

FORMULAÇÕES MAGISTRAIS VETERINÁRIAS TÓPICAS E DE VIA ORAL PARA O TRATAMENTO DE ALERGIAS EM CÃES

Juliane Farinelli PANONTIN¹
José Ricardo Soares OLIVEIRA²

RESUMO

A alergia em cães é queixa frequente no consultório veterinário e a manipulação magistral de medicamentos pode auxiliar na adesão ao tratamento. O objetivo deste trabalho foi estudar os principais ativos veterinários utilizados para tratamento de dermatite em cães e sua incorporação em diferentes formulações. Para isto, foi realizada pesquisa em livros, sites e artigos científicos. As dermatites mais comuns são alergia alimentar, atópica e de picada de pulgas. O tratamento consiste em remover o alérgeno e medicar o animal com ativos que podem ser incorporados em formulações, como biscoitos, pastas, xampus e soluções.

Palavras chave: dermatite canina, medicamento manipulado, farmácia magistral

ABSTRACT

Allergy in dogs is a common complaint in the veterinary practice and, compounded medication can improve the adherence of the treatment. The aim of this work was to study the main veterinary drugs used for treating dermatitis in dogs as well as their incorporation in different kinds of formulations. Thereunto, a review was done in literature books, websites and papers. The most common types of dermatitis are food allergy, atopic and flea allergy. Treatment consists of removing the allergen and medicate the animal with drugs that may be incorporated into cookie formulations, pastes, shampoos and, solutions.

Key words: dog dermatite, compounded medication, pharmacy

¹Departamento de Fármacos e Medicamentos. Faculdade de Farmácia. Centro Universitário Luterano de Palmas - CEULP/ULBRA – PALMAS/TO-BRASIL. CEP 77023-012. Quadra 1501S Av. Teotônio Segurado. jufarinelli@ceulp.edu.br

² Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Farmácia da Universidade de Araraquara – UNIARA- Araraquara/SP-Brasil. CEP 14.801-340. Rua Carlos Gomes, 1338, Centro, Araraquara-SP. jrsoliveira@uniara.com.br

INTRODUÇÃO

A farmácia magistral veterinária atende a diversos espécies animais, sendo mais comuns os domesticados ou de companhia, como os cães e gatos. A alergia tópica em cães é uma queixa frequente por seus cuidadores, e pode ser classificada como atópica, alimentar, por resposta a picada de pulgas, ou até mesmo por bactérias, fungos e parasitas, sendo necessário, muitas vezes, intervenção medicamentosa (BENSIGNOR, PIN, BOURDEAU, 2013, p.50).

O tratamento da alergia em cães depende da etiologia da alergia apresentada pelo cão, mas geralmente é constituído pelo uso de antihistamínicos, corticosteróides, antifúngicos, antibacterianos e antiparasitários, que podem ser prescritos pelo médico veterinário por via oral ou tópica, dependendo do grau e do quadro clínico diagnosticado. A manipulação de fórmulas magistrais veterinária pode ser uma ferramenta apropriada para o tratamento por oferecer diversos tipos de preparações de uso por via oral e tópica para a incorporação de diversos e diferentes ativos.

Considerando a elevada frequência dos casos de alergias em cães e a escassez de informações a respeito da manipulação de medicamentos em farmácias magistrais para uso veterinário, neste trabalho foram reunidas informações relevantes, de modo a facilitar o trabalho tanto do prescritor quanto do formulador, de produtos destinados ao tratamento de alergias caninas, facilitando a consulta de formulações veterinárias magistrais, e ainda, auxiliar a atenção farmacêutica em veterinária.

Este trabalho teve como objetivo estudar os principais ativos veterinários utilizados para tratamento de dermatite em cães, bem como sua incorporação em diferentes formulações.

Para tanto, realizou-se pesquisa bibliográfica por documentação indireta, onde utilizou-se de literatura publicada em versões impressas e *on line*. O levantamento bibliográfico foi realizado através da utilização de livros disponíveis na biblioteca do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA) e na biblioteca da Universidade Federal do Tocantins (UFT), artigos científicos indexados em revistas de banco de dados como Scielo, Capes Periódicos e *Science Direct*, buscando termos em português, inglês e francês, como dermatite em cães, medicamento manipulado e farmácia magistral.

DESENVOLVIMENTO

ALERGIAS

A alergia pode ser caracterizada pela resposta hipersensitiva a alérgenos e está frequentemente relacionada a mediação da reação de anticorpos (OLIVRY, et al., 2001, p.143). As diversas doenças de origem alérgica podem cursar com prurido que, em geral, melhora com a resolução do quadro infeccioso (FOLSTER-HOLST; KRETH, 2009, p.309), sendo portanto indispensável a correta definição do tipo de alergia manifestada.

Em cães, estas alergias podem ser classificadas de acordo com seu agente etiológico, podendo apresentar origem alimentar, por manifestação de agentes parasitológicos, por picadas de insetos ou aracnídeos e até mesmo por predisposição genética (SILVA et al., 2009, p45-46).

ALERGIA ALIMENTAR OU REAÇÃO ADVERSA AO ALIMENTO

Alergia alimentar ou reação adversa ao alimento podem ser definidas como qualquer resposta clínica anormal relacionada a ingestão de alimento ou até mesmo de aditivos alimentares. Essas reações podem ser classificadas como alergia ou intolerância ao alimento em questão (ZIMMER, et al., 2011, p.446).

Um dos sintomas comuns em cães que apresentam alergia alimentar é o prurido na pele, sendo necessário muito cuidado no diagnóstico para não tratar a alergia alimentar como dermatite (LOEFFLER et al., 2004, p.521).

Zimmer e colaboradores (2011, p.446) verificaram que mesmo com a imposição de dieta restritiva a concentração de IgE específico para os alérgenos não mudou na avaliação de 6 – 8 semanas, indicando que em cães, não há justificativa para restringir dieta nos casos de alergia alimentar.

DERMATITE ALÉRGICA À PICADA DE PULGA

A dermatite alérgica à picada de pulga (DAPP) é uma reação de hipersensibilidade cutânea que acomete cães picados por pulgas das espécies *Ctenocephalides canis* e *Ctenocephalides felis*

A diferença entre as espécies de pulgas se dá pelo tamanho dos ctenídeos, que na espécie *Ctenocephalides canis* são mais curtos que na *Ctenocephalides felis*, além da cabeça ser mais arredondada na *Ctenocephalides canis*

Os animais desenvolvem hipersensibilidade no local da picada, possivelmente devido à ação alérgica e tóxica da saliva presente neste inseto, o que pode resultar em prurido e dermatite crônica não específica (OLIVEIRA et al., 2008, p.2).

O tratamento inclui uso de antibióticos, corticosteróides e anti-histamínicos nos locais das picadas, porém, deve-se investir na profilaxia, controlando a infestação com uso de coleiras inseticidas, devendo-se ter o cuidado com reação alérgica e/ou tóxica. Além disso, é importante que realize-se o combate as pulgas também no ambiente (LEITÃO; MEIRELLES, 1983, p. 35-36).

DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica (DA) canina é uma doença inflamatória de alta incidência em cães, caracterizada pela desorganização da camada lipídica do estrato córneo, semelhante a que acomete os humanos (PIEKUTOWSKA et al., 2008), permitindo o aumento da perda de água transepidermal e ressecamento da pele (LEUNG et al., 2004, p.653), sendo importante, portanto a utilização de agentes que melhorem a hidratação da pele nos cães que apresentam DA.

De etiologia multifatorial, está relacionada a múltiplas condições, como distúrbios da função da barreira tegumentar, disfunção na resposta imune antimicrobiana e a hiperatividade cutânea oriunda do contato com aeroalérgenos.

Este tipo de dermatite possui característica pruriginosa, crônica e recorrente (HILLIER, 2002, p. 204-206) e seu tratamento é dependente do fator que desencadeia o processo (OLIVRY et al., 2001, p.144). É considerada a segunda causa de prurido em cães, depois da DAPP.

A etiologia pode ser multifatorial e Prèlaud (2005, p15-16) classifica como intrínseca e extrínseca.

A etiologia intrínseca compreende fatores como genética e de predisposição racial, tendo como as raças mais predispostas a desenvolver este tipo de dermatite na Europa, o Shar pei, Fox terrier, Jack Russel terrier, labrador, Retriever, boxer, Buldogue francês e inglês, Staffordshire bull terrier americano, Terrier branco West Highland, Lhasa apso, Shi-tsu, Setter e Cavalier King Charles.

A etiologia extrínseca inclui os aeroalérgenos (ácaros, pólen), alimentos, picadas de pulgas, infecções bacterianas (*Staphylococcus*) e fúngicas (*Malassezia*). Os alérgenos mais comuns e as terapias indicadas encontram-se descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Tipos de alérgenos e terapia indicada para dermatite atópica em cães

Alergia	Terapia
Aeroalérgenos	Imunoterapia específica, evitar contato com alergênico
Alimentar	Alimentos hiperdigestivos
Picada de pulgas	Controle antiparasitário externo
Xerose cutânea	Ácidos graxos essenciais, xampu emoliente
Infecção por <i>Staphylococcus</i>	Antibioticoterapia, xampu antisséptico
Infecção por <i>Malassezia</i>	Azóis, xampu antisséptico

(PRÉLAUD, 2005, p 15)

O tratamento é baseado no controle de alguma possível infecção secundária superficial, do emprego de terapia de curta duração de corticóides, além do controle de ectoparasitoses (PRÉLAUD, 2005,p.15).

Independente da origem da alergia, o principal desafio do médico veterinário na seleção terapêutica é escolher a combinação farmacológica mais eficiente, que seja ao mesmo tempo, capaz de controlar os sinais e sintomas apresentados e contribuir para o bem estar e melhoria da qualidade de vida dos cães (SILVA et al., 2009, p.46).

FORMULAÇÕES VETERINÁRIAS MAGISTRAIS

De acordo com a instrução normativa nº 11, de 8 de junho de 2005 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), uma preparação magistral veterinária é toda formulação preparada na farmácia magistral, que possua rotulagem com os dizeres “USO VETERINÁRIO”, com a finalidade de ser dispensada para atender a uma prescrição médica veterinária, e que esteja descrito sua composição,

forma farmacêutica, posologia e modo de usar (BRASIL, 2005). Logo, as farmácias veterinárias magistrais devem atender à esta normativa.

Com a indicação da manipulação, o prescritor pode optar pela forma farmacêutica que mais se adeque a via de administração que ele julgue mais apropriada, sendo possível a escolha de excipientes e adjuvantes presentes na formulação (FERREIRA, 2010, p.7-9).

As formulações magistrais para uso veterinário podem ser classificadas de acordo com a via de tratamento, como por exemplo via oral e via tópica.

USO ORAL: BISCOITOS E PASTAS

As formas farmacêuticas sólidas apresentam certas vantagens em relação a outras formas farmacêuticas, como a estabilidade do fármaco, a conveniência no transporte das embalagens, mascaramento das características organolépticas e doses mais precisas. Por outro lado, fatores como a velocidade de desagregação e dissolução podem alterar a biodisponibilidade do fármaco (ALLEN JR, POPOVICH, ANSEL, 2007, p 165). Os biscoitos possuem a vantagem de, ao serem mastigados, já passarem pelo processo de desintegração.

Como qualquer forma farmacêutica de via oral, os biscoitos devem ser flavorizados para que melhore a adesão ao tratamento. A seleção de um flavorizante adequado torna a preparação mais agradável ao paladar pois permite a imediata identificação do sabor, a sensação bucal aceitável e a curta duração do *aftertaste* (sabor residual) (FERREIRA, 2010, p.38-40) Para biscoitos os sabores mais utilizados são frango, carne e azeitona e, devem ser utilizados na concentração de 1% na formulação (EMBRAFARMA, 2016).

Já as pastas são preparações semi-sólidas consistentes, com alta concentração de sólidos, contendo uma ou mais substâncias ativas, geralmente destinadas a uso tópico (ALLEN JR, POPOVICH, ANSEL, 2007, p.716), porém na manipulação veterinária está sendo utilizada como veículo para incorporação de fármacos de via oral.

Com a flavorização adequada, esta forma farmacêutica é muito útil para a adesão ao tratamento de animais como gato, cães e cavalos.

XAMPUS

Xampus são preparações cosméticas ou medicinais líquidas que possuem tensoativos com poder de detergência e propriedades umectantes, espumantes, emolientes e emulsionantes (FERREIRA, 2010, p.641).

A remoção das sujidades é realizada pelo englobamento da partícula pelo tensoativo, formando micelas de caráter hidrossolúvel que são carregadas pela água no momento do enxágue (HALAL, 2012, p.118).

Embora sua função principal seja promover a limpeza do couro e dos pêlos, o xampu também pode ser utilizado para veicular fármacos que possuam ação local.

É de suma importância que o farmacêutico preste a atenção farmacêutica com qualidade, uma vez que para o sucesso do tratamento é necessário que o cuidador do animal seja informado da maneira correta de utilizar o medicamento, evitando que este faça uso do xampu medicamentoso como um xampu para uso cosmético, que deve ser enxaguado logo após a sua aplicação, pois a eficácia terapêutica de um xampu está intimamente relacionada sobre o tempo de permanência da espuma no pelo, sendo considerada mais efetiva com espera para enxágue de 5 minutos (FERREIRA, 2010, p.644).

SOLUÇÕES TÓPICAS

As soluções são preparações farmacêuticas monofásicas que têm como característica o fármaco dissolvido no meio, que pode ser aquoso, oleoso, hidroalcoólico, glicerinado, entre outros (FERREIRA, 2010, p.331).

Este tipo de formulação pode ser utilizada na forma de solução *pour on* colocando-se diretamente sobre a região dorsal da pele ou pelo do animal na forma de solução *spot on*, colocando-se na cernelha. É importante ressaltar que deve-se separar os pêlos com as mãos e aplicar o produto na pele do animal.

As soluções também podem ser utilizadas na forma de *sprays* para uso tópico na forma de gotículas grosseiras (ALLEN JR, POPOVICH, ANSEL, 2007, 395).

A farmácia magistral pode dispensar estas formulações em embalagens especiais nebulizadoras no caso dos *sprays* e em seringas dosadoras ou frascos multidoses.

ATIVOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DERMATITES CANINAS

Conforme citado anteriormente, várias classes de ativos de uso dermatológicos e de via oral podem ser utilizados para tratar as dermatites caninas. A Tabela 2 traz alguns exemplos de fármacos ou ativos magistrais, com suas concentrações usuais e sugestão de formulação para veiculação.

Tabela 2: Sugestões de veículos magistrais para alguns fármacos indicados para alergias em cães.

Ativo	Ação	Concentração usual	Veículo sugerido
TRATAMENTO DE VIA TÓPICA			
Fipronil (BRESCIANI et al., 2004, p.104)	Eliminação de pulgas	10%	Solução
MELHORAMENTO DA INTEGRIDADE DA PELE			
Montanov 68 [®] <i>INCI name - Cetearyl Alcohol and Cetearyl Glucoside</i> (MONTANOV 68, 2016, p.1)	Hidratação	2 - 10%	Emulsões
Sepicalm S [®] <i>INCI name - Sodium Cocoyl Amino Acids & Sarcosine & Potassium Aspartate & Magnesium Aspartate</i> (SEPICALM 5, 2016, p.2)	Antieritematoso e hidratante	3 - 4%	Xampus, emulsões
Defensil Plus [®] <i>INCI Name - Octyldodecanol, Ribes Nigrum (Black Currant) Seed Oil, Helianthus Annuus (Sunflower) Seed Oil</i>	Recuperação de pele lesionada por inflamações e alergias	1 - 5%	Emulsões

<p><i>Unsaponifiables,</i> <i>Cardiospermum Halicacabum</i> <i>Flower/Leaf/Vine Extract,</i> <i>Tocopherol, Helianthus</i> <i>Annuus (Sunflower) Seed Oil,</i> <i>Rosmarinus Officinalis</i> <i>(Rosemary) Leaf Extract.</i> (DEFENSIL PLUS, 2016, p.1)</p>			
<p>Ceramida SH 1%® <i>INCI Name - PEG-75 Lanolin</i> <i>(and) Glycol Distearate (and)</i> <i>Glycine Soja (Soybean) Oil</i> <i>(and) Glucosyl Ceramide (and)</i> <i>Tocopherol</i> (CERAMIDA SH 1%, 2016, p.2)</p>	<p>Reestruturação do estrato córneo</p>	<p>1 - 5%</p>	<p>Xampu, emulsões</p>
TRATAMENTO DE VIA ORAL			
<p>Nitenpiram (CAPSTAR, 2015, p.1).</p>	<p>Eliminação das pulgas</p>	<p>1mg/Kg</p>	<p>biscoito, pasta</p>
<p>Prednisona (PRÈLAUD, 2005, p.24)</p>	<p>Diminuição do prurido</p>	<p>0,5 – 1,0mg/kg/dia</p>	<p>biscoito, pasta</p>
<p>Clemastina (HANSSON, et al., 2004, p. 155)</p>	<p>Sedação</p>	<p>0,05mg/kg cada 12 horas</p>	<p>biscoito, pasta</p>
<p>Ciclosporina (PRÈLAUD, 2005, p.25)</p>	<p>Imunossupressã o</p>	<p>5mg/kg a cada 24 horas</p>	<p>biscoito, pasta</p>

O farmacêutico magistral possui papel relevante junto ao médico veterinário no tratamento das diversas patologias, pois pode desenvolver formulações e atualizar o médico veterinário principalmente em relação a novos veículos que auxiliem o tratamento.

A exemplo tem-se a sugestão de veículos em spray para tratamentos tópicos em cães de pelagem longa e o uso de cremes em cães de pelagem curta. O spray, por ser uma forma farmacêutica em formato de solução ou suspensão é bem menos viscosa que preparações emulsionadas como cremes, o que confere melhor espalhabilidade e permite que o ativo chegue até a pele do animal sem a necessidade da raspagem dos pêlos. Já animais de pelagem curta, podem se beneficiar de cremes e pomadas, pois a dificuldade para alcançar a pele é consideravelmente menor.

O fipronil é um fármaco que atua no bloqueio pré sináptico da passagem de íons cloro pelos neurotransmissores GABA, matando os parasitas por hiperexcitação. Por ser lipossolúvel possui grande afinidade pela gordura do estrato córneo e pelos folículos pilosos, o que garante efeito *long lasting* (FRONTLINE, 1994).

Além do tratamento do controle dos ectoparasitas, é interessante propor formulações que auxiliam a melhorar a integridade da pele, que beneficiam os cães com dermatite, seja diminuindo a irritação provocada por picadas de ectoparasitas, no casos dos cães com DAPP ou especialmente os cães que apresentam a DA.

No caso dos cães atópicos, o benefício ocorre pois neste tipo de dermatite os espaços intercelulares são frequentemente desprovidos da camada lipídica, apresentando separação prematura dos corneócitos, desencadeando em espaços intercelulares maiores que em cães sem DA (PIEKUTOWSKA et al., 2008, p.199).

As ceramidas, se apresentam em concentração menor em cães com DA (REITER et al., 2009, p.263) e por serem importantes carreadores de ácido linoleico e ômega 6, são importantes para a manutenção da integridade da pele (MIZUTANI et al., 2009, p.786). Logo, a incorporação de ceramidas em formulações de via tópica ou oral auxilia no tratamento de DA em cães (LEUNG et al., 2004, p.655; ROUSSEL, BRUET, BOURDEAU, 2012, p.108)

Além das ceramidas, outros ativos podem ser incorporados em formulações para uso tópico para reestruturar a pele dos animais. Ativos como Montanov 68[®], Sepicalm S[®] e Defensil Plus[®] podem ser utilizados como adjuvantes no tratamento DA canina.

O Montanov 68[®] é um ativo não iônico, de origem vegetal com alta capacidade hidratante que mimetiza as bi-camadas lipídicas da membrana celular. Possui alto poder de retenção da água pela formação de cristais líquidos o que lhe confere efeito *long lasting*, além de diminuir a perda transepidermal de água.

O Sepicalm S[®] reduz o eritema por estresse mecânico, melhora a hidratação da pele e promove sensação de conforto a pele sensibilizada.

O Defensil Plus[®] é um ativo que reduz a formação e liberação de mediadores inflamatórios, reduzindo em 35% a severidade da reação alérgica após picada de insetos. Melhora a condição da pele em casos de eczema atópico e regenera a barreira cutânea danificada.

Contudo, no caso de controle das pulgas, o tratamento de via oral tem se mostrado mais eficaz que o tratamento tópico (DRYDEN, et al., 2013, p.345-346).

Como tratamento de via oral, o nitenpiram, originalmente fabricado pela Novartis, tendo nome comercial de Capstar[®], pode ser manipulado na forma de biscoitos, o que aumenta a adesão do animal ao tratamento e diminui o estresse por apresentar sabores diferenciados e ser uma formulação de alta palatabilidade para cães.

O nitenpiram é indicado pelo médico veterinário, em dose única, quando a necessidade de eliminação das pulgas é urgente. Isto porque este fármaco elimina 100% das pulgas que se alimentam do sangue do animal tratado (CAPSTAR, 2015, p.1).

A dose varia de acordo com o peso do animal, sendo 1 mg por Kg do animal. A formulação industrializada disponibiliza duas apresentações: comprimidos com 11,4 mg e 57 mg do fármaco (CAPSTAR, 2015, p.1). A vantagem da manipulação deste fármaco e que o farmacêutico pode apresentar ao prescritor é a possibilidade de obtenção da quantidade de fármaco ideal para o cão de acordo com seu peso no momento da consulta com o médico veterinário.

Para auxiliar os sinais que as dermatites podem apresentar, o prescritor poderá optar pela prescrição de fármacos como prednisona e/ou prednisolona, clemastina e ciclosporina (PRÈLAUD, 2005, p.24-25), que também podem ser manipuladas na forma de biscoito, pasta ou de cápsulas.

A terapia com corticóides como a prednisona ou prednisolona é utilizada para tratamento de curta duração (3- 7dias). Deve ser administrado uma vez ao dia para aliviar o prurido e inflamação (PRÈLAUD, 2005, p.24).

Os antihistamínicos, como a clemastina, não apresentam efeito no alívio do prurido em cães, pois possuem biodisponibilidade oral praticamente nula, sendo utilizados todavia, no intuito de sedação para evitar o prurido noturno (HANSSON et al., 2004, p.156)

A ciclosporina é utilizada em casos em que não é possível interromper o uso dos corticóides e deve ser administrada uma vez ao dia, de preferência com o estômago vazio (PRÉLAUD, 2005, p.25)

CONCLUSÃO

As dermatites são comuns na dermatologia veterinária e são caracterizadas pela hiperativação do sistema imunológico em resposta a uma substância alérgica, podem ser desencadeadas por picadas de pulgas, alergia alimentar, aeroalérgenos, bactérias e fungos.

Os principais ativos utilizados em dermatites são os corticoides, que podem ser administrados em associações tópicas ou por via oral de acordo com o peso do animal e extensão da lesão, os melhoradores da integridade da pele, como hidratantes e substâncias que diminuam a perda transepidermal de água podem ser utilizados para recuperar a pele lesionada e os adjuvantes de via oral, que podem ser veiculados em cápsulas, biscoitos e pastas flavorizadas de acordo com a preferência do animal e tópica, que podem ser incorporados em soluções *spot on*, *pour on*, ou *sprays*.

O farmacêutico magistral deve sempre buscar atualizações na área de manipulação veterinária e informar os médicos veterinários, além de propor estudos de natureza prática, propor novas formulações para veiculação de ativos veterinários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JR, L.V., POPOVICH, N.G. ANSEL, H.C. **Farmacotécnica - formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

BENSIGNOR, E., PIN, D., BOURDEAU, P. Évaluation d'un protocole alternant shampooing et mousse dans les dermatites allergiques canines : essai multicentrique randomisé, contrôlé en simple insu. **Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie**. v. 48. n. 2. p. 49-55, abr-jun. 2013.

BRASIL. Ministério da Agricultura, pecuária e abastecimento. MAPA. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 11, DE 8 DE JUNHO DE 2005**. Dispõe sobre o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, e o Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e ainda o que

consta dos Processos nos 21000.010657/2003-14 e 21000.000379/2005-41. Disponível em:

<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=989875967>>

BRESCIANI, KDS. et al. Eficácia do fipronil e do imidacloprid “top spot” contra pulgas (*Ctenocephalides*) em cães naturalmente infestados. **Ars veterinaria**, v. 20, n. 1, p100-106, 2004.

CAPSTAR. NOVARTIS. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.biopetcamp.com.br/fotoproduto/04102013113850.pdf>

CERAMIDA SH 1%. Fagron. Disponível em: <http://www.fagron.com.br/Literaturas/LITERATURAS%20COSMETICAS%5CCERAMIDA_SH1.PDF>

CRODAMOL GTC-C. Croda. Disponível em : < <http://www.srbrasil.com/croda.html>>

DRYDEN, M.W. et al. Assessment of owner-administered monthly treatments with oral spinosad or topical spot-on fipronil/(S)-methoprene in controlling fleas and associated pruritus in dogs. **Veterinary Parasitology**. v.191. p. 340-346, 2013

DEFENSIL PLUS. Rahan. Disponível em: <http://www.kinetiktech.com/brochures/pdf/rahn/defensil-plus_leaflet_en.pdf>

EMBRAFARMA. Flavorizantes. Disponível em: <<http://www.embrafarma.com.br/novo/modules/pdf/c399862d3b9d6b76c8436e924a68c45b.pdf>>

FERREIRA, A. O. Guia Prático da Farmácia Magistral. 2ª edição. Juiz de Fora, 2002.

FRONTLINE. Henry Berger de Almeida. Paulínia: Merial, 1994. Bula de remédio. Disponível em: <<http://frontline.com.br/Downloads/bulas/Bula6.pdf>>

HALAL, J. Tricologia e a química cosmética capilar. São Paulo: Cengage Learning, 2012

HANSSON et al. Clinical pharmacology of clemastine in healthy dogs. **Veterinary Dermatology**. v.15, n.3, p. 152-158, 2004.

HILLIER, A. Definitively diagnosing atopic dermatitis in dogs. **Veterinary Medicine**, v. 97, n. 3, p.198-208, 2002.

FOLSTER-HOLST R., KRETH H. W. Viral exanthems in childhood-infections (direct exanthems. Part 1: Classic exanthems. **J Dtsch Dermatol Ges**. v. 7 n. 4 p. 309 -316, 2009.

LEITÃO, J.L.S. E MEIRELES, J.A.F.S. **Doenças parasitárias do cão e gato**. 1.ed. Lisboa: Litexa Portugal, 121p, 1983

LEUNG, D. Y. M., BOGUNIEWICZ, M., HOWELL, M. D., NOMURA, I., HAMID, Q. A. New insights into atopic dermatitis. **J Clin Invest.** v. 113, n. 5, p. 651 -657, 2004.

LOEFFLER et al. Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. **Vet. Rec.** v.154, p. 519–522, 2004.

MIZUTANI, et al. Ceramide biosynthesis in keratinocyte and its role in skin function. **Biochimie.** v 91. n. 6, p. 784-790, 2009.

MONTANOV 68. Fagron. Disponível em:
<http://cdn.fagron.com.br/doc_prod/docs_2/doc_194.pdf>

OLIVEIRA et al. *Ctenocephalides canis* e *Ctenocephalides felis*: revisão de literatura. **Rev Cient Eletr de Med Vet.** n. 4, 2008.

OLIVRY T. et al. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. **Vet Immunology and Immunopathology.** v 81. p. 143-146, 2001.

PIEKUTOWSKA, A. et al. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. **J. Comp. Pathol.** v. 138, p. 197–203, 2008.

PRELAUD, P. Dermatite atopique canine. **EMC_Vétérinaire.** v. 2, p. 14-29, 2005.

REITER, L.V., TORRES, S.M., WERTZ, P.W. Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. **Vet. Dermatol.** v. 20, n. 4, p. 260–266, 2009.

ROUSSEL, A; BRUET, V.; BOURDEAU, P. Données actuelles sur la barrière cutanée et implications dans la dermatite atopique canine. **Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie.** v. 47. n. 4, p. 101-110, 2012

SEPICALM S. Fagron. Disponível em:
<http://cdn.fagron.com.br/doc_prod/docs_3/doc_236.pdf>

SILVA, S. et al. Estudo casuístico de dermatites por reacção de hipersensibilidade em cães e gatos. **Rev. Port. de Ciênc. Vet.** v. 104 p. 45- 53, 2009.

ZIMMER, A. et al., Food allergen-specific serum IgG and IgE before and after elimination diets in allergic dogs. **Veterinary Immunology and Immunopathology.** v. 144, n.3-4, p. 442 - 447, dez. 2011