

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDO DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DE OCLACITINIB E
PREDNISOLONA NO TESTE INTRADÉRMICO E TESTE PERCUTÂNEO DE CÃES
COM DERMATITE ALÉRGICA

Letícia Talita Baretta

Porto Alegre

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDO DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DE OCLACITINIB E
PREDNISOLONA NO TESTE INTRADÉRMICO E TESTE PERCUTÂNEO DE CÃES
COM DERMATITE ALÉRGICA

Autor: Letícia Talita Baretta

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Veterinárias –
UFRGS, como requisito parcial da obtenção
do título de Mestre

Orientador: Daniel Guimarães Gerardi

Porto Alegre

2019

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

CIP - Catalogação na Publicação

Baretta, Leticia Talita
Avaliação da influência da utilização de oclacitinib e prednisolona no teste intradérmico e teste percutâneo de cães com dermatite alérgica / Leticia Talita Baretta. -- 2019.
58 f.
Orientador: Daniel Guimarães Gerardi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Testes cutâneos. 2. Testes alérgicos. 3. Dermatite alérgica. 4. Dermatite atópica canina. 5. Imunoterapia. I. Gerardi, Daniel Guimarães, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Letícia Talita Baretta

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DE OCLACITINIB E
PREDNISOLONA NO TESTE INTRADÉRMICO E TESTE PERCUTÂNEO DE CÃES
COM DERMATITE ALÉRGICA

Aprovada em 29 de Abril de 2019.

APROVADA POR:

Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Marconi Rodrigues Farias
Membro da Comissão

Prof. Dr. Rafael Rodrigues Ferreira
Membro da Comissão

Prof. Dr. Alan Gomes Pöpl
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à minha família, pai, mãe e mana por todo suporte e apoio emocional necessário para que eu pudesse concluir essa etapa. Por toda paciência e compreensão nos momentos em que estive ausente e por me darem sempre amor, carinho e, junto comigo, acreditarem nos meus sonhos. Sem vocês nada disso seria possível.

Ao meu orientador Prof. Dr. Daniel Gerardi pela sua disposição em me orientar e me ajudar, pelos seus ensinamentos e por ter me guiando profissionalmente na área de dermatologia veterinária desde a graduação, durante a residência e mestrado.

Ao Prof. Dr. Victor Cunha por compartilhar conosco o seu conhecimento, toda a sua ajuda e suporte técnico referente à dermatologia veterinária e aos testes alérgicos

À FDA-Allergenic, pela disponibilização de todos os extratos alergênicos necessários para o experimento.

À minha mana de mestrado e amiga Juliana Dhein, por ter estado ao meu lado em todos os momentos, por ter me escutado tantas vezes (muitas vezes), acompanhando de perto e contribuindo para a minha evolução nessa etapa.

À estagiária que se tornou uma amiga, Cristiane Deon, por toda sua dedicação com o setor, pela sua organização, por ter estado presente ajudando durante toda a pesquisa e torcendo todos os dias pelos resultados junto comigo. Às estagiárias, Ana Paula Fogliatto e Keylla Steffen pelo carinho e empenho. Também, às manas pós-graduandas (Daniela, Carine e Camila) e a todos os estagiários do DERMATOVET-UFRGS que de alguma forma me auxiliaram, saibam que sou muito agradecida, pois a ajuda de vocês foi essencial.

A todos os meus amigos e familiares pela paciência nos dias difíceis e por todo amor que foi indispensável para essa caminhada.

Obrigada, Deus, por tudo sempre!

RESUMO

Dermatite alérgica associada à sensibilização a alérgenos ambientais é um diagnóstico frequente em cães que apresentam prurido como principal sinal clínico. Testes alérgicos cutâneos podem ser realizados em pacientes com dermatite atópica canina afim de pesquisar a sensibilidade mediada por IgE do paciente a alérgenos ambientais e para a formulação da imunoterapia alérgeno-específica. Entretanto, a interrupção de fármacos se faz necessária para que os resultados dos testes não se alterem. Assim, pacientes críticos que não podem ficar sem medicações, ficam impossibilitados de realizá-los. No presente estudo foi investigada a influência da utilização dos fármacos antipruriginosos oclacitinib e prednisolona nas reações de fase imediata do teste intradérmico (TID) e teste percutâneo (TP) de cães. Trinta cães com dermatite alérgica pruriginosa positivos a pelo menos um alérgeno em um dos testes alérgicos foram incluídos no estudo randomizado e duplo-cego. No dia 0, foi executado o TID e TP em todos os participantes e, após 15 minutos, registrados os resultados subjetivos e objetivos. Dois grupos de tratamento, oclacitinib 0,4-0,6mg/kg, n=14, e prednisolona 0,5mg/kg, n=16, receberam o fármaco sorteado por via oral, a cada 12 horas, por 14 dias e, então, os testes foram repetidos. No dia 14, no TID do grupo oclacitinib, observou-se redução significativa na avaliação objetiva das reações positivas ($p=0,042$), mas não na subjetiva ($p=0,434$). No TID do grupo prednisolona, houve uma diminuição significativa na avaliação objetiva das reações positivas ($p=0,001$) e também na subjetiva ($p<0,001$). No TP do grupo oclacitinib, houve redução significativa na avaliação objetiva das reações positivas ($p=0,048$), mas não na subjetiva ($p=0,071$). No TP do grupo prednisolona, houve uma diminuição significativa na avaliação objetiva das reações positivas ($p<0,001$) e também na subjetiva ($p<0,001$). Concluiu-se que o oclacitinib pode ser uma opção a ser administrada em cães com dermatite alérgica pruriginosa que irão realizar o TID e o TP. Entretanto, a prednisolona não pode ser utilizada durante a realização do TID e, também, durante a realização do TP.

Palavras-chave: testes cutâneos, testes alérgicos, dermatite alérgica, dermatite atópica canina, imunoterapia.

ABSTRACT

Allergic dermatitis associated with environmental allergens is a common diagnostic in dogs with pruritus as a major clinical sign. Allergic skin testing may be helpful to search for IgE-mediated sensitization to environmental allergens in dogs with canine atopic dermatitis, with the aim of identifying relevant allergens to institute allergen-specific immunotherapy. Some medications could influence the results of these tests and drugs withdrawal are recommended. However, patients with severe clinical signs that cannot withdrawal medications are not candidates for skin testing. Therefore, the purpose of the present study was to evaluate the effects of oclacitinib and prednisolone on immediate phase of intradermal skin testing (IDT) and percutaneous testing (PT) reactivity. Thirty private owned dogs with pruritic allergic dermatitis and skin reactivity for at least one of allergens in one of the tests were included in the randomized and double-blinded study. At day 0, IDT and PT were performed in all patients and, after 15 minutes, objective measures and subjective scores were registered. Two treatment groups, oclacitinib 0,4-0,6mg/kg, n=14, and prednisolone 0,5mg/kg, n=16, received orally, twice daily, for 14 days, and then, the tests were repeated. At day 14, on IDT, the oclacitinib group had statistically significant effect at the objective measures of positive reactions ($p=0,042$), but not at the subjective scores ($p=0,434$). The prednisolone group on IDT had statistically reduction at the objective measures of positive reactions ($p=0,001$), as well as at subjective scores ($p<0,001$). On PT, the oclacitinib group had statistically significant effect at the objective measures of positive reactions ($P=0,048$), but not at the subjective scores ($p=0,071$). The prednisolone group on PT, had statistically reduction at the objective measures of positive reactions ($p<0,001$), as well as at subjective scores ($p<0,001$). In conclusion, oclacitinib may be an option to treat dogs with pruritic allergic dermatitis while ongoing IDT or PT skin tests. Nevertheless, dogs cannot be treated with prednisolone while ongoing on IDT or PT as well.

Keyword: allergy tests, allergy skin testing, allergic dermatitis, canine atopic dermatitis, immunotherapy.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1-** Gráfico de comparação da média dos diâmetros (em milímetros) das reações positivas de fase imediata de cada paciente no teste intradérmico (TID), dos grupos oclacitinib e prednisolona no dia 0 e após 14 dias. As barras indicam a média dos diâmetros das reações positivas de cada grupo.....46
- Figura 2-** Gráfico de comparação da média dos scores subjetivos das reações positivas de fase imediata de cada paciente no teste intradérmico (TID), dos grupos oclacitinib e prednisolona no dia 0 e após 14 dias. As barras indicam a média dos scores subjetivos das reações positivas de cada grupo.....46
- Figura 3-** Gráfico de comparação da média dos diâmetros (em milímetros) das reações positivas de fase imediata de cada paciente no teste percutâneo (TP), dos grupos oclacitinib e prednisolona no dia 0 e após 14 dias. As barras indicam a média dos diâmetros das reações positivas de cada grupo.....47
- Figura 4-** Gráfico de comparação da média dos scores subjetivos das reações positivas de fase imediata de cada paciente no teste percutâneo (TP), dos grupos oclacitinib e prednisolona no dia 0 e após 14 dias. As barras indicam a média dos scores subjetivos das reações positivas de cada grupo.....47
- Figura 5-** Canino, macho, não castrado, shih tzu, 7 anos, confirmado para DAC, negativo no TID (acima) e reações positivas de fase imediata para quatro alérgenos no TP realizado em duplicata (abaixo) (*Df, Bt, Lm, Cd*), tempo 0.....48
- Figura 6-** Mesmo cão da figura 5, após 14 dias de oclacitinib. Redução no diâmetro das reações positivas de fase imediata, mas ainda positivo para os quatro alérgenos no TP realizado em duplicata (abaixo) (*Df, Bt, Lm, Cd*)48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Tabela descritiva das características e número de reações positivas individuais no TID e TP nos dias 0 e 14.	43
Tabela 2- Tabela descritiva das características e mediana (mínimo e máximo) das reações positiva do TP e do TID no tempo 0 e após 14 dias.	44
Tabela 3- Comparativo da média dos diâmetros (em milímetros) e média dos escores subjetivos das reações positivas dos grupos oclacitinib e prednisolona no teste intradérmico (TID) no tempo 0 e após 14 dias.	45
Tabela 4- Comparativo da média dos diâmetros (em milímetro) e média dos escores subjetivos das reações positivas dos grupos oclacitinib e prednisolona no teste percutâneo (TP) no dia 0 e após 14 dias.	45
Tabela 5- Percentual de sensibilidade dos alérgenos testados e análise de concordância <i>Kappa</i> entre o TID e TP.	45

LISTA DE ABREVIATURAS

[IFN]- γ	Interferon alfa
CEUA-UFRGS	Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
<i>Bt</i>	<i>Bomia tropicalis</i>
<i>Cd</i>	<i>Cynodon Dactylon</i>
CN	Controle negativo
CP	Controle positivo
DA	Dermatite atópica
DAC	Dermatite atópica canina
DAPE	Dermatite alérgica à picada de ectoparasitas
DERMATOVET	Serviço de Dermatologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
<i>Df</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>
<i>Dp</i>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
HCV-UFRGS	Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
IgE	Imunoglobulina E
IL-10	Interleucina-10
IL-12	Interleucina-12
IL-13	Interleucina-13
IL-18	Interleucina-18
IL-2	Interleucina-2
IL-31	Interleucina-31
IL-4	Interleucina-4
ITAE	Imunoterapia alérgeno-específica
JAK	Janus kinase
Kg	Quilogramas
<i>Lm</i>	<i>Lolium multiflorum</i>
mg	Miligramas

RCAA	Reação cutânea adversa a alimentos
TEWL	Transepidermal water loss/ perda de água transepidermica
TH1	Linfócito T-Helper 1
TH2	Linfócito T-Helper 2
TID	Teste intradérmico
TP	Teste percutâneo
VO	Via oral

LISTA DE SÍMBOLOS

\geq	Maior ou igual
\leq	Menor ou igual
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 Dermatite atópica canina (DAC)	14
2.2 Testes alérgicos	23
2.2.1 Testes intradérmico	26
2.2.2 Teste percutâneo	29
3. OBJETIVO GERAL	32
3.1.1 Objetivos específicos	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS	32
5. MANUSCRITO DO ARTIGO A SER SUBMETIDO	32
6. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE	55

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica canina (DAC) é uma das doenças cutâneas de cães mais comuns na dermatologia veterinária. Apresenta características inflamatórias e sinais clínicos relacionados ao direcionamento de imunoglobulina E (IgE) a alérgenos ambientais (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). O principal sinal clínico é o prurido com ou sem lesões cutâneas associadas (FAVROT, 2014). O tratamento da doença se baseia na busca pela redução do prurido, redução das lesões cutâneas, tratamento de infecções secundárias e melhora da integridade da barreira cutânea (OLIVRY, 2010; OLIVRY et al., 2015). O diagnóstico da doença é desafiador para o médico veterinário, uma vez que não há sinais patognômicos ou exames que confirmem o seu diagnóstico (FAVROT et al., 2010).

Os testes alérgicos são utilizados em cães com diagnóstico já firmado de DAC e são realizados com o intuito de demonstrar a hipersensibilidade mediada por IgE do paciente a determinados alérgenos ambientais. São realizados através do soro do paciente (testes *in vitro*) ou através da aplicação de pequenas quantidades de extratos alergênicos na pele (testes *in vivo*) para visualizar reações cutâneas locais. As reações cutâneas são avaliadas comparadas aos controles positivo (histamina) e negativo (solução salina) para determinar se foram reagentes ou não (HILLIER; DEBOER, 2001).

Diferentemente de humanos em que o teste *in vivo* mais utilizado é o teste percutâneo (TP), em cães, o teste intradérmico (TID) ainda é o mais comum (HILLIER; DEBOER, 2001). O resultado dos testes é útil para a identificação dos alérgenos aos quais o paciente apresenta sensibilidade cutânea e que está envolvido na perpetuação dos sinais clínicos, possibilitando a implementação de medidas para que o contato ao alérgeno seja evitado. Além disso, o principal objetivo da realização dos testes é a escolha de extratos alergênicos a serem utilizados na formulação da imunoterapia alérgeno-específica, terapia a qual o paciente pode ser beneficiado através da modulação da sua resposta imune, sendo esse o único tratamento capaz de reverter a patogenia da doença (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; MUELLER, 2019).

Fármacos rotineiramente utilizados para o controle do prurido em cães com DAC podem interferir no resultado e interpretação dos testes alérgicos. Por isso, foram estabelecidos tempos de carência para cada princípio ativo que sabidamente interfere nos testes (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; OLIVRY; SARIDOMICHELAKIS, 2013). Entretanto, alguns cães com prurido muito intenso e doença de difícil controle, não conseguem permanecer sem medicações pelo tempo de carência

estabelecido, impedindo a realização dos testes e inviabilizando a esses pacientes os benefícios da identificação dos alérgenos.

Estudos realizados avaliando o uso de oclacitinib no TID, concluíram que esse fármaco quando utilizado por 14 ou 30 dias em pacientes com DAC não interferiu nos resultados do teste (ALEO et al., 2013; CLEAR et al., 2015). Porém, estudos similares empregando o TP ainda não foram realizados. Por outro lado, a prednisolona sabidamente interfere o TID suprimindo as reações positivas (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; OLIVRY; SARIDOMICHELAKIS, 2013), e, até o momento, não há relatos sobre a sua influência no TP.

O objetivo desse estudo foi avaliar os testes *in vivo* TID e TP de pacientes caninos com dermatite alérgica sem o uso de medicação antipruriginosa e após o uso de oclacitinib na dose de 0,4-0,6 mg/kg a cada 12 horas por 14 dias, avaliando se esses testes teriam alteração nos seus resultados ou não após o uso do medicamento. Concomitantemente, também foi realizada a avaliação da influência do uso da prednisolona na dose anti-inflamatória de 0,5mg/kg a cada 12 horas por 14 dias e sua relação com os resultados dos mesmos testes.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Dermatite atópica canina (DAC)

A dermatite atópica canina (DAC), dermatose mais diagnosticada pelos médicos veterinários clínicos gerais e dermatologistas, é uma doença crônica que acomete tanto humanos quanto animais de companhia, possui predisposição genética e tem caráter inflamatório e pruriginoso. Tem características multifatoriais que envolve diferentes mecanismos de resposta alérgica específica, infecções secundárias, deficiência de barreira cutânea e outros fatores predisponentes (COSGROVE et al., 2013; DEBOER, 2014; HALLIWELL, 2006; OLIVRY et al., 2010a). Defeitos genéticos de função da barreira cutânea e alterações em componentes de imunidade inata e adaptativa são apontados como fatores de risco para paciente desenvolver sinais clínicos (HAMMERBERG, 2014). As manifestações clínicas estão associadas principalmente ao direcionamento de anticorpos Imunoglobulina E (IgE) contra alérgenos variados, principalmente, os ambientais (COSGROVE et al., 2013; DEBOER, 2014; HALLIWELL, 2006).

As diferentes nomenclaturas que definem a doença foram estabelecidas em 2001 pelo ACDV Task Force on Canine Atopic Dermatitis e em 2006 algumas foram atualizadas por Halliwell (DEBOER, 2014). O termo atopia faz referência à doença alérgica de predisposição genética com direcionamento de IgE a alérgenos ambientais, porém, esse é um termo genérico que pode indicar a doença em vários sistemas do organismo. A doença atópica é definida como qualquer manifestação clínica da atopia. Atopic-like dermatites ou dermatite semelhante à atópica, é a doença cutânea com as mesmas apresentações da DAC, porém, a resposta de IgE aos alérgenos não é identificada pelos exames (sorológicos ou cutâneos) (DEBOER, 2014; HILLIER; DEBOER, 2001). Assim, o termo correto para a doença cutânea alérgica de predisposição genética, pruriginosa, inflamatória e associada ao direcionamento de IgE a alérgenos ambientais é dermatite atópica (HALLIWELL, 2006).

A fisiopatogenia é complexa e não totalmente esclarecida, com sinais clínicos variados e pode ser considerada uma síndrome de manifestações e causas que diferem entre cada paciente (DEBOER, 2014). Pacientes atópicos possuem aberrações imunológicas ainda não definidas como primárias ou secundárias a outros defeitos cutâneos. Por exemplo, ainda não se sabe se a deficiência de barreira cutânea aumenta a exposição ao alérgeno e isso leva à sensibilização alérgica ou vice-versa (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Em relação ao sistema imune, é sabido que as IgE alérgeno-específicas localizadas na pele dos cães, ao entrarem em contato com os alérgenos específicos, ligam-se a mastócitos e promovem a degranulação desses, levando à liberação de mediadores inflamatórios e gerando os sinais clínicos característicos da doença (DEBOER, 2014).

Tanto em humanos quanto em cães, as respostas TH1 e TH2 são importantes nos diferentes estágios da doença. Na dermatite atópica, a expressão de citocinas e resposta imunológica é bifásica, sendo quadros agudos caracterizados por resposta de linfócitos T-Helper 2 (TH2), eosinófilos e liberação das citocinas IL-4 e IL-13, que elevam as concentrações de IgE alérgeno-específicas produzidas por células B e induzem a maior sobrevivência e maturação de eosinófilos. Quadros crônicos apresentam predominância da resposta de linfócitos T-helper 1 (TH1), macrófagos e citocinas IL-2, IL-12, interferon [IFN]- γ , IL-18. A importância da histamina como principal mediador da doença atópica em cães é controverso e estudos mostraram concentrações séricas similares ou menores comparados com os resultados de controles saudáveis (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Alterações de barreira cutânea podem ser primárias ou secundárias ao processo alérgico, sendo as últimas decorrentes de auto trauma ou infecções secundárias (MARSELLA, 2012). Distúrbios lipídicos extracelulares e de expressão das diferentes proteínas intracelulares da pele podem estar envolvidas nas alterações de barreira cutânea, levando a perda de água transepidermal (TEWL) e facilitando a penetração de alérgenos. Os principais lipídeos constituintes do meio extracelular cutâneo são as ceramidas e estão diminuídas na pele lesionada e não lesionada de cães atópicos (SHIMADA et al., 2009). No meio intracelular, a filagrina e a queratina são proteínas que ajudam a manter a proteção mecânica externa através da organização estrutural das células epidérmicas, impedindo, assim, a entrada percutânea de agentes externos (NISHIFUJI, 2014).

A filagrina está envolvida na queratinização da epiderme e seus metabólitos e é importante em cães e humanos para a manutenção da barreira cutânea e hidratação do estrato córneo (FANTON et al., 2017). Essa proteína da camada córnea é modulada pela resposta inflamatória e está diminuída na pele de pacientes com DA de ambas as espécies. Porém, ainda não se sabe exatamente se a diminuição da expressão de filagrina está correlacionada ou não ao agravamento dos sinais clínicos em cães (MARSELLA, 2013). Um estudo realizado em beagles atópicos sensibilizados a alérgenos de ácaros de poeira doméstica investigou a correlação da expressão de filagrina, avaliada através de imunohistoquímica, com a severidade dos sinais

clínicos e, nesse estudo, não foi encontrada correlação inversa entre a severidade dos sinais clínicos e a expressão da proteína. Entretanto, recentemente, Fanton et al. (2017), avaliou a expressão e distribuição de enzimas envolvidas no metabolismo da filagrina (furina, matriptase, caspase-14 e calpaina-1) na pele de cães beagles atópicos e cães beagles saudáveis. Através da identificação do aumento de expressão de calpaina, caspase e matriptase na epiderme, o estudo sugeriu que o metabolismo da filagrina estaria alterado na pele de pacientes com DAC, porém, mais estudos com um maior número de cães e com métodos de avaliação objetivos precisam ser conduzidos.

Para a avaliação de alterações em barreira cutânea em humanos, um método utilizado é a aferição de TEWL. Nessa espécie, o aumento da TEWL está associado à diminuição da integridade de barreira cutânea, diminuição dos níveis de ceramidas e consequente ressecamento cutâneo. Em cães, apesar de muitas vezes com resultados controversos, essa medida também tem sido associada aos mesmos fatores e à piora dos sinais clínicos (COBIELLA et al., 2019). Zajac et al. (2014), buscou avaliar a possível relação entre a severidade da DAC com a TEWL em 10 partes corpóreas específicas já definidas como principais regiões afetadas de cães atópicos e encontrou boa correlação positiva em 5 das 10 partes estudadas, incluindo orelhas, interdígitos, ponte nasal, axilas e região inguinal.

As ceramidas são as principais moléculas lipídicas do meio intercelular do estrato córneo, possuem função estrutural e sua deficiência é considerada tanto um defeito primário, quanto secundário à inflamação (SANTORO et al., 2015). Shimada et al. (2009) demonstrou a correlação entre o aumento significativo de TEWL de cães atópicos comparado a cães saudáveis e a diminuição de ceramidas no estrato córneo desses pacientes.

Os alérgenos ambientais desempenham um importante papel em cães com DAC. É estimado que aproximadamente 80% destes possuem IgE específica circulante a um ou mais alérgenos, como ácaro de poeira doméstica, grama e outros ambientais (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Os principais componentes ambientais que podemos considerar incluem: ácaros de poeira doméstica e de armazenamento, pólenes (gramíneas, árvores, arbustos), esporos de mofo, antígenos epiteliais, insetos e lã (HILLIER; DEBOER, 2001; PRÉLAUD, 2014).

A rota pela qual esses alérgenos entram em contato e sensibilizam o paciente pode ser inalatória, respiratória, oral e, atualmente, é considerado que a principal rota para a dermatite atópica é a epicutânea (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; PRÉLAUD, 2014).

Os principais ácaros de armazenamento com influência em quadros alérgicos são *Acarus siro*, *Glycyphagus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae* e *Lepidoglyphus sp.* Alimentam-se principalmente de mofos e são encontrados em armazenagem de feno, palha, grãos e alimentos secos para animais. Esses também podem ser um dos principais constituintes da poeira doméstica em ambientes úmidos (PRÉLAUD, 2014). Assim, *Tyrophagus*, *Acarus* e *Lepidoglyphus* poderiam ser considerados tanto alérgenos ambientais quanto alimentares, induzindo resposta alérgica quando ingeridos em alimentos armazenados de forma inadequada (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Os ácaros de poeira doméstica são considerados os mais potentes alérgenos. Dentre esses, o *Dermatophagoides spp.* é um ácaro que vive em componentes queratinizados como unhas, cabelos, penas, colchões, almofadas, travesseiros, camas e carpetes. O clima ideal para a maioria desses ácaros é temperatura de 20-30° e humidade de 80-90%. Dentre as espécies, o *D. pteronyssinus (Dp)* é o mais comum em áreas úmidas em climas temperados e tropicais. Já o *D. farinae (Df)* é o mais comum em ambientes secos. A maioria dos estudos mostra uma frequência maior de reações a testes cutâneos a extratos de *Df* do que *Dp* (PRÉLAUD, 2014). Isso ocorre, possivelmente, pela sua ampla distribuição em todos os continentes, conferindo ao *Df* grande representatividade, sendo assim reconhecido como o principal alérgeno da DAC (THOMAS, 2010). Em climas tropicais, *Blomia tropicalis (Bt)*, *D. microceras* e *D. siboney* são considerados os principais, sendo a sensibilização a *Bt* muito frequente nessas regiões (FAVROT et al., 2010; PRÉLAUD, 2014). Para a inclusão de ácaros de poeira doméstica e de armazenamento no painel de alérgenos a serem testados, diferenças qualitativas e quantitativas de regiões devem ser consideradas (CUNHA et al., 2007).

Os pólenes, para sensibilizar cães e humanos, precisam estar em grande quantidade no ar. Dentre esses, os pólenes de gramíneas são os principais desencadeadores de quadros alérgicos na maioria dos países e, por estarem presentes em grande quantidade no chão, podem sensibilizar cães durante o ano todo, devendo ser considerados em cães com sinais clínicos não sazonais. Os principais pólenes de gramíneas são: *Cynodon dactylon (Cd)*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Sorghum halepense*, *Dactylis sp.*, *Arrhenaterum sp.* *Lolium sp.* e *Secale cereal* (PRÉLAUD, 2014).

Os esporos de mofo *Alternaria sp.*, *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.* e *Cladosporium sp.*, possuem resultados controversos na sensibilização de cães alérgicos, devido à grande quantidade de falso positivos *in vivo* e *in vitro* (PRÉLAUD, 2014).

Há pouca informação a respeito do perfil de sensibilidade de cães com DAC no Brasil. Em 2007, Cunha et al. (2007), mostraram positividade ao teste intradérmico de cães com DAC na região sudeste, cidade do Rio de Janeiro, aos ácaros *Tirophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*. Em 2012, Cunha; Silva; Faccini (2012), identificaram alérgenos de ácaros domiciliares *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* através de immunoblotting no soro de cães atópicos também região sudeste do Brasil, concluindo que essas duas espécies de ácaros são importantes na patogênese de cães com DAC nesse país e que devem ser incluídos na seleção de alérgenos para testes diagnósticos. Em 2015, Pereira et al. (2015), também identificaram a importância de ácaros domiciliares como *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* e *T. putrescentiae* em cães atópicos através de teste intradérmico e teste sorológico de ELISA, nesse caso, na região Sul do Brasil. Adicionalmente, esse mesmo trabalho destacou a importância pólen de gramínea *Cynodon dactylon*, o qual não havia sido citado como de grande relevância para essa região até então.

Sinais clínicos em cães e humanos com DA são variados e não há um sinal patognomônico (DEBOER; HILLIER, 2001). Em cães, apesar de não específico, o prurido é a principal apresentação da doença e pode estar presente com ou sem lesões cutâneas concomitantes. Portanto, pacientes caninos sem prurido, não são considerados suspeitos de DAC (FAVROT, 2014).

Nos quadros agudos podemos notar prurido e eritema (COSGROVE et al., 2013; OLIVRY, 2010; OLIVRY et al., 2010a). Em casos iniciais em que o prurido é leve, este pode passar despercebido pelo tutor e o veterinário poderá observar outros indicativos, tais como a coloração alterada dos pelos em decorrência da ação da saliva, pelos quebrados e escoriações (FAVROT, 2014). Vale observar que inflamação subclínica está presente na pele dos cães com DAC mesmo quando ela não está clinicamente lesionada (MARSELLA, 2013).

Posteriormente, quando o quadro evolui para a cronicidade, observamos alterações cutâneas como lignificação e hiperpigmentação (COSGROVE et al., 2013). Deve-se, também, levar em consideração que a maioria das manifestações cutâneas da doença são decorrentes de auto trauma (alopecia e escoriações) e infecções secundárias. Bactérias podem gerar a formação de pápulas, pústulas, crostas, erosões, colaretos epidérmicos e leveduras podem evoluir o quadro cutâneo para hiperplasia, hiperpigmentação e hiperqueratose (FAVROT, 2014).

O diagnóstico da DAC pode ser desafiador, sendo firmado apenas por meio dos sinais clínicos e pela exclusão de outras dermatopatias pruriginosas (COSGROVE et al., 2013; FAVROT, 2014). As principais doenças a serem investigadas e excluídas dos diferenciais são dermatite alérgica à picada de ectoparasitas (DAPE), reação cutânea adversa a alimentos (RCCA), escabiose, dermatite de contato e distúrbios de queratinização (DEBOER; HILLIER, 2001).

A exacerbação dos sinais clínicos de forma sazonal, pode estar correlacionada com a exposição do paciente ao alérgeno agressor e é típica de pacientes com DAC ou DAPE. Ainda, se o prurido aparece de forma sazonal e a região dorso lombar não é afetada, as chances de estarmos diante de um paciente com DAC são maiores. Em casos em que a sazonalidade dos sinais não ocorre, outras suspeitas precisam ser melhor investigadas, como, por exemplo, a RCAA e doenças cutâneas parasitárias (FAVROT, 2014). Pacientes que não apresentam complicações gastrointestinais associadas a sinais cutâneos, o diagnóstico de RCAA não pode ser excluído, mas é menos provável que o alimento esteja envolvido (GRIFFIN, 2014). A RCAA pode ser diagnosticada ou descartada da investigação, através de dietas de eliminação e desafio alimentar (DEBOER; HILLIER, 2001). Sabe-se que o alimento pode ser um fator desencadeante de crises em pacientes atópicos e que esses não são diferenciados clinicamente daqueles com sinais clínicos desencadeados por alérgenos ambientais (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Para os pacientes que possuem crises desencadeadas por alérgenos alimentares, a afecção é classificada como DAC induzida por alimento, e quando há o envolvimento somente de alérgenos ambientais, DAC *stricto sensu* (FAVROT, 2014).

Um conjunto de critérios para o diagnóstico da DAC foi estabelecido por Willemse (1986), fundamentado em critérios utilizados na Medicina. Porém, para o uso em cães, houve falhas na avaliação de sensibilidade, especificidade e acurácia. Posteriormente, critérios nomeados como Critérios de Prélaud (1998), foram feitos através de modificações dos critérios de Willemse e esse foi validado para cães, entretanto, com limitações amostrais e geográficas (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Em 2010, FAVROT et al. (2010), avaliaram em uma grande população de cães em diferentes regiões geográficas um novo conjunto de critérios no qual a presença de cinco itens conferiria sensibilidade de 85% e especificidade de 79% e adicionando um critério a mais, totalizando seis itens, a especificidade poderia ficar acima de 85%. São eles: 1. Início dos sinais antes de 3 anos de idade 2. Cão que vive principalmente dentro de casa 3. Prurido responsivo a corticoterapia 4. Prurido *sine materia* como primeiro

sinal 5. Extremidades dos membros torácicos afetados 6. Pavilhões auriculares afetados 7. Margens auriculares não afetadas.

Assim, o diagnóstico definitivo da DAC é feito através de sinais clínicos, anamnese, exclusão de diagnósticos diferenciais e exame físico compatível que esteja de acordo com os critérios publicados por FAVROT et al., 2010. Ressalta-se que em alguns casos esses critérios supracitados podem falhar e, por isso, não devem ser utilizados para o diagnóstico da doença de forma isolada (FAVROT, 2014; FAVROT et al., 2010; GRIFFIN, 2014)

Por ser uma doença multifatorial é prudente pensar que a terapia é realizada de forma multimodal, objetivando o tratamento do prurido, redução lesões cutâneas e melhorar a integridade da barreira cutânea (OLIVRY et al., 2010a, 2015). Também deve-se lembrar que as apresentações clínicas variam entre pacientes, havendo a necessidade de um tratamento individualizado de acordo com as necessidades individuais, gravidade da doença, efeitos colaterais, quantidade de medicamentos, viabilidade de administração, etc. A individualidade de cada tutor também deve ser levada em consideração, fatores como expectativas, tempo, qualidade de vida e circunstâncias financeiras (SANTORO, 2019).

Inicialmente, terapia intensiva com ectoparasiticidas e dieta de exclusão são necessários, pois ao tomarmos essas medidas, conseguimos ver como a DAC realmente se manifesta em cada paciente, permitindo o direcionamento do tratamento final. Há, também, a necessidade de tratar infecções causadas por bactérias e/ou leveduras quando presentes, pois essas podem ser complicadoras do quadro (GRIFFIN, 2014).

Medidas tomadas para evitar o contato com os alérgenos ambientais podem ser úteis, porém, são difíceis ou até impossíveis na prática. Algumas ações que podem ser aplicadas, caso o objetivo seja evitar o contato a ácaros: acaricidas, capas impermeáveis para as camas dos pacientes, aspiração frequente do ambiente e banhos nos cães para remoção mecânica dos alérgenos (OLIVRY et al., 2015; PRÉLAUD, 2014). Devido à grande persistência do ácaro no ambiente, benefícios com essas medidas, se houverem, serão vistos após meses de implementação (OLIVRY et al., 2015).

Na crise aguda, utiliza-se principalmente de banhos não irritantes e glicocorticoides tópicos. O uso de antibióticos e glicocorticoides sistêmicos, são feitos de acordo com a necessidade do paciente e do seu quadro clínico. O tratamento das crises crônicas pode ser trabalhoso ao tutor e desafiador para o clínico e, assim, devemos considerar alguns itens para

esses casos: evitar o contato do paciente com fatores que possam estar desencadeando a crise alérgica, banhar com xampus não irritativos, suplementar com ácidos graxos essenciais, realizar imunoterapia alérgeno-específica e avaliar a necessidade de administração de anti-inflamatórios tópicos e/ou sistêmicos como os glicocorticoides, a ciclosporina e o tacrolimus (COSGROVE et al., 2013; OLIVRY et al., 2010a, 2015).

Na terapia tópica, cães com DAC podem se beneficiar de banhos terapêuticos frequentes, mas não se sabe se a melhora do quadro de prurido é pelo efeito antimicrobiano dos produtos, efeito hidratante ou pela simples remoção mecânica dos alérgenos ambientais aderidos à pele (GRIFFIN, 2014).

A suplementação VO de ácidos graxos essenciais ricos em ômega-6 pode melhorar a qualidade do pelo e a condição lipídica da epiderme, reduzindo os sinais clínicos. Entretanto, a resposta clínica pode ser demorada e sutil, não sendo essa uma medida a ser utilizada como monoterapia ou tratamento de crises agudas (OLIVRY, 2010; OLIVRY et al., 2015).

Os anti-inflamatórios mais importantes para o uso na DAC são os glicocorticoides e os inibidores de calcineurina, apesar de anti-histamínicos também apresentarem bons resultados em alguns casos (SANTORO, 2019). Os glicocorticoides resultam em redução de inflamação e do prurido e são os fármacos mais prescritos em pacientes com essa dermatose nos últimos anos (OLIVRY; A., 2001). O seu modo de ação, apesar de não ser totalmente elucidado, está relacionado à regulação da transcrição de genes, interferência em mediadores inflamatórios e pruritogênicos, na função e migração de células inflamatórias e na inflamação relacionada à hipersensibilidade (SANTORO, 2019). A prednisolona, prednisona ou metilprednisolona, são glicocorticoides que podem ser administrados na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg por dia, uma a duas doses diárias, com efeitos adversos dependentes da dosagem e duração da administração (OLIVRY et al., 2015). Corticoides tópicos também podem ser usados, apresentando menos efeitos colaterais sistêmicos comparados com os observados no uso de corticoides por via oral. Uma alternativa aos corticoides tópicos é a aplicação de tacrolimus ou ciclosporina tópicos, porém seu uso é limitado pelo custo e potencial de efeitos adversos (SANTORO, 2019).

Os anti-histamínicos agem bloqueando os receptores histamínicos impedindo a formação do complexo histamina-receptor, inibindo a cascata histamínica e, alguns deles, inibindo a degranulação dos mastócitos. Entretanto, devido ao fato de a histamina não ser o principal mediador da inflamação cutânea de pacientes atópicos e o anti-histamínico não separar a histamina do seu receptor após já ter ocorrido a ligação, sua eficácia é limitada (SANTORO,

2019). Por isso, o ideal seria a administração desse fármaco antes da crise ocorrer para que os efeitos da histamina fossem bloqueados. A melhora com o uso de alguns anti-histamínicos pode estar associada aos efeitos sedativos do medicamento. Devido à baixa eficácia, os anti-histamínicos podem ter mais benefícios em pacientes com DAC branda, do que em pacientes críticos e/ou crônicos (OLIVRY et al., 2015).

A ciclosporina, um inibidor de calcineurina utilizado como alternativa à corticoterapia para controle do prurido, é um medicamento utilizado eficaz e seguro em cães com DAC, administrado na dose de 5mg/kg VO SID por 4 a 6 semanas e posteriormente diminui-se a dose ou a frequência conforme a resposta do paciente (OLIVRY et al., 2010b; SANTORO, 2019).

Recentemente, foi aprovado um fármaco antipruriginoso inibidor seletivo para a enzima janus kinase (JAK), enzima importante nas vias de prurido e inflamação, auxiliando, assim, no controle da coceira de cães alérgicos e no tratamento geral da DAC (COLLARD et al., 2014; COSGROVE et al., 2013; GONZALES et al., 2014). Possui ação rápida com pico plasmático menor do que 1 hora, é absorvido quase completamente pela administração via oral (biodisponibilidade de 89%), não depende do estado alimentar do paciente, possui meia vida de 4-6 horas, com mínimos efeitos colaterais (SANTORO, 2019). As enzimas JAK estão envolvidas na sinalização celular e o fármaco, oclacitinib, inibe especificamente as citocinas dependentes da JAK1, apresentando mínima ação em JAK2. A JAK1 desempenha um papel na sinalização da transdução de citocinas pró-inflamatórias, alérgicas e pruritogênicas e a JAK2 está envolvida na hematopoese (COLLARD et al., 2014; COSGROVE et al., 2013; GONZALES et al., 2014). Além da importante ação antipruritogênica do oclacitinib no paciente alérgico, esse possui significativa ação anti-inflamatória associada à inibição de citocinas pró-inflamatórias e pró-alérgicas, como IL-2, IL-4, IL-6 e IL-13 (COSGROVE et al., 2013; GONZALES et al., 2014). Esse medicamento é uma alternativa segura e eficaz às outras drogas imunomoduladores rotineiramente utilizadas para o tratamento do prurido de cães com DAC (SANTORO, 2019). A dose utilizada é de 0,4–0,6 mg/kg por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias e, posteriormente, administrado na dose de 0,4-0,6 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, por mais 14 dias (COLLARD et al., 2014; OLIVRY et al., 2015).

O anticorpo monoclonal caninizado anti-IL31, ou lokivetmab, foi desenvolvido recentemente e é o primeiro fármaco imunobiológico desenvolvido para o tratamento de cães com DAC. O seu mecanismo de ação, após a aplicação injetável subcutânea, é ligar-se à IL-31 do paciente, fazendo com que essa citocina não se conecte ao seu receptor, impedindo, assim,

a ativação da cascata de prurido. Para que não fosse reconhecido como um estranho ao sistema imune, esse anticorpo foi produzido com mais de 90% de homologia ao anticorpo natural canino (caninizado). A dose da medicação utilizada é 2mg/kg pela via subcutânea com meia-vida de 16 dias. É um medicamento seguro com efeitos colaterais brandos e sem reações imunológicas contra o medicamento (SANTORO, 2019).

A imunoterapia alérgeno-específica é o único tratamento capaz de modificar os mecanismos patogênicos envolvidos na doença. Sua ação ainda não é bem definida, mas o aumento de linfócitos T regulatórios, IL-10 e redução de IgE alérgeno-específicas foram relatadas em pacientes caninos que obtiveram sucesso na imunoterapia (MUELLER, 2019). Esse tratamento é formulado através de vacinas compostas por alérgenos ambientais identificados através dos testes alérgicos e que estão envolvidos na doença do paciente, tendo por objetivo a modulação do sistema imune e redução dos sinais clínicos (OLIVRY et al., 2010b, 2015). Inicialmente foi administrada de forma subcutânea, mas atualmente já é relatado o seu uso também de forma intralinfática e sublingual ou oral. Protocolos de administração são realizados através do aumento gradativo de quantidades de extratos alergênicos na sua formulação durante semanas ou meses (MUELLER, 2019; OLIVRY et al., 2010b, 2015). O início da melhora clínica com o tratamento imunoterápico pode demorar meses e, por isso, a terapia deve ser continuada por 1 ano para que se possa avaliar corretamente a eficácia em determinado cão. Durante esse tempo, outros tratamentos como anti-inflamatórios podem ser feitos conforme a necessidade e visando a manutenção da qualidade de vida. Ainda não está estabelecido se devemos continuar a imunoterapia pelo resto da vida do paciente ou não (MUELLER, 2019; OLIVRY et al., 2010b, 2015).

2.2 Testes alérgicos

Os testes alérgicos cutâneos e sorológicos são conduzidos em pacientes alérgicos e utilizados na medicina veterinária em cães com diagnóstico de dermatite atópica canina com o intuito de demonstrar a hipersensibilidade mediada por IgE do paciente a determinados alérgenos. Os testes sorológicos identificam a presença e quantidade de IgE alérgeno-específica no soro e, os testes cutâneos, a capacidade dos mastócitos de degranularem quando expostos aos extratos alergênicos (HILLIER; DEBOER, 2001).

A identificação dos alérgenos que desencadeiam e perpetuam os sinais clínicos é o padrão-ouro para determinar a etiologia da doença atópica de um determinado paciente (HNILICA, 2011). Portanto, a utilização dos testes alérgicos para essa identificação, são de grande valia, uma vez que identificar através da exposição do contato direto do paciente a múltiplos alérgenos repetidas vezes, poderia ser trabalhoso e arriscado com possibilidade de reações adversas severas (HAMMERBERG, 2014). Dentre as utilidades da realização dos testes e identificação de alérgenos estão o ato de evitar o contato do paciente com o agente perpetuador da doença e, principalmente, de selecionar os alérgenos a serem usados na formulação de vacinas de imunoterapia (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Os testes alérgicos não são essenciais para o diagnóstico de pacientes com DAC e o ideal é que não sejam utilizados na investigação inicial da doença, sendo úteis somente após a confirmação desta. Tanto o teste sorológico quanto os testes cutâneos, não possuem boa acurácia para o diagnóstico, uma vez que múltiplos alérgenos podem ter resultado positivo em pacientes saudáveis e resultados negativos não excluem que o paciente tenha a doença (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Contudo, alguns estudos mostram que uma grande variedade de pólenes testados intradermicamente não induzem reações positivas em cães normais, o que poderia indicar que cães suspeitos e reagentes a múltiplos pólenes seriam de fato atópicos (GRIFFIN, 2014).

Na performance dos testes cutâneos, soluções de controle positivo e negativo devem ser utilizadas para determinar a reatividade da pele do paciente e para auxiliar na interpretação das reações aos alérgenos testados. Solução fosfato de histamina 0,001% normalmente é utilizada como controle positivo e solução de diluição dos alérgenos acrescida de solução salina 0,9% como controle negativo (HILLIER; DEBOER, 2001). O número específico e quais alérgenos deveriam ser testados em um determinado paciente deve estar de acordo com a região em que este se encontra (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Para que não haja interpretação errônea do teste cutâneo alérgico, os cães testados não podem ter lesões, infecções ou estarem com a pele inflamada no local do teste (HILLIER; DEBOER, 2001).

Em Medicina Veterinária não há uma padronização quanto aos extratos alergênicos. Para o TID normalmente são utilizados veículos aquosos e, para o TP, extratos glicerizados. As soluções devem ser armazenadas em refrigeração a 4°C e retiradas da refrigeração, aguardando atingirem a temperatura ambiente para serem utilizadas (HILLIER; DEBOER, 2001).

A maioria dos alérgenos são quantificados por unidade de proteína nitrogenada (PNU) ou relação peso/volume (w/v) e extratos com a mesma concentração podem ter uma variação na biodisponibilidade 10 a 10.000 vezes. Assim, resultados falsos positivos e falsos negativos podem ocorrer dependendo da biodisponibilidade do extrato. Por isso, um estudo avaliou a utilização de extratos alergênicos padronizados para humanos em unidades biológicas (UB) e unidades de massa (UM) de ácaros de poeira doméstica e de armazenamento em testes alérgicos de cães atópicos, sugerindo que esses extratos alergênicos apesar de serem padronizados para humanos, poderiam ser utilizados para teste intradérmico em cães (CUNHA et al., 2007).

A escolha dos componentes ambientais a serem utilizados nos testes deve ser feita de acordo com a localização geográfica dos pacientes testados, pois a sensibilidade individual varia de região para região. Normalmente são incluídos pólen de árvores, pólen de gramas, pólen de ervas, mofos, ácaro de poeira domiciliar, insetos e epidermais. Alérgenos com raras reações positivas na região em questão devem ser retirados da utilização (HILLIER; DEBOER, 2001).

Os testes sorológicos também podem ser realizados e detectam a sensibilização de pacientes atópicos a alérgenos específicos, que são reconhecidos pelas IgE séricas. Em humanos, o valor total de IgE é maior em pessoas alérgicas em comparação com pessoas saudáveis, porém, em cães, o valor total de IgE de cães atópicos e cães saudáveis não diferem significativamente. Isso acontece, provavelmente, pela grande exposição de cães a parasitas, o que aumentaria a concentração de IgE total mesmo em cães sem doença alérgica. Portanto, esse teste é um pobre indicador, pois a mensuração isolada de IgE não diferencia um cão alérgico de um paciente normal (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Ainda, o teste sorológico é influenciado pela época em que é realizado, pois os anticorpos estão presentes no soro apenas por um determinado espaço de tempo após o contato com o alérgeno. Em humanos, o tempo de melhor identificação dos anticorpos é 4 semanas após a exposição, em cães, esse tempo ainda não está definido (POPIEL; CEKIERA, 2015).

Apesar de o TID ainda ser considerado o padrão ouro e apresentar uma taxa menor de erros quando comparado aos testes sorológicos (POPIEL; CEKIERA, 2015), para o sucesso do tratamento, parece ser mais importante a interpretação do resultado dos alérgenos reagentes nos testes e sua relação com o histórico do paciente, do que a escolha de qual teste será realizado, uma vez que o sucesso da ITAE é o mesmo quando baseado em testes sorológicos ou cutâneos (MUELLER, 2019; OLIVRY et al., 2010b). Essa interpretação também é importante, pois a

eficácia da imunoterapia pode ser reduzida quando antígenos sem relevância são incluídos na formulação das vacinas, além de da possibilidade de estimular uma resposta imunológica adicional em cães alérgicos (MUELLER; BURROWS; TSOHALIS, 1999).

Ainda não se sabe o quanto os testes alérgicos TID, TP e sorológico concordam em seus resultados quando realizados em cães (CARNETT; PLANT, 2018). Pereira et al. (2015), testou 58 cães com TID e realizou teste sorológico de ELISA nesses mesmos pacientes e não encontrou correlação estatística entre os resultados dos dois testes.

Resultados positivos nos testes não necessariamente indicam relevância clínica no quadro de hipersensibilidade, eles demonstram apenas a sensibilização do paciente frente ao alérgeno com subsequente formação de IgE. Pacientes positivos para ácaros de poeira doméstica, mas que os sinais clínicos são sazonais, dificilmente apresentam sinais decorrência desse alérgeno (MUELLER, 2019).

Há medicações que sabidamente interferem no TID, mas essas não parecem seguir o mesmo perfil para o Teste sorológico (HILLIER; DEBOER, 2001). Não há informações até o momento sobre a interferência de medicações no TP em cães, porém ambos os testes cutâneos envolvem a capacidade dos mastócitos de degranularem quando expostos a alérgenos, portanto, é provável que as medicações que interfiram no TID também interfiram no TP.

Nenhum dos testes alérgicos citados são recomendados para o diagnóstico de RCAA (HILLIER; DEBOER, 2001; KUNKLE; HORNER, 1992).

2.2.1 Testes intradérmico

É o teste alérgico mais utilizado atualmente em cães. Em humanos, há uma preferência para o TP, uma vez que o TID é mais oneroso, traz mais desconforto comparado ao TP e confere maiores riscos de reações adversas sistêmicas nessa espécie (HILLIER; DEBOER, 2001).

O TID pode ser conduzido com ou sem sedação (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Apesar de as concentrações séricas de cortisol serem maiores em pacientes não sedados, estas não parecem alterar os resultados (FRANK; KUNKLE; BEALE, 1992).

É preconizado que seja executado preferencialmente na lateral do tórax, pois outras áreas do corpo podem ter reações variadas. Os pelos do local são retirados e não é utilizado

nenhum produto para a limpeza do local. A pele local do paciente não pode estar inflamada ou infectada no momento do teste. Em casos de presença de lesões cutâneas, o teste deve ser realizado com uma distância suficiente para permitir a correta avaliação dos resultados (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

O procedimento é feito através da administração intradérmica, após marcação com caneta e separação de 3cm para cada aplicação, de 0,05ml de controle negativo (solução salina), 0,05ml de controle positivo (solução de histamina) e 0,05ml das soluções de alérgenos selecionados para o paciente. A leitura dos resultados é feita 15 minutos após as aplicações e pode ser realizada de forma subjetiva, objetiva ou uma combinação dos dois métodos (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Na avaliação subjetiva, consideramos tamanho, eritema, turgidez, e graduamos a reação em uma escala de 0 a 4+, sendo 0 igual à reação de controle negativo e 4 à reação de controle positivo (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Apesar de alguns estudos considerarem reações positivas aquelas que forem maiores ou iguais a 3+, Mueller & Chapman (2004), em um estudo com 1000 cães não observou diferenças significativas ao considerar as reações positivas como 2+ ou 3+. Portanto, para serem considerados positivos na avaliação subjetiva, os resultados após a aplicação dos extratos alergênicos devem ser maiores ou iguais a 2+ e estarem de acordo com o histórico do paciente (HUBBARD; WHITE, 2011). Na avaliação objetiva, o diâmetro das reações é determinado e, para uma reação ser considerada positiva, o diâmetro da pápula deve ser igual ou maior do que a média obtida pelos diâmetros das reações do controle positivo (solução de histamina) e negativo (solução salina) (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

O método subjetivo parece ser o mais utilizado para avaliação em clínicas dermatológicas (HUBBARD; WHITE, 2011). Buckley et al. (2013) em estudo preliminar demonstrou que a utilização de métodos objetivos comparados com métodos subjetivos na avaliação do resultado de testes cutâneos não afetariam o número de reações positivas ou negativas. Os autores citam, também, que para avaliações subjetivas, o uso de $\geq 3+$ como parâmetro também não seria mais relevante do que a utilização de $\geq 2+$. De acordo com Hubbard & White (2011), a combinação dos dois métodos, subjetivo e objetivo, poderia fornecer maior confiabilidade para o resultado do TID, pois a junção de informações como eritema e turgidez somados ao diâmetro da reação promovem uma avaliação de maior acurácia.

Reações cruzadas ou sensibilidade cruzada no teste intradérmico entre alérgenos filogeneticamente relacionados, podem ocorrer. Ou seja, cães que são positivos para determinado alérgeno são mais propensos à positividade a outro de mesmo grupo, por exemplo, cães positivos para Dp seriam mais propensos à positividade também a Df e vice-versa. É possível que isso ocorra pelo fato de que alérgenos de um mesmo grupo compartilham componentes alérgicos entre si (BUCKLEY et al., 2013).

Reações adversas locais podem ocorrer na realização do teste, e normalmente são reações de prurido no local em que houver reações positivas. Reações adversas sistêmicas como anafilaxia, são raras em cães (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Há medicações que sabidamente interferem no TID e que comumente são utilizadas por pacientes atópicos para controle dos sinais clínicos, principalmente os anti-histamínicos e os glicocorticoides. Esses fármacos podem suprimir as reações positivas e o tempo de carência para a realização do teste, no caso dos glicocorticoides, varia de acordo com a sua formulação, tempo de utilização e frequência (HILLIER; DEBOER, 2001).

Atualmente há um consenso quanto à retirada dos glicocorticoides, sendo os administrados por via oral com carência de 3 semanas, injetáveis 8 semanas e tópicos 2 semanas. Para todos os anti-histamínicos, utiliza-se o período de carência de 14 dias (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Olivry & Saridomichelakis (2013) cita que a carência ótima de anti-histamínicos como cetirizina e hidroxizine para a realização do teste sem que haja interferência seja de 7 dias, com o mínimo de 2 dias. Ácidos graxos essenciais podem interferir nas reações ao teste quando utilizado por um período maior do que 50 semanas (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). A ciclosporina, não interfere no TID e a retirada deste previamente ao teste não é necessária (GOLDMAN et al., 2010; OLIVRY; SARIDOMICHELAKIS, 2013).

Um estudo avaliando 24 cães sensibilizados para ácaro de poeira doméstica, avaliou os efeitos da utilização de 14 dias do oclacitinib e da prednisolona no TID e observaram perda de sensibilidade do teste em cães que fizeram o uso de prednisolona, mas o mesmo não foi observado em cães que fizeram o uso de placebo ou oclacitinib, sugerindo que cães atópicos poderiam utilizar oclacitinib por um curto período para controle do prurido sem que esse interferisse no teste (ALEO et al., 2013). Outro estudo realizado em 22 cães com DAC avaliou os efeitos da utilização de 30 dias do oclacitinib no TID e não observou diferença estatística no resultado do teste antes e depois da utilização do medicamento ou de placebo (CLEAR et al.,

2015). Ambos os estudos também avaliaram a influência do oclacitinib no teste sorológico dos mesmos pacientes e não encontraram diferença significativa nesse teste antes ou depois da utilização do medicamento (ALEO et al., 2013; CLEAR et al., 2015).

2.2.2 Teste percutâneo

Na medicina humana, o teste percutâneo, também conhecido como “Prick Test”, é o teste de escolha para a identificação de quais alérgenos ambientais estão envolvidos no desencadeamento de crises alérgicas do paciente e o uso do TP é, na maioria das vezes, preferível em relação ao TID (CARNETT; PLANT, 2018; LORENTE; RUIZ, 2015; ROSSI et al., 2013). O último é preconizado em humanos quando o TP não proporciona um resultado conclusivo (CARNETT; PLANT, 2018; WOOD et al., 1999).

O TP é realizado semelhante ao TID, porém, aplicando extratos alergênicos na superfície cutânea do cão e utilizando um dispositivo especial (puntor) para provocar uma “arranhadura” ou “picada” no local, levando, assim, à penetração do alérgeno pela via percutânea do paciente e à formação de pápula nos casos em que hipersensibilidade mediada por IgE ao alérgeno em questão estiver ocorrendo (ROSSI et al., 2013). Controles positivo (solução de histamina) e negativo (solução salina), assim como no TID, também são utilizados no TP, conferindo maior acurácia aos testes (CARNETT; PLANT, 2018; GENTRY; MESSINGER, 2016; ROSSI et al., 2013).

Em relação ao TID, tanto em humanos, quanto em cães, o TP é mais simples, mais rápido, interpretação dos resultados mais fácil, menor desconforto, menor irritação no local de aplicação e segurança (poucos riscos de reações adversas) (CARNETT; PLANT, 2018; HILLIER; DEBOER, 2001; LORENTE; RUIZ, 2015). Em cães, o TP pode ainda apresentar diversas outras vantagens sobre o TID, como menor necessidade de sedação, maior aceitação por parte do tutor, maior semelhança com a exposição natural e custo-benefício (CARNETT; PLANT, 2018). Entretanto, na medicina veterinária, o TID ainda é o mais utilizado, possivelmente por apresentar raras reações graves, diferentemente do que ocorre em humanos (CARNETT; PLANT, 2018; HILLIER; DEBOER, 2001).

A maior desvantagem do TP em relação ao TID são as poucas evidências de trabalhos utilizando essa ferramenta em medicina veterinária e não há estudos que padronizem a metodologia do TP em cães, sendo a sua utilização baseada na padronização do teste em

humanos. É possível que isso ocorra em decorrência à ampla utilização do TID em cães e o baixo risco de reações adversas dessa espécie ao TID, diferentemente do que ocorre em humanos (CARNETT; PLANT, 2018; HILLIER; DEBOER, 2001).

Assim como em humanos para a realização do TP na espécie canina também são utilizados extratos glicerinados (HILLIER; DEBOER, 2001). A glicerina é um ótimo preservativo para os extratos alérgênicos, porém, pode induzir inflamação, dor e reações irritativas quando aplicados (ROSSI et al., 2013).

Um estudo realizado em equinos com obstrução recorrente de vias aéreas o TP foi realizado com extratos alérgênicos ambientais nas concentrações utilizadas em humanos e o teste foi sugerido como possível ferramenta para a identificação de aeroalérgenos envolvidos na doença de equinos (TILLEY; SALES LUÍS; FERREIRA, 2010). Em gatos, estudo piloto para a validação do TP encontrou valores confiáveis do teste em pacientes saudáveis utilizando soluções glicerinadas de controles positivos e negativos, concluindo que esse pode ser uma alternativa ao TID (ROSSI et al., 2013). Mais recentemente, nessa espécie, foram testadas soluções glicerinadas de controles positivo (histamina) e negativo (solução salina) e nove extratos alérgênicos glicerinados de plantas, insetos, pêlos de cães e mofos, e não foram encontradas reações irritativas que pudessem ser consideradas falso positivas em gatos saudáveis (GENTRY; MESSINGER, 2016).

Em um estudo preliminar para determinação da utilização do TP em cães saudáveis e cães com DA utilizando extratos glicerinados de *Dermatophagoides farinae*, *D. pteronyssinus*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Acarus siro*, *Cupressus arizonica*, *Cynodon dactylon*, *Phleum pratense* e *Olea europea*, observou reações cutâneas positivas em mais da metade dos cães alérgicos e nenhuma reação positiva nos cães saudáveis testados, sugerindo que essa possa ser uma ferramenta importante para identificação de alérgenos em cães e deve ser melhor investigada (LORENTE; RUIZ, 2015).

O tempo para a leitura subjetiva das reações para o TP em gatos é confiável após 20 minutos da aplicação (GENTRY; MESSINGER, 2016). Em humanos, a reação máxima é atingida em 10-20 minutos, com recomendação de leitura das reações em 15 minutos (BOUSQUET et al., 2012). Não há esses mesmos dados para o TP em cães, portanto, utilizamos o mesmo intervalo de tempo preconizado para o TP em humanos e para o TID em cães, sendo esse o intervalo de 15 minutos após as aplicações (HILLER, DEBOER, 2001b; MILLER et al, 2013).

Em seu estudo, Abrahão et al., 2018 avaliou a acurácia do TP a extratos alergênicos de três ácaros de poeira domiciliar (Df, Dp, Bt) em 10 cães com DAC e 10 cães saudáveis. O resultado foi uma boa acurácia do teste para a identificação de alérgenos e uma resposta positiva a pelo menos um alérgeno em apenas um dos pacientes saudáveis (10%), concluindo que este teste poderia ser indicado para complementar o diagnóstico de DAC.

Quando há formação de pápula após a realização do TP indicando hipersensibilidade do paciente ao alérgeno, as reações são avaliadas de forma subjetiva e objetiva (ROSSI et al., 2013). Quanto à avaliação objetiva das reações, em humanos, devemos calcular a média do maior diâmetro da pápula com seu diâmetro perpendicular (diâmetro ortogonal) e esse deve ser igual ou maior que o 3mm de diâmetro (com eritema equivalente) comparado ao controle negativo (BERNSTEIN et al., 2008). Alguns trabalhos feitos com TP em cães e gatos, consideram reações positivas na avaliação subjetiva e objetiva seguindo o padrão estabelecido para o TID, sendo, assim, as reações de avaliação subjetiva graduadas de 0-4+ baseadas no controle positivo (4+) e controle negativo (0) e positivas quando forem maiores ou iguais a 2+ e as avaliações objetivas consideradas positivas quando forem maiores ou iguais à média do diâmetro do controle positivo e controle negativo (CARNETT; PLANT, 2018; ROSSI et al., 2013). Reações muito grandes não estão necessariamente associadas com a gravidade da doença alérgica (BOUSQUET et al., 2012).

Devemos considerar o fato de que diferenças nos resultados podem ocorrer dependendo da força aplicada na utilização do puntor e, também, de observador para observador quando avaliadas subjetivamente. Entretanto, há uma forte correlação entre as avaliações subjetivas e objetivas do TP já relatadas em gatos (ROSSI et al., 2013). Em seu estudo, Gentry & Messinger (2016) concluiu que as reações positivas do TP em gatos, parecem ser confiáveis quando avaliadas da forma subjetiva. Além disso, no mesmo trabalho, o autor relata que o TP foi de fácil execução e que as reações cutâneas do controle positivo, apesar de menores quando comparadas às do TID, foram facilmente interpretadas.

Não há relatos sobre período de carência da utilização de fármacos para o TP em animais de companhia. Por isso, para cães, utiliza-se o mesmo período de carência das medicações preconizadas para o TID.

Contudo, apesar de poucos estudos em cães, o TP parece ser uma ferramenta viável e útil na identificação de alérgenos ambientais envolvidos na exacerbação dos sinais clínicos de pacientes com caninos com DA.

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência do oclacitinib e prednisolona nos testes intradérmico e percutâneo em cães com dermatite alérgica.

3.1.1 Objetivos específicos

Verificar se existe diferença nos resultados dos testes intradérmico e percutâneo em cães com dermatite alérgica que utilizam oclacitinib em doses terapêuticas a cada 12 horas durante 14 dias nos métodos de avaliação objetivo e subjetivo;

Verificar se existe diferença nos resultados dos testes intradérmico e percutâneo em cães com dermatite alérgica que utilizam prednisolona em doses terapêuticas antipruriginosas a cada 12 horas durante 14 dias nos métodos de avaliação objetivo e subjetivo;

Verificar se existe concordância entre os resultados dos testes alérgicos cutâneos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais e métodos e resultados serão apresentados em forma de artigo que será submetido em periódico da área de dermatologia veterinária. O artigo em questão está formatado de acordo com as normas para envio ao periódico *Veterinary Dermatology*.

5. MANUSCRITO DO ARTIGO A SER SUBMETIDO

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DE OCLACITINIB E PREDNISOLONA NO TESTE INTRADÉRMICO E TESTE PERCUTÂNEO EM CÃES COM DERMATITE ALÉRGICA SENSIBILIZADOS À ALERGENOS AMBIENTAIS

Letícia T. Baretta*, Victor E. S. Cunha †; Cristiane D. Figueiredo*; Daniel G. Gerardi*

*Setor de Dermatologia Veterinária, Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

†FDA-Allergenic- Rio de Janeiro, Brasil

Correspondente: Daniel Guimarães Gerardi, Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Bento Gonçalves, 9090, Bairro agronomia, Porto Alegre, CEP: 91540-000, Brasil. E-mail: d_gerardi@hotmail.com

Conflitos de interesse: Extratos alergênicos para os testes alérgicos foram fornecidos pela FDA-Allergenic-Rio de Janeiro, Brasil.

Revisão – Os testes cutâneos, intradérmico (TID) e percutâneo (TP), são empregados na seleção dos alérgenos para imunoterapia alérgeno-específica em cães com dermatite atópica. Porém, a utilização de fármacos antipruriginosos durante a realização dos testes pode influenciar nos resultados.

Objetivos – Avaliar a influência dos fármacos oclacitinib e prednisolona nas reações de fase imediata do TID e TP.

Animais – Foram incluídos 30 cães com dermatite alérgica e prurido crônico de tutores atendidos em hospital veterinário e positivos em pelo menos um dos testes cutâneos.

Métodos – O estudo foi delineado de forma prospectiva, randomizado e duplo cego. Cães receberam oclacitinib 0,4-0,6mg/kg, por via oral (VO), a cada 12 horas (n=14), ou prednisolona 0,5mg/kg, VO, a cada 12 horas (n=16). No dia 0 (sem medicação) foram realizados o TID e o TP em todos os cães e, após 15 minutos, registrou-se os resultados subjetivos e objetivos. Após 14 dias com o uso da medicação sorteada, os testes foram repetidos e os novos resultados registrados.

Resultados – No dia 14, o TID e o TP do grupo oclacitinib reduziu significativamente o diâmetro das reações positivas ($P=0,042$; $P=0,048$), mas não os escores subjetivos ($P=0,434$; $P=0,071$). O grupo prednisolona, reduziu significativamente as reações subjetivas e objetivas ($P\leq 0,001$) no TID e TP.

Conclusão – O uso do oclacitinib pode ser feito em cães com dermatite alérgica ao realizarem o TID ou TP sem interferir nos resultados finais. Contudo, o uso da prednisolona interfere no TID e TP.

Palavras-chave: testes cutâneos, testes alérgicos, dermatite alérgica, dermatite atópica canina, imunoterapia.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia alérgeno-específica (ITAE) é uma das modalidades terapêuticas empregadas em cães com dermatite atópica. Entre os possíveis benefícios da sua utilização está a modulação da resposta imune individual (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; MUELLER, 2019). Os testes alérgicos cutâneos são frequentemente empregados para a correta seleção dos alérgenos a serem incluídos na sua formulação. Estes testes consistem na aplicação de pequenas quantidades de extratos alergênicos na pele do paciente com o intuito de induzir reações cutâneas locais geradas pela degranulação dos mastócitos expostos a determinados alérgenos (HILLIER; DEBOER, 2001).

Na medicina veterinária, o teste intradérmico (TID) ainda é o teste alérgico cutâneo mais empregado. No entanto, nos últimos anos, vem crescendo a utilização do teste percutâneo (TP) ou “Prick test”. Em humanos o TP é empregado como ferramenta no diagnóstico de asma persistente, alergia a fármacos, alergia à picada de insetos, alergia alimentar, rinite alérgica sazonal e dermatite atópica (BOUSQUET et al., 2012; WOOD et al., 1999). A realização do TP em humanos é considerada mais rápida e menos invasiva quando comparada ao TID. Em contrapartida as reações cutâneas observadas no TP são menores que as formadas em resposta ao TID, o que

em teoria poderia dificultar a sua interpretação e apresentar maior interferência com o uso concomitante de fármacos antipruriginosos e anti-inflamatórios (CARNETT; PLANT, 2018; HILLIER; DEBOER, 2001).

Alguns cães com doença alérgica avançada de difícil controle e prurido crônico, não se mantêm controlados sem o uso de fármacos antipruriginosos e anti-inflamatórios. Entretanto, sem a interrupção dos mesmos, fica impossibilitada a realização dos testes alérgicos cutâneos. A não retirada desses fármacos pode ser um fator complicador, uma vez que alguns deles podem interferir nos testes causando resultados falso-negativos. A prednisolona ou prednisona são exemplos de fármacos com ação antipruriginosa e anti-inflamatória utilizados no tratamento da DAC que requerem um período de carência antes da realização do TID, pois sabidamente podem interferir nos resultados (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; OLIVRY; SARIDOMICHELAKIS, 2013). No entanto, estudos avaliando sua interferência no TP ainda não foram realizados.

O oclacitinib é um fármaco antipruriginoso com ação inibidora seletiva para a enzima janus kinase 1 (JAK-1) e auxilia no controle do prurido em cães alérgicos (COLLARD et al., 2014; COSGROVE et al., 2013; GONZALES et al., 2014). Esse fármaco é uma alternativa segura e eficaz aos outros fármacos imunomoduladores rotineiramente utilizados para o tratamento do prurido de cães com DAC (SANTORO, 2019). Estudos realizados avaliando o uso de oclacitinib no TID, concluíram que esse fármaco não interfere nos resultados quando utilizado por 14 ou 30 dias em pacientes com DAC (ALEO et al., 2013; CLEAR et al., 2015). Porém, estudos similares empregando o TP ainda não foram realizados.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência dos fármacos antipruriginosos oclacitinib e prednisolona nas reações de fase imediata do TID e TP de cães com dermatite alérgica com a utilização de extrato de cinco alérgenos ambientais que frequentemente estão envolvidos no desencadeamento da DAC no Brasil (CUNHA et al., 2007; CUNHA; SILVA; FACCINI, 2012; PEREIRA et al., 2015).

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado previamente ao seu início pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CEUA-UFRGS) - protocolo número 36746. Os cães participantes foram atendidos pelo serviço de Dermatologia Veterinária do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS (HCV-UFRGS), no período de dezembro de 2018 a março de 2019. Os tutores dos cães participantes concordaram, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

Animais

Trinta cães com dermatite alérgica foram incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram cães com prurido alérgico crônico e primário com histórico e padrão lesional sugestivos de dermatite atópica. Esses cães foram submetidos à exclusão de outras dermatopatias pruriginosas de causas não alérgicas de forma sistemática. Todos animais tiveram resultados negativos no exame de raspado parasitológico cutâneo. Infecções bacterianas e/ou malasseziose secundárias foram diagnosticadas por meio de exame citológico e tratadas com antissépticos tópicos e/ou antibióticos sistêmicos previamente à inclusão no estudo. Todos os cães também foram submetidos a um controle rigoroso de ectoparasitas prévio ao início do estudo. Além

disso, os cães apresentaram ao menos 5 dos 8 critérios diagnósticos de DAC propostos por Favrot et al. (2010). Nove cães (três do grupo prednisolona e seis do grupo oclacitinib) tiveram o diagnóstico de reação cutânea adversa a alimentos (RCAA) ou dermatite atópica induzida por alimento descartado através da observação da continuidade do prurido na mesma intensidade após serem alimentados com dieta industrial hipoalergênica de proteína hidrolisada por oito semanas. No entanto, o fato de não ser submetido a dieta de eliminação previamente à inclusão no estudo não foi considerado um fator de exclusão.

Doenças sistêmicas concomitantes foram descartadas por meio da comprovação de ausência de alterações no exame clínico (excetuando as cutâneas) e nos exames laboratoriais de triagem (hemograma, plaquetas, alanina aminotransferase, creatinina, fosfatase alcalina, albumina). Todos os cães incluídos tiveram resposta de fase imediata positiva, pelos métodos objetivo e/ou subjetivo, no mínimo a um dos alérgenos testados e em pelo menos um dos testes realizados, TID ou TP. Foram excluídos de participarem cães com lesões cutâneas na lateral direita do tórax e com sinais clínicos de DAC generalizados que impossibilitassem a suspensão de fármacos conforme o período de carência estabelecido.

Foi preconizado o seguinte período de carência para os seguintes fármacos antes da inclusão: glicocorticoides, por via oral 3 semanas, injetáveis 8 semanas e tópicos 2 semanas; anti-histamínicos, 2 semanas (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; OLIVRY; SARIDOMICHELAKIS, 2013); e oclacitinib, 2 semanas (ALEO et al., 2013; CLEAR et al., 2015). Ainda, ácidos graxos essenciais não poderiam estar sendo administrados por período maior do que 50 semanas (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; OLIVRY; SARIDOMICHELAKIS, 2013).

Delineamento experimental

Os 30 cães que completaram o estudo, foram aleatoriamente divididos em dois grupos. Quatorze cães (grupo oclacitinib) foram tratados com oclacitinib (Apoquel®, Pfizer Itália, Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Itália) na dose 0,4 a 0,6 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas por 14 dias, e dezesseis cães (grupo prednisolona) foram tratados com prednisolona (Prediderm®, Ourofino Saúde Animal Ltda, Cravinhos, São Paulo, Brasil) na dose 0,5mg/kg, por via oral, a cada 12 horas por 14 dias. Para evitar vies de seleção, os pacientes foram aleatoriamente incluídos nos grupos experimentais.

Um colaborador (CDF) foi responsável pelo sorteio randomizado dos grupos e pela distribuição dos fármacos aos tutores. Todos os testes alérgicos cutâneos foram realizados e interpretados nos dois momentos pelo mesmo investigador (LTB). O estudo foi conduzido de forma duplo-cego, ou seja, o tutor e o pesquisador não sabiam em qual grupo o cão estava incluso até que o mesmo concluísse a sua participação. O tutor foi orientado a não informar sobre efeitos colaterais ao investigador e, sim, ao colaborador, para que não influenciasse na avaliação deste.

O TID e o TP foram realizados nos pacientes no dia 0 e no dia 14 de acordo com métodos descrito na literatura (BERNSTEIN et al., 2008; BOUSQUET et al., 2012; HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013) e sem contenção química. Para os dois testes foi utilizado o mesmo painel de cinco os extratos alérgênicos, um controle positivo e um negativo. O material foi armazenado em

frascos de vidro a 2-8°C, conforme indica o fabricante e retirados da refrigeração para atingir temperatura ambiente antes da utilização.

Para a execução do teste, o paciente foi posicionado em uma mesa ambulatorial em decúbito lateral esquerdo, com gentil contenção física de dois ajudantes e alguns cães necessitaram de um terceiro ajudante na região da cabeça para conforto, sendo esse normalmente o tutor. Após cuidadosa tricotomia da região lateral direita do tórax, de aproximadamente 15x15cm, realizada com máquina de tricotomia e lâmina número 40, as regiões a receberem os extratos alergênicos foram marcadas com caneta cutânea permanente respeitando um espaço de 2cm entre os locais de aplicações (HILLIER; DEBOER, 2001).

O TP foi realizado primeiro e em duplicata, para se obter maior confiabilidade, uma vez que ainda a metodologia do PT ainda não está completamente estabelecida em cães (CARNETT; PLANT, 2018). Foi instilada (uma) gota sobre a pele do paciente, nos locais determinados, dos extratos alergênicos glicerizados fornecidos pela FDA-Allergenic Ltda. (Rio de Janeiro, Brasil) de *Dermatophagoides farinae* (14.000 PNU/ml), *Blomia tropicalis* (11.000 PNU/ml), *Dermatophagoides pteronyssinus* (12.000 PNU/ml), *Lolium multiflorum* (12.000 PNU/ml), *Cynodon dactylon* (8.000 PNU/ml) e soluções controle positivo (2,5mg de histamina base por mililitro) e negativo (solução salina, glicerol 50% e fenol 0,5%). Com o auxílio de um puntor Duotip-Test® II (Multitest Brasil, Curitiba, Paraná, Brasil), dispositivo estéril descartável de plástico bifurcado, realizou-se pressão sob a pele em um ângulo de 45°, deslizando verticalmente para provocar uma pequena picada e introduzir as soluções por via percutânea. O excesso de solução remanescente na pele foi suavemente retirado com o auxílio de papel toalha.

Na sequência foi realizado o TID aplicando pela via intradérmica, utilizando uma agulha 29 G encaixada à uma seringa de insulina de 1ml, o volume de 0,05 ml de cada um dos extratos alergênicos aquosos fornecidos pela FDA-Allergenic Ltda. (Rio de Janeiro, Brasil) de *Dermatophagoides farinae* (500 PNU/ml), *Blomia tropicalis* (125 PNU/ml), *Dermatophagoides pteronyssinus* (1000 PNU/ml), *Lolium multiflorum* (1200 PNU/ml) e *Cynodon dactylon* (800 PNU/ml) e soluções de controle positivo (histamina 0,05mg/ml) e negativo (solução salina, fenol 0,5%).

As respostas ao TID e ao TP foram avaliadas após 15 minutos das aplicações e registradas pelo método subjetivo e objetivo, sendo as reações consideradas positivas quando apresentassem positividade em pelo menos um dos métodos (HUBBARD; WHITE, 2011). A avaliação subjetiva, feita visualmente, baseou-se no tamanho, turgidez e intensidade de eritema/pápula. Nessa avaliação, a reação foi considerada positiva quando avaliada em 2+ ou mais em uma escala de 0 a 4+, tendo como referência o controle negativo para 0 e o controle positivo para 4+ (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). A avaliação objetiva foi realizada por meio de mensuração com régua métrica do halo formado (em milímetros). No TID, foi feito o cálculo da média do maior diâmetro da pápula formada com seu diâmetro perpendicular resultando no diâmetro ortogonal das reações (em milímetros). As reações consideradas positivas, apresentavam diâmetro igual ou maior que a média dos diâmetros do controle positivo e negativo (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). No TP, a mesma medida de diâmetro foi feita, e considerou-se positivas as reações com diâmetro igual ou superior a 3mm em relação ao controle negativo (BERNSTEIN et al., 2008). Após a observação e combinação dos dois métodos de avaliação (HUBBARD; WHITE, 2011), cada uma

das reações aos alérgenos de cada um dos pacientes nos dias 0 e 14, foram registradas como positivas ou negativas.

Ao término do estudo, os pacientes continuaram em tratamento e receberam a terapia adequada conforme a necessidade de cada paciente e disponibilidade do tutor.

Análise estatística

Baseado no desvio padrão do tamanho do halo do TID de 2,5 mm e uma diferença esperada entre os grupos de 3 mm, considerando um alfa de 0,05 e um poder de 90% foram necessários 15 animais por grupo, para detectar esta diferença. Este cálculo foi realizado com o programa Winpepi versão 11.65 (Abramson, J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 2011, 8:1). Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e o desvio padrão quando a sua distribuição foi simétrica e mediana, o mínimo e o máximo quando assimétrica. Para comparar variáveis categóricas foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes e as com distribuição assimétrica pelo teste de Mann Whitney. Para comparar as médias ao longo do tempo dentro dos grupos foi utilizado o teste t para amostras emparelhadas. Para comparar a variação ao longo do tempo entre os grupos foi utilizado o Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (Generalized Estimating Equation Model, GEE). Foram calculados os percentuais de variação entre os tempos 0 e 14 para as avaliações objetivas e subjetivas conforme a seguinte fórmula: $((\text{valor no teste 2} - \text{valor no teste 1}) / \text{valor no teste 1}) * 100$ e comparado o percentual de variação médio entre os grupos pelo teste t de Student para amostras independentes. Para avaliar a concordância entre testes intradérmico e percutâneo foi utilizado o coeficiente *Kappa* de concordância. Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

RESULTADOS

As informações sobre a raça, faixa etária, gênero, número total de reações positivas dos extratos alergênicos ao TID e ao TP no dia 0 e dia 14, dos 30 cães incluídos, estão dispostas na Tabela 1. A raça Shih Tzu foi representada por nove cães (30%); Lhasa Apso, quatro (13,3%); Beagle, Bulldog Francês, Poodle e Yorkshire terrier, dois cada (6,6%), Cocker, Dachshund e Pug, um cada (3,3%) e seis não tinham raça definida (20%). A idade variou de 1,4 a 11 anos, 23 cães eram castrados, 14 machos, 16 fêmeas. A raça, sexo, status reprodutivo dos cães que compuseram os grupos oclacitinib e prednisolona, assim como na mediana de reações positiva no TID e TP no dia 0 foram semelhantes ($p > 0,05$). No entanto, após 14 dias a mediana das reações positivas no grupo oclacitinib foi significativamente superior à do grupo prednisolona nos testes TID ($p = 0,007$) e TP ($p = 0,010$) (Tabela 2).

Quando foi avaliada a diferença na média do diâmetro das reações positivas aos extratos alergênicos no método objetivo no TID, observou-se redução significativa do grupo oclacitinib ($p = 0,042$), porém não houve mudança significativa na média dos escores subjetivos das reações positivas desse grupo ($p = 0,434$) (Tabela 3). Entretanto, essa redução nos valores do diâmetro das reações positivas, apesar de

estatisticamente significativas, não foram o suficiente para tornar nenhuma das reações negativas no dia 14 (Tabela 1). Para o TID do grupo prednisolona, houve uma diminuição significativa na média dos diâmetros das reações positivas aos extratos alergênicos ($p=0,001$) e também na média dos escores subjetivos das reações positivas ($p<0,001$; Tabela 3). Neste grupo um total de 11 (73,4%) reações positivas no dia 0 se tornaram negativas no dia 14 (Tabela 1).

Ao comparar os grupos no TID nos dias 0 e 14, foi observado que para a avaliação objetiva do grupo oclacitinib, ocorreu diminuição de 5% na média do diâmetro das reações positivas e 26% para o grupo prednisolona ($p<0,001$; Figura 1 e Tabela 3). Na avaliação subjetiva, no grupo oclacitinib houve uma diminuição de 3% na média do escore das reações positivas e de 69% no grupo prednisolona ($p<0,001$; Figura 2 e Tabela 3).

No TP, houve uma diminuição significativa na média dos diâmetros das reações positivas do grupo oclacitinib ($p=0,048$), porém não houve alteração significativa na média dos escores subjetivos das reações positivas neste grupo ($p=0,071$; Tabela 4; Figura 5 e 6). No entanto, diferentemente do observado no TID, essa redução nos valores de diâmetro das reações positivas foi suficiente para tornar três (8,5%) reações positivas no dia 0 negativas no dia 14 (Tabela 1 e 2). No TP do grupo prednisolona, houve uma diminuição significativa na média dos diâmetros das reações positivas ($p<0,001$) (Figura 3) e também na média dos escores subjetivos das reações positivas ($p<0,001$) (Figura 4 e Tabela 4). Neste grupo um total de 20 (66,6%) reações positivas no dia 0 se tornaram negativas no dia 14 (Tabela 1).

Ao comparar os grupos no TP nos dias 0 e 14, foi observado que para a avaliação objetiva do grupo oclacitinib, ocorreu uma diminuição de 13% na média do diâmetro das reações positivas e 36% para o grupo prednisolona ($p=0,001$) (Figura 3 e Tabela 4). Na avaliação subjetiva, no grupo oclacitinib houve uma diminuição de 12% na média do escore das reações positivas e de 56% no grupo prednisolona ($p<0,001$) (Figura 4 e Tabela 4).

DISCUSSÃO

A homogeneidade dos dois grupos pôde ser comprovada, uma vez que não houve diferença significativa nas características individuais (raça, idade, sexo e status reprodutivo) dos cães e do número de reações positivas no TID e TP no dia 0 (Tabela 2). Foi utilizada uma população de cães com dermatite alérgica com prurido no momento da inclusão no estudo, com diferentes raças, idades e status reprodutivo, refletindo a população que normalmente realiza testes alérgicos (CARNETT; PLANT, 2018).

O tratamento com oclacitinib, na posologia empregada, reduziu o diâmetro das reações positivas de fase imediata no TID. Entretanto, nota-se que apesar dessa redução ser significativa estatisticamente, o resultado final da avaliação objetiva comparado ao ponto de corte individual para positividade não foi alterado. A interferência pouco significativa do oclacitinib sobre o resultado final do TID também ficou caracterizada pela diferença não significativa na avaliação subjetiva. Estes resultados são semelhantes a dois estudos publicados nos quais não foi observada influência do oclacitinib nos resultados das reações imediatas do TID (ALEO et al., 2013; CLEAR et al., 2015). Um dos estudos foi realizado com 24 cães sensibilizados experimentalmente para ácaro de poeira doméstica. Nesse, foi avaliado pelo método

objetivo os efeitos da utilização de 14 dias do oclacitinib e da prednisolona no TID e observou perda de sensibilidade com o uso de prednisolona, mas o mesmo não foi observado com o uso de placebo ou oclacitinib (ALEO et al., 2013). Outro estudo realizado em 22 cães com DAC avaliou de forma objetiva e subjetiva os efeitos da utilização de 30 dias do oclacitinib no TID e não observou diferença estatística nos resultados dos testes antes e depois da utilização do fármaco ou de placebo (CLEAR et al., 2015). Esses dados em somatório com os encontrados no presente estudo permitem concluir que cães que estejam fazendo uso de oclacitinib por pelo menos 14 dias não necessitam ter o tratamento interrompido para a realização do TID.

Embora uma revisão sistemática de literatura tenha apontado resultados conflitantes sobre a não influência ou indução de inibição das reações de fase imediata do TID pelos glicocorticoides orais em cães (OLIVRY; SARIDOMICHELAKIS, 2013), no presente estudo houve clara interferência da prednisolona nas reações de fase imediata do TID, nas avaliações objetiva e subjetiva, corroborando com o estudo de Aleo et al., 2013, os quais também observaram que os cães tratados com prednisolona tiveram uma redução ou perda completa da sensibilidade no TID. De fato, os glicocorticoides atuam inibindo a degranulação de mastócitos e liberação de histamina, mecanismo pelo qual ocorre a formação da pápula e do eritema em resposta à aplicação dos alérgenos nos testes cutâneos alérgicos em pacientes previamente sensibilizados (HILLIER; DEBOER, 2001). Os resultados por ora alcançados mostraram que 73,4% dos cães tiveram suas reações suprimidas após 14 dias de uso da prednisolona oral, o que reforça a recomendação de outros autores a respeito da retirada prévia dos glicocorticoides orais de curta duração para a realização do TID (HILLIER; DEBOER, 2001; OLIVRY; SARIDOMICHELAKIS, 2013).

A avaliação das reações cutâneas frente ao TP em cães ainda necessita de critérios mais definidos e padronizados. No presente estudo, o TP foi realizado em duplicata para obter maior confiabilidade e diminuir possíveis vieses de execução e interpretação. Foram consideradas como positivas as reações com diâmetro igual ou superior a 3mm em relação ao controle negativo (BERNSTEIN et al., 2008), enquanto Carnett & Plant, 2018, utilizaram como positivas as reações que tivessem a média ortogonal maior ou igual a média dos controles positivos e negativos, semelhante ao que é realizado na avaliação objetiva para o TID. Embora os diâmetros das reações obtidas pelo TP sejam consideravelmente menores e mais sutis do que as observadas pelo TID e o diâmetro das reações positivas aos extratos alérgicos tenham reduzido de forma significativa estatisticamente, essa redução não foi o suficiente para que o uso de oclacitinib impedisse a visualização das micropápulas do TP.

A prednisolona reduziu de forma significativa as reações cutâneas frente aos alérgenos testados no TP nas avaliações objetiva e subjetiva, semelhante ao observado no TID. Este resultado coincidiu com a hipótese formulada pelos autores, uma vez que já é sabido o potencial que este fármaco tem para alterar as reações positivas obtidas pelo TID.

O teste percutâneo tem sido mais frequentemente utilizado na medicina por ser um teste mais simples, fácil, rápido, menos invasivo e seguro, sendo recomendado a sua realização previamente ao TID (BERNSTEIN et al., 2008; BOUSQUET et al., 2012; WOOD et al., 1999). Ao realizarmos ambos os testes no mesmo paciente em nosso estudo, observamos que o TP foi mais fácil, rápido, menos doloroso e com maior aceitação pelo tutor.

Os testes alérgicos cutâneos podem ser conduzidos com ou sem sedação (HILLIER; DEBOER, 2001; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013) e, apesar de a concentração de cortisol sérico ser maior em pacientes não sedados, esta não parece alterar os resultados do TID (FRANK; KUNKLE; BEALE, 1992). Portanto, é pouco provável que a não sedação tenha tido alguma influência sobre os resultados. Reações adversas sistêmicas como anafilaxia, são raras em cães (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013), e não foram observadas no TID ou TP de cães do estudo (dados não apresentados).

No presente estudo, o TP foi mais sensível, possivelmente por sua maior semelhança com a exposição natural (CARNETT; PLANT, 2018). A maior sensibilidade do TP também poderia ser atribuída a reações irritativas pelo uso de veículos glicerizados que são mais irritativos do que os aquosos (ROSSI et al., 2013). Entretanto, ao considerarmos a positividade dos resultados baseando-nos no diâmetro do controle negativo, diminuimos as possibilidades de incluirmos como positivas reações irritativas ao veículo. Em relação à irritabilidade aos extratos alergênicos, um estudo preliminar de utilização do TP em cães, não observou reações positivas a oito extratos, incluindo *D. farinae*, *D. pteronyssinus* e *Cynodon dactylon*, utilizados em altas concentração em cães saudáveis, mas observou reações positivas em mais da metade dos cães alérgicos testados com a mesma concentração (LORENTE; RUIZ, 2015).

Um possível fator limitante do estudo foi que a sequência de alérgenos aplicados não foi realizada de forma randomizada ou cega, o que poderia ter contribuído para reduzir vieses na interpretação dos resultados pelo avaliador. O fato da dieta de eliminação não ter sido realizada em todos os pacientes que apresentavam sinais clínicos perenes possibilitou a inclusão não somente de pacientes com DAC *stricto sensu*, mas, também, com DAC induzida pelo alimento (FAVROT, 2014). No entanto, os autores entendem que isso não foi uma limitação do estudo, uma vez que todos os cães incluídos apresentavam sensibilização frente a alérgenos nos testes do dia 0, o que possibilitou avaliar a interferência dos fármacos em pacientes sensibilizados, mesmo que estes alérgenos não sejam os reais desencadeadores do prurido e lesões nesses cães.

Na medicina veterinária, ainda existem poucos estudos avaliando o uso do TP para determinação de sensibilização a alérgenos ambientais e alimentares, embora muitos clínicos gerais e especialistas em dermatologia já o utilizem na rotina prática. Recentemente foi publicado um estudo que visou determinar as concentrações do limiar irritativo de oito aeroalérgenos (CARNETT; PLANT, 2018). Este é o primeiro estudo que os autores têm conhecimento, que visou avaliar a interferência dos fármacos prednisolona e oclacitinib do resultado do TP em cães com dermatite alérgica.

Ainda não se sabe o quanto os testes alérgicos TID, TP e sorológico concordam em seus resultados quando realizados em cães e, assim como em humanos, não espera-se que os resultados do TP seja iguais aos do TID (CARNETT; PLANT, 2018). Pereira et al. (2015), testou 58 cães para o TID, realizou teste sorológico de ELISA nesses mesmos pacientes e não encontrou correlação estatística entre os resultados dos dois testes. Quando comparamos a sensibilidade do TID e do TP aos alérgenos testados em nosso estudo, houve concordância somente para *Dermatophagoides pteronyssinus* e essa foi mediana (Tabela 5). Portanto, não podemos confirmar que há concordância entre os dois testes. Os ácaros de poeira doméstica são

considerados os mais potentes alérgenos e apresentaram maior sensibilidade aos testes do que os pólenes (*Lolium multiflorum* e *Cynodon dactylon*) (MARSELLA et al., 1997).

Conclui-se que o oclacitinib em doses terapêuticas estipuladas pelo fabricante pode ser administrado em cães com dermatite alérgica pruriginosa concomitantemente à realização do TID e TP para avaliação das reações de fase imediata, pelos métodos objetivo e subjetivo. Em contraposição, a prednisolona não pode ser utilizada durante a realização tanto para o TID, quanto para o TP.

REFERÊNCIAS

- ALEO, M. M. et al. **Effects of oclacitinib and prednisolone on skin test sensitivity** (In: Abstracts of the North American Veterinary Dermatology Forum April 17-20th 2013 Louisville, Kentucky, USA). (D. Martin et al., Eds.) *Veterinary Dermatology*. Anais...2013
- BERNSTEIN, I. L. et al. Allergy Diagnostic Testing : An Updated. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v. 100, p. 2–122, 2008.
- CARNETT, M. J. H.; PLANT, J. D. Percutaneous prick test irritant threshold concentrations for eight allergens in healthy nonsedated dogs in the USA. *Veterinary Dermatology*, v. 29, n. 2, p. 117-e47, 2018.
- CLEAR, V. et al. Investigation of the effects of 30 day administration of oclacitinib on intradermal and allergen-specific IgE serology testing in atopic dogs. *Veterinary Dermatology*. Anais...2015
- DEBOER, D. J.; HILLIER, A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): Fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 81, n. 3–4, p. 271–276, 2001.
- FAVROT, C. et al. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, v. 21, n. 1, p. 23–30, 2010.
- FAVROT, C. Clinical signs of canine atopic dermatitis. In: CHIARA NOLI; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. (Eds.). *Veterinary Allergy*. 1. ed. [s.l.] Wiley Blackwell, 2014. p. 65–69.
- HILLIER, A.; DEBOER, D. J. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): Intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 81, n. 3–4, p. 289–304, 2001.
- HUBBARD, T. L.; WHITE, P. D. Comparison of Subjective and Objective Intradermal Allergy Test Scoring Methods in Dogs with Atopic Dermatitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 47, n. 6, p. 399–405, 2011.
- MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Hipersensitivity Disorders. In: MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. (Eds.). *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th. ed. St. Louis: Elsevier/Saunders, 2013. p. 363–431.
- MUELLER, R. S. Update on Allergen Immunotherapy. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, v. 49, n. 1, p. 1–7, 2019.

OLIVRY, T. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 123–126, 2010.

OLIVRY, T. et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 1, p. 1–15, 2015.

OLIVRY, T.; SARIDOMICHELAKIS, M. Evidence-based guidelines for anti-allergic drug withdrawal times before allergen-specific intradermal and IgE serological tests in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 2, 2013.

Tabela 1- Tabela descritiva das características e número de reações positivas individuais no TID e TP nos dias 0 e 14.

Paciente	Raça	Idade (anos)	Sexo	Status	Positivas TID t0	Positivas TID t14	Positivas TP t0	Positivas TP t14
Grupo Oclacitinib								
1	Cocker	9	M	C	0	0	3	3
2	Shih Tzu	9	M	C	0	0	4	4
3	Shih Tzu	6	M	C	2	2	4	3
4	Lhasa Apso	8	M	C	2	2	2	2
5	Shih Tzu	7	M	NC	0	0	4	4
6	Bulldog Francês	3	F	C	1	1	1	1
7	Poodle	10	F	NC	2	2	2	2
8	Lhasa Apso	7	M	C	2	2	2	2
9	SRD	6	F	C	1	1	2	2
10	Lhasa Apso	5	F	C	1	1	4	3
11	SRD	-	M	C	2	2	2	2
12	Yorkshire	7	M	C	1	1	2	2
13	Pug	1,4	M	NC	0	0	1	0
14	Shih Tzu	3	F	C	1	1	2	2
Total					15	15	35	32
Grupo Prednisolona								
15	Yorkshire	1,9	F	C	3	0	3	3
16	Beagle	5,4	M	NC	2	0	2	0
17	Poodle	11	M	C	1	0	0	0
18	Shih Tzu	4	F	C	0	0	1	0
19	SRD	-	F	C	2	0	1	0
20	SRD	2	M	C	0	0	2	0
21	Beagle	9	M	NC	0	0	2	0
22	Shih Tzu	5	F	C	0	0	2	2
23	Shih Tzu	2	M	NC	0	0	3	0
24	Shih Tzu	4	F	C	2	2	3	3
25	Lhasa Apso	4	F	C	2	0	3	0
26	SRD	2	F	C	0	0	2	0
27	Shih Tzu	8	F	C	1	0	3	3
28	SRD	6	M	C	0	0	2	0
29	Bulldog Francês	7	F	C	2	2	2	2
30	Dachshund	3	M	NC	0	0	2	0
Total					15	4	33	13

TID: Teste intradérmico; TP: Teste percutâneo; M: macho; F: fêmea; C: castrado; NC: não castrado; t0: tempo 0; t14: tempo 14.

Tabela 2- Tabela descritiva das características e mediana (mínimo e máximo) das reações positiva do TP e do TID no tempo 0 e após 14 dias.

Variáveis	Oclacitinib n=14	Prednisolona n=16	<i>p</i>
Raça, n(%)			0,671*
Beagle	-	2 (12,5)	
Bulldogue Francês	1 (7,1)	1 (6,2)	
Cocker	1 (7,1)	-	
Dachshund	-	1 (6,2)	
Lhasa Apso	3 (21,4)	1 (6,2)	
Poodle	1 (7,1)	1 (6,2)	
Pug	1 (7,1)	-	
Shih Tzu	4 (28,6)	5 (31,2)	
SRD	2 (14,3)	4 (25,0)	
Yorkshire	1 (7,1)	1 (6,2)	
Idade, média±SD	6,3±2,6	5,0±2,8	0,213**
Sexo , n(%)			0,448*
M	9 (64,3)	7 (43,8)	
F	5 (35,7)	9 (56,2)	
Status, n(%)			0,999*
C	11 (78,6)	12 (75,0)	
I	3 (21,4)	4 (25,0)	
Reações positivas TID t0, mediana (mínimo-máximo)	1 (0-2)	1 (0-3)	0,448***
Reações positivas TID t14, mediana (mínimo-máximo)	1 (0-2)	0 (0-2)	0,007***
Reações positivas TP t0, mediana (mínimo-máximo)	2 (1-4)	2 (0-3)	0,637***
Reações positivas TP t14, mediana (mínimo-máximo)	2 (0-4)	0 (0-3)	0,010***

TID: Teste intradérmico; TP: Teste percutâneo; SD: desvio padrão; M: macho; F: fêmea; t0: tempo 0; t14: tempo 14*teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher; ** teste t de Student para amostras independentes;***teste de Mann Whitney

Tabela 3- Comparativo da média dos diâmetros (em milímetros) e média dos escores subjetivos das reações positivas dos grupos oclacitinib e prednisolona no teste intradérmico (TID) no tempo 0 e após 14 dias.

Avaliação	Oclacitinib n=14		<i>p</i> *	Prednisolona n=16		<i>p</i> *	<i>p</i> interação **
	t0	t14		t0	T14		
Objetiva	14,4±1,0	13,7±1,3	0,042	13,9±1,6	10,2±1,6	0,001	<0,001
Subjetiva	2,6±0,5	2,5±0,5	0,434	2,6±0,7	0,9±0,9	<0,001	<0,001

*teste t de Student para amostras emparelhadas; ** *p* interação obtido através do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas

Tabela 4- Comparativo da média dos diâmetros (em milímetro) e média dos escores subjetivos das reações positivas dos grupos oclacitinib e prednisolona no teste percutâneo (TP) no dia 0 e após 14 dias.

Avaliação	Oclacitinib n=14		<i>p</i> *	Prednisolona n=16		<i>p</i> *	<i>p</i> interação **
	t0	t14		t0	t14		
Objetiva	6,5±1,8	5,7±2,3	0,048	7,2±1,6	4,5±1,3	<0,001	<0,001
Subjetiva	2,6±0,7	2,3±0,9	0,071	2,8±0,8	1,3±1,1	<0,001	<0,001

P<0,001*

*

*teste t de Student para amostras emparelhadas; ** *p* interação obtido através do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas

Tabela 5- Percentual de sensibilidade dos alérgenos testados e análise de concordância *Kappa* entre o TID e TP.

Alérgenos	Teste intradérmico n(%)	Teste percutâneo n(%)	<i>Kappa</i>	<i>p</i>
<i>D. Farinae</i>	5 (16,7)	24 (80,0)	0,10	0,221
<i>B. tropicalis</i>	14 (46,7)	21 (70,0)	0,22	0,196
<i>D. Pteronyssinus</i>	10 (33,3)	16 (53,3)	0,42	0,011
<i>L. multiforum</i>	-	3 (10,0)	-	-
<i>C. Dactylon</i>	1 (3,3)	4 (13,3)	-0,06	-

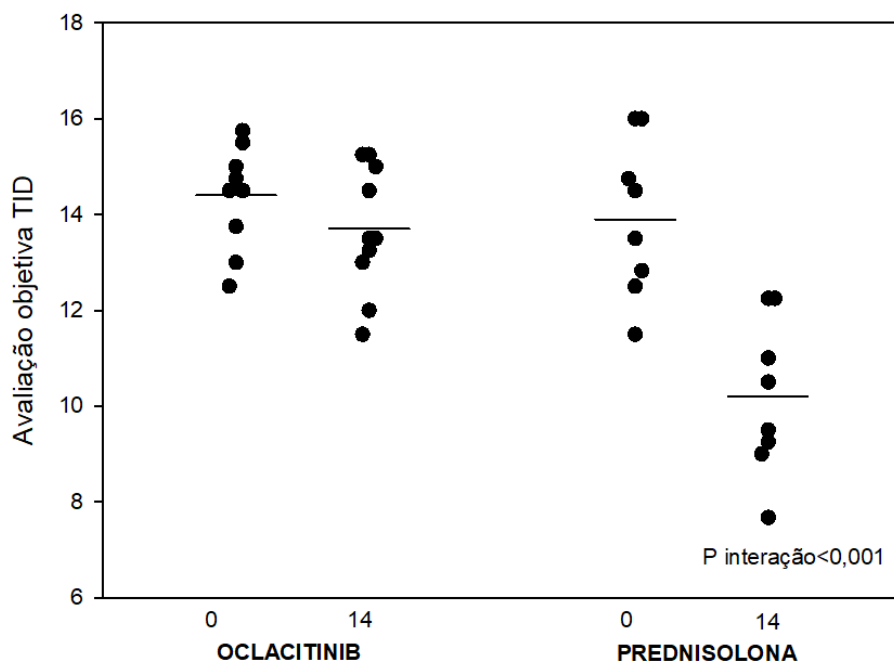


Figura 1- Gráfico de comparação da média dos diâmetros (em milímetros) das reações positivas de fase imediata de cada paciente no teste intradérmico (TID), dos grupos oclacitinib e prednisolona no dia 0 e após 14 dias. As barras indicam a média dos diâmetros das reações positivas de cada grupo

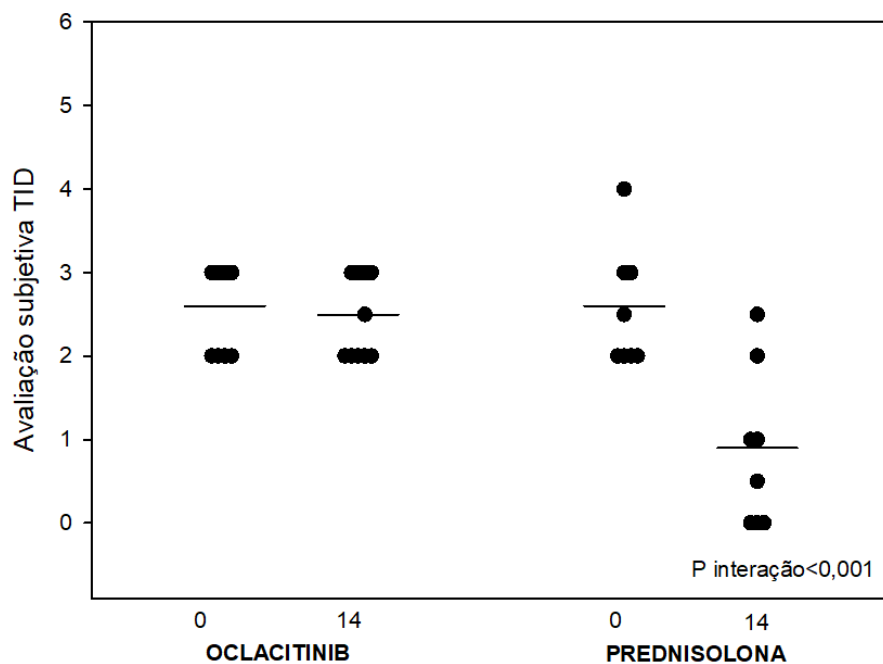


Figura 2- Gráfico de comparação da média dos scores subjetivos das reações positivas de fase imediata de cada paciente no teste intradérmico (TID), dos grupos oclacitinib e prednisolona no dia 0 e após 14 dias. As barras indicam a média dos scores subjetivos das reações positivas de cada grupo.

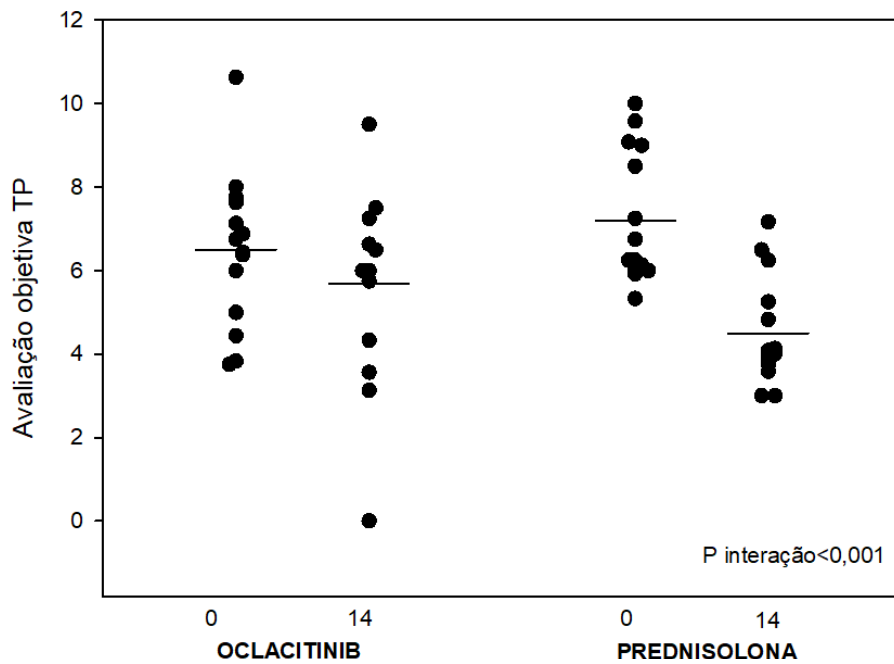


Figura 3- Gráfico de comparação da média dos diâmetros (em milímetros) das reações positivas de fase imediata de cada paciente no teste percutâneo (TP), dos grupos oclacitinib e prednisolona no dia 0 e após 14 dias. As barras indicam a média dos diâmetros das reações positivas de cada grupo.

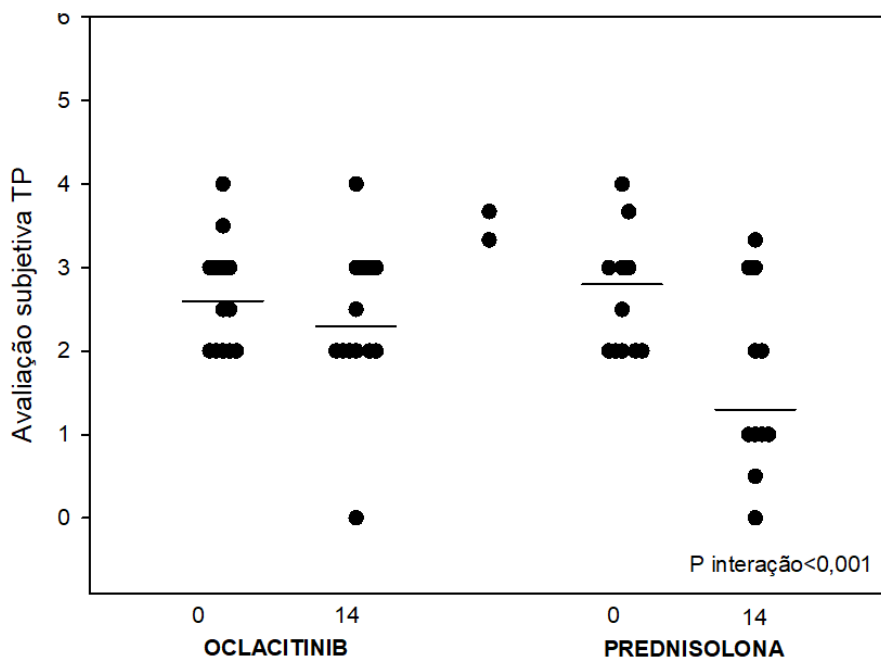


Figura 4- Gráfico de comparação da média dos scores subjetivos das reações positivas de fase imediata de cada paciente no teste percutâneo (TP), dos grupos oclacitinib e prednisolona no dia 0 e após 14 dias. As barras indicam a média dos scores subjetivos das reações positivas de cada grupo.

Figura 22- Canino, macho, não castrado, shih tzu, 7 anos, confirmado para DAC, negativo no TID (acima) e reações positivas de fase imediata para quatro alérgenos no TP realizado em duplicata (abaixo) (*Df, Bt, Lm, Cd*), tempo 0.



Figura 6- Mesmo cão da figura 5, após 14 dias de oclacitinib. Redução no diâmetro das reações positivas de fase imediata, mas ainda positivo para os quatro alérgenos no TP realizado em duplicata (abaixo) (*Df, Bt, Lm, Cd*).



6. CONCLUSÃO

Através do presente estudo, conclui-se que o fármaco antipruriginoso oclacitinib pode ser administrado em cães com dermatite alérgica que irão realizar testes alérgicos TID e TP avaliados através de reações de fase imediata, pelos métodos objetivo e subjetivo. Entretanto, concluímos que a prednisolona não pode ser utilizada durante a realização do TP e, corroborando com o que relata os dados de literatura, também não pode ser utilizada durante a realização do TID.

REFERÊNCIAS

- ABRAHÃO, T. et al. **Estudo da validade do prick test em cães com dermatite atópica.** ASBAI - Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia. **Anais...**Recife, Pernambuco: 2018
- ALEO, M. M. et al. **Effects of oclacitinib and prednisolone on skin test sensitivity (In: Abstracts of the North American Veterinary Dermatology Forum April 17-20th 2013 Louisville, Kentucky, USA).** (D. Martin et al., Eds.) *Veterinary Dermatology*. **Anais...**2013
- BERNSTEIN, I. L. et al. Allergy Diagnostic Testing : An Updated. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 100, p. 2–122, 2008.
- BOUSQUET, J. et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 67, n. 1, p. 18–24, 2012.
- BUCKLEY, L. et al. Cross-reaction and co-sensitization among related and unrelated allergens in canine intradermal tests. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 4, p. 422–e92, 2013.
- CARNETT, M. J. H.; PLANT, J. D. Percutaneous prick test irritant threshold concentrations for eight allergens in healthy nonsedated dogs in the USA. **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 2, p. 117-e47, 2018.
- CLEAR, V. et al. **Investigation of the effects of 30 day administration of oclacitinib on intradermal and allergen-specific IgE serology testing in atopic dogs.** *Veterinary Dermatology*. **Anais...**2015
- COBIELLA, D. et al. Pilot study using five methods to evaluate skin barrier function in healthy dogs and in dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, p. 20–22, 2019.
- COLLARD, W. T. et al. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, n. 3, p. 279–285, 2014.
- COSGROVE, S. B. et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 5, p. 479–e114, 2013.
- CUNHA, V. E. S. et al. Evaluation of skin sensitivity in dogs bearing allergic dermatitis to standardized allergenic extract of house dust and storage mites. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 8, p. 341–344, 2007.

- CUNHA, V. E. S.; SILVA, M. H.; FACCINI, J. L. H. Serological identification of house dust mite allergens in dogs with atopic dermatitis. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 917–921, 2012.
- DEBOER, D. J. Introduction: canine atopic dermatitis as an evolving, multifactorial disease. In: NOLI, C.; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. (Eds.). . **Veterinary Allergy**. 1. ed. [s.l.] Wiley Blackwell, 2014. p. 5–7.
- DEBOER, D. J.; HILLIER, A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): Fundamental concepts in clinical diagnosis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3–4, p. 271–276, 2001.
- FANTON, N. et al. Increased filaggrin-metabolizing enzyme activity in atopic skin: a pilot study using a canine model of atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 111–479, 2017.
- FAVROT, C. et al. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 23–30, 2010.
- FAVROT, C. Clinical signs of canine atopic dermatitis. In: CHIARA NOLI; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. (Eds.). . **Veterinary Allergy**. 1. ed. [s.l.] Wiley Blackwell, 2014. p. 65–69.
- FRANK, L.; KUNKLE, G. A.; BEALE, K. M. Comparison of Serum Cortisol Concentrations before and after Intradermal Testing in Sedated and Nonsedated Dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 200, 1992.
- GENTRY, C. M.; MESSINGER, L. Comparison of intradermal and percutaneous testing to histamine, saline and nine allergens in healthy adult cats. **Veterinary Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 1–7, 2016.
- GOLDMAN, C. et al. Investigation on the effects of ciclosporin (Atopica) on intradermal test reactivity and allergen-specific immunoglobulin (IgE) serology in atopic dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 4, p. 393–399, 2010.
- GONZALES, A. J. et al. Oclacitinib (APOQUEL ®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, n. 4, p. 317–324, 2014.
- GRIFFIN, C. E. Diagnosis of canine atopic dermatitis. In: CHIARA NOLI; FOSTER, A.;

ROSENKRANTZ, W. (Eds.). . **Veterinary Allergy**. 1. ed. [s.l.] Wiley Blackwell, 2014. p. 70–77.

HALLIWELL, R. Revised nomenclature for veterinary allergy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 114, n. 3–4, p. 207–208, 2006.

HAMMERBERG, B. Canine Immunoglobulin E. In: NOLI, C.; FOSTER, A.;

ROSENKRANTZ, W. (Eds.). . **Veterinary Allergy**. 1. ed. [s.l.] Wiley Blackwell, 2014. p. 8–15.

HILLIER, A.; DEBOER, D. J. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): Intradermal testing. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3–4, p. 289–304, 2001.

HNILICA, K. A. Hypersensitivity Disorders. In: HNILICA, K. A. (Ed.). . **Small Animal Dermatology: A Colour Atlas and Therapeutic Guide**. 3. ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 2011.

HUBBARD, T. L.; WHITE, P. D. Comparison of Subjective and Objective Intradermal Allergy Test Scoring Methods in Dogs with Atopic Dermatitis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47, n. 6, p. 399–405, 2011.

KUNKLE, G.; HORNER, S. Validity of skin testing for the diagnosis of food allergy in dogs (Abstract). **Javma**, v. 200, n. 1989, p. 677–680, 1992.

LORENTE, C.; RUIZ, P. Preliminary assessment of percutaneous (prick) test in dogs. (Abstract). **Veterinary Dermatology**, v. 26, n. 5, p. 297–313, 2015.

MARSELLA, R. et al. Double-blind pilot study on the effects of ketoconazole on intradermal skin test and leukotriene C4 concentration in the skin of atopic dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 8, n. 1, p. 3–10, 1997.

MARSELLA, R. Are transepidermal water loss and clinical signs correlated in canine atopic dermatitis? A compilation of studies. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 3, 2012.

MARSELLA, R. Does filaggrin expression correlate with severity of clinical signs in dogs with atopic dermatitis? **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 2, 2013.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Hypersensitivity Disorders. In: MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. (Eds.). . **Muller & Kirk's Small**

Animal Dermatology. 7th. ed. St. Louis: Elsevier/Saunders, 2013. p. 363–431.

MUELLER; CHAPMAN, P. L. Cross reactivity of airborne allergens based on 1000.

Australian Veterinary Journal, v. 82, n. 6, p. 351–354, 2004.

MUELLER, R. S. Update on Allergen Immunotherapy. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 49, n. 1, p. 1–7, 2019.

MUELLER, R. S.; BURROWS, A.; TSOHALIS, J. Comparison of intradermal testing and serum testing for allergen-specific IgE using monoclonal IgE antibodies in 84 atopic dogs.

Australian Veterinary Journal, v. 77, n. 5, p. 290–294, 1999.

NISHIFUJI, K. Skin barrier and it's role in the pathophysiology of atopic dermatitis. In: NOLI, C.; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. (Eds.). . **Veterinary Allergy**. 1. ed. [s.l.] Wiley Blackwell, 2014. p. 33–42.

OLIVRY, T. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 123–126, 2010.

OLIVRY, T. et al. Interventions for atopic dermatitis in dogs: A systematic review of randomized controlled trials. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 4–22, 2010a.

OLIVRY, T. et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 233–248, 2010b.

OLIVRY, T. et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 1, p. 1–15, 2015.

OLIVRY, T.; A., S. C. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): Glucocorticoid pharmacotherapy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3–4, p. 317–322, 2001.

OLIVRY, T.; SARIDOMICHELAKIS, M. Evidence-based guidelines for anti-allergic drug withdrawal times before allergen-specific intradermal and IgE serological tests in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 2, 2013.

PEREIRA, D. T. et al. Sensitization study of dogs with atopic dermatitis in the central region of Rio Grande do Sul. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v. 67, n. 6,

p. 1533–1538, 2015.

POPIEL, J.; CEKIERA, A. Comparison of IgE test results with intradermal skin tests for dust mites and storage mites in atopic dogs. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 18, n. 2, p. 351–356, 2015.

PRÉLAUD, P. Allergens and environmental influence. In: NOLI, C.; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. (Eds.). . **Veterinary Allergy**. 1. ed. [s.l.] Wiley Blackwell, 2014. p. 24–31.

ROSSI, M. A. et al. A pilot study of the validation of percutaneous testing in cats. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 5, p. 488–e115, 2013.

SANTORO, D. et al. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: Skin barrier and host-micro-organism interaction. **Veterinary Dermatology**, v. 26, n. 2, p. 84-e25, 2015.

SANTORO, D. Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 49, n. 1, p. 9–26, 2019.

SHIMADA, K. et al. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5–6, p. 541–546, 2009.

THOMAS, W. R. Review article Geography of house dust mite allergens. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 28, p. 211–224, 2010.

TILLEY, P.; SALES LUÍS, J. P. S.; FERREIRA, M. B. Testes cutâneos por picada (TCP) na obstrução recorrente das vias aéreas (ORVA) equina. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 18, n. 6, p. 561–584, 2010.

WOOD, R. A. et al. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 103, n. 5, p. 773–779, 1999.

ZAJAC, M. et al. Assessment of the relationship between transepidermal water loss (TEWL) and severity of clinical signs (CADESI-03) in atopic dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 25, n. 6, p. 503-e83, 2014.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Na sua cópia consta o telefone e endereço institucional do pesquisador principal, de modo que você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e a participação do seu cão agora ou a qualquer momento. Em caso de recusa ou desistência você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pelo telefone (51) 3308 – 3738 ou pelo e-mail ceua@propesq.ufrgs.br.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do projeto: Avaliação da influência da utilização de oclacitinib e prednisolona no teste intradérmico e teste percutâneo de cães com dermatite alérgica.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi – Professor Adjunto do Setor de Clínica Médica de Cães e Gatos da Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e coordenador do projeto.

Endereço: Av. Bento Gonçalves, 9090 – Agronomia, Porto Alegre/RS

CEP: 91540-000

Telefone: 51 3308-6922 E-mail: daniel.gerardi@ufrgs.br

Aluna responsável: Letícia Talita Baretta - Médica Veterinária, aluna de Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PPGCV-UFRGS).

Telefone: (51) 996593769 E-mail: leticiabarettavet@gmail.com

Seu cão está sendo convidado a participar da pesquisa “Avaliação da influência da utilização de oclacitinib e prednisolona no teste intradérmico e teste percutâneo de cães com dermatite alérgica”.

Seu cão foi selecionado e a participação do mesmo não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir e retirar o consentimento para o seu cão fazer parte da pesquisa. Sua recusa não trará nenhum prejuízo na relação do seu animal com o pesquisador ou com a instituição. O objetivo deste projeto é determinar a confiabilidade dos testes alérgicos intradérmico e percutâneo, durante a utilização de fármacos antipruriginosos em pacientes com dermatite alérgica.

Será realizado o teste intradérmico e teste percutâneo sobre a pele do paciente para determinação de sensibilidade a diferentes extratos alergênicos, assim que o paciente estiver apto a entrar no projeto. Após estes procedimentos iniciais, ele receberá uma medicação a ser realizada por via oral em casa, a cada 12 horas, durante 14 dias. A medicação poderá ser oclacitinib ou prednisolona, nem o pesquisador nem você saberão qual será a medicação utilizada até o fim da pesquisa.

O teste intradérmico e percutâneo não acarretarão danos ao seu cão. Prurido (coceira) no local onde as reações forem positivas, pode ocorrer. Para tanto, compressas frias e corticoides tópicos são utilizados a fim de controlar o quadro. Reações sistêmicas aos testes como reações de anafilaxia são extremamente raras em cães. Contudo, caso esse fato ocorra, manobras para reverter esta reação de hipersensibilidade, como administração de anti-histamínicos e corticosteroides, e tratamento de suporte serão conduzidas pelo pesquisador.

Se seu cão for agitado ou bravo, há a possibilidade de este ser anestesiado para a realização dos testes. Para tanto, você será consultado e esclarecido sobre os riscos e possíveis complicações e, concordando com o procedimento, será solicitado a assinar um termo de consentimento de procedimento anestésico previamente.

O teste intradérmico, o teste percutâneo, as medicações antipruriginosas (oclacitinib e prednisolona), exame parasitológico de pele, citologia cutânea e anestesia/sedação e exame de lâmpada de Wood serão por conta do projeto de pesquisa. Todos os outros exames que direcionam o paciente à inclusão no projeto (cultura fúngica, cultura bacteriana, exame histopatológico, hemograma e exames bioquímicos), assim como tratamento de infecções

secundárias à doença alérgica, serão por conta do tutor. Enquanto o paciente estiver participando do projeto, a consulta veterinária não será cobrada.

Todos os procedimentos realizados são classificados com o grau de severidade leve conforme documentação acessória fornecida pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRGS (CEUA-UFRGS).

Os resultados dos testes intradérmico e percutâneo serão enviados aos tutores ao completarem a participação no projeto, sendo essas informações não disponíveis aos tutores que desistirem da participação enquanto ela estiver em curso.

Você terá a garantia de sigilo das informações obtidas, bem como o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____, CPF _____, abaixo assinado, proprietário do canino da raça _____, sexo _____, idade _____, denominado de _____, ficha HCV _____, concordo em ceder meu animal para participar do projeto “Avaliação da influência da utilização de oclacitinib e prednisolona no teste intradérmico e teste percutâneo de cães com dermatite alérgica”, bem como o registro fotográfico do mesmo.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios da participação do meu cão e que fui devidamente informado e esclarecido pela mestranda pesquisadora LETÍCIA TALITA BARETTA sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento do meu animal.

Porto Alegre, _____ de _____ de 201_.

Assinatura do tutor

Assinatura do aluno (mestrando)

Assinatura do orientador (pesquisador responsável)