

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal

Bruno F. Pedro Longo

**Avaliação dos efeitos metabólicos, da qualidade de vida e da
redução do prurido em cães com dermatite atópica tratados
com prednisolona e oclacitinibe.**

Orientadora: Profa. Dra. Viviani De Marco Bernardes
(UNISA-SP)

Colaborador: Prof. Dr. Ronaldo Lucas
(Universidade Anhembi Morumbi)

São Paulo

2019

RESUMO

A Dermatite Atópica canina representa uma doença alérgica tegumentar de etiologia multifatorial, influenciada por fatores genéticos e ambientais, que culminam na patogenia complexa e não completamente elucidada da doença. Ocorre liberação de interleucinas e enzimas pró-inflamatórias que causam um intenso prurido corpóreo. O prurido é a principal manifestação clínica da doença, que por sua vez, induz o paciente ao autotraumatismo e ao desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas secundárias. Classicamente a atopia canina é tratada com glicocorticoides, que apesar da grande eficácia, pode gerar efeitos colaterais importantes e distúrbios metabólicos graves como dislipidemia, hiperglicemia e hiperadrenocorticismos iatrogênicos. O advento do oclacitinib em 2016 tem se tornado uma ótima opção de terapia para o controle do prurido sem relatos de efeitos colaterais importantes até o momento. Por este motivo, o presente estudo teve como objetivos avaliar a frequência de efeitos metabólicos, da qualidade de vida e da redução do prurido em cães atópicos tratados com glicocorticoides, inicialmente, e com oclacitinib, posteriormente. Para tanto foram incluídos dez cães atópicos, de forma prospectiva, os quais receberam 30 dias de tratamento com prednisolona e depois mais 30 dias de tratamento com oclacitinib, sequencialmente. Todos os animais foram avaliados em três momentos diferentes, isto é, antes do início da terapia (T0), 30 dias após a instituição da terapia com prednisolona e imediatamente antes de iniciar a terapia com oclacitinib (T1) e 30 dias após terapia com oclacitinib (T2). Essa avaliação compreendeu exames laboratoriais (colesterol, triglicérides, glicose, fosfatase alcalina e alanina aminotransferase), estadiamento do prurido e das lesões cutâneas pelo método CADESI e questionário aplicado aos tutores. Não foram observadas diferenças estatísticas sobre as concentrações séricas dos parâmetros bioquímicos entre os períodos T0, T1 e T2. Foi constatada uma melhora significativa tanto do prurido quanto das lesões cutâneas com o uso do corticoide, que foi superada com uso do Oclacitinib. Além disso, o questionário aplicado aos tutores dos cães atópicos nos três tempos (T0, T1 e T2) apontou um ganho de qualidade de vida mais significativo ao término do uso do oclacitinib em comparação ao período de tratamento com a prednisolona.

Concluiu-se, dessa forma, que não houve alterações metabólicas significativas com os dois tratamentos instituídos, porém a redução do prurido, do quadro lesional, e da melhora da qualidade de vida foram mais significativas com o uso do oclacitinib.

Palavras-chave: Atopia, cão, prurido, prednisolona, interleucina 31

Abstract

Canine Atopic Dermatitis represents a multifactorial allergic disease that is influenced by genetic and environmental factors, culminating in the complex and not completely elucidated pathogenesis of the disease. There is release of interleukins and proinflammatory enzymes that cause intense body pruritus. Pruritus is the main clinical manifestation of the disease, which in turn induces the patient to self-trauma and the development of secondary bacterial and fungal infections. Classically canine atopy is treated with glucocorticoids, which despite its high efficacy, can generate important side effects and serious metabolic disorders such as dyslipidemia, hyperglycemia and iatrogenic hyperadrenocorticism. The advent of oclacitinib in 2016 has become a great therapy option for pruritus control without reports of major side effects so far. For this reason, the present study aimed to evaluate the impact of systemic corticosteroid replacement by oclacitinib in the treatment of canine atopy, regarding the development of side effects and metabolic, pruritus and cutaneous lesions, as well as the quality of life of the patients. animals and their tutors before and after therapy with prednisolone and with oclacitinib. To this end, ten atopic dogs were included prospectively, who received 30 days of treatment with prednisolone and then another 30 days of treatment with oclacitinib, sequentially. All animals were evaluated at three different times, ie prior to initiation of therapy (T0), 30 days after institution of prednisolone therapy, and immediately prior to initiation of oclacitinib (T1) therapy and 30 days following oclacitinib therapy (T2). This evaluation included laboratory tests (cholesterol, triglycerides, glucose, alkaline phosphatase and alanine aminotransferase), staging of pruritus and cutaneous lesions using the CADESI method and questionnaire applied to the tutors. No statistical differences were

observed in the serum concentrations of the biochemical parameters between the periods T0, T1 and T2. There was a significant improvement in both pruritus and cutaneous lesions with corticoid use, which was overcome with Oclacitinib. In addition, the questionnaire applied to tutors of atopic dogs in the three times (T0, T1 and T2) showed a more significant gain in quality of life at the end of the use of oclacitinib compared to the treatment period with prednisolone. It was concluded, therefore, that there were no significant metabolic changes with the two treatments instituted, but the reduction of pruritus, lesion, and improvement of the quality of life were more significant with the use of oclacitinib.

Key words: Atopy, dog, pruritus, prednisolone, interleukin 31

Agradecimentos

Agradeço a Deus pai, Deus filho e Espírito Santo por me conduzir sempre pelos caminhos certos. Mesmo quando tudo parece avesso à minha vontade, permaneço firme pois sei que no final tudo será perfeito, pois Deus conhece sempre o melhor para seus filhos

Agradeço à Maria, Nossa Senhora que sempre intercede por nós junto aos anjos de Deus nas horas de angustia e dificuldade.

Agradeço ao meu Pai Antonio A. Pedro Longo e minha mãe Marília Ferreira dos Santos Longo, por tudo o que sou! Tive a benção de Deus de ter o melhor pai e melhor mãe que um ser humano pode ter. Aprendi com eles a honestidade, seriedade, comprometimento e principalmente o sentido da vida e o significado do amor.

Agradeço aos Meus avós Silvio Pedro Longo, Josepha Marquisepe, Normando Ferreira dos Santos e Aida Nunes, por formarem a melhor família que já se ouviu falar sobre esta terra. Devo tudo a eles.

Agradeço à minha amada Esposa Luzia Alves Pedro Longo, por toda a paciência nas horas difíceis! Por toda a compreensão nos momentos de minha ausência em função de minha Profissão. Agradeço minha esposa por todo carinho e apoio e principalmente pelo amor dedicado a mim nesta vida.

Agradeço a todos os meus familiares tios, tias, primos e primas por fazerem parte da minha vida e me darem alento nas horas difíceis e risos nas horas alegres.

Agradeço aos meus grande amigos Pedro Zupo Junior e Gustavo Sartori, por serem os irmãos que eu escolhi.

Agradeço nossas cachorras Melissa, Mia, Paloma e meus cachorros Mosquito, Alemão por encherem nossas vidas de amor e alegrias. Agradeço em memória meu cachorro Kiko, por me ajudar a ser veterinário!

Agradeço aos meus canários por darem alegria com sua beleza e seu canto o alento para minha alma.

Agradecimentos

Agradeço à minha Orientadora Professora Dra Viviane de Marco, pela paciência, perseverança, ensinamentos e confiança nessa longa jornada.

Agradeço ao meu grande amigo e mestre na profissão e na vida, Prof Dr Ronaldo Lucas por ter me dado a oportunidade de conhecer, estudar, entender, amar e trabalhar com a Dermatologia Veterinária.

Agradeço ao grande Mestre Prof Dr Carlos Eduardo Larsson, por possibilitar que a Dermatologia Veterinária se tornasse essa paixão para mim e muitos outros que compartilham da mesma vocação.

Agradeço ao Prof Dr Alexandre Merlo pelo apoio e auxílio para execução deste trabalho, sem sua ajuda tudo isso não seria possível.

Agradeço a Zoetis que gentilmente nos concedeu material e apoio para a realização deste trabalho.

Agradeço ao Hospital Veterinário da Universidade Anhembi Morumbi, pela autorização e apoio indispensável na realização desta pesquisa. Agradeço especialmente à direção do Hospital bem como seus funcionários, enfermeiros, técnicos, médicos Veterinários, residentes e estagiários que colaboraram durante o período de realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1.	Revisão de literatura	13
1.1	Histórico , Definição e epidemiologia	13
1.2	Etiologia e patogenia	15
1.3	Manifestações clínicas	19
1.4	Diagnóstico	23
1.5	Tratamento	26
2.	Justificativa.....	28
3.	Objetivos	30
4.	Materiais e métodos	30
4.1	Estudo Experimental	30
4.2	População estudada	30
4.3	Tamanho da Amostra	31
4.4	Local de Estudo	31
4.5	Metodologia	31
4.6	Métodos de análise bioquímica	31
5.	Análise estatística.....	35
6.	Resultados.....	36
7.	Discussão	47
8.	Conclusão	52
9.	Referências bibliográficas	54

LISTA DE TABELAS

Tab.1	Distribuição epidemiológica da população estudada.....	36
Tab. 2	Resultados das determinações séricas de colesterol, triglicérides, fosfatase alcalina, alanino aminotransferase, glicemia, das respostas do questionário aplicado, escala de prurido (0-10) e pontuação CADESI.....	38
Tab. 3	Valores médios e análise estatística dos parâmetros bioquímicos obtidos nos três tempos de avaliação dos oito cães com dermatite atópica submetidos ao tratamento com prednisolona e, posteriormente, ao oclacitinib (HOVETUAM, 2018)	40
Tab. 4	Média estatística referente às respostas dadas pelos tutores ao questionário de qualidade de vida, avaliação do padrão lesional pelo método CADESI e escala virtual do prurido (zero a dez) distribuído nos três tempos de tratamento de oito cães com dermatite atópica submetidos ao tratamento com prednisolona e, posteriormente, ao oclacitinib (HOVETUAM, 2018)	41
Tab. 5	Respostas dos tutores, demonstradas em porcentagem, sobre questões de qualidade de vida de oito cães com dermatite atópica submetidos ao tratamento com prednisolona e, posteriormente, ao oclacitinib (Pedro Longo 2018).	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	CADESI, sistema de avaliação do prurido e padrão lesional cutâneo por pontuação. Adaptado a partir de Olivry, 2014.....	33
Quadro 2	Questionário de qualidade de vida aplicado aos tutores de cães com dermatite atópica submetidos ao tratamento com prednisolona e oclacitinib.....	34
Quadro 3	Distribuição das manifestações clínicas, antes e após o emprego das terapias com prednisolona e oclacitinibe.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição dos cães que concluíram o estudo por sexo	37
Gráfico 2	Distribuição dos cães que concluíram o estudo por raça.....	37

LISTA DE FIGURAS

Fig 1	Resumo da patogenia da dermatite atópica canina	17
Fig 2	Distribuição das lesões cutâneas do cão atópico	20
Fig 3	Cão da raça Bulldog Inglês, portador de Dermatite atópica, apresentando lesões disseminadas nas típicas regiões perioculares, face interna de pavilhão auricular, axilas, flancos, região inguinal, patas, abdome, perianal e cauda. Lesões alopécicas, hiperqueratóticas, hiperpigmentadas e bordeadas por eritema.....	21
Fig 4	Cão atópico da raça Yorkshire com queilite.....	21
Fig 5	- Cão atópico sem raça definida, apresentando lesões hiperqueratóticas, hiperpigmentadas, alopécias, bordeadas por eritema em região ventral se estendendo para região inguinal.	22
Fig 6	Cão atópico da raça Poodle, apresentando hiperpigmentação, hiperqueratose e eritema em região abdominal ventral, inguinal e patas.....	22
Fig 7	Cão atópico da raça Dachshund, com lesões perioculares, em face interna de pavilhão auricular, cervical ventral e axilar. As lesões se apresentam falacróticas, melanodérmicas, hiperqueratóticas e com marcada eritrodermia característica de malasseziose secundária à dermatite atópica	23
Fig 8	Cão, srd, macho, 2 anos, participante do estudo antes dos tratamentos (T0).....	43
Fig 9	Cão, srd, macho, 2 anos, participante do estudo após tratamento com prednisolona.....	44
Fig 10	Cão, srd, macho, 2 anos, participante do estudo após tratamento com Oclacitinib.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	alanino aminotransferase
DAC	dermatite atópica canina
DAPE	dermatite alérgica à picada de ectoparasitas
CADESI	escala de avaliação do prurido
Col	colesterol
FA	Fosfatase alcalina
H.A.	Hipersensibilidade alimentar
Gli	glicose
T0	Tempo inicial do tratamento
T1	Tempo após o uso de prednisolona
T2	Tempo após o uso de oclacitinibe
Tg	triglicérides
tto	tratamento
BOG	Crescimento bacteriano elevado

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Histórico, Definição e epidemiologia

Dermatite atópica canina (DAC) é referida entre as dermatopatias pruriginosas de maior ocorrência na clínica Médica de pequenos animais. Trata-se de uma afecção cutânea inflamatória crônica de caráter genético, com envolvimento das células epidérmicas como queratinócitos e células de Langerhans e da imunoglobulina E. Trabalhos anteriores citam até 15% da rotina clínica composta por DAC e 58% de prevalência sobre as dermatopatias pruriginosas caninas. (SALZO, 2016; OLIVRY et al 2010; OLIVRY et al 2015)

A palavra grega "Atopos" designa algo insólito ou de natureza extraordinária, devido ao quadro pruriginoso extremado sem aparente ou visível etiologia fora outrora utilizado pela medicina humana, para denominar a enfermidade também conhecida como "Eczema Constitucional". Dermatite atópica ou atopia como é conhecida na medicina veterinária se assemelha a doença que ocorre em humanos, atualmente sendo descrita em gatos e equinos além do tipo quadro canino (SALZO, 2016; MARSELLA et al 2001).

A atopia fora descrita primariamente em 1808 por Robert Willian, talvez referindo-se ao Prurigo. Anos mais tarde em 1923, Coca e Cooke, referiram o termo atopia para designar reações de hipersensibilidade em pacientes humanos. Somente na década de 30 que Wise e Sulzberger, publicaram no "Year Boock of Dermatology and Siphilology" referencias à atopia enquanto síndrome tegumentar. (LIPOZENCIC; LJUBOJEVIV, 2009)

O primeiro relato literário publicado em medicina veterinária sobre atopia canina data de 1941, realizado por Wittich, se referia à um cão com rinite sazonal, que foi capaz de desencadear reação alérgica em outro, quando seu soro foi aplicado no outro animal (WITTICH, 1941). Kirk e Miller, em 1969 descrevem atopia canina como doença de caráter genético em cães que podia ocasionar reações de hipersensibilidade imediata levando a quadros pruriginosos cutâneos e rinite.

O Grupo de Trabalho Internacional dedicado ao estudo da Dermatite Atópica Canina (International Task Force on Canine Atopic Dermatitis) definiu a doença da seguinte maneira: A dermatite atópica é uma dermatose frequente nos cães, definida como uma doença cutânea inflamatória e prurítica com predisposição genética, cujas características clínicas estão associadas aos anticorpos IgE, dirigidos, na maioria dos casos, contra alérgenos ambientais. Atualmente, é reconhecida uma condição paralela designada como dermatite de tipo atópico (atopic-like dermatitis, ALD) que é necessário diferenciar da DAC. Os pacientes com ALD apresentam o mesmo conjunto de sinais clínicos do que os com DA, mas no caso da ALD, não é possível documentar uma resposta mediada por IgE aos alérgenos ambientais ou a outros alérgenos, através dos métodos habitualmente utilizados.(OLIVRY et al 2010)

Teorias como por exemplo a "teoria higiênica" vem sendo discutida como provável causa deste aumento. Pesquisadores acreditam que a "humanização" dos cães que são retirados do quintal e passam a viver dentro da casa, com cuidados excessivos com a higiene do ambiente e do animal, esteja influenciando negativamente este cenário. O uso de desinfetantes e detergentes, no ambiente e mesmo banhos antissépticos, vacinas, vitaminas e demais cuidados com o animal, reduzem a exposição do indivíduo a patógenos frequentes. O sistema imunológico, por sua vez, começa a dirigir sua atenção a fatores ambientais como fragmentos do exoesqueleto de ácaros de ambiente, pólen, entre outros passam a ser reconhecidos como potenciais "patógenos" e iniciam a sensibilização (SALZO, 2016; OLIVRY et al 2015).

Há claramente uma predisposição genética de determinadas raças que são frequentemente acometidas pela atopia, como por exemplo o Shi-tzu, Lhasa apso, Maltês, Yorkshire, Beagle, Poodle, Bulldog, Golden Retriever e Labrador (SARIDOMICHELAKIS et al 2016; BIZIKOVA et al 2015).

Epidemiologicamente, não se tem muitos dados oficiais publicados sobre a casuística e Brasileira e latino americana. Os levantamentos estrangeiros por sua vez, não elucidam completamente a prevalência da DAC entretanto segundo JEAGER et al 2010 pressupõe-se que de 3 a 15% da população canina é portadora de dermatite atópica. Alguns trabalhos como FAVROT et al

2010, mostra que de 1096 cães com prurido 759 foram diagnosticados com DAC.

A idade média em que os cães apresentam as manifestações clínicas da doença varia de 1 a 3 anos de idade. Não há aparentemente predisposição sexual embora em alguns trabalhos como de FAVROT et al 2010, uma quantidade discretamente superior de fêmeas tenha sido observada. Os mesmos levantamentos mostram uma casuística mais elevada de animais que vivem em regiões urbanas em detrimento a animais de área rural. Aparentemente os cães que vivem em grandes cidades, em casas ou apartamentos são mais predispostos à doença. (BIZIKOVA et al 2015).

1.2 Etiologia e Patogenia

Como dito anteriormente os cães afetados apresentam uma predisposição genética, que altera diretamente a fisiologia da pele. A etiologia e patogenia não são completamente elucidadas e muitas informações ainda são extrapoladas de estudos realizados na medicina humana. Há pouco tempo acreditava-se que os alérgenos eram inalados pelo indivíduo e então poderiam iniciar a produção da imunoglobulina E (IgE). Atualmente, aceita-se que, em função das alterações genéticas na fisiologia da barreira epidérmica, os alérgenos conseguem adentrar a pele e iniciam o processo de sensibilização do paciente. Os queratinócitos durante o processo de epidermopoiese vão sofrendo modificações ao se diferenciarem a partir da camada basal da epiderme, passando pela camada espinhosa e granulosa até chegarem a camada córnea. Durante esse processo os queratinócitos aumentam a quantidade interna de queratina e liberam substâncias peptídicas com ação antimicrobiana, substâncias pró inflamatórias e ácidos graxos importantes para a manutenção da hidratação e organização das camadas da epiderme. (SARIDOMECHELAKIS et al 2016; SALZO, 2016; OLIVRY et al 2015).

Estudos como MADEIRA et al 2009, tem demonstrado que genes localizados em determinados cromossomos de cães de raças específicas como

labrador são responsáveis por alterações da barreira cutânea. A diminuição da produção da proteína filagrina é apontada como grande fator de desorganização das camadas do epitélio pavimentoso estratificado epidérmico. Somado a diminuição dos peptídeos e ácidos graxos responsáveis pelos fatores de hidratação da epiderme aumentam sua permeabilidade.(BIZIKOVA et al 2015)

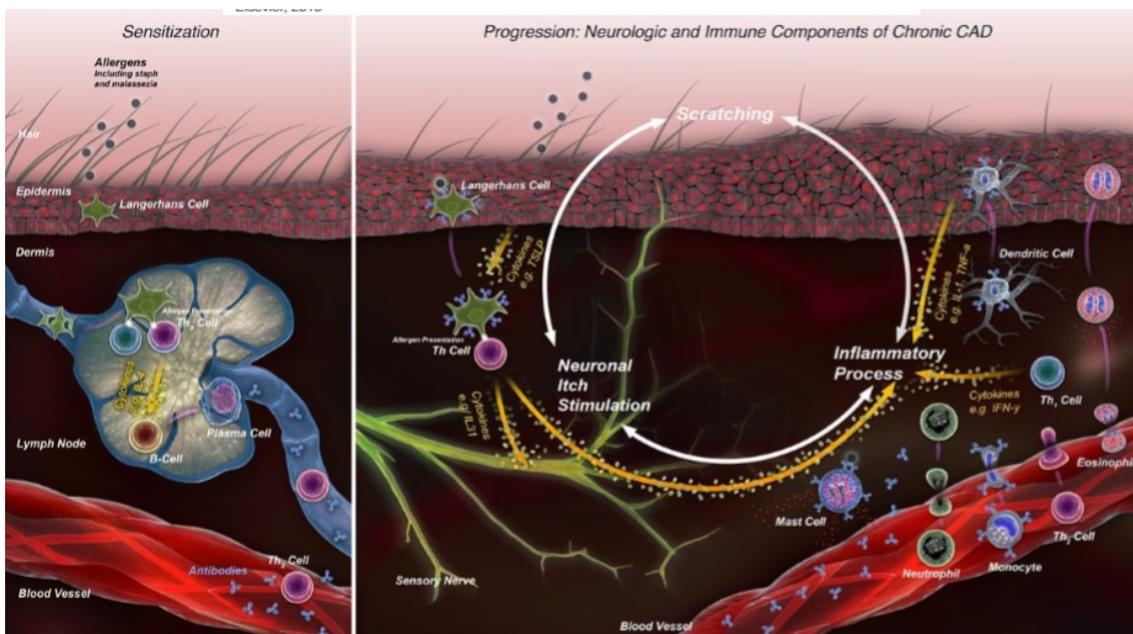
Outro estudo de TENGVALL et al 2013, realizou uma análise de associação genômica em uma população sueca de cães pastores alemães. Devido à forte correlação positiva entre DA e baixa IgA, os níveis de IgA foram incluídos na análise. Uma associação significativa foi identificada no cromossomo 27. A região associada continha oito genes, dos quais 11 blocos menores de haplótipos foram identificados por meio de resequenciamento direcionado e genotipagem adicional. Dois desses bloqueios mostraram a associação mais forte com a DAC, ambos localizados na plakophilin 2 (*PKP2*) região do gene. Os autores levantaram a hipótese de que a plakophilin 2, uma proteína estrutural envolvida nas formações dos desmossomas e corneodesmossomas, provavelmente desempenha um papel importante na formação da barreira cutânea e, portanto, representa um gene candidato relevante para a DAC. (BIZIKOVA et al 2015)

A epiderme desorganizada se torna mais disponível para entrada de fatores ambientais como ácaros e polens que apesar de naturais podem se tornar potenciais alérgenos. Estes fatores ambientais são amplamente discutidos nos trabalhos relacionados à dermatite atópica na medicina humana. Trabalhos anteriores como STRACHAM, 1989 já propunham que crianças expostas á ambientes rurais principalmente na presença de animais de criação tinham menor predisposição à desenvolver alergias em relação a crianças de áreas urbanas. MAEDA et al 2009, demonstraram que ácaros da poeira domésticas foram capazes de aumentar a expressão de proteases que induzem a ativação do sistema imune inato, gerando sensibilização e ativação de resposta TH 1. Apesar da contradição de autores que encontram os fatores ambientais como predisponentes à alergia e outros que encontram a grande exposição aos mesmos como fator protetional para o desenvolvimento de alergias é inegável a importância dos mesmos na patogenia da DAC. Em sua

Revisão detalhada BIZIKOVA, 2015 conclui a associação entre os fatores genéticos e ambientais é que levam ao desenrolar da DAC.

Os alérgenos apontados como principais desencadeadores da dermatite atópica canina (DAC) são os ácaros de poeira como os *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssimus*. Acáros presentes em matéria orgânica, ácaros presentes em rações comerciais conhecidos como "ácaros do armazenamento" também desenvolvem importante papel no desenvolvimento da doença. Os polens de árvores, arbustos e flores e também determinados bolores presentes em ambientes úmidos constituem junto aos ácaros, os principais alérgenos de importância à medicina veterinária (SALZO, 2016; OLIVRY et al 2015).

Figura 1. Resumo da patogenia da Dermatite Atópica canina



Disponível em: www.witchcycle.com

A figura acima (figura 1), resume as fases de sensibilização da epiderme dos cães atópicos aos alérgenos ambientais como poléns e fragmentos de ácaros de poeira doméstica, que uma vez fagocitados pelas células de Langerhans, são levados aos linfonodos regionais para estimulação dos Linfócitos e subsequente produção de anticorpos que passam a estimular a liberação das interleucinas e entre elas a IL31, que ao se ligar aos receptores JAK presentes em neurônios, configuram a fase neurológica do prurido.

As alterações da barreira epidérmica favorecem a entrada destes alérgenos que são prontamente contidos por células de Langerhans, que ao fagocitarem tais alérgenos expõem antígenos aos linfócitos T helper 2 (Th2). Estes, por sua vez, iniciam liberação de diversas interleucinas que além de promoverem inflamação ainda vão induzir uma superprodução de IgE específica. Essa fase é conhecida como sensibilização (figura 1). O paciente já sensibilizado quando entra em contato com os respectivos alérgenos, inicia um grande processo inflamatório mediado, principalmente, pelas interleucinas.(SANTORO et al 2015)

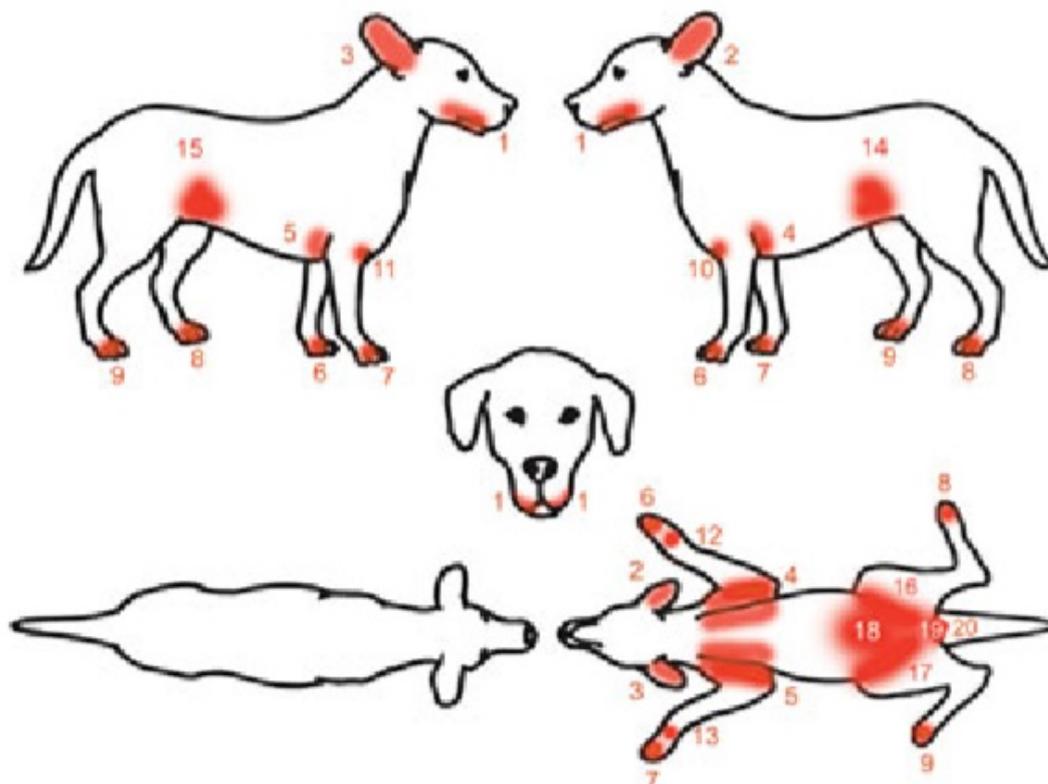
A interleucina 31, vem sendo apontada como grande responsável pelo desencadeamento do prurido. Receptores presentes no sistema nervoso denominados de JAK (*Janus kinase*), são estimulados pela Interleucina 31 e iniciam o prurido do paciente atópico. O cão nesta fase inicia o processo de autotraumatismo em função do desconforto do prurido. O trauma provocado pelo próprio animal causa lesões na pele aumentando a inflamação, caracterizando um ciclo que perpetua o prurido. (SALZO, 2016)

Todo esse processo complexo pode ser agravado por microrganismos presentes na pele dos cães como bactérias do gênero *Staphylococcus* e leveduras do gênero *Malassezia* que se aproveitam das alterações cutâneas produzidas pela doença para aderirem à pele, promovendo infecção e liberação de proteases que desencadeiam liberação de interleucinas e fatores pró inflamatórios. As alterações na barreira cutânea bem como alterações na produção de secreção sebácea somadas ao aumento de calor, sinal cardeal do processo inflamatório podem induzir ao super crescimento da população de microrganismos. MOG, (malassezial over growth) (figura 3) e BOG (bacterial over growth) (figura 7), podem ocorrer em casos mais cronificados da DAC. Nos casos agudos o prurido, as escoriações aumentam por sua vez, em função de todo o processo inflamatório invocado pela presença desses microrganismos (MARSELLA et al 2001; SALZO, 2016; COSGROVE et al 2012).

1.3 Manifestações Clínicas

Os cães atópicos podem apresentar índices altíssimos de prurido causando um grande incômodo ao animal e seu proprietário que se toma de grande angústia e desalento diante do quadro indolente de seu animal. O prurido, principal manifestação da DAC, pode ser epicrítico, ou seja localizado, mais comum na atopia ou mesmo protopático ou generalizado. A intensidade do prurido pode até ser discreta "mitis" mas na maior parte dos casos é de alta intensidade "*ferox*" ou "biopsiante". O prurido é responsável pelo quadro lesional composto por perdas teciduais como escoriações, hipotricose, alopecia, descamação, erosões, crostas melicéricas e hemorrágicas e, por vezes, úlceras cutâneas. Alterações de cor como eritema, púrpura em detrimento da inflamação e hiperpigmentação ou "melanodermia" nos casos de evolução crônica. Alterações de espessura como hiperqueratose ou lignificação também podem estar presentes. Coleções líquidas como pustulas e formações sólidas como pápulas, placas, nódulos geralmente estão presentes em animais que apresentam piodermites secundárias. (Larsson, 2016; Salzo, 2016; Hensel et al 2003).

Figura 2. Distribuição das lesões cutâneas do cão atópico.



Fonte: Adaptado de OLIVRY et al 2014

As lesões normalmente se distribuem em sóltas regiões anatômicas, como pode se observar nos detalhamentos da figura 2, por exemplo, na face em região peribucal (queilite) (1), periorcular, face interna condutos auditivos (2,3). No tronco, flancos (14,15), axilas (4,5) e abdome (18). Nos membros torácicos em região cubital, face dorsal de região metacarpiana, interdigital (6,7). Membros pélvicos, região metatársica e digital (8,9) na face medial de região inguinal (16,17). Até lesões em região perianal e cauda (19) podem ser observadas nos casos mais graves (OLIVRY et al 2014; HENSEL et al 2003).

Figura 3. Cão da raça Bulldog Inglês, portador de Dermatite atópica apresentando lesões disseminadas nas típicas regiões periorcárias, face interna de pavilhão auricular, axilas, flancos, região inguinal, patas, abdome, perianal e cauda. Lesões alopecícas, hiperqueratóticas, hiperpigmentadas e bordadas por eritema.



Fonte: Acervo pessoal, HOVET Anhembi Morumbi,2016.

Figura 4. Cão atópico da raça Yorkshire com queilite.



Fonte: Acervo pessoal, HOVET Anhembi Morumbi 2018.

Figura 5. Cão atópico sem raça definida, apresentando lesões, hiperqueratóticas, hiperpigmentadas, alopécias, bordeadas por eritema em região ventral se estendendo pararegião inguinal.



Fonte: Acervo pessoal, HOVET Anhembi Morumbi, 2015.

Figura 6. Cão atópico da raça Poodle, apresentando hiperpigmentação, hiperqueratose e eritema em região ventral, inguinais e patas.



Fonte: Acervo pessoal, HOVET Anhembi Morumbi, 2016.

Figura 7. Cão atópico da raça Dachshund, com lesões perioculares, em face interna de pavilhão auricular, cervical ventral e axilar. As lesões se apresentam, falacróticas, melanodérmicas, hiperqueratóticas e com marcada eritrodermia característica de malasseziose secundária à dermatite atópica.



Fonte:Acervo pessoal, HOVET Anhembi Morumbi , 2015.

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da Dermatite Atópica canina se baseia na resenha, histórico, anamnese, exame físico e diagnóstico diferencial. Os dados epidemiológicos são muito uteis no diagnóstico. Como dito anteriormente cães com predisposição genética normalmente iniciam o quadro pruriginoso e/ou lesional entre 1 e 3 anos de idade. Na anamnese os tutores referem quadro pruriginoso precedendo quadro lesional. Classicamente, o animal apresenta blefarite, otite e pododermatite, as lesões elementares com alopecia, eritema, hiperqueratose, achados esses referidos por FAVROT et al 2011, como sendo fatores preditivos para o diagnóstico da dermatite alérgica.

O diagnóstico diferencial constitui o maior desafio e a maior importância para o estabelecimento do diagnóstico definitivo. As dermatites parasitárias como escabiose, queileitiose, otoacaríase podem desencadear reações de hipersensibilidade com marcante prurido. As infecções cutâneas como

piodermites estafilocócicas e malasseziose tegumentar também podem incorrer em quadros "*similes*" de dermatite alérgica e devem ser descartadas.

A dermatite alérgica à picada de ectoparasitas (DAPE), enfermidade de alta casuística traduzida por reações de sensibilização às proteases inoculadas pelos parasitas no momento em que se alimentam do sangue de seus hospedeiros caninos geram resposta extremamente pruriginosas à semelhança da DAC. As trofoalergias também perfazem um importante diferencial uma vez que, a sensibilização imunológica com proteínas alimentares de alto peso molecular pode induzir quadros lesionais e pruriginosos idênticos aos portadores de atopia. (OLIVRY et al 2015; HENSEL et al 2003).

A patogenia da DAC, se assemelha em muito às alergias crônicas em humanos, onde a medicina se utiliza de ferramentas como os testes alérgicos intradérmicos ou mesmo testes sorológicos em busca de IgEs específicas contra determinados alérgenos pré-determinados. Por essa razão, os testes alérgicos estão também sendo empregados na medicina veterinária e representam uma grande expectativa para o auxílio diagnóstico de forma precisa e rápida. No entanto, os trabalhos publicados até o momento, indicam uma grande instabilidade e inconsistência em determinados resultados, de maneira que a ferramenta ainda não se presta ao diagnóstico preciso, mas sim como uma estratégia terapêutica na escolha de alérgenos a serem incluídos em vacinas objetivando dessensibilizar os indivíduos atópicos (HENSEL, 2015; OLIVRY et al 2015).

Muitos autores tentaram encontrar fórmulas diagnósticas para padronizar e agilizar o diagnóstico criando critérios a serem observados para estabelecer a dermatite atópica. O primeiro exemplo foram os critérios estabelecidos por Willence, 1986, que dividiu os critérios diagnósticos em "maiores" e "menores" . Os "maiores" consideravam presença de prurido, crônico ou recorrente, acometimento facial e digital e presença de hiperqueratose e hiperpigmentação em regiões flexurais de membros e raças com predisposição genética. Os critérios "menores" consideravam início dos sintomas antes dos 3 anos de idade, eritema facial, queilite, presença de conjuntivite bacteriana, piodermite superficial, testes alérgicos positivos à

alérgenos ambientais e níveis elevados de IgG e IgE específicos. (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001)

Os critérios de Willence, foram então atualizados por PRELAUD et al 1998. Segundo os autores franceses as manifestações mais importantes seriam: prurido responsivo ao corticoide, surgimento entre 6 meses e 3 anos de idade, eritema em face interna de pavilhão auricular, pododermatite bilateral de membros torácicos e queilite. A presença de três dos 5 critérios seria de alta sensibilidade para o diagnóstico de DAC. (HILLIER; DEBOER, 2001)

Favrot em 2010, estabeleceu novos critérios como: início dos sintomas antes dos 3 anos de idade; permanencia intradomiciliar na maior parte do tempo; prurido responsivo à corticóideterapia; quadro inicial de prurido alésional (*sine materia*); acometimento de porção distal de membros torácicos; acometimento de face interna de pavilhões auriculares exceto de suas bordas. (FAVROT et al 2010)

Os critérios, no entanto, são referidos nas revisões sistemáticas publicadas, como bons preditivos do diagnóstico, mas ainda não suficientes para tal. O diagnóstico definitivo para dermatite atópica canina, ainda é metódico e demorado. Baseia-se, na resenha, histórico, anamnese, exame físico e diagnóstico diferencial por exclusão de dermatites parasitárias pruriginosas, infecção malassézica ou estafilocócica, dermatite alérgica a picada de ectoparasitas e dermatite trofoalérgica. Quando descartadas através da eliminação de parasitas com tratamentos parasiticidas adequados, exclui-se tal possibilidade. Sempre que necessário, deve-se instituir a terapia com antibióticos e antifúngicos nos quadros de piodermite e malasseziose, respectivamente, observando a resolução do prurido. Caso isso não ocorra, continua-se o processo de investigação desta vez com uso de ectoparasiticidas. Eliminadas as pulgas e carrapatos, e não havendo redução do prurido, é instituída a dieta hipoalergênica através de rações comerciais com proteína hidrolisada, visando a redução de seu peso molecular, com objetivo de não haver estímulo imunológico e, conseqüentemente, resolução do prurido. Frustradas todas essas etapas, dá se então o diagnóstico de dermatite atópica.(SALZO, 2016; SARIDOMICHELAKIS et al 2014).

A revisão publicada por HENSEL et al em 2015, propõe o diagnóstico da atopia em 4 passos básicos:

Passo 1, exclusão da presença de pulgas;

- Passo 2, exclusão das demais dermatites parasitárias, escabiose, otoacariase, demodicose, queileitiose e pediculose;
- Passo 3, exclusão da possibilidade de infecções cutâneas por leveduras do gênero *Malassezia sp* e / ou bactérias do gênero *Staphilococos sp*;
- Passo 4, exclusão da possibilidade de dermatite alérgica por reação cutânea adversa aos alimentos.

Segundo HENSEL, os testes alérgicos bem como os critérios tem um papel importante no diagnóstico da DAC, porém são coadjuvantes aos 4 passos primordiais ao diagnóstico.

1.5 Tratamento

A terapia indicada nesses pacientes é variada sendo necessário uso de produtos tópicos, em formulações de xampus, cremes e loções indicados para o controle das infecções bacterianas ou fúngicas, e diminuição da hiperqueratose e possível disqueratinização secundária à atopia. (OLIVRY et al 2015) Alguns casos exigem a prescrição de antibióticos e antifúngicos sistêmicos para a redução dos processos secundários. Os tratamentos de infecções secundárias causam uma melhora no desconforto do atópico, entretanto o prurido continua. Por sua vez, o prurido perpetuado pelo contato com os alérgenos e pela inflamação decorrente, deve ser tratado de alguma maneira para que se dê qualidade de vida ao paciente. Os fármacos antialérgicos disponíveis para o tratamento do prurido incluem os antihistaminicos, corticosteroides, ciclosporina e mais recentemente o Oclacitinib (SARIDOMICHELAKIS et al 2014).

Os anti-histamínicos, normalmente, não são capazes de grandes efeitos antipruriginosos nos cães, acredita-se que a histamina desenvolva um papel menos importante na alergia canina em relação à interleucina 31. (OLIVRY et

al 2015) A ciclosporina apresenta em diversos trabalhos publicados uma boa efetividade, entretanto tem início de sua ação lenta. Os cães tratados com ciclosporina demoram em torno de 30 dias para alcançar o resultado desejado. (SARIDOMICHELAKIS al 2014). Um indivíduo em crise alérgica não suportaria 30 dias para aliviar suas manifestações clínicas. Os corticoides tem sido os fármacos mais empregados no controle da doença, visto seu baixo custo e grande eficiência em reduzir o prurido. Os cães respondem rapidamente ao fármaco que age inibindo a liberação das enzimas pró-inflamatórias diminuindo a inflamação e reduzindo as reações imunológicas e a liberação das IgE específicas. Os efeitos benéficos são imediatos e efetivos, entretanto existem importantes efeitos colaterais (YAZBEK et al 2012).

O corticoide é, seguramente, conhecido por ter o efeito mais potente no controle do prurido e até no quadro lesional de cães atópicos. Possui grande potencial antiinflamatório reduzindo drasticamente a liberação de citocinas importantes na cascata da inflamação de maneira que são necessárias para manutenção do processo inflamatório e por consequência no prurido e seu quadro lesional. Os glicocorticóides como a Prednisona e Prednisolona agem se ligando a receptores específicos em tecidos alvo, de onde são transportados para o núcleo de linfócitos se ligando a sequencias de DNA e alterando a transcrição de genes que expressam mediadores inflamatórios como as interleucinas. (GADEYNE et al 2014). O lado negativo da corticoideterapia é a possibilidade de indução de diversas alterações metabólicas e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O hipercortisolismo pode causar resistência insulínica, e cronicamente, levar à intolerância à glicose e até mesmo à Diabetes mellitus. Elevações nas concentrações séricas de fosfatase alcalina, alanino aminotransferase, triglicerídeos e colesterol são frequentemente observadas com terapias prolongadas ou doses elevadas. Também pode ocorrer alterações hematológicas, como eritrocitose, trombocitose e leucograma de estresse. Todas essas alterações condenam o uso da corticoideterapia a longo prazo, o que dificulta a condução dos pacientes visto a cronicidade da doença (OLIVRY et al 2015).

A ciclosporina é também bastante empregada para a terapia da DAC, sua ação inibitória sobre a calcineurina, nos linfócitos, também alcança um

efeito antiinflamatório importante inibindo a liberação de citocinas e reduzindo a atividade dos linfócitos. Como grande vantagem sobre os corticóides, destaca-se seu efeito muito positivo na redução do prurido e quadro lesional em alguns animais e com menores efeitos colaterais. O ponto negativo, no entanto, se dá em face da morosidade no início de seus efeitos terapêuticos, cerca de 28 dias após iniciada terapia. O custo elevado da medicação assim como o baixo resultado em alguns pacientes pode ser apontado como pontos negativos. A ciclosporina pode também não ser tolerados por alguns cães que desenvolvem gastroenterites importantes além de efeitos colaterais como a hiperplasia gengival que muitas vezes exige a descontinuidade do tratamento. (PANTERI et al 2015).

O oclacitinib vem sendo estudado nos últimos anos como uma ferramenta importante no controle do prurido de cães atópicos. Estudos indicam que a histamina, representa um papel de menos importância na patogênese da dermatite alérgica canina. Após a sensibilização, ocorre a produção de IgE, estímulo da liberação de interleucinas como por exemplo da interleucina 31, que por sua vez se liga aos receptores Janus Kinase (JAK) presentes em neuronios desencadeando a via neurológica do prurido. O oclacitinib, por sua vez, age concorrendo pelo receptor JAK, evitando a ligação da interleucina 31, e conseqüentemente, inibindo o prurido. E até o momento, não há relatos de indução de grandes efeitos adversos ao paciente, graças à especificidade da ação do fármaco. (COSGROVE et al 2013) Estudos recentes indicam redução do prurido com grande efetividade e rapidez com ação iniciada após algumas horas da administração do mesmo. (GADEYNE et al 2014; GONZALES et al 2015). O fármaco apresenta baixo índice de efeitos colaterais a longo prazo e uma parcela mínima dos indivíduos podem obter efeitos benéficos abaixo do esperado (COSGROVE et al 2012).

2. JUSTIFICATIVA

O controle do prurido dos cães alérgicos ainda representa um grande desafio aos clínicos veterinários mundialmente. O equilíbrio entre a ação antipruriginosa dos fármacos disponíveis e os efeitos colaterais que estes

ocasionam, são a chave do sucesso terapêutico visto a necessidade de terapias "ad eternum" nos cães atópicos.

Os clínicos veterinários de pequenos animais do Brasil e exterior vem enfrentando aumentos notórios na casuística de cães atópicos. Tal incremento exige cada vez mais terapias de controle ao prurido e seus desdobramentos.

Os corticosteróides ainda oferecem os melhores resultados para o controle da atopia, pois apresentam efetividade e rapidez na redução dos sintomas. No entanto, seu uso pode acarretar efeitos colaterais que limitam sua utilização a médio e longo prazo. As alterações metabólicas que estes medicamentos podem induzir quando usados cronicamente podem ser graves ao paciente, como o risco de Diabetes e dislipidemias, que exigem a descontinuidade do tratamento e a necessidade de tratamentos adicionais para a correção desses efeitos colaterais.

O veterinário deve procurar métodos de administração em "pulso" para reduzir os efeitos colaterais, os quais mesmo assim acabam surgindo mais cedo ou mais tarde. O monitoramento através de exames bioquímicos pode revelar índices elevados de alanino aminotransferase, fosfatase alcalina, glicemia, triglicérides e colesterol. Em síntese, deve existir um equilíbrio tênue entre o controle do prurido e os efeitos colaterais que o tratamento com corticoide traz.

O oclacitinib (Apoquel[®]) é um fármaco lançado em 2016 no Brasil pela Zoetis Saúde Animal com elevada potência antipruriginosa e ausência de efeitos colaterais metabólicos, segundo o fabricante, podendo ser usado de forma contínua, salvo algumas contraindicações.

Por este motivo, ele vem sendo apontado como 1ª opção terapêutica na redução do prurido em cães com dermatite atópica, substituindo cada vez mais o uso da prednisolona. Alterações hormonais e desequilíbrios metabólicos não têm sido observados com o fármaco, o tornando mais atrativo e seguro para o controle do prurido a longo prazo. Entretanto, na prática clínica, é frequente o uso intermitente desses fármacos e até outros como a ciclosporina, de forma alternada, seja pela sua eficácia, pelos efeitos adversos causados ou também pelo custo do oclacitinib, muitas vezes proibitivo para muitos tutores.

3. OBJETIVOS

Como inexistem trabalhos que comparem o uso sequencial desses dois fármacos no controle da dermatite atópica no que diz respeito ao prurido, lesões cutâneas, efeitos colaterais e satisfação dos tutores com o tratamento, o presente estudo teve como objetivos:

- Avaliar a frequência de efeitos colaterais e metabólicos, representados tanto pelas alterações clínicas como laboratoriais, em cães atópicos submetidos à terapia com glicocorticoides, e após 30 dias, submetidos à terapia com oclacitinib.
- Avaliar e comparar o estadiamento do prurido e das lesões cutâneas antes e após a terapia com prednisolona e oclacitinib;
- Avaliar o impacto na qualidade de vida dos cães atópicos bem como de seus tutores com o uso de ambas as terapias.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Estudo experimental

Foi adotado o modelo de estudo prospectivo onde todos os animais foram submetidos a dois tratamentos diferentes de forma sequencial, seguindo sempre a mesma ordem.

4.2 População estudada

Cães com idade igual ou superior a 1 ano, de qualquer raça, com diagnóstico de dermatite atópica. O diagnóstico da atopia foi embasado nas manifestações clínicas, exame físico e exclusão da Dermatite alérgica por picada de pulga (DAPP) e Hipersensibilidade alimentar (HA), através do método de exclusão.

Os critérios de exclusão adotados foram os seguintes:

- Animais com alterações metabólicas prévias, como hiperglicemia ou hiperlipidemia;
- Animais sob uso de medicamentos ou dietas coadjuvantes para o tratamento de obesidade, hiperlipidemia ou Diabetes;

- Animais com doenças sistêmicas que contraindiquem o uso dos corticosteroides, como doença renal, hepática, Diabetes, Hiperadrenocorticism;
- Animais que apresentem piora do quadro clínico ou pruriginoso ou algum tipo de efeito colateral inesperado que represente risco ao animal após início da terapia com a prednisolona ou com o oclacitinib foram excluídos do estudo.

4.3 Tamanho da Amostra

Foram incluídos 15 cães atendidos no período de janeiro de 2018 a outubro de 2018 que foram alocados em um único grupo, submetido a dois tratamentos distintos: 30 dias com prednisolona e, posteriormente, mais 30 dias com oclacitinib, totalizando 60 dias de estudo experimental. Dos animais inclusos apenas 10 concluíram o estudo. Três animais foram excluídos por desenvolverem grave infecção bacteriana cutânea necessitando de terapia antibiótica. Dois animais não compareceram nos últimos retornos para realização dos exames.

4.4 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Veterinário da Universidade Anhembi Morumbi.

4.5 Metodologia

Os cães com suspeita de dermatite alérgica foram triados inicialmente para DAPP e HA, segundo método de exclusão preconizado por Hensel et al 2015. Os animais com manifestações clínicas típicas como prurido sem apresentar lesões primárias de evolução crônica como principal histórico devem ser submetidos ao uso contínuo de parasiticidas durante 30 dias e dieta hipoalergênica com ração de proteína hidrolisada durante 60 dias. Eliminadas as possibilidades de alergia à picada de ectoparasitas e dermatite alérgica alimentar ou trofoalergia o diagnóstico se firma em dermatite Atópica canina..Os animais que porventura apresentavam infecções secundárias como

piodermite ou Malasseziose, ou otite, receberam tratamentos específicos tópicos e/ou sistêmicos que não continham corticosteroides em sua formulação previamente ao início do estudo. Após essa terapia inicial, os animais com forte suspeita de dermatite atópica que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, foram então alocados em um único grupo, onde todos os animais passaram por dois tratamentos diferentes de forma sequencial sem período de “wash out”, sendo o primeiro tratamento com a prednisolona (TPred) durante 30 dias e o segundo tratamento com o oclacitinib (TOcl) por 30 dias também. Os protocolos terapêuticos de cada grupo estão descritos a seguir:

Tratamento 1 (TPred): Prednisolona na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante 10 dias; depois 0,5 mg/kg a cada 48 horas durante 10 dias; e depois 0,5 mg/kg a cada 72h durante 10 dias, completando 30 dias de tratamento. O corticoide foi gradativamente descontinuado, para evitar sintomas de privação esteroideal.

Tratamento 2 (TOcl): Oclacitinib (Apoquel®) na dose de 0,4 a 0,6 mg/kg a cada 12 horas durante 15 dias; e depois 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante 15 dias, completando os 30 dias de tratamento com esse fármaco.

Todos os animais foram avaliados em três momentos diferentes, isto é, antes do início da terapia com GCs (T0), 30 dias após a instituição da terapia com GCs e imediatamente antes de iniciar a terapia com oclacitinib (T1) e 30 dias após terapia com oclacitinib (T2). Essa avaliação completa compreendeu:

- presença de efeitos colaterais, tanto do ponto de vista clínico quanto laboratorial;
- melhora do prurido e das lesões cutâneas;
- melhora da qualidade de vida.

Dessa forma, em todos os tempos (T0, T1 e T2), os animais foram submetidos à anamnese, exame físico e coleta de sangue para a determinação de triglicérides, colesterol, ALT, FA e glicemia; o prurido foi avaliado segundo escala de zero a dez, onde zero representa ausência de prurido e dez o prurido extremo as lesões dermatológicas foram avaliadas de forma qualitativa e

quantitativa através do método CADESI 4 (Quadro 1) e a qualidade de vida foi avaliada por meio de questionário aplicado aos tutores (Quadro 2).

Durante o período do estudo os animais puderam receber outros tipos de tratamento dermatológico, tópicos ou sistêmicos, porém sem nenhuma fonte de glicocorticoide. A dieta utilizada no período do estudo foi uma de manutenção de cão adulto balanceada, seja comercial ou caseira, com nível de gordura moderada.

Quadro 1 - CADESI, sistema de avaliação do prurido e padrão lesional cutâneo por pontuação. Adaptado a partir de Olivry, 2014.

CADESI 4						
Região anatômica			Eritema	Liquenificação	Escoriações e/ou Alopecia	Total
Perilabial		1				
Orelha	Direita	2				
	Esquerda	3				
Axila	Direita	4				
	Esquerda	5				
Membro torácico (dorsal e palmar)	Direito	6				
	Esquerdo	7				
Membro pélvico (dorsal e palmar)	Direito	8				
Cubital (URU)	Direita	10				
	Esquerda	11				
Metacarpiana palmar	Direita	12				
	Esquerda	13				
Flanco	Direita	14				
	Esquerda	15				
Inguinal	Direita	16				
	Esquerda	17				

Abdome	18				
Perineal	19				
Cauda Ventral	20				
Classifique cada local e cada tipo de lesão: nenhum: 0; leve: 1; moderado: 2; severo: 3.		PONTUAÇÃO TOTAL (20 X 3 X 3=180)			

Quadro 2 - Questionário sobre a qualidade de vida aplicado aos tutores de cães com dermatite atópica submetidos ao tratamento com prednisolona e oclacitinib.

Questionário de qualidade de vida nas dermatites caninas				
1. Pensando nas últimas 24 h... No geral, meu cão está saudável.				
Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
2. Pensando nas últimas 24 h... Meu cão está feliz e contente.				
Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
3. Pensando nas últimas 24 h... Meu cão está ativo.				
Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
4. Pensando nas últimas 24 h... Meu cão dorme bem.				
Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
5. Pensando nas últimas 24 h... A condição da pele de meu cão afeta negativamente a vida normal da minha família.				
Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
6. Pensando nas últimas 24 h... É complicado deixar que outras pessoas tomem conta de meu cão devido à sua condição de pele.				
Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
7. Pensando nas últimas 24 h... Quando meu cão se coça, se lambe ou se mordisca, eu acordo de madrugada.				
Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
8. Pensando nas últimas 24 h... A condição da pele do meu cão me faz ficar triste.				
Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente

4.6. Métodos de análise bioquímica

As metodologias empregadas para as determinações laboratoriais estão descritas abaixo:

Bioquímica sérica

Os equipamentos, kits e métodos utilizados para a realização dos exames bioquímicos estão descritos a seguir:

- Equipamento Bio Plus 200 (dosagem bioquímica)
- Centrífuga de Macrotubos Centribio (separação do soro sanguíneo)
- Banho-maria Fanem: aferido em 37° e 56°C (para os testes bioquímicos de glicose, triglicérides e colesterol)
- Reagentes: Kit Labtest
- Amostra: Soro sanguíneo
- ALT (TGP) = método cinético UV-IFCC
- Fosfatase alcalina = método cinético Bowers e Mc Comb modificado
- Triglicérides = método colorimétrico
- Colesterol = método colorimétrico
- Glicose = método GOD-Trinder

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados através do programa computacional Statistical Analysis System (SAS Institute Inc., 1985), sendo anteriormente verificada a normalidade dos resíduos pelo Teste de SHAPIRO-WILK (PROC UNIVARIATE). Os dados foram submetidos à análise de variância utilizando o procedimento PROC GLM do programa computacional Statistical Analysis System (SAS Institute Inc., 2001), onde foram avaliados os efeitos colaterais do tratamento com prednisolona e após sua substituição pelo oclacitinib sobre colesterol, triglicérides, FA, ALT e glicose. Foi avaliado a frequência de cada uma das respostas do questionário de qualidade de vida em cada um dos tratamentos utilizando o PROC FREQ do SAS. Foi adotado um nível de significância de 5% para todos os testes realizados e, na análise de variância,

quando se observar efeito significativo, será realizada comparação das médias pelo teste de TUKEY.

6. RESULTADOS

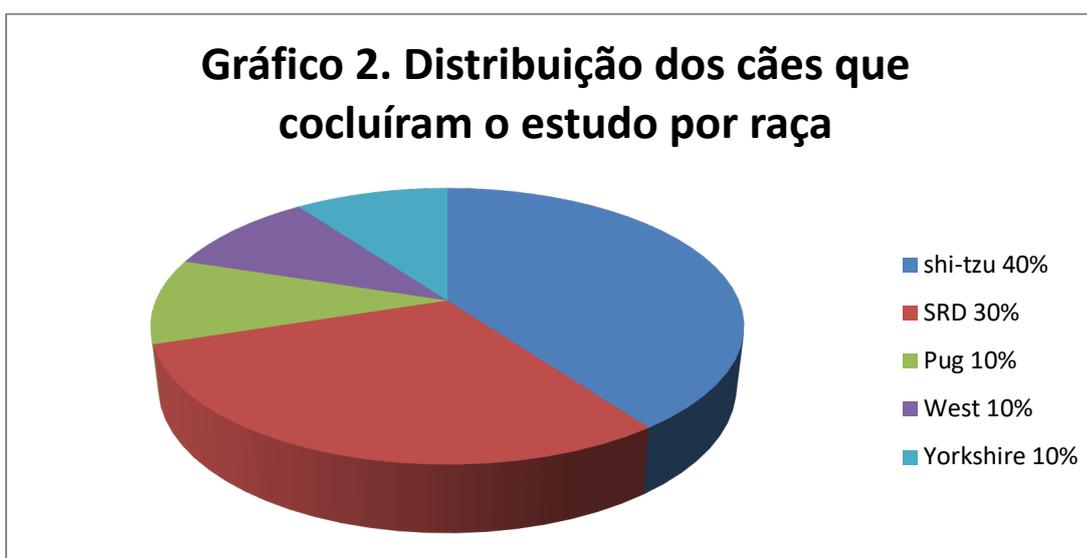
Dos 15 cães inclusos no projeto, 3 foram excluídos por terem desenvolvido infecção bacteriana cutânea muito grave (piodermite) após término de T1 (fase de tratamento com prednisolona), provavelmente devido aos seus efeitos imunossupressores. Dentre os 12 cães que restaram, dez concluíram as três fases do estudo clínico.

Tabela 1. Distribuição epidemiológica da população estudada totalizando 10 cães que concluíram o estudo.

Animal	Raça	Sexo	idade	Peso
1	Srd	macho	7a	7kg
2	Shi-tzu	macho	5a	6kg
3	Shi-tzu	femea	3a	7kg
4	Srd	femea	2a	9kg
5	pug	macho	3a	9kg
6	Shi-tzu	macho	6a	6kg
7	Srd	macho	2a	10kg
8	Shi-tzu	macho	2a	6kg
9	Lhasa apso	femea	5a	6kg
10	Yorkshire	femea	2a	4, 5kg
Média	-	-	3,7 anos	7,05kg

fonte: Pedro Longo, 2018

Gráfico 1. Distribuição dos cães que concluíram o estudo por sexo:



fonte: Pedro Longo, 2018

Os resultados referentes aos efeitos colaterais e alterações laboratoriais nos três tempos (T0, T1 e T2) estão descritos no Quadro 3 e Tabela 2. Já os achados referentes à escala do prurido e evolução das lesões dermatológicas segundo o método CADESI e as respostas obtidas com o questionário de qualidade de vida do animal e tutor estão demonstrados na Tabela 4

Tabela 2 - Resultados das determinações séricas de colesterol, triglicérides, fosfatase alcalina, alanino aminotransferase, glicemia, das respostas do questionário aplicado, escala de prurido (0-10) e pontuação CADESI

Animal	T	COL	TG	FA	ALT	GLI	q1	q2	q3	q4	q5	q6	q7	q8	Prurido	Cadesi
	0	231	129	69	64	89	3	3	4	2	4	5	5	5	8	18
	1	238	126	63	62	104	4	5	4	4	4	5	3	4	6	18
1	2	230	142	34	60	95	5	5	5	5	1	1	1	1	2	7
	0	169	63	88	49	98	2	2	3	2	5	1	5	5	9	61
	1	243	93	124	40	118	3	4	4	4	4	5	5	4	7	45
2	2	347	89	122	61	108	4	5	4	5	2	4	4	4	3	26
	0	171	133	223	20	100	3	4	4	2	4	5	4	5	10	64
	1	178	331	472	31	123	4	4	4	3	3	4	4	4	7	47
3	2	160	400	440	56	112	4	5	5	5	3	3	3	3	3	18
	0	171	31	49	20	98	2	2	4	2	4	4	4	4	7	59
	1	108	34	33	33	99	4	4	4	4	4	3	4	4	7	32
4	2	135	34	27	34	97	5	5	5	5	1	1	1	1	3	13
	0	211	52	45	41	101	4	5	5	5	2	2	2	4	8	27
	1	195	46	21	38	109	5	5	5	5	2	2	1	2	4	7
5	2	234	49	34	46	102	5	5	5	5	2	2	1	2	2	5
	0	157	105	66	267	98	3	4	4	4	4	2	2	4	6	37
	1	170	36	50	496	111	4	5	5	5	4	2	2	3	5	32
6	2	144	55	58	125	108	4	5	5	5	4	2	2	2	2	9
	0	180	57	52	45	96	2	3	4	2	4	3	5	5	9	58
	1	159	54	68	47	99	2	4	4	3	4	2	4	4	6	50
7	2	155	82	74	64	97	4	5	5	5	3	2	3	3	3	16
	0	177	47	79	31	99	5	5	5	2	3	1	5	4	8	28
	1	178	47	80	36	102	4	4	4	2	3	1	4	4	5	22
8	2	206	73	73	36	101	5	5	5	3	3	1	5	2	3	10
	0	179	57	52	45	96	2	3	4	2	4	3	5	5	9	58
9	1	160	54	68	47	99	2	4	4	3	4	2	4	4	6	50
	2	154	82	74	64	97	4	5	5	5	3	2	3	3	3	16
	0	173	47	79	31	99	5	5	5	2	3	1	5	4	8	28
10	1	175	47	80	36	102	4	4	4	2	3	1	4	4	5	22
	2	200	73	73	36	101	5	5	5	3	3	1	5	2	3	10

Fonte: Pedro Longo, 2018

Legenda: T (tempo tratamento); COL (colesterol), TG (triglicerides), FA (fosfatase alcalina), ALT (alanino aminotransferase), GLI (glicose), q1,q2,q3,q4,q5,q6,q7,q8 (questões de qualidade de vida respondidas pelos tutores).

Foi possível observar algumas variações nas concentrações séricas dos parâmetros bioquímicos ao longo do tratamento, como por exemplo os valores

de colesterol no animal 2; de triglicérides, fosfatase alcalina e glicemia no animal 3; de ALT no animal 6. Entretanto, quando as médias foram comparadas entre os diferentes tempos, isto é, entre T0 e T1 e entre T1 e T2 (Tabela 4), não foi observada uma diferença estatística significativa. Isto se deve ao pequeno número de animais e ao coeficiente de variação observado.

A avaliação dos proprietários sobre as manifestações clínicas dos animais, indica que mesmo em face das discretas alterações bioquímicas, muitos cães apresentaram efeitos colaterais após T1 (prednisolona), tais como: polifagia (n = 8/10; 80%), poliúria (n = 4/10, 40%) e polidipsia (n = 7/10; 70%). Após T2 (oclacitinib) as alterações desapareceram, persistindo apenas a polifagia em 1 animal (n = 1 /10; 10%).

Quadro 3. Distribuição das manifestações clínicas, antes e após serem submetidos às terapias com prednisolona e oclacitinib

Animal	tto	Polifagia	Polidipsia	Poliúria
1	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Presente	Presente
	2	Ausente	Ausente	Ausente
2	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Ausente	Ausente
	2	Ausente	Ausente	Ausente
3	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Ausente	Presente	Presente
	2	Ausente	Ausente	Ausente
4	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Ausente	Ausente
	2	Presente	Ausente	Ausente
5	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Presente	Presente
	2	Presente	Ausente	Ausente
6	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Presente	Ausente
	2	Ausente	Ausente	Ausente
7	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Ausente	Ausente

	2	Ausente	Ausente	Ausente
8	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Presente	Ausente
	2	Ausente	Ausente	Ausente
9	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Presente	Presente
	2	Presente	Ausente	Ausente
10	0	Ausente	Ausente	Ausente
	1	Presente	Presente	Ausente
	2	Ausente	Ausente	Ausente

Fonte: Pedro Longo, 2018

Por outro lado, os dados obtidos a partir do método CADESI mostraram uma importante redução das lesões dermatológicas entre T0 e T1 como pode se verificar na figura 9. A figura 10 exemplifica a melhora mais evidente ainda entre T1 e T2, com significância estatística (tabela 3). Da mesma forma, as notas atribuídas pelos tutores à escala virtual do prurido de 1,0 a 10,0 evidenciou uma marcante redução dos valores entre T0 e T1, acentuando-se em T2 em relação a T0 e T1 (Tabela 4).

Tabela 3 - Valores médios e análise estatística dos parâmetros bioquímicos obtidos nos três tempos de avaliação dos oito cães com dermatite atópica submetidos ao tratamento com prednisolona e, posteriormente, ao oclacitinib (São Paulo, 2018).

Exame	0	1	2	p
Colesterol	188,67 ^a	189,22 ^a	198,99 ^a	0,8826
TG	74,67 ^a	91,89 ^a	110,49 ^a	0,6914
FA	77,67 ^a	99,67 ^a	104,78 ^a	0,8713
ALT	64,33 ^a	91,44 ^a	57,78 ^a	0,7521
Glicose	96,88 ^a	106,67 ^{ab}	101,11 ^b	0,0264

Letras iguais na mesma linha indicam semelhança estatística $p > 0,05$

Tabela 4 – Análise estatística referente às respostas dadas pelos tutores ao questionário de qualidade de vida, avaliação do padrão lesional pelo método CADESI e escala virtual do prurido (zero a dez) distribuído nos três tempos de tratamento de oito cães com dermatite atópica submetidos ao tratamento com prednisolona e, posteriormente, ao oclacitinib (São Paulo, 2018).

Questões/tto	0	1	2	p
1	3 ^a	3,7 ^a	4,2 ^a	0,382
2	3,5 ^b	4,3 ^{ab}	5 ^a	0,0032
3	4,1 ^b	4,2 ^{ab}	4,8 ^a	0,0205
4	2,5 ^a	3,5 ^{ab}	4,5 ^a	0,0064
5	3,7 ^b	3,5 ^{ab}	2,5 ^a	0,0207
6	3 ^a	3 ^a	2,2 ^a	0,3667
7	4 ^a	3,5 ^a	2,5 ^b	0,05
8	4,4 ^a	3,7 ^a	2,5 ^b	<0,0001
CADESI	42,33 ^a	29,33 ^b	13,33 ^c	<0,0001
PRURIDO	8 ^a	5,8 ^b	3 ^c	0,0001

Letras iguais na mesma linha indicam semelhança estatística $p > 0,05$

Os resultados observados com o questionário mostraram concordância com os valores obtidos com o CADESI e a escala virtual do prurido, sendo notável a percepção do tutor da melhora do quadro clínico de seu animal. Quando questionados sobre o estado geral previamente à instituição de qualquer terapia, 60% dos tutores discordavam que seus cães estavam saudáveis; 60% referiram melhora após a terapia com prednisolona e 100% referiram melhora após a terapia com o oclacitinib. Fato este que também pode ser notado, observando a diferença no padrão lesional nas figuras 8, 9 e 10.

Quanto à percepção de felicidade e alegria do animal foi observado uma concordância de 100% dos tutores frente a ambos os tratamentos, o mesmo sendo observado quando questionados à atividade de seus animais.

Sabe-se que a maior parte dos animais de companhia atualmente são domiciliados e muitas vezes dormem junto de seus proprietários. Os cães

atópicos costumam atrapalhar o sono de seus tutores por conta do prurido indolente, angustiante para o animal e desalentador para o tutor. Quando questionados sobre o sono de seus animais, os tutores referiram que 90% dos cães não dormiam bem. Após início da terapia, 50 % referiram melhora da qualidade do sono com o uso de corticoide e 90% com o uso do oclacitinib.

Os tutores de 80% dos cães participantes atestaram que as condições de pele de seus animais afetavam negativamente suas vidas e após o tratamento com corticóide 10% referiram melhora e após o oclacitinib 50% referiram melhora desta percepção.

Quanto à percepção de que, por conta da condição da saúde de seus animais, os proprietários confiariam em deixá-los sob os cuidados de outras pessoas, 40% dos tutores diziam em T0 que isto não seria possível, 50% dos tutores após T1 disseram ser possível e 75% após oclacitinib também disseram ser possível.

Aproximadamente 60% dos cães atópicos atrapalham a qualidade do sono de seus proprietários, porém após o corticoide este índice caiu para 25% e após oclacitinib para 50%.

Os tutores em sua totalidade (100%) referiram também que ficam tristes e angustiados com a condição de seus animais. Após a corticoideterapia (T1), 25% referiram melhora dessa percepção e após o tratamento com o oclacitinib (T2) 50% referiram melhora. Todas essas respostas estão apresentadas detalhadamente na Tabela 5.

Figura 8 - Cão, srd, Macho, 2 anos incluso no estudo no T0, antes dos tratamentos.



Foto: Pedro Longo, 2018

Legenda : (a). e (b). lesões eritematosas, hiperpigmentadas, hiperqueratóticas com rarefação pilosa em região axilar. (c) e (d). lesão eritematosa, hiperpigmentada, hiperqueratótica e alopécica em região periocular.

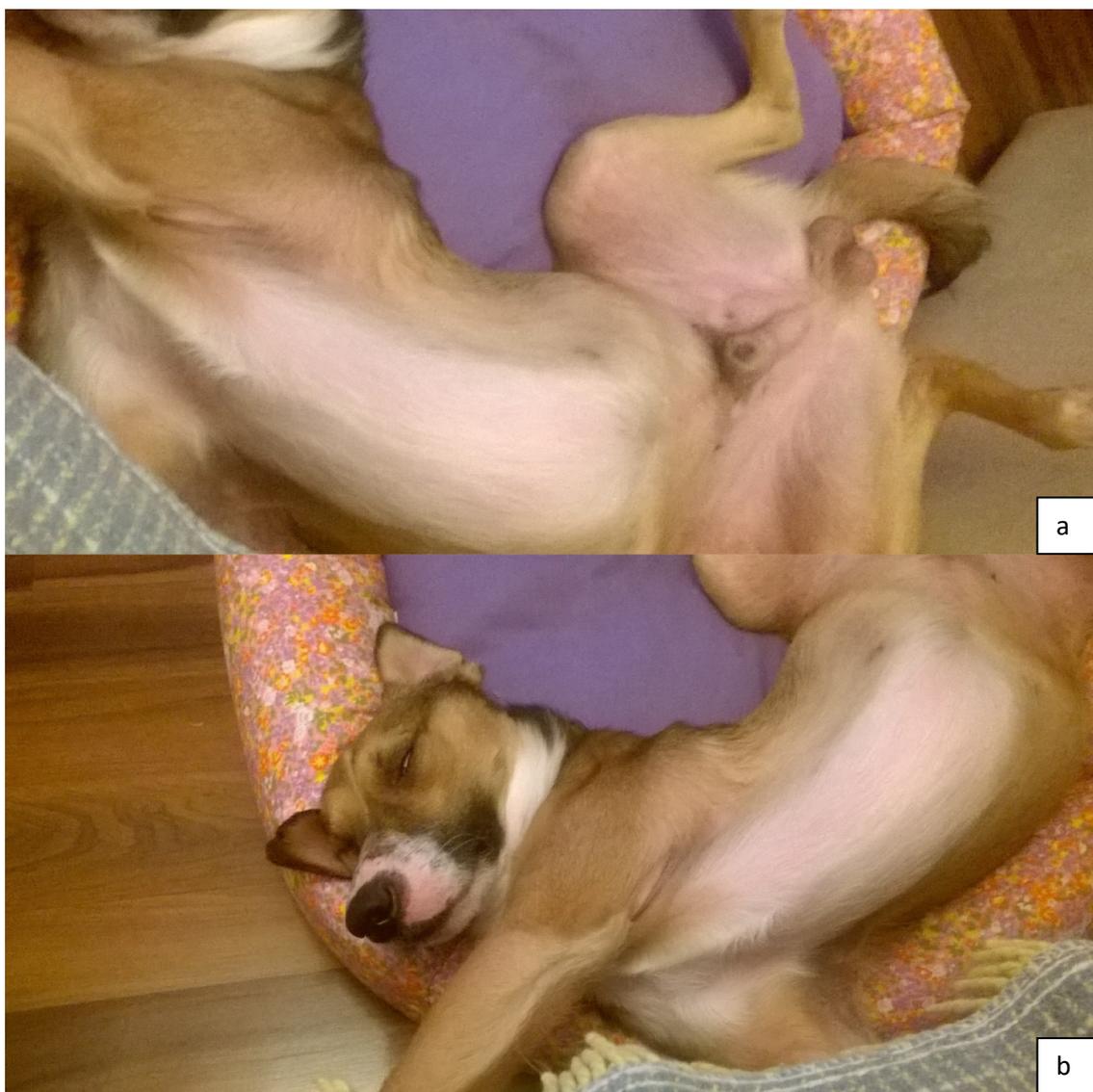
Figura 9. mesmo cão, srd, macho 2 anos após tratamento com prednisolona.



Fonte. Fotos cedidas pelo tutor

Legenda; (a);(b) e (c). eritema e hiperpigmentação discretos em região abdominal e inguinal. (d) eritema, hiperpigmentação, hiperqueratose em região periocular, ponte nasal e peribucal.

Figura 10. Mesmo cão, srd, macho ,2 anos após tratamento com oclacitinib.



fonte: Fotos cedidas pelo Tutor.

Legenda; (a).discreto eritema e hiperpigmentação em região inguinal. (b) repilação total de região periocular e redução do eritema peribucal.

Tabela 5 - Respostas dos tutores, demonstradas em porcentagem, sobre questões de qualidade de vida de oito cães com dermatite atópica submetidos ao tratamento com prednisolona e, posteriormente, ao oclacitinib (São Paulo, 2018).

Questionário de qualidade de vida nas dermatites caninas					
1. Pensando nas últimas 24 h...No geral, meu cão está saudável.					
Tempo	Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
0	-	40%	40%	10%	10%

1	20%	10%	10%	60%	-
2	-	-	-	50%	50%

2. Pensando nas últimas 24 h...Meu cão está feliz e contente.

Tempo	Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
0	-	25%	25%	25%	25%
1	-	-	-	60%	40%
2	-	-	-	-	100%

3. Pensando nas últimas 24 h...Meu cão está ativo.

Tempo	Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
0	-	-	20%	60%	20%
1	-	-	-	75%	25%
2	-	-	-	10%	90%

4. Pensando nas últimas 24 h...Meu cão dorme bem.

Tempo	Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
0	-	80%	-	10%	10%
1	-	10%	20%	40%	20%
2	-	-	10%	-	90%

5. Pensando nas últimas 24 h...A condição da pele de meu cão afeta negativamente a vida normal da minha família.

Tempo	Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
0	-	10%	10%	70%	10%
1	-	10%	30%	60%	-
2	20%	20%	40%	20%	-

6. Pensando nas últimas 24 h...É complicado deixar que outras pessoas tomem conta de meu cão devido à sua condição de pele.

Tempo	Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
0	25%	25%	10%	10%	30%
1	10%	40%	10%	10%	30%
2	40%	40%	10%	10%	-

7. Pensando nas últimas 24 h...Quando meu cão se coça, se lambe ou se mordisca, eu acordo de madrugada.

Tempo	Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
0	-	30%	-	30%	40%
1	10%	10%	10%	60%	10%
2	40%	10%	20%	10%	10%

8. Pensando nas últimas 24 h...A condição da pele do meu cão me faz ficar triste.

Tempo	Discordo totalmente	Discordo	Nem concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
0	-	-	-	50%	50%
1	-	10%	10%	80%	-
2	20%	40%	20%	20%	-

Fonte: Pedro Longo, 2018

7. DISCUSSÃO

Observando a casuística do Hospital Veterinário da Universidade Anhembi Morumbi no período em que foi realizado o estudo. Ficou bastante evidente o grande número de cães acometidos pela dermatite atópica. A dificuldade em realizar o diagnóstico (Hensel et al 2015). A angústia provocada pelo prurido ao animal bem como o desânimo gerado ao tutor em face da natureza insolúvel da doença são marcantes. A necessidade de uma terapia eficaz no controle do prurido e segura a longo prazo é a chave para amenizar o sofrimento dos cães atópicos e seus tutores melhorando a qualidade de vida de ambos.

No referente à epidemiologia da população estudada, encontra-se uma proporção maior de cães com raça pura em detrimento aos cães sem raça definida, corroborando diversos trabalhos pregressos como Santoro et al 2015 e Olivry et al 2015. Quanto ao sexo, embora os estudos de Favrot et al 2010, Hensel et al 2015, Olivry et al 2015 apontarem que não há clara predisposição sexual, os autores concordam que as fêmeas estão mais presentes nos levantamentos em relação aos machos. O presente estudo observou por sua vez uma média de 60% de machos contradizendo todos os trabalhos anteriores.

Em concordância aos estudos nacionais (Yazbek et al, 2010) a raça Shitzu foi a mais presente também neste estudo, contradizendo levantamentos de autores como Cosgroove et al 2015 e até revisões como Olivry et al 2015 que citam as raças Golden Retriever, Labrador Retriever como sendo as mais

acometidas pela dermatite atópica. No entanto, deve-se levar em consideração a popularidade de determinadas raças em diferentes países e estilos de vida.

A idade média referida nos estudos de Olivry et al 2015, Hensel et al 2015 e também nos critérios de Preulad e Favrot, variam entre 6 meses e 3 anos. O presente estudo encontrou uma média de 4 anos e meio, entretanto há de se considerar que muitos animais participantes do presente estudo já cursavam de sintomas há muito tempo, porém sem o devido diagnóstico.

As manifestações clínicas expostas no Quadro 3, mostram um maior índice de efeitos colaterais após o uso da prednisolona. A frequência de polifagia foi de 90%, enquanto a de poliúria e polidipsia foram respectivamente 60% e 40%. Na fase 2, após o uso de oclacitinibe apenas um animal apresentou polifagia. Estes resultados concordam diretamente com trabalhos pregressos como de GADEYNE et al 2014, com SALZO, 2016 e OLIVRY et al 2015, onde os animais tratados com glicocorticoides apresentaram frequentemente os mesmos sinais clínicos.

Quanto às outras manifestações adversas, Cosgroove et al 2013 no estudo sobre eficácia e segurança do oclacitinib no tratamento da DAC observou que 3,9% dos animais apresentaram vômito, 4,6% diarreia e 2,6% anorexia com a dose recomendada pela bula do Apoquel®. O presente estudo não observou nenhum efeito adverso dessa natureza com uso do oclacitinib tão pouco com a prednisolona. Entretanto deve-se ressaltar número reduzido de 10 animais do presente estudo contra 299 animais do estudo de Cosgroove et al (2013). O período de terapia também foi mais prolongado totalizando 112 dias de tratamento contra 30 dias de oclacitinib do presente estudo.

Foi percebido como reação inesperada, o desenvolvimento de piodermite superficial de grau moderado à grave após 30 dias de tratamento com a prednisolona. Três animais tiveram de ser retirados do estudo em função da extensão do quadro infeccioso cutâneo. Os estudos de Gadeyne et al 2014 e Cosgroove et al 2015 não referiram o surgimento de piodermite superficial após suas terapias. No entanto os autores referem que foi liberado o uso de antibioticoterapia após o sexto dia de seus estudos. No presente trabalho, não foi autorizado o uso sistêmico de antibióticos visando reduzir a interferência nos resultados, fator esse, que exerceu papel limitador, incorrendo em exclusões de animais do estudo. Aponta-se como uma provável justificativa do desenvolvimento de piodermite, a imunossupressão causada pelos corticosteróides (Olivry et al, 2015), visto que os animais tratados com oclacitinib não apresentaram infecções bacterianas na mesma frequência e intensidade. Porém, vale ressaltar que animais atópicos são altamente predispostos à infecções bacterianas durante toda a vida, devido as alterações de barreira cutânea. A desorganização da epiderme e deficiência ou alteração na produção de ácidos graxos importantes à proteção das camadas epidérmicas favorece a adesão e invasão por bactérias. O prurido crônico frequentemente induz ao quadro lesional que somado à alteração de barreira pode levar à grave proliferação bacteriana, caracterizando quadro denominado BOG (Bacterial Over Growth) (SANTORO et al 2015).

As alterações laboratoriais quando observadas individualmente na tabela 2, apontam alterações nos valores de triglicérides, colesterol, FA e ALT nos diferentes tempos do projeto. Apesar desses incrementos nos índices serem percebidos individualmente, a análise estatística (tabela 3) demonstrou baixa

significância, o coeficiente de variação e o erro padrão da média foi muito elevado. Isso faz com que valores que aparentemente são diferentes, se tornem iguais estatisticamente.

A forma de evitar isso é trabalhando com uma casuística maior e com animais semelhantes em termos de idade, peso e sexo, fator limitante do presente trabalho em função do tempo disponível para coleta de dados e da morosidade para realização do diagnóstico de Atopia segundo as recomendações de Hensel et al 2015.

A glicose, por sua vez, apresentou significância variando um pouco acima da média principalmente após uso de prednisolona apresentando aumento de 9,82% em relação à média do T0. O Oclacitinib apresentou um aumento dos índices de glicemia de apenas 4,36%. Estes índices também concordam com os resultados obtidos por GADEYNE et al 2014. Entretanto deve-se considerar que a falta do "wash-out" ou período de espera entre T1 e T2 possa ter contribuído para o aumento dos índices de glicemia após o uso do oclacitinib. A glicemia pode se elevar com o uso da prednisolona, pois os glicocorticoides aumentam a gliconeogênese hepática e reduzem o consumo de glicose nos tecidos periféricos (músculo e gordura), levando à hiperglicemia utilização (Reusch C. E., 2015).

A avaliação do prurido, que foi realizada através da escala visual numérica indagada diretamente aos tutores, demonstrou redução satisfatória do prurido tanto com o uso da prednisolona quanto com o oclacitinib (tabela 4). Na média da escala visual (0 a 10) onde 0 é o animal sem prurido e 10 prurido intenso, o corticóide apresentou uma redução de 8 para 5,8 de nota, 27,5% de redução enquanto oclacitinib apresentou uma redução mais intensa diminuindo o

prurido de 8 para 3 em média, 62,5% de melhora nos cães. A redução de prurido com maior intensidade com uso de Oclacitinib vem sendo demonstrada em diversos trabalhos, mesmo quando utilizando em pruridos de origens diferentes, que não só a atopia (GADEYNE et al, 2014). COSGROVE et al 2013 e COSGROVE et al 2012, também demonstraram redução muito significativa do prurido com uso do oclacitinib. No entanto, não se pode ignorar uma provável ação benéfica conferida pelo uso prévio da prednisolona nesses animais, cujo efeito deve ter se perpetuado por mais alguns dias após a sua suspensão, visto que esta classe de droga é considerada de ação intermediária podendo durar por pelo menos 36h após a sua administração por via oral (Reusch C.E., 2015). Portanto, deve-se considerar a possibilidade de um incremento na melhora do prurido após o uso do oclacitinib pela não realização do "wash-out". O mesmo possa ter sucedido na avaliação do padrão lesional.

A escala de avaliação do padrão lesional desenvolvida por OLIVRY et al 2014, CADESI, utilizada para dimensionar a evolução dos animais durante os tratamentos, demonstrou uma média de redução de 42,33 pontos no T0 para 29,33, ou seja 30,71% de melhora das lesões após uso de prednisolna. O tratamento com Oclacitinibe deflagrou uma redução para 13,33 pontos, ou seja 68,50% de melhora após seu uso. Ambos tratamentos se demonstraram eficazes no controle das manifestações da atopia canina reduzindo com eficácia as lesões induzidas pelo prurido intenso concordando com os trabalhos progressos como GADEYNE et al 2014, COSGROVE et al 2012 e OLIVRY et al 2015 mesmo considerando métodos distintos de avaliação do padrão lesional nos trabalhos progressos referidos.

A percepção por parte dos tutores quanto a qualidade de vida de seus animais demonstra claramente um desalento aos tutores durante a fase 0 (Tabela 5) entretanto assim como relatado por COSGROVE et al 2013, GADEYNE et al 2014 e GONZALES, et al 2015 as lesões e o prurido diminuem tanto com o uso do cortisol como com o oclacotinibe, gerando uma melhora na percepção de bem-estar dos animais. Neste estudo, a coleta de dados sobre percepção dos proprietários pode haver sofrido leves alterações em função da dificuldade por parte de alguns tutores a interpretação das questões aplicadas no questionário de qualidade de vida. Há necessidade de um questionário mais claro e compreensível aos tutores em um próximo estudo.

8. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, podemos concluir que:

- Não foram observadas alterações metabólicas significativas nos animais atópicos durante o tratamento com prednisolona e durante o tratamento com o oclacitinib;
- As manifestações clínicas secundárias ao hipercortisolismo, tais como polifagia, poliúria e polidipsia, foram observadas com mais frequência durante o tratamento com prednisolona, mas com resolução após substituição pelo oclacitinib;
- O prurido e o padrão lesional foram reduzidos com ambos os tratamentos, mas observou-se uma melhora superior com o uso do oclacitinib;

- A percepção dos tutores com relação à melhoria da qualidade de vida de seus animais foi importante com o uso do corticoide, porém superior com o uso de oclacitinib.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS ROQUE J, O'LEARY CA, KYAW-TANNER M, *et al.* Haplotype sharing excludes canine orthologous *Filaggrin* locus in atopy in West Highland White Terriers. **Animal Genetic** 2009; **40**: 793–794.

BIZIKOVA P, CM PUCHEU-HASTON, EISENSCHENK MN, MARSELHA R, NUTTALL T, SANTORO D. Revisão: papel da genética e do ambiente na patogênese da dermatite atópica canina. **Veterinary Dermatology** . 2015; 26 (2): 95 e e26

BURKE H, LEONARDI-BEE J, HASHIM A *et al.* Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. **Pediatrics** 2012; **129**: 735–744.

CHERVET L, GALICHET A, MCLEAN WH, *et al.* Missing C-terminal filaggrin expression, NFkappaB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. **Exp Dermatol** 2010; 19: e343–e346.

COSGROVE S, WREN J, KING V, *et al.* A multicentre clinical trial to evaluate the efficacy and field safety of oclacitinib. **Veterinary Dermatology**. 2012

COSGROVE S B, WREN J A, CLEAVER D M, *et al.* Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. **Vet Dermatol**. 2013 ;24:479–e114.

COSGROVE S B, WREN J A, 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. **Vet Dermatol**. 2013; 24:587–597.

DEBOER DJ, HILL PB. Serum immunoglobulin E concentrations in West Highland White Terrier puppies do not predict development of atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology** 1999; 10: 275–281.

FAVROT C, STEFFAN J, SEEWALD W, PICCO F. Um estudo prospectivo sobre as características clínicas da dermatite atópica canina crônica e seu diagnóstico. **Veterinary Dermatology** . 2010; 21 (1): 23–31.

GADEYNE, C., LITTLE, P., KING, V. L., EDWARDS, N., DAVIS, K., & STEGEMANN, M. R.. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. **Vet dermatol**, 2014

GONZALES, A. J., FLECK, T. J., HUMPHREY, W. R., GALVAN, B. A., ALEO, M. M., MAHABIR, S. P., ... MCCALL, R. B. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. **Veterinary Dermatology**, 27(1), 34–e10. 2015

GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Mueller & Kirk's. **Small Animal Dermatology**. 7. ed., Saint Louis: Elsevier, 2013. 948 p.

HENSEL P, SANTORO D, FAVROT C, HILL P, GRIFFIN C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification IKOMA, **Veterinary Research**, 2015

HOWELL MD, BOGUNIEWICZ M, PASTORE S, *et al.* Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. **Clin Immunol** 2006; **121**: 332–338.

JAEGER K, LINEK M, POWER HT *et al.* Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. **Veterinary Dermatology** 2010; **21**: 118–122.

RUKWIED, R.; STÄNDER, S.; STEINHOFF, M. Neurophysiology of pruritus – interaction of itch and pain. **Archives of Dermatology**. v. 139, n. 11, p. 1475–1478, Nov. 2003.

LIPOZENCIC, J.; LJUBOJEVIC, S. In RAMOS-E-SILVA, M.; CASTRO, M. C. R. **Fundamentos de dermatologia**. 1 ed. Rio de Janeiro; Athenem 2009. pag 391.

LARSSON, C. E. Prurido. In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Org.). **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016, p. 165-172.

MAEDA S, SHIBATA S, CHIMURA N *et al.* House dust mite major allergen Der f 1 enhances proinflammatory cytokine and chemokine gene expression in

a cell line of canine epidermal keratinocytes. **Veterinary Immunology Immunopathology** 2009; 131: 298–302.

MARSELLA R, OLIVRY T, CARLOTTI DN. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology** 2011; 22: 239–248.

MARSELLA R, SAMUELSON D, HARRINGTON L. Immunohistochemical evaluation of filaggrin polyclonal antibody in atopic and normal beagles. **Veterinary Dermatology** 2009; **20**: 547–554.

MARSELLA, R.; SOUSA, C. A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. **Veterinary Dermatology**.v. 81, n. 3-4, p. 251-253, Sep. 2001.

MULLIN J, CARTER S, WILLIAMS N, *et al*. Transcription of canine toll-like receptor 2, β -defensin 1 and β -defensin 103 in infected atopic skin, non-infected atopic skin, healthy skin and the CPEK cell line. **Vet Microbiol** 2013; **162**: 700–706.

MUELLER RS, SPECHT L, HELMER M *et al*. The effect of nematode administration on canine atopic dermatitis. **Veterinary Parasitology** 2011; **181**: 203–209.

NODTVEDT A, BERGVALL K, SALLANDER M *et al*. A case–control study of risk factors for canine atopic dermatitis among boxer, bullterrier and West Highland white terrier dogs in Sweden. **Veterinary Dermatology** 2007; **18**: 309–315.

NUTTALL T. The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable? **Veterinary Dermatology** 2013; **24**: 10–18, e13-14.

OLIVRY T, DEBOER DJ, FAVROT C, JACKSON HA, MUELLER RS, NUTTALL T, PRÉLAUD P; Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). **BMC Vet Res**. 2015 Aug. 16;11:210.

OLIVRY T. Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis? *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 144: 11–16.

OLIVRY T, WOFFORD J, PAPS JS, *et al*. Stratum corneum removal facilitates experimental sensitization to mite allergens in atopic dogs. **Veterinary Dermatology** 2011; **22**: 188–196.

OLIVRY T, DEBOER DJ, FAVROT C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Vet Dermatol.** 2010; 21:233–248.

OLIVRY T, MUELLER RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. **Vet Dermatol.** 2003; 14:121–146

OLIVRY, T¹; SARIDOMICHELAKIS M, NUTTALL T, BENSIGNOR E, GRIFFIN CE, HILL PB; Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. ,**Veterinary Dermatology**, 2014

PANTERI, A., STREHLAU, G., HELBIG, R., PROST, C., & DOUCETTE, K. Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. **Veterinary dermatology**, 27(1), 22-e7. 2015

REUSCH C.E. Glucocorticoid therapy. *In* Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend EN. Canine and Feline Endocrinology, 4th ed, Elsevier, St Louis, Missouri.

RYBNÍČEK, J.; LAU-GILLARD, P.; HARVEY, R.; HILL, P. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. **Veterinary Dermatology**; v. 20, n. 2, p. 115-122, Apr. 2009.

WITTICH,F.W. Spontaneous allergy (atopy) in the lowest animal seasonal hay fever (fall type) in a dog. **Journal of allergy**. v. 12p. 247-251, 1941

WOOD SH, CLEMENTS DN, OLLIER WE *et al.* Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. **Journal Dermatology Sci** 2009; **55**: 27–33.

SALZMANN CA, OLIVRY TJ, NIELSEN DM, *et al.* Genome-wide linkage study of atopic dermatitis in West Highland White Terriers. **BMC Genet** 2011; **12**: 37–42.

SALZO, P. S. Dermatite alérgica à picada de pulga. In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Org.). **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016. p. 489-495.

SALZO, P. S. Dermatite atópica; In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Org.). **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016, p. 513-529.

SALZO, P. S. Dermatite trofoalérgica; In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Org.). **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016, p. 503 -511.

STÄNDER, S.; GRUNDMANN, S. Chronic Pruritus: **Clinics and Treatment. Annals of Dermatology**. v. 23, n. 1, p. 1–11, Fev. 2011. MILLER, W. H.;

SANTORO D, MARSELLA R, AHRENS K, *et al.* Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology** 2013; **24**: 329–336, e373.

SANTORO D, BUNICK D, GRAVES TK, *et al.* Evaluation of canine antimicrobial peptides in infected and noninfected chronic atopic skin. **Vet Dermatol** 2013; **24**: 39–47, e10.

STRACHAN DP. Hay fever, hygiene and household size. **BMJ** 1989; 299: 1259–1260.

ROSNER, B. **Fundamentals of Biostatistics** - Bosto, PWS Publishers, Second edition, 1986, 584pp.SARIDOMICHELAKIS MN; OLIVRY, T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. **Vet Journal**. 2016 Jan; 207:29-37

TENGVALL K, KIERCZAK M, BERGVALL K *et al.* Genome-wide analysis in German shepherd dogs reveals association of a locus on CFA 27 with atopic dermatitis. **PLoS Genet** 2013; **9**: e1003475.

YAZBEK, A., & LARSSON, C. E. Avaliação da eficácia da ciclosporina no tratamento de cães atópicos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, 49(5), 360-366. 2012.