

A importância da integridade da barreira cutânea na prevenção da alergia veterinária

The importance of skin barrier integrity for the prevention of veterinary allergy

Data de receção / Received in: 24/9/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 4/2/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (1): 9-20

Ana Paixão¹ , Joana Caldeira² , João Leocádio³ , Luís Martins^{1,3} 

¹ MED – Instituto Mediterrâneo para a Agricultura, Ambiente e Desenvolvimento. Universidade de Évora, Évora, Portugal

² Clínica Veterinária Vasco da Gama, Forte da Casa, Lisboa, Portugal

³ Departamento de Medicina Veterinária. Escola de Ciências e Tecnologia. Universidade de Évora, Évora, Portugal

RESUMO

Uma importante motivação para a consulta veterinária relaciona-se com questões dermatológicas, sendo o prurido um sintoma muito frequente. Condições de base alérgica, associadas a eritema inflamatório, e várias complicações como alopecia e infeções secundárias; surgem comumente associadas. A avaliação do nível da barreira cutânea e o restabelecimento do seu efeito é fundamental. Defeitos na constituição lipídica e proteica da pele contribuem, em humanos e animais, para a diminuição da função de barreira, favorecendo a penetração em profundidade de diferentes agentes. Essa penetração por alérgenos ou microrganismos desencadeia uma resposta imunitária com maior ou menor inflamação e prurido, num contexto em que a predisposição genética para sensibilização e alergia apresenta um papel fundamental. Similaridades constitucionais, relevantes para o efeito de barreira da pele, foram identificadas entre o Homem e o cão, associadas à suscetibilidade alérgica, podendo ambos constituir modelo mútuo numa sociedade em que, partilhando o espaço, se sujeitam ao mesmo expossoma.

Palavras-chave: Alergia, barreira cutânea, cão, cavalo, dermatite atópica, gato, pele.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.074>

ABSTRACT

One important motivation for veterinary consultation is related to dermatological conditions, being pruritus a frequent complaint. Allergic-based conditions associated with inflammatory erythema and various complications, such as alopecia and secondary infections, are commonly associated. Assessing the level of the skin barrier and restoring its effect is essential. Defects in skin lipid and protein constitution contribute in humans and animals to the reduction of the barrier function, favoring deep penetration of different agents. Penetration by allergens or microorganisms triggers an immune response with more or less inflammation and itching, in a context in which the genetic predisposition to sensitization and allergy plays a fundamental role. Constitutional similarities, relevant for the skin barrier effect, have been identified between humans and dog, associated with allergic susceptibility, and may constitute a two-way model in a society where, sharing the space, they both subject to the same exposome.

Keywords: Skin, allergy, atopy, skin barrier, dog, cat, horse.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A CONDIÇÃO CUTÂNEA E A SUA EXPRESSÃO NA ALERGIA CANINA, FELINA E EQUINA

A principal motivação para consulta de cães e gatos alérgicos relaciona-se com o prurido. A pele apresenta-se eritematosa e pode mesmo desenvolver várias complicações, como alopecia e infeções secundárias. Manifestações digestivas e cutâneas de reação adversa a alimentos⁽¹⁻⁷⁾, dermatite alérgica às pulgas⁽⁷⁻¹⁰⁾, rinite, conjuntivite, otite⁽¹⁰⁾ e asma, especialmente em gatos, assim como agravamento invernal da dermatite em indivíduos sensibilizados a fungos ou a ácaros⁽¹¹⁻¹⁴⁾ ou alergia primaveril a pólenes são também condições bem conhecidas nos nossos animais⁽⁸⁾.

A dermatite alérgica em cães e gatos pode configurar, fundamentalmente, i) dermatite atópica; ii) alergia alimentar; iii) dermatite alérgica às pulgas; iv) dermatite a *Malassezia pachidermatis* ou v) dermatite de contacto⁽¹⁵⁾. A dermatite atópica, quer humana (DAh) quer canina (DAc), pode também apresentar várias semelhanças^(5,7,16,17).

O tipo de lesões cutâneas mais frequentemente observadas, as áreas predominantemente atingidas e os

critérios de diagnóstico vêm sendo extensamente debatidos, desde a década de 1980^(6,18,19-23,24).

Globalmente, a dermatite alérgica consiste numa inflamação crónica da pele, de base genética, frequentemente hereditária, englobando alterações das funções da barreira cutânea e infeções secundárias por *Staphylococcus* e *Malassezia* na pele e nos ouvidos e hipersensibilidade a alérgenos ambientais, alimentares, de *Staphylococcus* e/ou de *Malassezia*⁽⁷⁾.

No que respeita à DAc, esta engloba um conjunto de manifestações cutâneas, consequentes ao contacto com as espécies alérgicas a que os indivíduos se encontram sensibilizados, na sequência de uma acrescida predisposição de base genética⁽²⁵⁾, sendo que as áreas do corpo mais afetadas são os membros, o abdómen, as axilas, os ouvidos, a região perilabial e a zona perianal^(5,10). A prevalência das áreas afetadas varia entre as raças mais suscetíveis⁽²⁶⁾.

Na vertente atópica, a dermatite considera-se, assim, uma condição com predisposição genética, com características clínicas definidas, associadas a resposta IgE, mais frequentemente dirigida contra alérgenos ambientais^(5-7,25,27). No seu enquadramento, a DAc não é vista

como uma entidade única, mas como uma síndrome clínica⁽²⁵⁾. Podem também considerar-se casos sintomatologicamente análogos, em que não é possível demonstrar a implicação da IgE, quer por testes intradérmicos, quer por serologia, recebendo a designação de dermatite do tipo atópico^(7,20,28). Não está perfeitamente esclarecido se o tratamento antipruriginoso em animais atópicos apresentará efeitos equivalentes em animais com dermatite do tipo atópico, em virtude da diferença de mecanismos potencialmente associados ao desencadeamento de manifestações clínicas.

Para além da componente genética, a DAC é igualmente reflexo do contexto ambiental que envolve o animal. Assim, perante dois animais com semelhante predisposição genética para aquela condição, se, no ambiente de um deles estiverem presentes os alérgenos sensibilizantes e no do outro não, o primeiro sensibilizar-se-á, podendo desenvolver dermatite atópica. De igual modo, perante uma pressão alérgica ambiental superior, mais cedo poderá ocorrer sensibilização com desencadeamento de manifestações clínicas de DAC⁽⁷⁾.

De acordo com Nutall *et al.*⁽⁷⁾, observou-se que cães da raça Labrador apresentavam uma probabilidade de cerca de 50% de desenvolver dermatite atópica. Verificou-se ainda que, se ambos os progenitores apresentassem dermatite atópica, a probabilidade seria elevada, sendo moderada se só um dos progenitores apresentasse e baixa se ambos os progenitores fossem livres de dermatite atópica.

Ainda se debate se se pode considerar a existência de dermatite atópica em gatos. Com efeito, em gatos ocorre dermatite alérgica desencadeada por alérgenos ambientais, mediada por IgE, porém sem clara diferenciação clínica relativamente a dermatite por outras causas. Sobre as alterações da barreira cutânea em gatos com sintomatologia de enquadramento atópico sabe-se relativamente pouco, tendo-se, conceptualmente, dividido a dermatite alérgica felina em três subgrupos: i) induzido pela picada de pulga; ii) induzido pela alimentação e iii) induzido por agentes ambientais⁽²⁵⁾.

Os cavalos podem, igualmente, apresentar manifestações atópicas, mediadas por IgE, podendo desenvolver sinais cutâneos ou respiratórios. Nos equinos a dermatite alérgica encontra-se frequentemente associada a picada de insetos, especialmente culicoides. Tal como nos cães e nos humanos, também nos equinos se observou uma acrescida prevalência de alterações ultraestruturais cutâneas, ao nível da estrutura lamelar lipídica, epidérmica, com desorganização do estrato córneo, associada a alteração da barreira cutânea. No caso canino, as alterações da barreira cutânea, frequentemente associadas a dermatite atópica, apresentam elevada similaridade com o que ocorre na espécie humana⁽²⁵⁾.

A BARREIRA CUTÂNEA E OS FATORES IMPLICADOS

A constituição lipídica e proteica

Para o desenvolvimento da DAC, defeitos na constituição lipídica e proteica da pele, agravados pela inflamação, poderão contribuir para a diminuição da função de barreira, favorecendo a penetração dos alérgenos em profundidade, com estimulação da resposta imunitária, o que configura a hipótese *outside/inside*, do paradigma etiopatogénico *outside/inside – inside/outside*^(6,28,29).

Na epiderme, o estrato granuloso produz corpos lamelares, contendo lípidos estruturais, como ceramidas, ácidos gordos e colesterol⁽⁶⁾, e enzimas responsáveis pela diferenciação das células epiteliais. Fisiologicamente, os corpos lamelares são direcionados para o espaço extracelular e formam “pilhas” organizadas, as lamelas. Num modelo da estrutura da epiderme canina, em que as células epiteliais sejam vistas como tijolos e os lípidos e proteínas intercelulares como cimento, aquelas lamelas parecem contribuir, de forma crucial, para o efeito de barreira cutânea, fundamental para prevenir a perda de água e o acesso dos alérgenos às camadas mais profundas da pele⁽²⁹⁾, onde poderão contactar com as células apresentadoras de antígenos e desencadear os mecanismos

imunomediados de sensibilização⁽³⁰⁾ e de alergia⁽³¹⁾. A excessiva perda de água cutânea pode estar, também, relacionada com o estado de maior penetrabilidade da barreira cutânea aos alérgenos, pois sabe-se que cães atópicos apresentam maior perda de água cutânea por evaporação, do que os não atópicos, conduzindo a estados de desidratação e irritação da pele, associados a défice da função da respetiva barreira^(6,32,33). Com efeito, a medição da perda transepidérmica de água pode mesmo ser utilizada para estimar a função da barreira cutânea^(6,34,35). Adicionalmente observou-se que cães com dermatite atópica apresentam défice cutâneo de ceramidas, um tipo de lípidos constituinte importante das lamelas, as quais se apresentam, nesses casos, deficitárias e com um arranjo claramente desorganizado^(6,33,36). Fundamentalmente as ceramidas derivam da esfingosina, um esfingolípido que tem como base o aminoálcool esfingina. Esta é oxidada a esfingosina, o composto base dos esfingolípido, que, para além de um álcool insaturado, é uma base de cadeia longa com dez átomos de carbono e uma função amina. A esfingosina, ao estabelecer, através da sua função amina, uma ligação amida com um ácido gordo, transforma-se numa ceramida, o principal esfingolípido^(6,27,37) (Figura 1). No estrato córneo da pele os esfingolípido contribuem, então, para o efeito cutâneo de barreira, regulando a perda transepidérmica de água⁽²⁷⁾.

Diferentes estudos demonstraram a diminuição das ceramidas em pele saudável e lesionada em cães atópicos, associada a i) aumento de perda transepidérmica de água,

com diminuição do efeito de barreira da pele; ii) alteração na expressão da filagrina; e iii) aumento da expressão de enzimas envolvidas no metabolismo da filagrina e o aumento da perda transepidérmica de água parece ser mais evidente em indivíduos atópicos, contribuindo para um défice superior da barreira cutânea^(7,25,27).

De uma forma geral aceita-se que o défice da barreira cutânea, observado sobretudo em animais atópicos, conduz a secura da pele, redução da tolerância ao prurido, aumento de perda transepidérmica de água, com redução da hidratação cutânea e elevação do pH⁽²⁵⁾.

Em cães atópicos, ou seja, com predisposição para se sensibilizarem e desenvolverem alergia, a distribuição das lesões de dermatite atópica poderá estar relacionada com o defeito primário da barreira cutânea, mais evidente nesses locais, e não apenas com o maior contacto com os alérgenos, nesses pontos. A pele clinicamente sã de cães atópicos também revela alterações na secreção do corpo lamelar e na camada celular lamelar, quando comparada com a de cães não atópicos, e o estabelecimento e agravamento de lesões acentuam aquelas alterações, nomeadamente por aumento dos espaços intercelulares, libertação e destacamento de corpos lamelares e desorganização das lamelas lipídicas⁽²⁹⁾.

Num estudo desenvolvido por Hightower *et al.*⁽³²⁾ observou-se que Beagles atópicos, sensibilizados a ácaros do pó doméstico, apresentavam alteração da função de barreira cutânea nas “áreas atópicas”, que essas alterações eram mais evidentes em indivíduos jovens e que eram

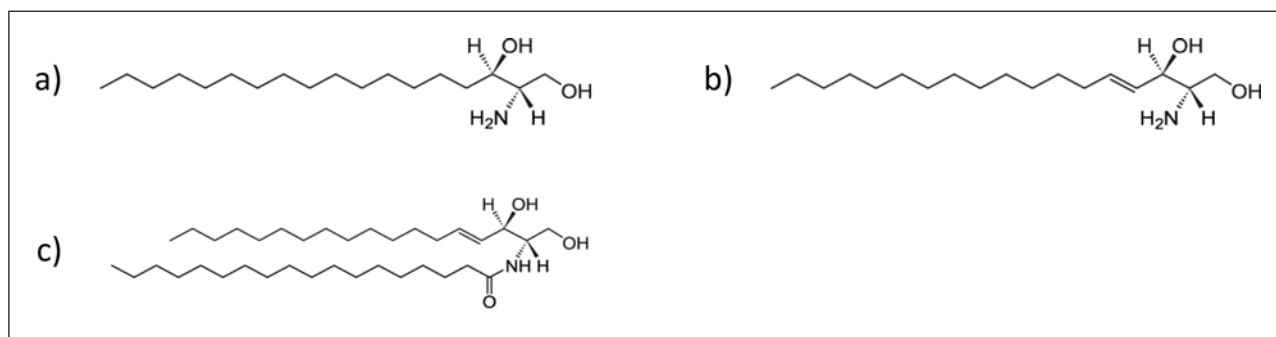


Figura 1. a) esfingina; b) esfingosina; c) ceramida C18.

agravadas pela exposição aos alérgenos. Nos indivíduos jovens essa exposição resultou numa perda transepidérmica de água acrescida nas “áreas atópicas”, à semelhança do observado em estudos realizados em humanos, onde a perda transepidérmica de água se revelou aumentada em casos de dermatite atópica e correlacionada com o nível da resposta clínica. A idade parece estar, também, relacionada com a perda transepidérmica de água, com cães mais jovens a apresentarem níveis superiores, como sucede em humanos, onde as crianças apresentam igualmente níveis mais elevados, suportando a hipótese de que a sensibilização de indivíduos predispostos deverá iniciar-se logo na fase juvenil⁽³²⁾.

Noutro estudo, levado a cabo por Lau-Gillard *et al.*⁽³⁴⁾ verificou-se que a perda transepidérmica de água era significativamente maior em cães atópicos, quer em zonas lesionadas, quer não lesionadas, comparativamente a animais saudáveis não atópicos. Quanto ao teor de colesterol e de ácidos gordos livres, não se observaram variações significativas entre atópicos e não atópicos. Relativamente ao teor de ceramidas no extrato córneo da pele dos atópicos em áreas lesionadas ou não, este foi significativamente menor do que nos não atópicos. Nos animais atópicos observou-se uma correlação negativa entre a perda transepidérmica de água e o teor de ceramidas, quer nas áreas lesionadas, quer não, sugerindo que, como na espécie humana, uma diminuição do conteúdo em ceramidas acelera a perda transepidérmica de água. Dessa forma, na DAc, como observado na DAh, a diminuição do teor de ceramidas intercelulares pode estar relacionada com o défice da função de barreira cutânea⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Com efeito, em 2017 Marsella & Benedetto⁽²⁵⁾ demonstraram que a aplicação tópica de suplementos contendo ceramidas contribui para o restauro da composição lipídica do estrato córneo, com a consequente melhoria dos sinais clínicos em cães atópicos, o que viria também a ser avançado por Nuttall *et al.* em 2019⁽⁷⁾.

Noutro estudo levado a cabo por Santoro *et al.*⁽⁴¹⁾ demonstrou-se que a diminuição da expressão de filagrina, mesmo em animais saudáveis, expostos a ácaros

do pó doméstico, aumentava a probabilidade de diminuição do efeito de barreira cutâneo. Também no estudo levado a cabo por Pin *et al.*⁽⁴²⁾ com biópsias cutâneas obtidas da região dorsal e almofadas plantares em cães saudáveis das raças Beagle, Golden Retriever e Labrador, avaliadas por imunoistoquímica e por *immunoblotting*, após extração proteica, verificou-se que, ao nível da pele do dorso, quando comparada com a humana, a filagrina distribuía-se pelo citoplasma granular do estrato granuloso e pelo estrato córneo profundo a nível inter e intra-folicular, na epiderme. Resultado semelhante foi observado ao nível das almofadas plantares, onde a camada granular é mais espessa, sendo mais facilmente identificável. Neste estudo selecionaram ainda quatro anticorpos monoclonais específicos para filagrina de cão e um para corneodesmosina, facilitando a caracterização dessas moléculas com relevância na constituição da barreira cutânea. Observou-se também que, em cultura celular, ao adicionarem-se citocinas pró-inflamatórias do tipo Th2, ocorria um grande decréscimo da imunomarcação para filagrina. Verificou-se igualmente que, quer a sequência quer a estrutura da filagrina podem variar significativamente entre raças e mesmo entre indivíduos. Neste estudo, a colocação de um *patch* epicutâneo com ácaros do pó doméstico em Beagle atópico mostrou-se associada à redução da expressão de filagrina, revelando que a ação alérgica direta pode interferir com a respetiva expressão e, consequentemente, com a saúde da barreira cutânea. Comparativamente ao humano observou-se que a distribuição das proteínas cutâneas é essencialmente similar à do cão^(10,42), sugerindo que ambas as espécies possam servir mutuamente de modelo da barreira cutânea.

A resposta imunitária

A diminuição do efeito de barreira cutânea, assim como a inflamação e a alergia, encontram-se intimamente relacionadas. As alterações cutâneas de carácter inflamatório, associadas à predominância de citocinas do tipo Th2, contribuem para a diminuição da função de barreira

cutânea, promovendo a sensibilização ao permitir uma maior penetração dos alérgenos em profundidade na pele^(6,7,25), observando-se ainda um comprometimento da expressão de filagrina por ação de citocinas do tipo Th2, como IL-4, IL-13 e IL-22, especialmente prevalentes em lesões agudas da pele de cães atópicos⁷.

Experimentalmente, verificou-se também que animais com déficit do estrato córneo se sensibilizavam mais rapidamente perante um alérgeno e apresentavam maior produção de IgE do que animais com o estrato córneo preservado. Face a um déficit do estrato córneo, a exposição alérgica vai levar a uma maior migração das células de Langerhans, com subsequente apresentação antigénica, predominando uma resposta Th2, o que demonstra a importância da barreira cutânea na proteção relativamente à sensibilização alérgica^(7,25).

Existe também evidência de uma maior produção cutânea de linfopoiétina estromal tímica (LpET) em cães atópicos em resposta a microrganismos, o que resulta numa promoção da resposta Th2 e modulação da resposta de células dendríticas, aquando da exposição alérgica. O aumento da expressão de LpET poderá ser devido a estimulação por *Staphylococcus*, via recetores toll-like^(7,25).

Num estudo sobre a imunomodulação da secreção de citocinas na pele por extratos de ácaros do pó doméstico, Arlian & Morgan⁽⁴³⁾ observaram que moléculas daquelas espécies alérgicas eram capazes de induzir o aumento de múltiplas citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas dos queratinócitos epidérmicos e dos fibroblastos dérmicos. Observaram ainda uma associação negativa entre medidas de evicção relativamente aos ácaros e a indução de inflamação, sugerindo-se em termos profiláticos uma intensiva aspiração de peças de mobiliário estofado e de carpetes, e a lavagem de roupas e camas para remover ácaros e seus produtos alérgicos. Para além da observação de uma maior penetração em profundidade na epiderme e na derme de moléculas alérgicas de ácaros, associada a defeitos na barreira cutânea, observou-se também que diferentes alérgenos de ácaros

não apresentavam o mesmo comportamento na pele. Assim, os alérgenos do grupo I, proteases da cisteína, e os dos grupos 3, 6 e 9, proteases da serina, juntamente com produtos com marcada ação detergente e substâncias abrasivas, tendem a provocar danos na barreira cutânea, favorecendo a penetração dos alérgenos na epiderme profunda e na derme, onde poderão originar sensibilização e subsequente alergia. Relativamente ao ácaro *Dermatophagoides farinae*, o alérgeno recombinante Der f I, uma protease da cisteína, tem demonstrado reduzir a barreira cutânea. Por outro lado, outros alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, como as peptidases da serina, foram associados a déficit da respiração celular, uma vez que conduzem a uma obstrução das junções epiteliais. Extratos de *D. farinae* e de *D. pteronyssinus*, embora contendo proteases da serina, provocam predominantemente alteração ao nível do crescimento das células epiteliais e uma diminuição da adesão entre elas⁽⁴³⁾. Estas alterações facilitam a penetração de moléculas em profundidade, podendo promover a inflamação e a resposta imunitária, sobretudo a nível da derme, mediadas por citocinas, as quais vão estimular queratinócitos, fibroblastos e células do endotélio microvascular, células de Langerhans, linfócitos, monócitos/macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. A estimulação de queratinócitos e fibroblastos levará à secreção de múltiplas citocinas promotoras da inflamação cutânea. Observou-se também que várias das moléculas libertadas pelos ácaros do pó doméstico estimulavam, elas próprias, a secreção de citocinas. Também os extratos de ácaros do pó doméstico como *D. farinae* e *D. pteronyssinus* revelaram capacidade de estimulação de culturas de queratinócitos, induzindo a secreção de citocinas, associada ao extravasamento de leucócitos durante a inflamação. Além disso, induzem a secreção de citocinas como IL-6 e IL-8, de MCP-1 e CCL2, e de fator de estimulação de colónias de macrófagos (M-CSF) em culturas de fibroblastos. A resposta de queratinócitos e fibroblastos é igualmente importante na progressão da inflamação e da resposta imunitária, e na manifestação da dermatite atópica⁽⁴³⁾.

Segundo Einhorn *et al.*⁽⁴⁴⁾, o simples facto de um animal se encontrar exposto aos ácaros do pó doméstico poderá contribuir também para uma alteração da barreira cutânea. Para além disso, verificaram que a inflamação cutânea e a ação de produtos com efeito detergente promovem um défice da barreira cutânea, conduzindo a uma maior permeabilidade aos alérgenos de ácaros do pó doméstico, o que, por sua vez, conduz a uma maior diminuição do efeito de barreira, como consequência da ação enzimática local, favorecendo a sensibilização.

Para além de se verificar que a implementação de medidas de evicção para ácaros do pó doméstico, com a consequente redução do contacto a nível cutâneo, reduzia a gravidade da dermatite atópica em indivíduos sensibilizados, observou-se ainda que diferentes espécies de ácaros induziam diferentes respostas cutâneas. Em termos de concentração de endotoxinas verificou-se a seguinte hierarquia: *Euroglyphus maynei* > *D. farinae* > *D. pteronyssinus*, enquanto em termos da resposta de citocinas a hierarquia identificada foi: *D. pteronyssinus* > *E. maynei* > *D. farinae*. Estas observações permitiram inferir que a indução de resposta não estará especialmente relacionada com as endotoxinas, mas com as proteases presentes nos extratos de ácaro. Observou-se também que aqueles três ácaros induziam a secreção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , mas que os níveis de indução eram muito mais elevados por *D. pteronyssinus* e por *E. maynei* que por *D. farinae*. Essa secreção é induzida nos queratinócitos, o que contribui para a inflamação da pele. No entanto, considerando que estas observações foram realizadas em culturas celulares, poderão ocorrer algumas diferenças relativamente ao ecossistema cutâneo⁽⁴³⁾.

O microbioma cutâneo

Também a flora microbiana na pele pode ser de especial relevância para diminuir a incidência de sensibilização e alergia, em virtude de a diversidade do microbioma cutâneo (microrganismos e seu material genético) se revelar importante para “educar” o sistema imunitário adaptativo da pele e para dificultar o crescimento de

microrganismos patogénicos. Uma diminuição da diversidade do microbioma cutâneo pode estar relacionada com inflamação crónica da pele, em associação com doença alérgica. A diminuição da exposição ao microbioma vai criar uma desregulação dos recetores Th2 e o desenvolvimento de alergia^(6,25), verificando-se que animais atópicos apresentavam menor biodiversidade e maior prevalência de *Staphylococcus* coagulase positivo, quando comparados com animais saudáveis^(6,27). Persiste, no entanto, a dúvida de se o agravamento da DAC se poderá ficar a dever à disbiose ou se a mesma se produz devido ao desenvolvimento de *Staphylococcus* consequente ao défice na barreira cutânea^(7,25).

Assim, um domínio que deverá observar importante desenvolvimento também em medicina veterinária, visando a qualidade das barreiras epiteliais, num contexto profilático para sensibilização e alergia, é o da saúde do microbioma cutâneo e intestinal^(45,46).

Segundo Rafaels *et al.*⁽⁴⁷⁾ mutações relacionadas com a filagrina estão fortemente associadas à dermatite atópica e à sua gravidade, observando-se também uma predisposição para a colonização por *S. aureus*, devida à diminuição da filagrina e dos seus produtos com propriedades antiestafilocócicas, com a mutação R501-X da molécula de filagrina a afetar a suscetibilidade para a colonização cutânea por *S. aureus* nas suas fases iniciais. No entanto, perante quadros graves de dermatite atópica, esta mutação não apresentou associação com variação na suscetibilidade.

Um estudo realizado por Pierezan *et al.*⁽⁴⁵⁾ identificou que alterações inerentes ao desenvolvimento das lesões cutâneas associadas a disbiose bacteriana podem persistir durante semanas após a recuperação clínica em cães sensibilizados a ácaros do pó doméstico. Foi também demonstrado que *Staphylococcus pseudintermedius* desempenha um papel importante naquela disbiose bacteriana^(10,45).

Para além de um aumento da predisposição para infeções por *S. pseudintermedius*, também se verificou um aumento de infeções secundárias por *Malassezia* sp. na pele e ouvidos em cães com dermatite atópica, devido ao défice de resposta imunitária inata da pele, à diminuição

ção do efeito de barreira cutânea e à própria inflamação desenvolvida em resposta aos microrganismos⁽¹⁰⁾.

A abordagem terapêutica

Já em 1991 Holleran *et al.*⁽⁴⁸⁾ apontavam para o papel das ceramidas do estrato córneo da pele de mamíferos, como essencial à sua função de barreira. Em 2008, Piekutowska *et al.*⁽⁴⁹⁾ viriam a demonstrar a vantagem da aplicação tópica de um complexo lipídico na melhoria da estrutura intercelular do extrato córneo, levando à produção de lípidos lamelares e ao preenchimento dos espaços intercelulares com lípidos lamelares formados *de novo*. Em 2011, Fujimura *et al.*⁽⁵⁰⁾ verificaram uma diminuição significativa da gravidade clínica da dermatite atópica no cão, através da terceira versão do *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* (CADESI-03) modificado, na sequência da aplicação tópica de um complexo lipídico cutâneo, ainda que não em monoterapia. Nesse contexto, novos tratamentos tópicos destinados a melhorar a barreira cutânea têm-se revelado muito positivos no tra-

tamento da DAC, em conjugação com os protocolos clássicos (Figura 2).

Em 2010, a *task force* internacional para a dermatite atópica canina havia já publicado um conjunto de diretrizes clínicas, práticas, para o tratamento da dermatite atópica canina⁽⁵¹⁾. Uma das abordagens terapêuticas vantajosas consiste na realização de banhos semanais, com aplicação durante 10 minutos de um champô contendo lípidos, glúcidos complexos e antisséticos, e que conduzirá em 24h a um alívio de cerca de 25% dos *scores* de prurido. Esta lavagem favorece a remoção das causas de irritação e sensibilização cutâneas, podendo ainda fornecer lípidos reconstituintes do extrato córneo e promover adicionalmente a hidratação e o efeito de barreira, pela deposição de “filmes” cutâneos protetores. De facto, alguns produtos tópicos emolientes, baseados em misturas de lípidos, vêm demonstrando contribuir para a restauração da estrutura organizada de lípidos cutâneos⁽⁵⁾. Também pela incorporação de substâncias especificamente antisséticas, ou mesmo por ação de lípidos como a esfingosina, uma

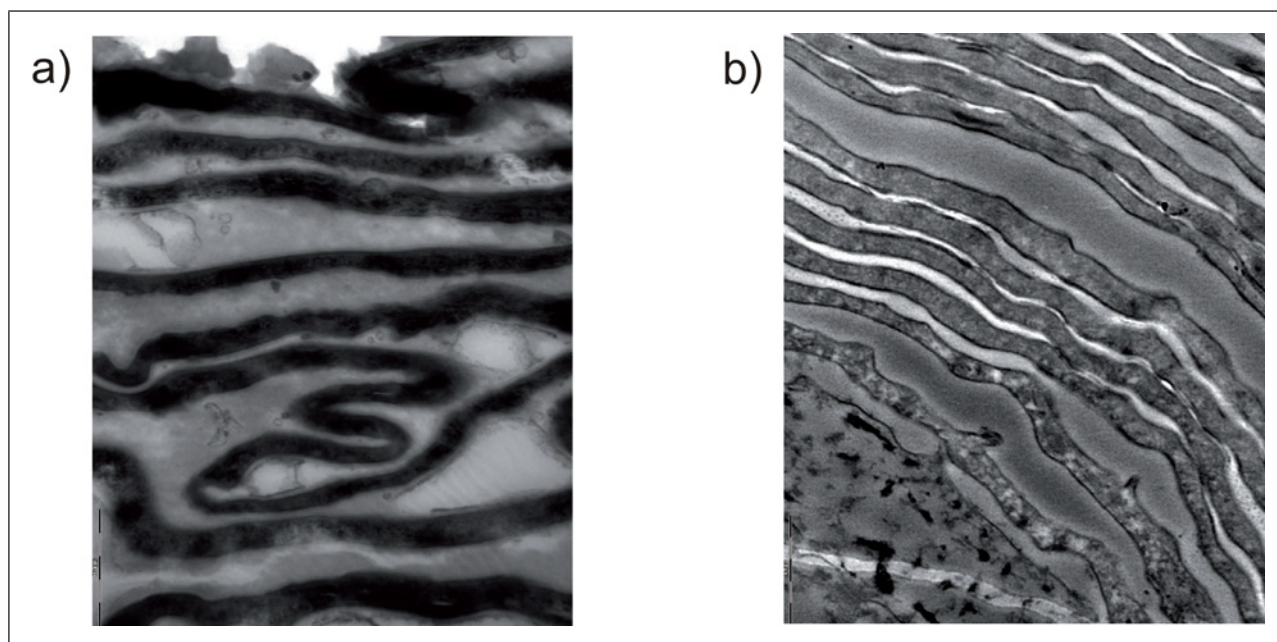


Figura 2. Fotomicrografias eletrónicas do extrato córneo da pele de cão atópico: a) Lamelas lipídicas raras e desorganizadas; b) Reconstituição da estrutura lamelar, na sequência de tratamento tópico com preparado contendo fitoesfingosina (imagens gentilmente cedidas por Laboratórios Sogeval, Laval, França)

pró-ceramida, pode promover-se a redução da carga microbiana e combater processos de infeção superficial, com inegáveis vantagens para a saúde da pele^(5,52).

A toma de ácidos gordos essenciais, especialmente ómega-6, como o ácido linoleico, apresenta também efeitos positivos, melhorando o estado da pele e do pelo, e desfavorecendo a perda transepitérmica de água⁽⁵³⁾. Dietas especificamente ricas em ácidos gordos essenciais contribuirão igualmente para a melhoria da condição da barreira cutânea, sem que tenha sido identificada superioridade de qualquer marca específica⁽⁵²⁾. Em todo o caso, só é previsível que a suplementação com ácidos gordos essenciais demonstre efeitos positivos máximos após cerca de dois meses^(54,55), pelo que, em termos de monoterapia, tem sido considerada insuficiente⁽⁵¹⁾. A utilização de suplementos alimentares com outros nutrientes, como pantotenato, inositol, nicotinamida, colina e histidina (protocolo PINCH) demonstrou contribuir para aumentar a síntese cutânea de ceramidas e diminuir a perda transepitérmica de água em animais saudáveis^(7,56). Novos estudos deverão confirmar a eficácia clínica desses suplementos na DAC⁽⁵¹⁾.

Para além do tratamento mais direcionado ao restabelecimento da barreira cutânea, importa referir a importância do controlo sintomatológico, reservando-se atualmente especial relevo para fármacos de controlo da IL-31, cujo papel no desencadeamento do prurido é bem conhecido. São eles o oclacitinib (apoquel; zoetis, EUA) um inibidor da janus quinase I e o lokivetmab (cytopoint; Zoetis, EUA) um anticorpo monoclonal, caninizado, anti-IL-31^(7,10).

De acordo com Marsella *et al.*⁽²⁷⁾, a utilização tópica de glicosaminoglicanos (GAG) e ácido hialurónico mostrou-se favorável no controlo do prurido e da perda transepitérmica de água em animais com dermatite atópica ao fim de 4-8 semanas de tratamento.

Na vertente imunoalergológica deve sempre considerar-se a hipótese da abordagem com imunoterapia específica após a identificação das espécies alergénicas sensibilizantes implicadas, dispendo-se atualmente de

diferentes protocolos vacinais, quer para animais, quer para humanos, constituindo presentemente a opção com potencial curativo, através do recondicionamento da resposta imunitária^(57,58).

Uma perspetiva ambiental

Numa perspetiva profilática, mais propriamente no que respeita às medidas de evicção ambiental, para além daquelas já clássicas, uma atenção especial deve ser concedida ao efeito de fatores como a poluição e as alterações climáticas sobre as barreiras epiteliais e a carga alergizante. Segundo Cecchi *et al.*⁽⁵⁹⁾, o aumento da prevalência de alergia, observado nas últimas décadas, explica-se exclusivamente pelas mudanças ambientais que vêm ocorrendo, considerando que, de entre um exossoma externo, aeroalergénios de interior e exterior, bem como poluentes, apresentam um papel-chave na etiopatogenia da resposta inflamatória aos alergénios, com as consequentes manifestações alérgicas. Avançaram mesmo que fatores civilizacionais, como emissões poluentes, urbanização, perda de biodiversidade e alterações climáticas, associadas a variações da concentração de aeroalergénios, se encontram entre os principais desafios para a saúde e qualidade de vida de um cada vez maior número de alérgicos. Condições como o agravamento de quadros asmatiformes na iminência de tempestades no período pré-precipitação, as quais vêm sendo cada vez mais frequentes e de maiores consequências, podem dever-se à ação de campos elétricos que levam à rotura de grãos polínicos, com a maior disponibilidade de alergénios moleculares e o consequente agravamento sintomatológico.

A nível das barreiras epiteliais, um repetido contacto com alguns agentes poluentes parece predispor para um acréscimo de sensibilização e alergia, ao promover a rotura das junções intercelulares, contribuindo para a diminuição do efeito de barreira, que permite uma maior taxa de penetração de alergénios em profundidade⁽⁶⁰⁾.

Também as alterações climáticas, sobretudo no que ao aquecimento global respeita, vêm levando a situações de maior carga polínica e mais cedo, e de espécies ante-

riormente infrequentes em determinadas latitudes, favorecendo novos padrões de agravamento alérgico. A concomitância de situações de poluição, agravando o défice da barreira epitelial, com inflamação, e de uma superior prevalência de aeroalergénios, pode resultar particularmente gravosa para a saúde^(60,61).

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Ana Paixão  0000-0002-1280-4378

Joana Caldeira  0000-0001-9699-6671

João Pedro Leocádio  0000-0002-0919-2112

Luís Martins  0000-0001-8848-0384

Autores correspondentes:

Ana Raquel Carrilho Paixão

E-mail: AnaRaquelPaixao@sapo.pt

Luís Miguel Lourenço Martins

E-mail: lmlm@uevora.pt

Departamento de Medicina Veterinária

Escola de Ciências e Tecnologia

Universidade de Évora

7000-094 Évora. Portugal

REFERÊNCIAS

1. Osborn SC. Food allergy dermatitis. Proceedings of the North American Veterinary Conference. Orlando, USA. 2006;20:365-6.
2. Lloyd D. Diagnosis and management of adverse food reactions in the dog. Proceedings of the World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA. Prague, Czech Republic. 2006;232-5.
3. Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rüfenacht S, et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol*. 2008;19:150-5. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x.
4. Prelaud P, Laprais A. What can we learn from canine atopic dermatitis history? *Curr Dematol Rep*. 2020;9:52-7.
5. Witzel-Rollins A, Murphy M, Becvarova I, Were SR, Cadiergues MC, Meyer H. Non-controlled, open-label clinical trial to assess the effectiveness of a dietetic food on pruritus and dermatologic scoring in atopic dogs. *BMC Vet Res*. 2019;15:220. doi: 10.1186/s12917-019-1929-2.
6. Chermprapai S, Broere F, Gooris G, Schlotter YM, Rutten VP, Bouwstra JA. Altered lipid properties of the stratum corneum in canine atopic dermatitis. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018;1860:526-533. doi: 10.1016/j.bbmem.2017.11.013.
7. Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2019;254:1291-300. doi: 10.2460/javma.254.11.1291.
8. Roosje P. Canine atopic dermatitis: new concepts. *Eur J Comp Anim Pract*. 2005;15:189-95.
9. Mueller RS, Burrows A, Tsohalis J. Comparison of intradermal testing and serum testing for allergen-specific IgE using monoclonal IgE antibodies in 84 atopic dogs. *Aust Vet J*. 1999;77:290-4. doi: 10.1111/j.1751-0813.1999.tb10263.x.
10. Eisenschenk M. Phenotypes of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2020;9:175-80.
11. Goicoa A, Espino L, Rodríguez I, Puigdemont A, Brazis P, Rejas J. Importance of house dust and storage mites in canine atopic dermatitis in the geographic region of Galicia, Spain. *Acta Vet Hung*. 2008;56:163-171. doi: 10.1556/AVet.56.2008.2.3.
12. Arlian LG, Schumann RJ, Morgan MS, Glass RL. Serum immunoglobulin E against storage mite allergens in dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res*. 2003;64:32-6. doi: 10.2460/ajvr.2003.64.32.
13. Bensingor E, Carlotti DN. Sensitivity patterns to house dust mites and forage mites in atopic dogs: 150 cases. *Vet Dermatol*. 2002;13:37-42. doi: 10.1046/j.0959-4493.2001.00270.x.
14. Raffan E, Lawrence H, Henderson T, Nelson S, Isherwood D, McArdle C, et al. Prevalence of the group I Dermatophagoides allergens Der p I and Der f I in homes with no dogs, healthy dogs and Dermatophagoides-sensitized atopic dogs in Liverpool. *Vet Dermatol*. 2005; 16:253-60. doi: 10.1111/j.1365-3164.2005.00461.x.
15. Martins L, Goicoa A, López J. Allergy diagnosis – An application to dog. *Experimental Pathology and Health Sciences*. 2008;2:51-9.
16. Marsella R, Olivry T. Animal models of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21:122-33. doi: 10.1016/s0738-081x(02)00369-3.
17. Martins A, Peleteiro M, Correia J, Morais-Almeida M. Será o cão o melhor amigo de um atópico? *Rev Port Imunoalergologia*. 2010;18:406-18.
18. Prélard P, Guaguère E, Alhaidari Z, Faivre N, Héripert D, Gayerie A. Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique. *Revue Méd Vét*. 1998;149:1057-64.
19. Willemse T. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Pract*. 1986; 27:771-78.
20. Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol*. 2006;114:207-8. doi: 10.1016/j.ve-timm.2006.08.013.

21. Počta S, Svoboda M. Approach to the diagnostics of atopic dermatitis in dogs in conditions of clinical practice. *Acta Vet Brno*. 2007;76:461-68.
22. Olivry T. International Task Force of Canine Atopic Dermatitis. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010;21:123-6. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00776.x.
23. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HJ, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010;21:233-48. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x
24. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res*. 2015;11:196. doi: 10.1186/s12917-015-0515-5.
25. Marsella R, De Benedetto A. Atopic Dermatitis in animals and people: An update and comparative review. *Vet Sci*. 2017;4:37. doi: 10.3390/vetsci4030037.
26. Wilhem S, Kovalik M, Favrot C. Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2011;22:143-9. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00925.x.
27. Marsella R, Segarra S, Ahrens K, Alonso C, Ferrer L. Topical treatment with Sphingolipids and Glycosaminoglycans for canine atopic dermatitis. *BMC Vet Res*. 2020;16:92. doi: 10.1186/s12917-020-02306-6
28. Ishimaru H, Okamoto N, Masato F, Miyaji K, Shimakura H, Takase Y, et al. IgE sensitivity to malassezia pachydermatis and mite allergens in dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol*. 2020;226:110-7. doi: 10.1016/j.vetimm.2020.110070.
29. Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Vet Dermatol*. 2009;20:533-40. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00809.x.
30. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. T-Cell maturation activation, and differentiation. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA (Eds.). *Kuby – Immunology*. New York: W.H. Freeman and Company; 2007:245-70.
31. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Hypersensitivity reactions. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA (Eds.). *Kuby – Immunology*. New York: W.H. Freeman and Company; 2007:371-400.
32. Hightower K, Marsella R, Flynn-Lurie A. Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010;21:88-95. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00839.x
33. Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T, Iwasaki T, Nishifuji K. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2009;20:541-6. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00847.x.
34. Lau-Gillard PJ, Hill PB, Chesney CJ, Budleigh C, Immonen A. Evaluation of a hand-held evaporimeter (VapoMeter) for the measurement of transepidermal water loss in healthy dogs. *Vet Dermatol*. 2010;21:136-45. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00738.x.
35. Forslind B, Engström S, Engblom J, Norlén L. A novel approach to the understanding of human skin barrier function. *J Dermatol Sci*. 1997;14:115-25. doi: 10.1016/s0923-1811(96)00559-2.
36. Reiter LV, Torres SM, Wertz PW. Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Vet Dermatol*. 2009;20:260-6. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00759.x.
37. Voet D, Voet J. Lipids and membranes. In: Voet D, Voet J (Eds.). *Biochemistry*. Colorado: John Wiley & Sons; 2004:382-455.
38. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol*. 1991;96:523-6. doi: 10.1111/1523-1747.ep12470233.
39. Schafer L, Kragballe K. Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1991;96:10-5. doi: 10.1111/1523-1747.ep12514648.
40. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:27-30. doi: 10.1080/00015559850135788.
41. Santoro D, Marsella R, Ahrens K, Graves TK, Bunick D. Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013;24:329-36. doi: 10.1111/vde.12031.
42. Pin D, Pendaries V, Alassane KS, Froment C, Amalric N, Cardiergues M, et al. Refined immunochemical characterization in healthy dog skin of the epidermal cornification proteins, filaggrin, and corneodesmosin. *J Histochem Cytochem*. 2019;67:85-97. doi: 10.1369/0022155418798807.
43. Arlian GL, Morgan SM. Immunomodulation of skin cytokine secretion by house dust mite extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:171-8. doi: 10.1159/000323351.
44. Einhorn L, Oida K, Herrmann I, Vrtala S, Resch Y, Panakova L, et al. Skin barrier disrupted by enzymatic activity of house dust mite extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:AB143-471.
45. Pierezan F, Olivry T, Paps JS, Lawhon SD, Wu J, Steiner JM, et al. The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2016;27:332-e82. doi: 10.1111/vde.12366.
46. Tizard IR, Jones SW. The microbiota regulates immunity and immunologic diseases in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim Pract*. 2017;48:307-322. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.10.008-
47. Rafaels NM, Lockhart A, Babineau DC, Artis K, David GL, Yoshida T, et al. Interaction between the R501X filaggrin mutation and disease severity associates with increased staphylococcus aureus colonization in European American subjects with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:AB143-469.
48. Holleran WM, Man MQ, Gao WN, Menon GK, Elias PM, Feingold KR. Sphingolipids are required for mammalian epidermal barrier function. Inhibition of sphingolipid synthesis delays barrier reco-

- very after acute perturbation. *J Clin Invest.* 1991;88:1338-45. doi: 10.1172/JCI115439.
49. 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. doi: 10.1016/j.jcpa.2008.01.006.
50. Fujimura M, Nakatsuji Y, Fujiwara S, Rème C, Gatto H. Spot-On skin lipid complex as an adjunct therapy in dogs with atopic dermatitis: An open pilot study. *Vet Med Int.* 2011;2011:281846. doi: 10.4061/2011/281846.
51. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot F, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2010;21:233-48. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x.
52. Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol.* 2002;119:433-9. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01846.x.
53. Marsh KA, Ruedisueli FL, Coe SL, Watson TGD. Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Vet Dermatol.* 2000;11:277-84.
54. 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. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00784.x.
55. Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet Immunol Immunopathol.* 2001;81:347-62. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00316-6.
56. Watson AL, Fray TR, Bailey J, Baker CB, Beyer SA, Markwell PJ. Dietary constituents are able to play a beneficial role in canine epidermal barrier function. *Exp Dermatol.* 2006;15:74-81. doi: 10.1111/j.0906-6705.2005.00385.x.
57. Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F, Marti E, Janda J, Seida AA, et al. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses – differences, similarities and research needs. *Allergy.* 2018;73:1989-1999. doi: 10.1111/all.13464.
58. Pfaar O, Agache I, Blay F, Bonini S, Chaker AM, Durham SR, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy.* 2019;74 Suppl 108:3-25. doi: 10.1111/all.14077.
59. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:846-57. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.016.
60. Kim EH, Kim S, Lee JH, Kim J, Han Y, Kim YM, et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119501. doi: 10.1371/journal.pone.0119501.
61. Nguyen GH, Andersen LK, Davis MDP. Climate change and atopic dermatitis: Is there a link? *Int J Dermatol.* 2019;58:279-82. doi: 10.1111/ijd.14016.