pentoxifilina oral, doses baixas de metotrexano oral administradas semanalmente e o efeito adjuvante da vitamina E a anti-histamínicos antes destes fármacos serem recomendados como tratamento de rotina da DA em cães (SOR C). Finalmente a fluoxetina oral e terapia laser de potência baixa aparentam possuir pouca eficácia no tratamento da DA canina (SOR B).

Fundamentos para a recomendação:

Um ECR que avaliou a eficácia dos anti-histamínicos dimetidina (Fenistil, Novartis) e a combinação de clorofeniramina e hidroxizina (Histacalmine, Virbac) confirmou a ligeira, mas variável, eficácia dos anti-histamínicos H1 no controlo do prurido em cães com DA. A combinação de dois anti-histamínicos não demonstrou nenhum benefício adicional sobre a utilização isolada, no entanto, esta observação não pode ser extrapolada para outras combinações de princípios ativos desta classe (QOE 2) [16]. Um ensaio clínico de pequenas dimensões sugeriu um possível benefício do anti-histamínico H1 fexofenadina com uma eficácia relatada semelhante à da metilprednisolona (QOE 2) [51]. Num outro estudo, cães foram tratados com fexofenadina e vitamina E oral ou um placebo durante 8 semanas. Uma melhoria nas lesões cutâneas foi observada em cães de ambos os grupos com uma melhoria substancial em cães que receberam vitamina E; contudo, existiu uma resposta individual considerável em cada grupo (QOE 2) [52].

Um ECR de grandes dimensões confirmou que o masitinib administrado a 12,5 mg/kg diariamente era moderadamente eficaz na redução de sinais clínicos em cães atópicos. O desenvolvimento de nefropatia com perda de proteína em alguns cães, o que, sem identificação pode ser potencialmente fatal, é uma limitação do tratamento com masitinib (QOE 1) [53].

Um ECR não cego avaliando a administração de pentoxifilina a uma dose elevada de 20 mg/kg três vezes por dia, quer de forma isolada ou em combinação com suplementação de AGE orais, relatou uma melhoria significativa mais elevada em lesões cutâneas e prurido destas intervenções do que com um placebo; o efeito pareceu ser mais significativo em cães tratados com uma combinação de pentoxifilina e AGE (QOE 2) [54].

Um estudo preliminar de pequenas dimensões relatou os benefícios clínicos e relativa segurança de uma administração semanal de metotrexato oral em dose baixa para o tratamento de DA canina [55].

Um ECR não demonstrou benefícios da terapia laser de potência baixa em cães com DA podal localizada (QOE 2) [56]. De um modo semelhante, o inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS), fluoxetina, administrada de forma oral numa dose de 1 mg/kg diariamente, não demonstrou eficácia clínica num ECR de pequenas dimensões com cães com DA (QOE 2) [57].

C. Implementação de estratégias de prevenção de recorrência de sinais clínicos

Esta seção diz respeito ao tratamento de cães com os casos clínicos 2a e 2b descritos na versão de 2010 destas *guidelines* [1].

C.1. Evicção de fatores de crise

Resumo das *guidelines* de 2010:

A identificação e evicção de fatores de crise conhecidos (p.ex. ambientais e/ou alergénios alimentares, picada da pulga, infeções, etc.) é a melhor estratégia para prevenir a recorrência de sinais clínicos em pacientes com DA [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem alterações propostas às recomendações de 2010 (SOR C).

C.2. Implementação de farmacoterapia tópica proativa

Resumo das guidelines de 2010:

Em humanos com DA, existe evidência para o benefício elevado, relação custo-efeito e risco reduzido de aplicações intermitentes proativas de glucocorticoides tópicos e tacrolimus em áreas previamente afetadas, de forma a retardar ou prevenir o aparecimento de tais crises. Não existe atualmente evidência para a eficácia de uma abordagem semelhante em cães com DA, mas o possível benefício, baixo risco e custo reduzido sugerem que tal estratégia deve ser considerada em casos adequados [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

A aplicação de um *spray* tópico de aceponato de hidrocortisona (Cortavance, Virbac) em áreas de lesões cutâneas prévias, durante dois dias consecutivos a cada semana, pode retardar a recorrência das lesões nestes locais, sem causar atrofia cutânea visível (SOR B). Um efeito benéfico semelhante do tratamento proativo com glucocorticoides tópicos é provavelmente observado aquando da utilização intermitente com outras formulações tópicas potentes de glucocorticoides em locais previamente observados (SOR C). Aquando da utilização de formulações tópicas potentes de glucocorticoides, mesmo que de forma intermitente, deve ser tido cuidado por forma a evitar atrofia cutânea induzida pelos glucocorticoides (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Um ECR de pequenas dimensões avaliou a eficácia de um *spray* de aceponato de hidrocortisona (Cortavance, Virbac) aplicado em áreas previamente afetadas durante dois dias consecutivos após as lesões terem sido controladas com o mesmo *spray*. O tempo de recorrência de crises nesses locais foi quase quatro vezes mais longa (média: 115 dias) em cães tratados de forma intermitente com glucocorticoides tópicos, quando em comparação com os que receberam um *spray* placebo (QOE 2) [58].

C3. Implementação de imunoterapia com alérgenos específicos

Resumo das guidelines de 2010:

A imunoterapia com alérgenos específicos (ITAE) é um método eficaz e seguro para reduzir os sinais clínicos de DA em cães. Não existe uma superioridade comprovada de um protocolo ITAE em particular em relação a outras alternativas (tradicional, rápido ou de baixa-dose). A frequência das injeções e quantidade injetada deve ser adequada a cada paciente dependendo das melhorias clínicas observadas e presença de efeitos adversos. Devido ao atraso do início dos efeitos benéficos, devem ser temporariamente administrados anti-inflamatórios, e conforme necessário, para manutenção de uma boa qualidade de vida, até que se comprove que a ITAE está a ser eficaz (ver seções acima). Uma vez que o início do aparecimento dos benefícios clínicos poderá demorar alguns meses, a ITAE deve ser continuada durante pelo menos um ano de forma a avaliar a sua eficácia de forma adequada. Quer a ITAE deva ou não ser continuada para o resto da vida dos cães atópicos ainda não foi estabelecido [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

O valor da ITAE como um tratamento modificador da DA canina continua a ser apoiado por estudos (maioritariamente não controlados) que relatam pelo menos uma eficácia moderada (SOR B). Existe alguma evidência que a administração da ITAE pela via sublingual (imunoterapia sublingual; ITSL), ou em protocolos rápidos são seguros e

eficazes no tratamento de cães atópicos (SOR C). Enquanto que a maioria dos pacientes aparenta necessitar de vários anos de ITAE, devem ser realizadas tentativas para reduzir a frequência da administração, ou até mesmo parar esta intervenção, em cães que demonstrem uma remissão dos sinais clínicos completa prolongada (SOR C).

Não existe atualmente standardização na realização de testes intradérmicos com alergénios específicos ou serologia para deteção de IgE, que são utilizados como métodos para seleção dos alergénios a serem incluídos na ASIT. Cada vez mais evidências sugerem que os resultados dos testes serológicos podem variar substancialmente entre laboratórios (SOR C). Uma consequência desta variabilidade é que as recomendações para prescrição de imunoterapia são esperadas de variar substancialmente entre laboratórios (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Um estudo recente comparando os testes serológicos para deteção de IgE de quatro laboratórios diferentes demonstrou uma variabilidade substancial em ambos os resultados e consequentes recomendações para ITAE (QOE 3) [28]. De um modo semelhante, os testes intradérmicos para deteção de alergénios não se encontram standardizados e a sua performance varia substancialmente entre especialista da mesma região geográfica [59].

Apesar destas importantes limitações em relação aos testes de hipersensibilidade a alergénios, um questionário *online* demonstrou que um terço dos proprietários de cães atópicos que utilizaram esta intervenção durante 5 a 10 anos a classificaram como “muito ou extremamente eficaz” (QOE 2) [15]. Além disso, aproximadamente 5% dos cães que receberam ITAE como parte do seu tratamento apresentaram uma aparente resolução completa dos sinais clínicos sem necessidade de controlo adicional para tratamento anti-alérgico [15].

De forma semelhante, um estudo retrospectivo de grandes dimensões com proprietários de cães atópicos que foram submetidos a 1 ano ou mais de ITAE, estabeleceram que quase dois terços dos cães tinham tido uma resposta a esta intervenção classificada como “satisfatória a excelente” (QOE 2) [60].

Um estudo piloto não cego avaliando a ITSL em cães atópicos suscetíveis aos ácaros domésticos relataram uma melhoria clínica e alterações nos IgG e IgE específicos para ácaros (QOE 2) [61]. De um modo semelhante, um estudo retrospectivo com ITSL em cães hipersensibilizados aos ácaros domésticos e pólenes, relatou uma resposta boa a excelente com a ITSL em cerca de 60% dos cães avaliados, e em metade dos em que a ITAE subcutânea havia falhado (QOE 2) [62].

Finalmente, num estudo aberto de pequenas dimensões com a aplicação de um protocolo rápido de ITAE com excipiente de alumínio, os cães atópicos demonstraram uma melhoria significativa em relação ao *score* de prurido e medicação após um ano de tratamento (QOE 2) [63].

C4. Implementação de imunoterapia não específica

Resumo das *guidelines* de 2010:

Esta é uma nova seção que não se encontra incluída nas *guidelines* de 2010 [1].

Recomendações atualizadas de 2015:

Não existem, atualmente, evidências suficientes que apoiem o uso de probióticos orais como imunoterapia não específica na prevenção ou tratamento da DA canina (SOR C).

Fundamentos para a recomendação:

Apesar da exposição pré e pós natal ao probiótico *Lactobacillus rhamnosus* estirpe GG (Culturelle HS, Culturelle) ter revelado alguns possíveis efeitos persistentes na redução dos sinais clínicos após exposição a alérgenos em cães experimentalmente sensibilizados para ácaros domésticos (QOE 3) [64], este probiótico oral ainda não se demonstrou benéfico em cães para tratamento ou prevenção de sinais clínicos em cães com DA espontânea.

Conclusão

Esta breve atualização em 5 anos das *guidelines* do consenso internacional para tratamento da DA salienta ainda, bem como havia sido realizado com a primeira versão desde documento [1], que o tratamento desta doença é claramente multifacetado e que as intervenções deverão ser combinadas para um benefício comprovado (ou possivelmente) otimizado. Além disso, o tratamento deve ser adequado a cada paciente dependendo do estadió da doença, severidade e distribuição das lesões.

O Médico Veterinário deve também lembrar-se de avaliar e posteriormente discutir com o proprietário os benefícios de cada intervenção recomendada, os seus efeitos adversos, a facilidade de administração e o seu custo como uma modalidade única ou combinada. Em última análise, a qualidade de vida de ambos o cão e seu proprietário, bem como as preferências do último, devem ser tidas em consideração previamente à conceção de um plano de tratamento.

Abreviaturas

DA: dermatite atópica

ERC: estudo randomizado controlado

Table 1: Strength of recommendation taxonomy (SORT)

Grau de impacto da recomendação (Strength of recommendation [SOR])

A = evidência baseada em estudos clínicos consistentes e de boa qualidade.

B = evidência baseada em estudos clínicos inconsistentes e de qualidade limitada.

C = evidência baseada em consenso, clínica de rotina, opinião e no tratamento de doenças ou conjunto de casos clínicos.

Qualidade da evidência (Quality of the evidence [QOE]):

1 = boa qualidade, baseada em estudos clínicos.

2 = qualidade limitada, baseada em estudos clínicos.

3 = outro tipo de evidência (clínica de rotina, opinião e evidência baseada no tratamento de doenças).

Conflitos de interesse

Nos últimos cinco anos os autores referem ter lecionado ou realizado consultadoria para, e/ou receberam financiamento para investigação por parte das seguintes empresas de saúde animal:

Thierry Olivry: Aratana Therapeutics (Kansas City, Kansas, USA), Boehringer Ingelheim Vetmedica (St Joseph, Missouri, USA), Ceva (Libourne, France), Elanco Animal Health (Greenfield, Indiana, USA), Gour Medical (Zur, Switzerland), NexVet (Melbourne, Australia), Novartis Animal Health (Basel, Switzerland), Royal Canin (Aimargues, France), Vétoquinol (Paris, France), Virbac (Carros, France) and Zoetis (Florham Park, New Jersey, USA).

Douglas DeBoer: Delmont Laboratories (Swarthmore, Pennsylvania, USA), Elanco Animal Health (Greenfield, Indiana, USA), Heska (Fort Collins, Colorado USA), Virbac (Carros, France) and Zoetis (Florham Park, New Jersey, USA).

Claude Favrot: Novartis Animal Health (Basel, Switzerland) and Virbac (Carros, France).

Hilary Jackson: Greer Laboratories (Lenoir, North Carolina, USA).

Ralf Mueller: Bayer Animal Health (Leverkusen, Germany), Dechra Pharmaceuticals (Lostrop, United Kingdom), Elanco (Bad Homburg, Germany), Laboratoire de Dermo-Cosmétique Animale (Castres, France), Novartis Animal Health (Basel, Switzerland), Royal Canin (Aimargues, France), Virbac (Carros, France), Selectavet (Weyarn, Germany) and Zoetis (Berlin, Germany).

Tim Nuttall: Virbac (Carros, France), Novartis Animal Health (Basel, Switzerland), Zoetis (Walton Oaks, UK), Royal Canin (Aimargues, France), Iams (Proctor & Gamble Pet Care, London, UK), Idexx Laboratories (Wetherby, UK), Avacta Animal Health (Wetherby, UK), Vétoquinol (Buckingham, UK), Ceva (Amersham, UK) and Dechra Veterinary Products (Shrewsbury, UK).

Pascal Prélaud: Elanco Animal Health (Neuilly, France), Novartis Animal Health France (Rueil Malmaison, France), Zoetis (Paris, France), Merck-Merial (Lyon, France), Biovac (Angers, France).

Nenhuma das empresas supracitadas teve qualquer influência no que diz respeito às recomendações incluídas nestas *guidelines*, sendo que os autores não receberam qualquer tipo de honorários para a escrita deste artigo.

Contribuição dos autores

Cada autor compôs uma ou mais secções do esboço desta atualização. Todos os autores conferiram e aprovaram o esboço e versão final deste documento, que foi redigido maioritariamente por TO. O esboço e versão final deste documento também foram conferidos e aceites pelos membros da *International Committee of Allergic Diseases of Animals* (ICADA; www.icada.org).

Agradecimentos

Os autores agradecem aos restantes membros da ICADA pela revisão e sugestões para a atualização destas *guidelines*. São estes membros, por ordem alfabética, os Drs. Emmanuel Bensignor, Petra Bizikova, Melissa Eisenschenk, Craig Griffin, Richard Halliwell, Bruce Hammerberg, Patrick Hensel, Peter Hill, Alexander Koutinas, Rosanna Marsella, Kenichi Masuda, Jon Plant, Christine Prost, Cherie Pucheu-Haston (Chair, USA), Domenico Santoro, Manolis Saridomichelakis e Regina Wagner. Os autores agradecem à equipa editorial da BMC Veterinary Research pela isenção dos encargos de publicação para este artigo.

Detalhes dos autores

- 1 Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, 1060 William Moore Drive, Raleigh, NC 27607, USA
- 2 Department of Medical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, 2015 Linden Drive, Madison, WI 53706, USA
- 3 Clinic for Small Animal Internal Medicine, Dermatology Department, Vetsuisse Faculty, University of Zürich, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Switzerland
- 4 Dermatology Referral Services LTD, 528 Paisley Road West, Glasgow, Scotland G51 1RN, UK
- 5 Medizinische Kleintierklinik, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig Maximilian University, Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany
- 6 Royal (Dick) School of Veterinary Studies, The University of Edinburgh, Easter Bush Campus, Roslin, EH25 9RG, UK
- 7 Clinique Advetia, 5 rue Dubrunfaut, 75012 Paris, France

Referências bibliográficas

1. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P: Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010;21:233-48.
2. Olivry T, Mueller RS: Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003;14:121-46.
3. Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC: Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 2010;21:4-22.
4. Olivry T, Bizikova P: A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. *Vet Dermatol* 2013;24:97,117.e25-6.
5. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M: Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:59-67.
6. Beco L, Guaguere E, Lorente Mendez C, Noli C, Nuttall T, Vroom M: Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2-- antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet Rec* 2013;172:156-60.
7. Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt E, Guardabassi L, Papich MG, Rankin S, Turnidge JD, Sykes JE: Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet Dermatol* 2014;25:163,75, e42-3.
8. Bensignor E, Pin D, Bourdeau P: A multicentric randomised controlled single blinded study to evaluate the value of a new protocol with a shampoo and a foam to treat canine allergic dermatitis (in French). *Pratt Méd Chir Anim Comp* 2013;48:49-55.
9. Bourdeau P, Bruet V, Gremillet C: Evaluation of phytosphingosine-containing shampoo and microemulsion spray in the clinical control of allergic dermatoses in dogs: preliminary results of a multicentre study (abstract). *Vet Dermatol* 2007;18:177-8.
10. Nam EH, Park SH, Jung JY, Han SH, Young HY, Chae JS, Hwang CY: Evaluation of the effect of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis. *J Vet Sci* 2012;13:187-91.
11. Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR: Efficacy of oclacitinib (Apoquel(R)) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 2014;25:512,8, e86.
12. Taszkun I: The evaluation of Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) test in dogs with atopic dermatitis (AD) treated with cyclosporine or prednisone. *Pol J Vet Sci* 2010;13:681-8.
13. Kovalik M, Taszkun I, Pomorski Z, Kozak M, Pomorska D, Szczepanik M, Wilkolek P, Palenik L, Shaw DJ, van den Broek AH, Thoday KL: Evaluation of a human generic formulation of ciclosporin in the treatment of canine atopic dermatitis with in vitro assessment of the functional capacity of phagocytic cells. *Vet Rec* 2011;168:537-42.
14. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL,

- Boucher JF, Stegemann MR: Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:479-e114.
15. Dell DL, Griffin CE, Thompson LA, Griffies JD: Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: a long-term retrospective analysis. *Vet Dermatol* 2012;23:228-e47.
 16. Eichenseer M, Johansen C, Mueller RS: Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. *Vet Rec* 2013;173:423-6.
 17. Baeumer W, Stahl J, Sander K, Petersen LJ, Paps J, Stark H, Kietzmann M, Olivry T: Lack of preventing effect of systemically and topically administered histamine H(1) or H(4) receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2011;20:577-81.
 18. Marsella R, Genovese D, Gilmer L, Ahrens K, Gatto H, Navarro C: Investigations on the effects of a topical ceramides-containing emulsion (Allerderm Spot on) on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis: a double-blinded randomized controlled study. *Intern J Appl Res Vet Med* 2013;11:110-6.
 19. Olivry T, DeBoer DJ, Prélaud P, Bensignor E: Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2007;18:390.
 20. Olivry T, Mueller RS, Prélaud P: Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet Res* 2015;in press
 21. Ricci R, Granato A, Vascellari M, Boscarato M, Palagiano C, Andrighetto I, Diez M, Mutinelli F: Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2013;97 Suppl 1:32-8.
 22. Okuma TA, Hellberg RS: Identification of meat species in pet foods using a real-time polymerase chain reaction (PCR) assay. *Food Control* 2015;50:9-17.
 23. Maine IR, Atterbury R, Chang KC: Investigation into the animal species contents of popular wet pet foods. *Acta Vet Scand* 2015;57:7,015-0097-z.
 24. Maina E, Galzerano M, Noli C: Perianal pruritus in dogs with skin disease. *Vet Dermatol* 2014;25:204,9, e51-2.
 25. Gill C, McEwan N, McGarry J, Nuttall T: House dust and storage mite contamination of dry dog food stored in open bags and sealed boxes in 10 domestic households. *Vet Dermatol* 2011;22:162-72.
 26. Hibberson CE, Vogelnest LJ: Storage mite contamination of commercial dry dog food in south-eastern Australia. *Aust Vet J* 2014;92:219-24.
 27. Dryden MW, Ryan WG, Bell M, Rumschlag AJ, Young LM, Snyder DE: Assessment of owner-administered monthly treatments with oral spinosad or topical spot-on fipronil/(S)-methoprene in controlling fleas and associated pruritus in dogs. *Vet Parasitol* 2013;191:340-6.
 28. Plant JD, Neradelik MB, Polissar NL, Fadok VA, Scott BA: Agreement between allergen-specific IgE assays and ensuing immunotherapy recommendations from four commercial laboratories in the USA. *Vet Dermatol* 2014;25:15-e6.

29. Bethlehem S, Bexley J, Mueller RS: Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 2012;145:582-9.
30. Hardy JI, Hendricks A, Loeffler A, Chang YM, Verheyen KL, Garden OA, Bond R: Food-specific serum IgE and IgG reactivity in dogs with and without skin disease: lack of correlation between laboratories. *Vet Dermatol* 2014;25:447-e70.
31. Kawano K, Oumi K, Ashida Y, Horiuchi Y, Mizuno T: The prevalence of dogs with lymphocyte proliferative responses to food allergens in canine allergic dermatitis. *Pol J Vet Sci* 2013;16:735-9.
32. Swinnen C, Vroom M: The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Vet Dermatol* 2004;15:31-6.
33. Fujimura M: The study of canine atopic dermatitis involving the isolation of dogs. *Pol J Vet Sci* 2011;14:273-7.
34. Pinchbeck LR, Hillier A, Kowalski JJ, Kwochka KW: Comparison of pulse administration versus once daily administration of itraconazole for the treatment of *Malassezia pachydermatis* dermatitis and otitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1807-12.
35. Berger DJ, Lewis TP, Schick AE, Stone RT: Comparison of once-daily versus twice-weekly terbinafine administration for the treatment of canine *Malassezia* dermatitis - a pilot study. *Vet Dermatol* 2012;23:418-e79.
36. Popa I, Pin D, Remoue N, Osta B, Callejon S, Videmont E, Gatto H, Portoukalian J, Haftek M: Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Vet Res Commun* 2011;35:501-9.
37. Popa I, Remoue N, Osta B, Pin D, Gatto H, Haftek M, Portoukalian J: The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:665-71.
38. Piekutowska A, Pin D, Rème CA, Gatto H, Haftek M: Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol* 2008;138:197-203.
39. Blaskovic M, Rosenkrantz W, Neuber A, Sauter-Louis C, Mueller RS: The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. *Vet J* 2014;199:39-43.
40. Nuttall TJ, McEwan NA, Bensignor E, Cornegliani L, Lowenstein C, Reme CA: Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012;23:4,10, e1-2.
41. 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. *Vet Dermatol* 2006;17:3-16.
42. Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR: A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015;26:23,30, e7-8.
43. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JK, Stegemann MR: A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the

Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel(R)) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:587,97, e141-2.

44. Dip R, Carmichael J, Letellier I, Strehlau G, Roberts E, Bensignor E, Rosenkrantz W: Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. *BMC Vet Res* 2013;9:173.
45. Navarro C, Crastes N, Benizeau E, McGahie D: Voluntary acceptance and consumption of two oral ciclosporin formulations in dogs: two randomised, controlled studies. *Ir Vet J* 2015;68:3,015-0031-8. eCollection 2015.
46. Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR: Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015;26:171-e35.
47. Iwasaki T, Hasegawa A: A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon-gamma (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control. *Vet Dermatol* 2006;17:195-200.
48. Yasukawa K, Saito S, Kubo T, Shibasaki Y, Yamaoka K, Hachimura H, Kuyama T, Amimoto A, Kumata T, Kitahara Y, Takenaka M, Matsumura H, Uno T, Uchino T, Takehara K, Nishida K, Kadoya M, Sato M, Kato K, Matsumoto K, Saito S, Shimoda T: Low-dose recombinant canine interferon-gamma for treatment of canine atopic dermatitis: An open randomized comparative trial of two doses. *Vet Dermatol* 2010;21:41-8.
49. Carlotti DN, Boulet M, Ducret J, Machicote G, Jasmin P, Reme CA, Albouy M: The use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis: a double-blind controlled study. *Vet Dermatol* 2009;20:405-11.
50. Litzlbauer P, Weber K, Mueller RS: Oral and subcutaneous therapy of canine atopic dermatitis with recombinant feline interferon omega. *Cytokine* 2014;66:54-9.
51. Plevnik A, Kobal S, Domanjko-Petric A, Kotnik T: The efficacy of antihistamine fexofenadine versus methylprednisolone in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Slov Vet Res* 2009;46:5-11.
52. Plevnik Kapun A, Salobir J, Levart A, Tavcar Kalcher G, Nemec Svete A, Kotnik T: Vitamin E supplementation in canine atopic dermatitis: improvement of clinical signs and effects on oxidative stress markers. *Vet Rec* 2014;175:560.
53. Cadot P, Hensel P, Bensignor E, Hadjaje C, Marignac G, Beco L, Fontaine J, Jamet JF, Georgescu G, Campbell K, Cannon A, Osborn SC, Messinger L, Gogny-Goubert M, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O: Masitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Vet Dermatol* 2011;22:554-64.
54. Singh SK, Dimri U, Saxena SK, Jadhav RK: Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs. *J Vet Pharmacol Ther* 2010;33:495-8.
55. Pin D, Fourel I, Lussiez,C., Guinet,C., Berny P, Videmont E: Pharmacokinetic and toxicity of methotrexate in the dog and its efficacy in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012;23 (Suppl. 1):45,46 (abstract).
56. Stich AN, Rosenkrantz WS, Griffin CE: Clinical efficacy of low-level laser therapy on

localized canine atopic dermatitis severity score and localized pruritic visual analog score in pedal pruritus due to canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2014;25:464-e74.

57. Fujimura M, Ishimaru H, Nakatsuji Y: Fluoxetine (SSRI) treatment of canine atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Pol J Vet Sci* 2014;17:371-3.
58. Lourenço-Martins AM, São-Braz B, Schmidt V, Rème CA, Nuttall TJ: Long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray (Cortavance) used on two consecutive days each week. *Veterinary dermatology* 2012;23 (Suppl. 1):39 (abstract).
59. Hensel P: Differences in allergy skin testing among dermatologists within the same geographical region in the USA. *Vet Dermatol* 2012;23 (Suppl. 1):60 (abstract).
60. Carlotti DN, Gribeauval C, Costargent FA, Ganiayre J, Viaud SE: A retrospective survey of the results of allergen-specific immunotherapy in 205 atopic dogs in Aquitaine, France (1989-2001). *Prat Méd Chir Anim Comp* 2013;48:41-7.
61. DeBoer D, Verbrugge M, Morris M: Clinical and serological response of dust mite-sensitive dogs with atopic dermatitis to sublingual immunotherapy. *Allergo J* 2010;19:317 (abstract).
62. DeBoer DJ, Morris M: Multicentre open trial demonstrates efficacy of sublingual immunotherapy in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012;23 (Suppl. 1):65 (abstract).
63. Hobi S, Mueller RS: Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014;42:167-73.
64. Marsella R, Santoro D, Ahrens K, Thomas AL: Investigation of the effect of probiotic exposure on filaggrin expression in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:260-e57.

**Treatment of Canine Atopic Dermatitis:
Summary Statement of 2015 Guidelines**

Preâmbulo: é pouco provável que uma única intervenção seja eficaz para o tratamento da DA em todos os cães. Os Médicos Veterinários devem considerar a combinação de intervenções por forma a maximizar os benefícios e minimizar os custos e efeitos adversos dos fármacos.

1. Tratamento de crises agudas de dermatite atópica canina:*a. Identificação e evicção de fatores desencadeadores de crises:*

- i. Identificação e eliminação, sempre que possível, dos fatores alergénicos que desencadeiam as crises (pulgas, alergénios alimentares e ambientais).
- ii. Avaliação da utilização de antimicrobianos caso estejam presentes sinais clínicos de infeção bacteriana ou por leveduras na pele ou nos ouvidos.

b. Otimização da higiene e condição da pele e do pelo:

- i. Banhos com champôs não irritantes.

c. Redução do prurido e das lesões cutâneas com agentes farmacológicos:

- i. Tratamento com glucocorticoides tópicos, especialmente para lesões localizadas, conforme o necessário para controlo dos sinais clínicos.
- ii. Tratamento com glucocorticoides orais ou oclacitinib, particularmente para lesões generalizadas ou graves, conforme o necessário para controlo dos sinais clínicos.

2. Tratamento da dermatite atópica canina crónica:*a. Identificação e evicção dos fatores desencadeadores de crises:*

- i. Realização de dietas de eliminação, seguidas de testes de provocação, em cães com sinais clínicos não sazonais.
- ii. Implementação de um regime de controlo das pulgas eficaz em áreas endémicas.
- iii. Realização de testes intradérmicos com alergénios específicos e/ou serológicos para deteção de IgE por forma a identificar possíveis alergénios ambientais desencadeadores de crises.
- iv. Possível implementação de medidas de controlo de ácaros domésticos ou outros alergénios, se relevantes e exequíveis.
- v. Avaliação da utilização de antimicrobianos caso estejam presentes sinais clínicos de infeção ou de colonização bacteriana ou por leveduras na pele ou nos ouvidos.

b. Otimização da higiene e condição da pele e do pelo:

- i. Banhos com champôs não irritantes ou com champôs anti seborreicos/antimicrobianos, dependendo das lesões cutâneas observadas.
- ii. Suplementação alimentar com ácidos gordos essenciais.

c. Redução do prurido e das lesões cutâneas com agentes farmacológicos ou biológicos:

- i. Tratamento com glucocorticoides tópicos, particularmente em lesões localizadas, conforme necessário para o controlo dos sinais clínicos.
- ii. Tratamento com glucocorticoides orais, ciclosporina, oclacitinib ou interferões injetáveis (quando disponíveis), principalmente no caso de lesões generalizadas ou graves, conforme necessário para o controlo dos sinais clínicos. Estes fármacos não devem ser utilizados de forma combinada a longo prazo de forma a reduzir o risco de imunossupressão.
- iii. Utilização de AGE e anti-histamínicos por forma a reduzir a administração de glucocorticoides, caso estes sejam utilizados a longo prazo.

d. Implementação de estratégias de prevenção de recorrência de sinais clínicos:

- i. Evicção dos fatores desencadeadores de crise conhecidos, como acima identificados.
- ii. Considerar a aplicação proativa de glucocorticoides tópicos, caso seja exequível e relevante.
- iii. Implementação de imunoterapia com alérgenos específicos, caso seja exequível. Esta opção pode ser utilizada em conjunto com todas as opções de tratamento acima descritas numa tentativa de proporcionar uma melhoria a longo prazo da resposta imunitária aberrante.