

AMANDA DIAS TADEU

**DERMATITE ATÓPICA: FISIOPATOGENIA E RELAÇÃO COM A  
INTERLEUCINA 31**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de  
Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”,  
Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor: Prof. Adj. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Botucatu

2015

AMANDA DIAS TADEU

**DERMATITE ATÓPICA: FISIOPATOGENIA E RELAÇÃO COM A  
INTERLEUCINA 31**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de  
Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”,  
Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor: Prof. Adj. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Botucatu

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Tadeu, Amanda Dias.

Dermatite atópica : fisiopatogenia e relação com a interleucina 31 / Amanda Dias Tadeu. - Botucatu, 2015

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado  
Capes: 50501062

1. Cão - Doenças. 2. Pele - Doenças. 3. Interleucinas.  
4. Dermatite atópica. 5. Prurido.

Palavras-chave: Dermatite atópica; Interleucina 31; Prurido.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram e me deram forças para que eu realizasse o sonho de começar e concluir o curso de Medicina Veterinária, aos meus irmãos que me aconselharam e ajudaram ao longo de toda a minha graduação afastada de casa e ao meu orientador, por toda ajuda e conselhos durante os últimos anos e no desenvolvimento da minha iniciação científica.

AMANDA DIAS TADEU. DERMATITE ATÓPICA: FISIOPATOGENIA E RELAÇÃO COM A INTERLEUCINA 31. Botucatu, 2015. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Medicina Interna Equina) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

### **RESUMO**

A dermatite atópica (DA) é uma doença que acomete cães de todas as raças e idades que possuam predisposição genética a uma mutação que diminui a homogeneidade e quantidade de lipídios e queratinas da barreira epidérmica. Os sinais clínicos mais comuns da DA são o prurido e as lesões inflamatórias, sendo responsáveis pela menor qualidade de vida do animal com DA. A interleucina 31 (IL-31) é responsável pela transmissão do impulso nervoso do prurido ao cérebro, através da sua ligação a um receptor específico. Levando em conta que a agressão física à pele causada pelo prurido é o principal agravante do quadro, a IL-31 desempenha papel importante na fisiopatologia da doença.

**Palavras chave:** Prurido, dermatite atópica, interleucina 31.

AMANDA DIAS TADEU. ATOPIC DERMATITIS: PHYSIOPATHOGENY AND INTERLEUKIN 31 RELATIONSHIP. Botucatu, 2015. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Medicina Interna Equina) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

### **ABSTRACT**

The atopic dermatitis (AD) is a disease that affects dogs of all ages and breeds that have a genetic predisposition to a mutation that decreases the homogeneity and quantity of lipids and keratin of the epidermal barrier. The most common clinical signs of AD are the itching and the inflammatory lesions, responsible for reducing the quality of life of the animal with AD. The IL-31 is responsible for the transmission of itching nerve impulses to the brain, by binding itself to a specific receptor. Taking into account that the physical aggression to the skin caused by itching is the most aggravating frame, IL-31 plays a major role in the pathogenesis of the disease.

**Key words:** itch, atopic dermatitis, interleukin 31

## **SUMÁRIO**

RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	5
1 INTRODUÇÃO .....	7
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.2. DERMATITE ATÓPICA .....	9
2.3. INTERLEUCINA 31 .....	12
3 CONCLUSÃO .....	15
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	16

## 1 INTRODUÇÃO

A DA é uma doença comumente encontrada na rotina de hospitais e clínicas veterinárias e causa grande desconforto ao animal e a seus proprietários, uma vez que seu sinal clínico característico, o prurido, causa lesões de pele, inflamação e queda de pelo, além de propiciar infecções secundárias bacterianas e/ou fúngicas, as quais causam odor desagradável na pele do animal (SANTORO, 2013).

Por ser uma doença de caráter genético, no qual a cura não é possível ou ainda não é conhecida, torna-se indispensável o controle de seus sinais clínicos durante toda a vida do animal. A baixa taxa de sucesso dos tratamentos mais utilizados pelos veterinários faz com que seus proprietários procurem novas opiniões à medida que seu animal não apresenta melhora do quadro, fazendo com que o mesmo tenha que ser submetido à nova triagem da doença (INMAN et al., 2001).

Uma das medidas terapêuticas mais utilizadas em clínicas veterinárias é o uso contínuo de corticoides. O medicamento, dose e frequência variam, porém já é sabido que assim que se cessa o uso do medicamento, os sinais tendem a voltar, devido a todo ciclo da doença. Além disso, os efeitos colaterais do uso de corticoides por períodos prolongados são graves e afetam, principalmente, o sistema hepático do animal, causando a este novos problemas (SANTORO, 2013).

Novas pesquisas estudam a relação com a IL-31, citocina fundamental no ciclo do prurido, sinal clínico que piora o quadro do animal (DILLON et al., 2004.; SONKOLY et al., 2006.; NEIS et al., 2006.; BILSBOROUGH et al., 2006.; RAAP et al., 2008, GONZALES, 2013).

Outra medida terapêutica utilizada, também na medicina, que apresenta resultados clínicos positivos é o uso de emolientes tópicos, compostos por ácidos graxos e ceramidas. O emoliente repõe os principais componentes que estabilizam a camada córnea da pele do animal, diminuindo a perda de água transepidérmica e dificultando a penetração de alérgenos ambientais, dessa forma reduzindo o prurido e as consequentes lesões de pele (REITER et al., 2009).

Este trabalho tem o objetivo de reunir informações sobre a fisiopatogenia da doença e elucidar o envolvimento da IL-31 no ciclo da mesma, além de afirmar sua importância. Com este trabalho, espera-se ampliar o interesse na pesquisa para o desenvolvimento de novas terapias eficazes, pois a qualidade de vida do animal não tratado tende a ser muito baixa, e com os menores efeitos colaterais possíveis, uma vez que o animal será submetido ao tratamento durante toda sua vida.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.2. DERMATITE ATÓPICA

A DA é uma doença de pele pruriginosa comumente associada a anticorpos IgE e a alérgenos ambientais, que compartilha muitas características com a dermatite atópica humana, como a predisposição hereditária, similaridade histopatológica e prurido como sinal clínico predominante. A DA supostamente afeta entre 3% a 15% da população canina, embora a real prevalência e incidência na população geral sejam desconhecidas (NODTVEDT et al., 2007; JAEGER et al., 2009; OLIVRY et al., 2010).

Nova perspectiva sobre a importância da disfunção da barreira lipídica da epiderme, em indivíduos geneticamente predispostos, tem sido proposta já que as mutações genéticas sozinhas podem não ser suficientes para causar manifestações clínicas da DA. As anomalias da barreira lipídica podem ser responsáveis pelo aumento do contato de alérgenos com células epidérmicas do sistema imunológico levando a uma resposta de linfócitos T<sub>2</sub> helper. Essas disfunções da barreira lipídica têm sido demonstradas em estudos preliminares em cães atópicos, utilizando a microscopia eletrônica (INMAN et al., 2001; CORK et al., 2006; FARIAS, 2007; OLIVRY et al., 2010; CORNEGLIANI et al., 2011).

Os lipídios epidérmicos são responsáveis pela manutenção da função da barreira cutânea de mamíferos e são detentores de um papel importante na diferenciação, estruturação e funcionamento da epiderme. O estrato córneo é composto por lipídios epidérmicos, ceramidas, colesterol, sulfato de colesterol, ésteres de ácidos graxos de colesterol, ácidos graxos livres e esfingosina. A interrupção da função da barreira ou a presença de estado patológico pode alterar a concentração relativa destes lipídios e resultar em um aumento de perda de água transepidérmica (SCOTT et al., 1996; INMAN et al., 2001).

As classes de lipídios que podem ser extraídas a partir do estrato córneo são: ceramidas, colesterol e ácidos graxos, nas proporções de 50%, 25% e

10%, respectivamente. Pequenas quantidades de sulfato de colesterol e ésteres de colesterol também estão presentes (WERTZ, 2000).

Organelas contidas no estrato granuloso, chamadas de corpos lamelares (LBs), são fundamentais para o fornecimento de lipídios e enzimas necessários para maior diferenciação e descamação final da epiderme. Os lipídios fornecidos pelos LBs são organizados para formar as lamelas lipídicas extracelulares (LLs) que ajudam a prevenir a perda de água interna e limitam a penetração de material exógeno (alérgenos), além de dar uma maior flexibilidade à barreira lipídica (CORK et al., 2006; MARSELLA, et al., 2009).

Distúrbios na maturação dos LBs foram demonstrados na pele atópica de humanos, caracterizados por uma diminuição na liberação de ácidos graxos, lipídios, enzimas e componentes do estrato córneo, levando a uma função prejudicada da barreira cutânea. Um distúrbio no mecanismo de extrusão dos lipídios lamelares resulta em um decréscimo de lipídios contidos no estrato córneo (CORK et al., 2006).

Em estudo recente para avaliação da estrutura da barreira epidérmica em cães atópicos e controle através da microscopia eletrônica, realizado por Marsella et al (2009), foram demonstradas mudanças graves e focais que incluíram desorganização das LLs, aumento do espaçamento entre corneócitos, LBs dentro de corneócitos, além de grandes quantidades de lipídios amorfos intercelulares em cães atópicos, antes e depois do desafio antigênico. A estimulação alérgica acentua as anomalias estruturais de cães atópicos, enquanto cães normais não são afetados. Essas alterações encontradas neste estudo estão de acordo com outros relatos da literatura humana.

A integridade da barreira cutânea em humanos pode ser avaliada por métodos não invasivos como, por exemplo, a mensuração da perda de água transepidérmica (PAT) ou do inglês *transepidermal water loss* (TEWL). Embora limitações sejam relatadas, a mensuração da PAT tem se apresentado como um método adequado para avaliar indiretamente a função da barreira lipídica. Um

estudo realizado por Corneigliani et al (2011) mostrou uma diferença significativa da PAT entre cães saudáveis e cães com dermatite atópica. Além disso, a PAT foi menor em cães atópicos cuja doença estava em remissão devido ao tratamento. Estes valores provavelmente estão diretamente relacionados com as anormalidades lipídicas encontradas na barreira epidérmica de cães atópicos. É postulado que a diminuição de lipídios da epiderme pode levar a um aumento dos valores da PAT (CORK et al., 2006; INMAN et al., 2001).

Inman et al (2001) realizou um estudo sugerindo que a disposição lipídica das lamelas lipídicas é heterogênea em cães atópicos em relação a cães saudáveis, nos quais a disposição é homogênea. Tanto a continuidade quanto a espessura das lamelas lipídicas na pele de cães com DA parecem ser significativamente menores do que em animais normais.

Foi realizado um estudo com cinco cães, comparando a pele não lesionada (antes e após o tratamento) com a pele de animais saudáveis (controle), com a finalidade de avaliar quantitativamente, por meio da microscopia eletrônica, a expressão de lipídios na epiderme e o efeito de um novo complexo lipídico tópico contendo ceramidas, ácidos graxos e colesterol na pele atópica. Neste estudo, as LLs ocupavam 89,5% do espaço intercelular total da pele de animais saudáveis e, nos cães atópicos não tratados, ocupavam 31,8%. Quando os animais atópicos foram tratados com esse complexo lipídico, as LLs ocupavam 74%. Estes resultados sugerem que o tratamento com o complexo lipídico tópico estimula a produção e permite a secreção de lipídios endógenos (PIEKUTOWSKA et al., 2008).

Em humanos o uso de emolientes com ceramidas, uma das mais importantes classes de lipídios que compõem a barreira epidérmica, é indicado para recuperar sua função e diminuir a PAT. Esse emoliente reduz significativamente os sinais clínicos da DA humana e restaura a barreira epidérmica, como foi visualizado através da microscopia eletrônica (REITER et

al., 2009). Esse estudo em humanos reforça as conclusões acima, nas quais uma solução lipídica tópica seria capaz de restaurar uma barreira cutânea prejudicada.

Acredita-se que, devido aos danos na barreira lipídica da epiderme, ocorra um aumento na penetração de antígenos (SCOTT, et al., 1996; DEBOER, 2004). Uma vez que o antígeno tenha penetrado a epiderme e feito contato com células de Langerhans, ocorre o recrutamento de linfócitos T auxiliares que apresentam o antígeno aos linfócitos B, desencadeando a cascata inflamatória (WHITE, 1998). A infiltração de células inflamatórias, linfócitos e neutrófilos, é um mecanismo importante para o agravamento das lesões de pele (MIZUNO et al., 2009).

Cães com DA apresentam prurido como sinal clínico mais significativo, tendo este um efeito negativo na qualidade de vida do animal. No entanto, os mecanismos que causam o prurido ainda não estão claros, tornando difícil o desenvolvimento de terapias que tratem especificamente este sinal clínico. Em estudo recente foram avaliados os efeitos colaterais do uso de corticoides no tratamento contínuo da DA. O tratamento com corticoides é considerado efetivo devido à melhora do quadro clínico de lesões de pele causadas, principalmente, pelo prurido. Porém, como descrito, os efeitos colaterais desta terapia podem causar diversos danos, reversíveis e até irreversíveis, ao animal, como ganho de peso, polidipsia, poliúria, polifagia, cistite bacteriana, diabetes mellitus e hiperadrenocorticismo, sendo os dois últimos menos frequentes (SANTORO, 2013).

Novas pesquisas classificam a DA como DA induzida pela alimentação ou não induzida pela alimentação. Tais pesquisas sugerem o envolvimento da alergia alimentar na etiopatogenia da doença, estimulando a cascata inflamatória e produzindo os sinais clínicos clássicos, principalmente nos animais que apresentam sinais o ano todo (OLIVRY, T., 2010; MARSELLA, R., 2012.).

### **2.3. INTERLEUCINA 31**

A interleucina-31 (IL-31) é uma citocina envolvida em doenças da pele tais como a DA pruriginosa, como demonstrada em pesquisas em humanos. Esta

parece ser produzida por linfócitos T auxiliares de tipo 2 (Th2) e ativada por linfócitos cutâneos que, por sua vez, constituem uma importante fonte desta citocina (GONZALES, A. J., 2013).

Segundo Mark Boguniewicz e Donald Y. M. Leung (2011), elevadas quantidades de imunoglobulinas E (IgE) e células Th2 podem ser encontradas em lesões agudas da DA.

No tecido cutâneo, a IL-31 se liga a um receptor heterodimérico constituído por um receptor alfa de Interleucina-31 (IL-31RA) e um receptor beta de oncostatina M (OSMR). Os componentes do receptor de IL-31RA e OSMR são co-expressos nos queratinócitos e monócitos ativados na presença de processo inflamatório. Estudos anteriores sugerem que esses receptores, IL-31RA e OSMR, estão envolvidos nos mecanismos pruriginosos da DA (DILLON, S.R., et al., 2004.; SONKOLY, E., et al., 2006.; NEIS, M.M., et al., 2006.; BILSBOROUGH, J. et al., 2006.; RAAP, U., et al. 2008).

A expressão da IL-31 é considerada maior em lesões pruriginosas em relação às não pruriginosas, sendo também maior em lesões não pruriginosas do que na pele íntegra de pacientes saudáveis. (SONKOLY, et al., 2006). Dillon, S. R. et al., 2014, clonou IL-31 e injetou, por via subcutânea, em ratos e relatou uma superexpressão da mesma, que levou ao desenvolvimento de vários sinais característicos, incluindo aumento de infiltrado inflamatório na pele, prurido grave, alopecia e lesões de pele causadas pelo trauma da coceira.

Atualmente a IL-31 vem sendo estudada também para utilização como biomarcador para diagnóstico que indica gravidade de doenças pruriginosas, como mastocitose, prurigo nodular e linfoma cutâneo (RABENHORST, 2014).

Arai et al (2013) em seu trabalho relatou que, após introdução via intradérmica de IL-31 em ratos, obteve que a IL-31 pode ser responsável pelo prurido de longa duração em animais com pele lesada, porém não é responsável pelo prurido de curta duração.

O prurido induzido pela IL-31 não é inibido pelo uso de farmacos como dexametasona, terfenadina, tacrolimus e naloxona. Sendo este apenas inibido pelo uso de anticorpos anti-IL-31 neutralizante de receptores alfas, segundo Ktsutani et al (2014). O estudo sugere que este é um possivel tratamento eficaz no controle da coceira e consequentemente no ciclo de lesões causadas nos animais com DA.

Atualmente, um dos medicamentos utilizados, com comprovada eficácia no controle do prurido proveniente da ativação de IL-31, é um inibidor da via desta citocina (inibidor de Janus kinase - JK), o Maleato de Oclacitinib. Apesar do sucesso do produto no controle do prurido, o mesmo não deve ser usado em animais com graves infecções e predispõe o animal a infecções, demodicosose e alterações neoplásicas. Alguns animais, tratados com o medicamento, apresentaram como efeito colateral alterações gastroentéricas, letargia, massas benignas cutâneas e subcutâneas, papilomas, histiocitomas, infecções do trato urinário e otites (GONZALES et al, 2014; COSGROVE et al, 2013; COSGROVE et al, 2015). Supressão da medula ossea também foi reportada em casos de uso de doses elevadas (LITTLE et al, 2015; CLEAR et al, 2015).

### **3 CONCLUSÃO**

A DA é uma doença encontrada comumente na rotina de clínicas veterinárias de pequenos animais, e apresenta grande dificuldade no estabelecimento de uma conduta terapêutica, uma vez que sua fisiopatogenia não esteja totalmente elucidada. Mais estudos são necessários para que se possa padronizar um tratamento eficaz e com o mínimo de efeitos colaterais.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAI, I; TSUJI, M; TAKEDA, H; AKIYAMA, N; SAITO, S. A single dose of interleukin-31 (IL-31) causes continuous itch-associated scratching behaviour in mice. **Experimental Dermatology.**, v.22, p.669–671, 2013.
- BILSBOROUGH, J.; LEUNG, D.Y.; MAURER, M.; HOWELL, M.; BOGUNIEWICZ, M.; YAO, L. ET al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology.**, v.117, p.418–425, 2006.
- BOGUNIEWICZ, M.; LEUNG, D. Y. M, Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation, **Immunological reviews**, v.242(1), p.233-46, 2011.
- CORK, M.J.; ROBINSON, D.A.; VASILOPOULOS, Y.; FERGUSON, A.; MOUSTAFA, M.; MACGOWAN, A.; DUFF, G.W.; WARD, S.J.; TAZI-AHNINI, R. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene–environment interactions. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, v.118, p.3-21, 2006.
- CORNEGLIANI, L.; VERCELLI, A.; SALA, E.; MARSELLA, R. Transepidermal water loss in healthy and atopic dogs, treated and untreated: a comparative preliminary study. **Veterinary Dermatology**, v.23, p.41-e10, 2001.
- COSGROVE S.B., WREN J.D., CLEAVER D.M., et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**; 24(6):587-597, 2013.
- COSGROVE, S.B., CLEAVER, D.M., KING, V.L., et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin

- disease: Safety, efficacy and quality of life. **Veterinary Dermatology**, 2015.
- DILLON, S.R.; SPRECHER, C.; HAMMOND, A. ET AL. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. **Nature Immunology**, v.5 p.752–760, 2004.
- FARIAS, M.R. Dermatite atópica canina: da fisiopatologia ao tratamento. **Clínica Veterinária**, v.69, p.48-62, 2007.
- GONZALES, A.J.; HUMPHREY W.R.; MESSAMORE J.E. ET AL. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v.24, p.48–53, e11–e12, 2013.
- GONZALES, A.J., BOWMAN, J.W., FICI, G.J., et al. Oclacitinib (APOQUEL) is a novel janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. **Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics**; 37(4):317-324, 2014.
- INMAN A. O.; OLIVRY, T.; DUNSTON, S. M.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A.; GATTO, H. Electron Microscopic Observations of Stratum Corneum Intercellular Lipids in Normal and Atopic Dogs. **Veterinary Pathology**, v.38, p.720-723, 2001.
- JAEGER, K.; LINEK, M.; POWER, H.; BETTENAY, S.; ZABEL, S.; ROSYCHUK, R.; MUELLER, R.S. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. **Veterinary Dermatology**, v.21, p.119-123, 2010.
- KASUTANI, K; FUJII, E; OHYAMA, S; ADACHI, H; HASEGAWA, M; KITAMURA, H; YAMASHITA, N. Anti-IL-31 receptor antibody is shown to be a potential therapeutic option for treating itch and dermatitis in mice. **British Journal of Pharmacology**, v.171, p. 5049-5058, 2014.

- MARSELLA, R.; SAMUELSON, D.; DOERR, K. Transmission electron microscopy studies in an experimental model of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v.21, p.81-88, 2009.
- MARSELLA, R. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, 3:85-91, 2012.
- MIZUNO, T.; KANBAYASH, S.; OKAWA T.; MAEDA S.; OKUDA M., Molecular cloning of canine interleukin-31 and its expression in various tissues, **Veterinary Immunology and Immunopathology.**, v.131, p.140-143, 2009
- NEIS, M.M.; PETERS, B.; DREUW, A.; WENZEL, J.; BIEBER, T.; MAUCH, C. ET AL. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology.**, v.118, p. 930–937, 2006.
- NODTVEDT, A.; BERGVALL, K.; SALLANDER, M.; EGENVALL, A.; EMANUELSON, U.; HEDHAMMAR, Å. A case-control study of risk factors for canine atopic dermatitis among boxer, bullterrier and West Highland white terrier dogs in Sweden. **Veterinary Dermatology**, v.18, p.309-315, 2007.
- OLIVRY, T.; DEBOER D. J.; FAVROT, C.; JACKSON H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRE´ LAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v.21, p.233-248, 2010.
- PIEKUTOWSKA, A.; PIN, D.; RÈME, C. A.; GATTO, H; HAFTEK, M. Effects of a Topically Applied Preparation of Epidermal Lipids on the Stratum Corneum Barrier of Atopic Dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v.138, p.197-203, 2008.

- RABENHORTS, A; HARTMANN, K. Interleukin-31: A Novel Diagnostic Marker of Allergic Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, v.14, n.423, p.1-7, 2014.
- RAAP, U.; WICHMANN, K.; BRUDER, M.; STANDER, S.; WEDI, B.; KAPP, A. et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology.*, v.122, p.421-423, v.117, p.411-417, 2008.
- REITER, L.V.; TORRES, S.M.F.; WERTZ, P.W. Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Veterinary Dermatology*, v.20, p.260-266, 2009.
- SANTORO, N. A.. Efeitos colaterais da corticoterapia a longo prazo em cães atópicos: levantamento de dados. 2013. 14 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) - Centro de Ensino e Qualificação Superior, Equalis, São Paulo, 2013.
- SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Dermatologia de pequenos animais. **5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros**, p.1130, 1996.
- SONKOLY, E.; MULLER, A.; LAUERMA, A.I.; PIVARCSI, A.; SOTO, H.; KEMENY, L. ET AL. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, v.117(2), p.411-417, 2006.
- WERTZ, P.W. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Dermato Venereologica*, v.208, p.7-11, 2000.
- WHITE, P. D. Atopia. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual saunders: clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, p.343-351, 1998.