

ARTIGO CIENTIFICO |

CLÍNICA MÉDICA DE
PEQUENOS ANIMAIS

REVISTA INVESTIGAÇÃO

medicina veterinária

ESTUDO RETROSPECTIVO DA RESPOSTA CLÍNICA DE CÃES ATÓPICOS A DIFERENTES PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS

Retrospective study of the clinical response of atopic dogs to different therapeutic protocols

M.V. MSc. Mariana C. H. Rondelli^{1*}, M.V. MSc. Reinaldo J. G. Palacios Junior²,
Fernanda E. de Oliveira³, M.V. Profa. Dra. Mirela Tinucci-Costa¹

1-Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Câmpus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil.
*E-mail: marianarondelli@hotmail.com.

2-Strix Clínica Veterinária Especializada, São Paulo, São Paulo, Brasil.

3-Curso de graduação em Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Câmpus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

RESUMO

O presente estudo retrospectivo objetivou avaliar a resposta clínica dos pacientes caninos diagnosticados com atopia (n=41) a diferentes protocolos terapêuticos adotados na rotina clínica do Hospital Veterinário da FCAV/Unesp, Jaboticabal-São Paulo, no período de 2007 a 2012, a fim de verificar sua eficácia. A terapia sistêmica foi indicada em 87,8% dos casos (n=36), de modo que as medicações prescritas foram anti-histamínicos, corticosteroides, ciclosporina ou associações. A terapia tópica foi sugerida em 97,6% dos casos (n=40) e incluía banhos com xampus e sprays antissépticos, antifúngicos, adstringentes, esfoliantes, hidratantes e emolientes, anti-inflamatórios e corticosteroides, tanto nas formas comerciais quanto manipulações. Também foram empregados banhos com emulsões preparadas com ciclosporina em dois casos (5%). Dos 41 cães selecionados, 73,1% (n=30) apresentaram boa resposta clínica com o tratamento adotado, enquanto que 22% (n=9) apresentaram resposta moderada e 4,9% (n=2) apresentaram resposta ruim. Os resultados expostos permitem concluir que a atopia em cães pode ser adequadamente controlada com anti-histamínicos, glicocorticoides ou ciclosporina, quando administrados sistemicamente, e que a terapia tópica, quando associada à primeira, seja com produtos manipulados ou comercialmente prontos contribui para o controle satisfatório desta dermatopatia em cães.

Palavras-chave: canino, dermatologia, dermatite atópica, tratamento.

ABSTRACT

The present retrospective study aimed to evaluate the clinical response of canine patients diagnosed with atopic dermatitis (n=41) to different therapeutic protocols prescribed at the Veterinary Teaching Hospital of FCAV/Unesp, Jaboticabal-São Paulo, Brazil, from 2007 to 2012, in order to verify their effectiveness. Systemic therapy was suggested in 87.8% of the cases (n=36), and antihistamines, corticosteroids, cyclosporine or associations were prescribed. Topic therapy was indicated in 97.6% of the cases (n=40) and included baths and sprays containing antiseptic, antifungal, astringent, exfoliating, moisturizing and emollient, anti-inflammatory and corticosteroids agents, either in commercial or compounded forms. Baths with cyclosporine emulsion were also prescribed in two cases (5%). From the 41 selected dogs, 73.1% (n=30) presented good clinical response with the suggested treatment, while 22% (n=9) showed moderate response, and 4.9% (n=2) presented poor response. The results here exposed allow concluding that atopic dermatitis in dogs may be properly controlled with antihistamines, corticosteroids or cyclosporine, since given systemically, and that topic therapy, when associated with the former, either in commercial or compounded formulations contributes for the adequate control of this canine skin disease.

Keywords: atopic dermatitis, canine, dermatology, treatment

INTRODUÇÃO

A atopia, ou dermatite atópica (DA), é uma doença inflamatória pruriginosa que ocorre em animais geneticamente predispostos, nos quais há sensibilização a antígenos ambientais, inalados ou por contato cutâneo direto, mediada por imunoglobulinas E (IgE) (SCOTT et al. 1996; MEDLEAU e HNILICA, 2001; HALLIWEELL, 2006). Na maioria dos casos em cães, as manifestações clínicas se iniciam entre seis meses e três anos de idade e parece não existir predisposições sexual ou racial (SCOTT et al. 1996; GRIFFIN e DEBOER, 2001; GROSS et al. 2009). Os sinais clínicos podem ser sazonais ou não sazonais, dependendo dos alérgenos envolvidos, sendo que o prurido primário se destaca como sinal clínico principal que remete os proprietários a procurar auxílio do Médico Veterinário (GRIFFIN e DEBOER, 2001).

Estudos mostram que cães atópicos apresentam perda hídrica transepidermica e redução da concentração local de ceramidas, tanto na pele lesionada quanto na íntegra, que contribuem para a redução da proteção da barreira cutânea (SHIMADA et al. 2009). Este defeito na barreira epidérmica facilita o contato do alérgeno ambiental com as células imunes epidérmicas, em especial os linfócitos, que liberam citocinas perpetuantes da inflamação (CARR et al. 2009).

Diferentes protocolos terapêuticos são propostos na literatura que buscam controlar o prurido, seja com o emprego de anti-histamínicos, de corticosteroides ou de outros imunossuppressores, como a ciclosporina, ou de suas associações (SCOTT et al. 1996; MEDLEAU e HNILICA, 2001; BURTON et al. 2004; OLIVRY et al. 2011; RONDELLI e TINUCCI-COSTA, 2015), e restabelecer a barreira cutânea de proteção (SHILLING e MUELLER, 2012).

Glicocorticoides sistêmicos, por via oral, (prednisona ou prednisolona) são benéficos para a remissão clínica (OLIVRY et al. 2010), enquanto que outras medicações têm efeito satisfatório no controle do prurido, como o anti-histamínico cetirizina (COOK et al. 2004), o inibidor de leucotrienos zileuton (CROW et al. 2001), os ácidos graxos (OLIVRY et al. 2011) e a ciclosporina (BURTON et al. 2004). A ciclosporina promoveu melhora do prurido de 83% em um estudo conduzido por Burton et al. (2004) com 41 cães com DA que receberam ciclosporina por seis semanas. Apesar de quatro cães apresentarem efeitos adversos como êmese e fezes pastosas, de modo geral, o fármaco foi bem tolerado pelos pacientes.

A terapia tópica, por sua vez, com o uso de soluções para banhos, limpeza e hidratação objetiva restabelecer a hidratação da pele, remover mecanicamente possíveis alérgenos e bactérias, além de possibilitar a redução do prurido por meio do uso de corticosteroides tópicos (SHILLING e MUELLER, 2012). Banhos com xampus ou soluções contendo antibacterianos (clorexidine, etil lactato, triclosan) e/ou antifúngicos (miconazol, cetoconazol) são benéficos. O uso de banhos semanais com aplicação de xampus por 10 minutos contendo lipídios, complexo de açúcares e antissépticos diminuiu a pontuação do prurido pela metade em 25% cães, em 24 horas (LOFLATH et al. 2007). Contudo, não há formulações ou protocolos únicos para alcançar os objetivos desejados (LOFLATH et al. 2007; OLIVRY et al. 2011).

Assim, o presente estudo retrospectivo objetivou avaliar a resposta clínica dos pacientes caninos diagnosticados com DA, utilizando diferentes protocolos terapêuticos, a fim de verificar a eficácia do tratamento adotado na rotina clínica do Hospital

Veterinário da FCAV/Unesp, Jaboticabal–São Paulo, Brasil, no período de 2007 a 2012.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados os prontuários de cães atendidos no Hospital Veterinário da FCAV/Unesp, Jaboticabal–São Paulo, Brasil, de 2007 a 2012, que tiveram dermatite atópica como diagnóstico definitivo. Consideraram-se, apenas, os casos com adequado acompanhamento por meio de retornos regulares e que cumpriram todas as etapas propostas do diagnóstico, como a exclusão de dermatite alérgica a picada de ectoparasitas e dermatite trofoalérgica, e a adesão ao tratamento prescrito. Os dados dos prontuários dos cães incluídos neste estudo foram analisados, como padrão e localização das lesões cutâneas, tratamento proposto e evolução clínica. Por se tratar de um estudo baseado na coleta de informações grafadas em prontuários e por não envolver diretamente o uso de cães, o protocolo do estudo em tela não foi submetido à avaliação de uma comissão de ética no uso de animais.

As medicações prescritas na modalidade terapia sistêmica foram anti-histamínicos (fumarato de clemastina ou hidroxizine), corticosteroides (prednisona ou prednisolona), ciclosporina ou associações destes. A terapia tópica foi sugerida em banhos com xampus à base de antissépticos (clorexidine ou triclosan), antifúngicos (miconazol ou cetoconazol), adstringentes (sulfeto de selênio), esfoliantes (ácido salicílico), hidratantes e emolientes (ureia, glicerina, aloe vera ou aveia coloidal), anti-inflamatórios (DMSO) e corticosteroides (hidrocortisona ou fluocinolona), tanto nas formas comerciais quanto manipulações, assim como soluções emolientes e à base de corticosteroides comerciais, em sprays. Também foram empregados banhos com emulsões preparadas com ciclosporina.

A evolução clínica foi avaliada mensalmente, iniciando-se a partir do momento em que as infecções secundárias bacterianas ou por *Malassezia pachydermatis* haviam sido resolvidas. Foram consideradas a redução dos sinais clínicos, em especial do prurido e a satisfação do proprietário com o tratamento, classificando-a em boa (quando a resposta foi adequada, havendo expressiva redução dos sinais clínicos, igual ou superior a 70%), moderada (quando houve melhora clínica igual ou superior a 50%, mas ainda com presença dos sinais clínicos) e ruim (quando a melhora clínica foi inexpressiva). Para avaliar a intensidade do prurido, uma escala de mensuração foi utilizada, validada por Rybníček et al. (2008), de modo que o proprietário avaliava o prurido do seu cão, conferindo uma nota de 0 a 10. Nesta escala, a nota 0 é atribuída quando o prurido é ausente enquanto que a nota 10 é dada quando a manifestação de prurido é constante e incomoda tanto o proprietário quanto o paciente, sendo que o portador da nota máxima costuma se coçar durante o atendimento clínico. Juntamente desta avaliação, o clínico fornecia o grau de melhora do paciente de acordo com a remissão dos sinais clínicos inicialmente identificados, por meio do exame físico e dos exames complementares (observação por lâmpada de Wood, citologia da pele e ouvidos, tricograma e raspado cutâneo).

RESULTADOS

No período de 2007 a 2012, foram atendidos 41 cães cuja história clínica e sinais dermatológicos eram compatíveis com DA e que atendiam a todo o protocolo de inclusão desta pesquisa.

Ossinaisclínicosmaisobservadosforam (figura 1) pruridoem todos os casos, eritema em 41,5% (n=17), alopecia/hipotricose/ queda de pelo em 26,8% (n=11), descamação em 24,4% (n=10), hiperqueratinização em 14,6% (n=6) e pigmentação do pelame por lambadura em 7,3% (n=3) (figura 2).

Figura 1: Sinais clínicos mais frequentes em cães atópicos

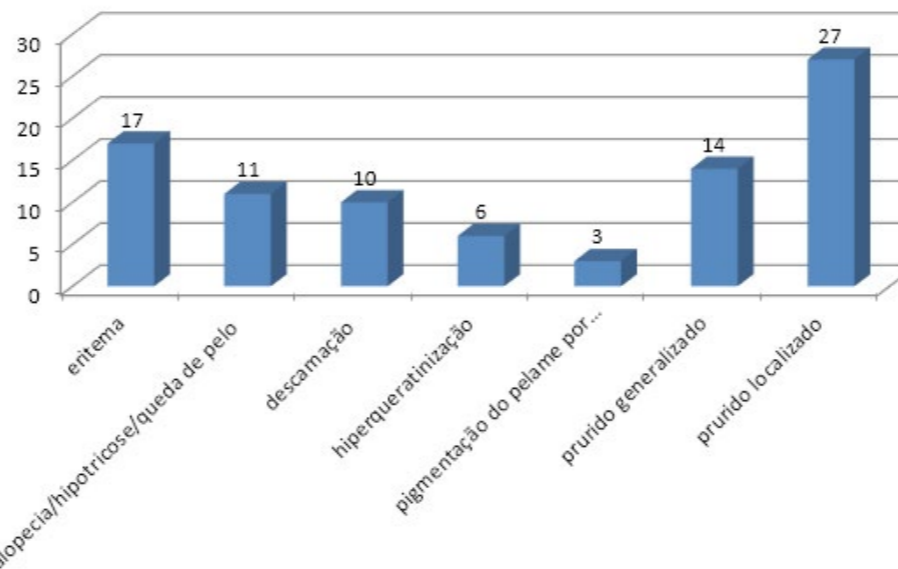
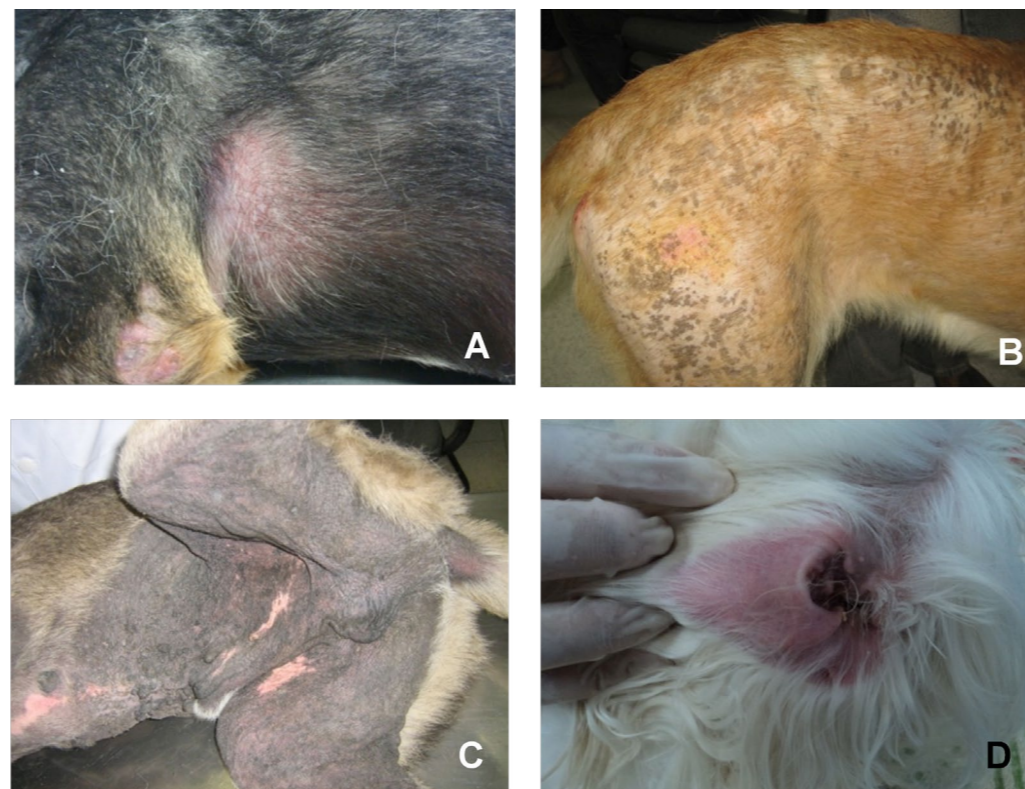


Figura 1: Representação gráfica dos principais sinais clínicos apresentados por cães atópicos. Jaboticabal-SP, 2015. Figura 2: Sinais clínicos dermatológicos apresentados por cães com atopia: (A) eritema axilar; (B) hipotricose e pigmentação macular; (C) hiperqueratose, eritema e pigmentação abdominais; (D) eritema auricular secundário a otite externa ceruminosa; (E) pododermatite; (F): eritema e hipotricose perioculares. Fotos cedidas por Mariana C. H. Rondelli. Serviço de Dermatologia, Hospital Veterinário, FCAV/Unesp, Jaboticabal-SP, 2015



O prurido era generalizado em 14 cães (34,1%) e localizado nos demais 27 (65,9%), sendo mais frequente nas áreas interdigitais em 20 cães (48,8%), no dorso em seis (14,6%), na face, orelhas, área peribucal e periocular em cinco (12,2%) e perineal em quatro (9,8%) (figura 3). As comorbidades mais observadas foram otite externa/média (31,7%; n=13), piodermite (22%; n=9), hipotireoidismo (9,8%; n=4), malasseziose (9,8%; n=4) e demodicose (4,9%; n=2).

Figura 3: Localização do prurido em pacientes atópicos

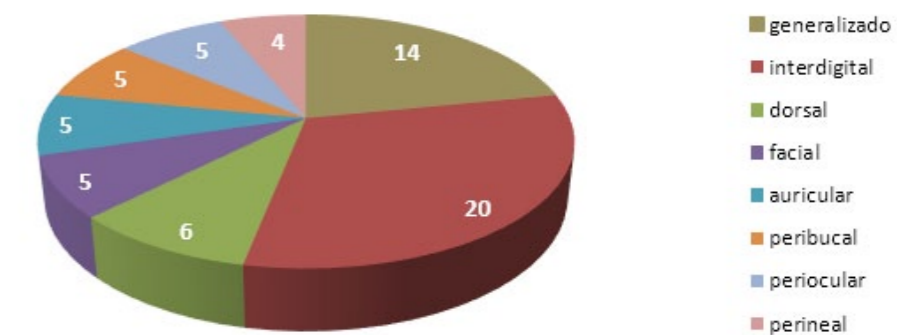


Figura 3: Representação gráfica da localização do prurido em cães atópicos. Jaboticabal-SP, 2015

A avaliação histopatológica foi um recurso empregado no diagnóstico em nove casos (22%) e era indicativa de dermatite superficial perivascular.

Os pacientes foram submetidos a diferentes protocolos terapêuticos que duraram, em média, 254 dias. A terapia sistêmica foi indicada em 87,8% dos casos (n=36), de modo que as medicações prescritas foram anti-histamínicos (fumarato de clemastina ou hidroxizine) (30,5%; n=11), corticosteroides (prednisona ou prednisolona) (41,6%; n=15), ciclosporina (13,8%; n=5) ou associações destes (13,8%; n=5). A terapia tópica foi sugerida em 97,6% dos casos (n=40) e incluía banhos com xampus à base de antissépticos (clorexidine ou triclosan) (65%; n=26), antifúngicos (miconazol ou cetoconazol) (17,5%; n=7), adstringentes (sulfeto de selênio) (7,5%; n=3), esfoliantes (ácido salicílico) (2,5%; n=1), hidratantes e emolientes (ureia, glicerina, aloe vera ou aveia coloidal) (82,5%; n=33), anti-inflamatórios (DMSO) (2,5%; n=1) e corticosteroides (hidrocortisona ou fluocinolona) (7,5%; n=3), tanto nas formas comerciais quanto manipulações, assim como soluções emolientes e à base de corticosteroides comerciais, em sprays. Também foram empregados banhos com emulsões preparadas com ciclosporina (5%; n=2).

Quanto à evolução clínica, 73,1% (n=30) dos cães apresentaram boa resposta clínica com o tratamento adotado, enquanto que 22% (n=9) apresentaram resposta moderada e 4,9% (n=2) apresentaram resposta ruim.

Dos pacientes que receberam anti-histamínicos como monoterapia (n=11), oito receberam clemastina e apresentaram boa resposta, dois também receberam clemastina, mas apresentaram resposta moderada e um, que recebeu

hidroxizine, apresentou resposta ruim. Dos que receberam corticosteroides (n=15), 10 apresentaram boa resposta, e cinco, resposta moderada. Já dentre os que receberam ciclosporina (n=5), quatro demonstraram boa resposta, enquanto que um demonstrou resposta moderada. Três pacientes receberam anti-histamínicos associados a corticosteroides e apresentaram boa resposta. Outros dois também receberam associações, desta vez, de corticosteroides com ciclosporina e demonstraram boa resposta ao tratamento (figura 4).

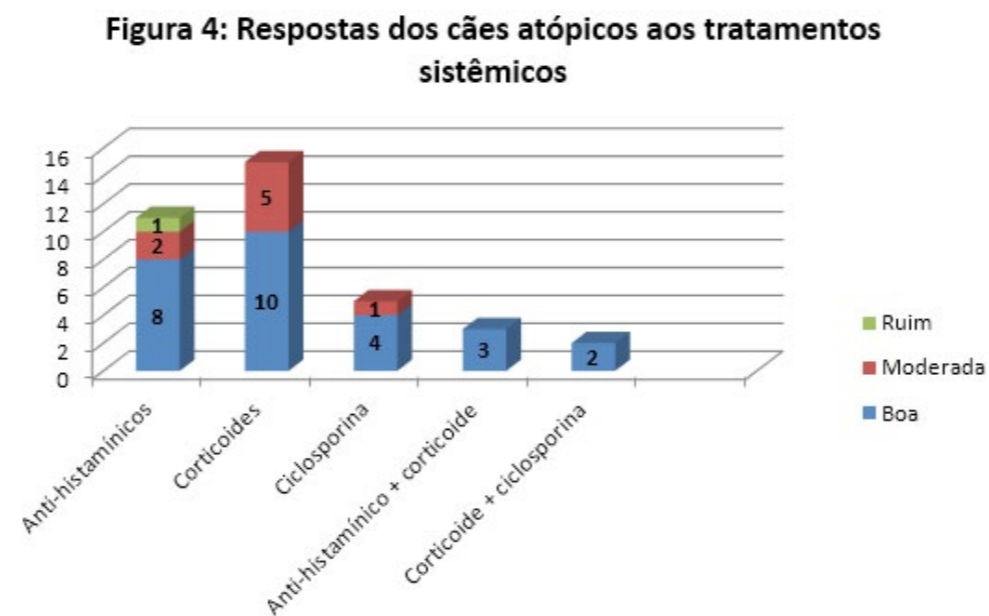


Figura 4: Representação gráfica das respostas clínicas de cães atópicos submetidos a tratamento sistêmico. Jaboticabal-SP, 2015.

Dentre os cães que receberam tratamento tópico (n=40), 15 receberam indicação de produtos comerciais, enquanto 25 receberam sugestões de manipulações. Dos que receberam tratamento com produtos comerciais, 12 demonstraram boa resposta, e três, resposta moderada, enquanto que dos que foram tratados com formulações manipuladas, 18 tiveram boa resposta, seis resposta moderada, e um, resposta ruim. Ainda,

dois pacientes receberam banhos com emulsões de ciclosporina (2 mL de ciclosporina 100 mg em 100 mL de óleo mineral), como indicado por Lucas et al. (2008) para o tratamento de cães com adenite sebácea, sendo que um apresentou boa resposta e outro resposta moderada (figura 5).

Figura 5: Respostas dos cães atópicos aos tratamentos tópicos

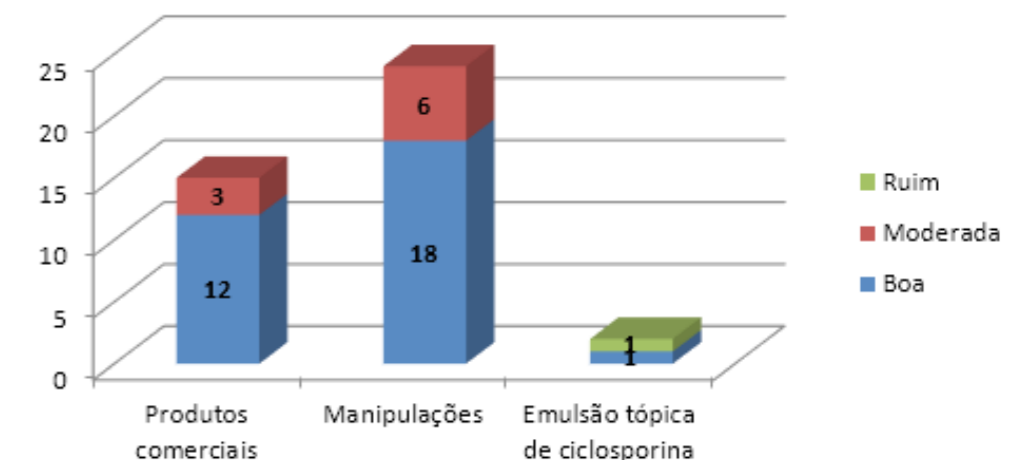


Figura 5: Representação gráfica das respostas clínicas de cães atópicos submetidos a tratamento tópico. Jaboticabal-SP, 2015.

CONCLUSÃO

Nos produtos tópicos prescritos, havia componentes hidratantes/emolientes em 100% dos manipulados e em 53,3% dos comerciais, antissépticos, como clorexidine e triclosan em 88% dos manipulados e 26,7% dos comercialmente prontos e algum tipo de corticosteroide em 13,3% dos produtos comercialmente prontos e em apenas 4% dos manipulados.

DISCUSSÃO

A apresentação clínica da DA é pleomórfica e compartilha sinais clínicos com outros processos alérgicos, como a dermatite

alérgica à picada de ectoparasitas e a dermatite trofoalérgica. Em muitas ocasiões, o diagnóstico da DA é de cunho clínico, por meio da exclusão dos demais complexos alérgicos. A avaliação histopatológica, por sua vez, contribui para a suspeita clínica, mas não confirma o diagnóstico, por geralmente indicar a ocorrência de dermatite perivascular superficial ou profunda, uma lesão inespecífica sugestiva da ocorrência dos complexos alérgicos (GROSS et al. 2009). Para a diferenciação clínica, os cães que apresentavam infecções secundárias, seja por *Malassezia* sp. ou por bactérias, foram tratados de acordo e receberam indicação de controle de ectoparasitas, à base de nitempiram via oral (1 mg/kg a cada 48 horas por 3 dias) e pour on com aplicação a cada 28 dias por três meses consecutivos. Caso os sinais clínicos persistissem, os cães eram submetidos à dieta de eliminação caseira ou hipoalérgica comercial, por oito a 12 semanas, a fim de excluir a possibilidade diagnóstica de dermatite trofoalérgica. O diagnóstico clínico de DA era, então, estabelecido caso o quadro clínico persistisse, apesar dos tratamentos iniciais propostos.

Prurido é o principal sinal clínico da atopia e, ainda, otite, eritema, piodermite e malasseziose secundárias também são manifestações comuns no cão acometido (SCOTT et al. 1996; GROSS et al. 2009). A hiperqueratinização indica a cronicidade do processo alérgico (GROSS et al. 2009), e a pigmentação dos pelos sugere o ato de lambadura, pela impregnação salivar, deixando-o de coloração acastanhada (SCOTT et al. 1996), sinais estes notados em nossos pacientes.

Os fármacos empregados sistemicamente no tratamento da atopia mostraram-se, em sua maioria, eficazes no controle dos sinais clínicos, observando-se apenas um caso cuja resposta foi insatisfatória. Este paciente recebeu hidroxizine, um anti-

histamínico que pode ser empregado para esta finalidade (MEDLEAU e HNILICA, 2001). Entretanto, o paciente poderia apresentar um quadro de crise atópica, um processo agudo que muitas vezes requer a administração de corticosteroides para seu controle adequado (OLIVRY et al. 2011). Embora alguns estudos contestem a biodisponibilidade do fumarato de clemastina em cães (HANSSON et al. 2004), este fármaco é indicado por vários autores no tratamento da atopia (SCOTT et al. 1996; MEDLEAU e HNILICA, 2001; RONDELLI e TINUCCI-COSTA, 2015), de modo que, neste estudo, a maioria dos cães tratados com este fármaco, unicamente ou em associação, apresentou boa resposta clínica. Resposta satisfatória também foi observada com o uso de corticosteroides. Os cães tratados com ciclosporina também obtiveram melhora clínica satisfatória, condizente com o observado por outros autores (MEDLEAU e HNILICA, 2001; OLIVRY et al. 2011).

Nos dias atuais, é consenso que a terapia tópica é necessária tanto quanto a sistêmica para o controle da DA. O uso de xampus e/ou soluções hidratantes e/ou antipruriginosas é recomendado para a redução do prurido, a fim de possibilitar o uso mínimo de imunossupressores sistêmicos, de restabelecer a hidratação cutânea e reintegrar a barreira cutânea (SCHILLING e MUELLER, 2012). No presente estudo, observou-se que houve melhora do quadro clínico na maioria dos cães que receberam a terapia tópica, na forma única ou adjunta à terapia sistêmica, de modo que apenas um cão, que recebeu banhos com preparações manipuladas e não recebeu terapia sistêmica, não demonstrou resposta satisfatória, podendo indicar, neste caso, que apenas os banhos não foram suficientes para o controle adequado da DA.

O processo de manipulação de produtos permite a associação de diferentes princípios ativos, embora estudos

sejam necessários para comprovar a eficácia destes fármacos quando combinados, enquanto que o produto comercialmente pronto apresenta a vantagem de ser viável por um prazo maior. Xampus manipulados, dependendo do laboratório utilizado, apresentam características físicas diferentes, como odor e consistência, mesmo contendo formulações similares, facilitando ou não a dispersão do produto nos banhos. Sendo assim, deve-se ter atenção à ausência de melhora clínica ou piora, mesmo que os tratamentos sejam realizados corretamente. Entretanto, não houve diferença entre as respostas clínicas observadas entre os cães que receberam tratamento tópico com produtos manipulados ou comercialmente prontos. Deve-se salientar que a maioria dos animais que recebeu terapia tópica também recebeu tratamento sistêmico, o que não nos permite julgar adequadamente o efeito da terapia tópica isoladamente.

Os componentes hidratantes/emolientes estavam presentes em 100% dos produtos manipulados e em 53,3% dos comercialmente prontos, e algum corticosteroide em 13,3% dos produtos comercialmente prontos e em apenas 4% dos manipulados, o que sugere que a resposta ao tratamento se deve mais à recuperação da hidratação cutânea do que à tentativa de controlar o prurido com soluções tópicas.

Os resultados expostos permitem concluir que a DA em cães pode ser adequadamente controlada com terapia sistêmica, e que a terapia tópica, quando associada à primeira, contribui para o controle satisfatório desta dermatopatia em cães.

REFERÊNCIAS

Burton G. et al. 2004. Efficacy of cyclosporin in the treatment of atopic dermatitis in dogs - combined results from two veterinary dermatology referral centres. *Australian Veterinary Journal*. 82(11):681-685.

Carr M.N. et al. 2009. Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Veterinary Dermatology*. 20(2):105–110.

Cook C.P. et al. 2004. Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: a single-blinded, placebo-controlled study. *Canadian Veterinary Journal*. 45(5):414–417.

Crow D.W. et al. 2001. Double-blinded, placebo-controlled, cross-over pilot study on the efficacy of zileuton for canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 12(4): 189–195.

Griffin C.E., DeBoer D.J.. 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 81(3-4): 255–269.

Gross T.L. et al. 2009. Doenças Perivasculares da Derme. In: Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico. 2.ed. São Paulo: Roca. p. 194-230.

Halliwel R. 2006. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 114(3-4): 207–208.

Hansson H. et al. 2004. Clinical pharmacology of clemastine in healthy dogs. *Veterinary Dermatology*. 15(3):152-158.

Loflath A. et al. 2007. The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus – a double-blinded, randomized, placebo controlled study. *Veterinary Dermatology*. 18(6): 427–431.

Lucas R. et al. 2008. Adenite Sebácea: Nova opção terapêutica – relato de caso. *Revista nosso clínico*. 11(66):8- 10.

Medleau L., Hnilica K. 2006. Hypersensitivity Disorders. In: *Small animal dermatology*. 2.ed. Elsevier. p. 162-188.

Olivry T. et al. 2010. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology*. 21(1): 4–22.

Olivry T. et al. 2011. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 21(3): 233-248.

Rondelli M.C.H., Tinucci-Costa M. 2015. Dermatologia. In: Crivellenti LZ, Borin-Crivellenti S. Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais. São Paulo: Editora MedVet, 2.ed. p. 91-144.

Rybníček, J. et al. 2008. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology*. 20:115-122.

Scott D.W. et al.. 1996. Doenças Imunológicas da Pele. In: *Dermatologia de Pequenos Animais*, 5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros. p. 449-580.

Shilling J., Mueller R.S. 2012. Double-blinded, placebo-controlled study to evaluate an antipruritic shampoo for dogs with allergic pruritus. *Veterinary Record*. 171(4):97.

Shimada K. et al. 2009. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 20(5-6):541-546.