

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

AVALIAÇÃO DO GRAU DE ATIVIDADE FÍSICA, INTENSIDADE DO PRURIDO
E DO ÍNDICE DE GRAVIDADE E EXTENSÃO DE LESÃO EM CÃES COM
DERMATITE ATÓPICA TRATADOS COM OCLACITINIB OU PREDNISONA

Camila Gottlieb Lupion

PORTO ALEGRE

2018

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

AVALIAÇÃO DO GRAU DE ATIVIDADE FÍSICA, INTENSIDADE DO PRURIDO
E DO ÍNDICE DE GRAVIDADE E EXTENSÃO DE LESÃO EM CÃES COM
DERMATITE ATÓPICA TRATADOS COM OCLACITINIB OU PREDNISONA

Autor: Camila Gottlieb Lupion

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

Orientador: Daniel Guimarães
Gerardi

Co-orientador: Anelise Bonilla
Trindade Gerardi

PORTO ALEGRE

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Lupion, Camila Gottlieb

Avaliação do grau de atividade física, intensidade do prurido e do índice de gravidade e extensão de lesão em cães com dermatite atópica tratados com oclacitinib ou prednisona / Camila Gottlieb Lupion. - 2018.

64 f.

Orientador: Daniel Guimarães Gerardi.

Coorientadora: Anelise Bonilla Trindade Gerardi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. dermatite atópica canina. 2. prurido. 3. acelerômetro. I. Gerardi, Daniel Guimarães, orient. II. Trindade Gerardi, Anelise Bonilla, coorient. III. Título.

Camila Gottlieb Lupion

AVALIAÇÃO DO GRAU DE ATIVIDADE FÍSICA, INTENSIDADE DO PRURIDO
E DO ÍNDICE DE GRAVIDADE E EXTENSÃO DE LESÃO EM CÃES COM
DERMATITE ATÓPICA TRATADOS COM OCLACITINIB OU PREDNISONA

APROVADO POR:

Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi

Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Carlos Afonso de Castro Beck

Membro da Comissão

Prof. Dr. Marcelo Meller Alievi

Membro da Comissão

Prof. Dr. Mariana Cristina Hoepfner Rondelli

Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Daniel Gerardi por toda sua paciência e disposição em sempre me ajudar, sua presença foi indispensável durante toda minha jornada no mestrado e na residência em clínica no HCV UFRGS. Agradeço por dividir seus conhecimentos e por sua preocupação comigo.

A minha co-orientadora Anelise Gerardi por sempre se disponibilizar a me ajudar independentemente de qual fosse a tarefa.

A minha colega mana amiga Daniela Fernandez por todo apoio nesse trabalho, por ser minha co-orientadora em todos os meus casos clínicos de rotina, além, de ser um doce de pessoa.

A minha colega mana amiga Carine Stefanello por ser a pessoa mais positiva e esperançosa que conheço, sempre iluminando meu caminho, além de todo o auxílio prestado na pesquisa.

A minha bolsista de iniciação científica Rosane Duarte por toda sua organização e participação na pesquisa, seu bom humor e humildade moldam seu caráter. A parte organizacional prática do experimento deu certo graças a ela.

Aos colegas Alessandra Ventura e prof. Dr. Marcelo Alievi por possibilitar a realização da pesquisa através dos monitores de atividade física, até então eu não tinha conhecimento deste possível método na área de dermatologia.

Ao colega professor e doutor Rafael Ferreira que há exatos 10 anos me levou para área de dermatologia veterinária como meu professor de graduação e, após, como meu professor na especialização *latu sensu* em dermatologia. Sempre foi meu exemplo.

A todos meus amigos e familiares por respeitarem e entenderem o motivo da minha ausência durante todos esses anos e, ainda assim, estarem me aguardando de braços abertos. A minha família de quatro patas em vida ou estrelinha por todo seu amor.

RESUMO

A dermatite atópica canina é uma doença alérgica cutânea, com predisposição genética, inflamatória e pruriginosa. A caracterização da gravidade da doença e intensidade do prurido pode ser avaliada através da quarta versão do Índice de Severidade e Extensão da Dermatite Atópica Canina - CADESI -4 (OLIVRY *et al.*, 2014) e pela escala de severidade de prurido (ESP), validada por Rybníček *et al.* (2009). O presente estudo teve por objetivo avaliar se há correlação entre os valores da nota da ESP e os valores do escore do CADESI-4 com o grau de atividade física detectado pelo acelerômetro ActiGraph® (wGT3X-BT versão 1.1.0, Flórida, EUA) em cães com dermatite atópica. Além disso, buscou-se avaliar a ação antipruriginosa a curto prazo dos fármacos oclacitinib e prednisona, comparado ao placebo, por meio do registro da atividade física pelo acelerômetro, nota da ESP e do CADESI-4. Foram incluídos 21 cães com dermatite atópica de lares familiares provenientes da rotina clínica do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, durante o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2018. Por sete dias consecutivos os pacientes utilizaram uma coleira com um medidor de atividade física (acelerômetro). Foi aplicado o CADESI-4 no primeiro dia do experimento e seus tutores forneceram uma nota diária para o prurido. A partir do quarto dia, os cães receberam um fármaco antipruriginoso, prednisona ou oclacitinib, ou placebo. Não houve correlação significativa entre a atividade física registrada pelo acelerômetro e a nota da ESP. Observou-se menor atividade física dos cães durante a madrugada e maior a noite (18:00h até 23:50h). Houve diferença estatística com o uso da prednisona e de oclacitinib na nota da ESP, mas não houve diferença estatística na atividade física através da aferição com o acelerômetro e no escore do CADESI-4 e entre os dois fármacos. Com o uso do placebo não houve diferença estatística no ESP, através do acelerômetro e no CADESI-4. Conclui-se que não há comparação entre valores obtidos pelo acelerômetro com escala de severidade de prurido e o escore obtido pelo CADESI-4, seus resultados não são equivalentes. Os fármacos prednisona e o oclacitinib foram eficazes em reduzir o prurido perceptível ao tutor, mas não foi possível estabelecer uma maior eficácia entre eles.

Palavras-chave: dermatite atópica canina, prurido e acelerômetro.

ABSTRACT

Canine atopic dermatitis is an allergic skin disease with genetic, inflammatory and pruriginous predisposition. The severity of pruritus may be assessed through the fourth version of the Canine Atopic Dermatitis Extension and Severity Index (CADESI) 4 (OLIVRY et al., 2014) and the pruritus severity scale (PSS) validated by Rybnicek et al. (2009). The present study aimed to evaluate the correlation between the values of the note of the pruritus severity scale (PSS) validated by Rybnicek et al. (2009) and the scores of the Severity and Extension Index of the Canine Atopic Dermatitis lesion (CADESI-4) (OLIVRY et al., 2014) with the degree of activity detected by the ActiGraph® accelerometer (wGT3X-BT version 1.1 .0, Florida, USA) in dogs with atopic dermatitis. In addition, we sought to evaluate the short-term antipruritic action of the drugs oclacitinib and prednisone compared to placebo by recording the physical activity by the accelerometer, a note from PSS and CADESI-4. Twenty-one dogs with atopic dermatitis from the clinical routine of the dermatology department of the Veterinary Hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul were included during the period from December 2016 to February 2018. For seven consecutive days the patients used a leash with a physical activity meter (accelerometer). CADESI-4 was applied on the first day of the experiment and his tutors provided a daily note for pruritus. From the fourth day, the dogs received an antipruritic drug, prednisone or oclacitinib, or placebo. There was no significant correlation between the physical activity recorded by the accelerometer and the PSS score. Less physical activity was observed in dogs at dawn and higher at night (6:00 p.m. to 11:50 p.m.). There was a statistical difference between the use of prednisone and oclacitinib in the PSS score, but there was no statistical difference in physical activity measured by the accelerometer and in the CADESI-4 score and between the two drugs. As a placebo, there was no statistical difference in PSS, through the accelerometer and CADESI-4. It is concluded that there is no comparison between values obtained by the accelerometer with pruritus severity scale and the score obtained by CADESI-4, its results are not equivalent. The drugs prednisone and oclacitinib were effective in reducing pruritus perceptible to the tutor, but it was not possible to establish a greater efficacy among them.

Key words: canine atopic dermatitis, pruritus and accelerometer.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Escala de Severidade de Prurido (RYBNÍČEK <i>et al.</i> , 2009).....	16
Figura 2: Adaptação do Índice de Severidade e Extensão de lesão da Dermatite Atópica Canina quarta versão - CADESI-4 (OLIVRY <i>et al.</i> , 2014).....	19
Figura 3: Acelerômetro posicionado ventralmente no pescoço de um cão através de uma coleira.	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Critérios de Favrot <i>et al.</i> (2009) para diagnóstico de dermatite atópica canina e sensibilidade e especificidade associadas.	18
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

CADESI	<i>Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index</i>
CADESI-4	<i>Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index</i> quarta versão
DA	Dermatite atópica
DAC	Dermatite atópica canina
DERMATOVET	Serviço de Dermatologia Veterinária da UFRGS
ESP	Escala de severidade de prurido
HCV – UFRGS	Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
IL-31	Interleucina-31
Kg	Quilogramas
Mg	Miligramas
SNC	Sistema Nervoso Central
VO	Via oral

LISTA DE SÍMBOLOS

< Menor

% Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1 Patogênese do prurido crônico	15
2.2 Avaliação do prurido crônico	16
2.3 Dermatite atópica canina	17
2.4 Acelerômetro	20
3. OBJETIVO GERAL.....	22
3.1 Objetivos Específicos	22
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4.1 Animais.....	23
4.2 Critérios de exclusão	23
4.3 Fases do estudo.....	24
4.3.1 Fase 1 (Artigo 1).....	24
4.3.2 Fase 2 (artigo 2).....	25
5. RESULTADOS	27
5.1 Manuscrito do artigo 1 a ser submetido	27
5.2 Manuscrito do artigo 2 a ser submetido	41
6. CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS	57
Apêndice 1	61

1. INTRODUÇÃO

O prurido é uma sensação desagradável que provoca o desejo de arranhar a própria pele por meio do ato de se coçar com os membros, de se morder ou lambe (MILLER *et al.*, 2013a). Este sinal clínico está presente em diversas dermatopatias caninas e gera grande incômodo para os animais e para seus tutores, sendo a principal causa da busca de auxílio médico veterinário dermatológico (BRUET *et al.*, 2012). O prurido pode ser um sinal clínico dermatológico primário ou secundário. É considerado primário nas alergopatias tegumentares, como a dermatite atópica canina (DAC), e secundário, em diversas dermatopatias de origem infecciosas, parasitárias, autoimunes, imunomediadas ou neoplásicas (BRUET *et al.*, 2012).

Atualmente, a DAC é uma das principais causas de prurido na rotina dermatológica veterinária (MILLER *et al.*, 2013b). É definida como uma doença alérgica cutânea, geneticamente predisposta, inflamatória e pruriginosa com achados clínicos característicos, comumente associados a resposta de anticorpos IgE contra alérgenos ambientais (DEBOER, 2014). Não existe um teste laboratorial específico para o diagnóstico da DAC, este é baseado no histórico, sinais clínicos e na exclusão de outras causas de prurido. Cães com dermatite atópica (DA) apresentam prurido crônico e recorrente, e este, pode ser o primeiro sinal clínico a despeito de outras lesões cutâneas em 61% dos casos (FAVROT, 2014). No entanto, de acordo com a cronicidade e intensidade do prurido, muitas vezes se observam lesões secundárias decorrentes do autotraumatismo. Por esse motivo, a determinação da intensidade do prurido e da gravidade da doença é importante para o diagnóstico e avaliação da terapia instituída.

A caracterização da gravidade da doença e intensidade do prurido pode ser subjetiva e variar de acordo com o avaliador. Com o intuito de tentar tornar esta avaliação mais objetiva, atualmente se emprega a quarta versão do Índice de Severidade e Extensão da Dermatite Atópica Canina (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index – CADESI -4*), no qual o médico veterinário avalia as lesões da pele, fornecendo uma pontuação para cada região do corpo normalmente acometida (OLIVRY *et al.*, 2014); e a escala de severidade de prurido (ESP) (RYBNÍČEK *et al.*, 2009), em que o tutor fornece uma pontuação para o prurido de acordo com características pré-estabelecidas para cada nota que variam de 0 (zero) a 10. Entretanto, ainda assim, a precisão da avaliação do prurido fica na dependência da subjetividade da opinião do tutor.

Na busca de novos métodos de avaliação mais objetivos, foi proposta a utilização de monitores de atividade física, conhecidos como acelerômetros. Estes aparelhos são amplamente utilizados em medicina humana para a análise da mobilidade, tremores, ritmos diários, padrões de sono e aferição de prurido noturno em pacientes atópicos. Esses dispositivos se assemelham a um relógio contendo um sensor piezoelétrico para medir e gravar o movimento durante um intervalo de tempo pré-definido (EBATA *et al.*, 2001). Na medicina veterinária, os acelerômetros já foram utilizados para diversos fins como, por exemplo, quantificar a atividade física de cães da raça Border Collie em diferentes ambientes (SILVA, 2015), avaliar o ganho de peso e atividade física em cadelas após ovariosalpingohisterectomia (SCHUSTER, 2016) e verificar a influência de medicamentos sobre a atividade física em animais com osteoartrite (BROWN *et al.*, 2010).

Visando a utilização do acelerômetro para determinar a intensidade do prurido em cães, um estudo forneceu evidência preliminar que o acelerômetro pode ser uma ferramenta útil para avaliar de forma objetiva o prurido canino no ambiente domiciliar. Neste estudo, cães com DA apresentaram maior atividade física que cães saudáveis (NUTTALL & MCEWAN, 2006). Outro estudo mostrou correlação da atividade mensurada pelo acelerômetro e a observação do prurido noturno de 15 cães alojados em canis (PLANT, 2008). Em um estudo mais recente, a atividade registrada pelo acelerômetro apresentou correlação com os hábitos associados com o prurido registrado por meio de filmagem, em cães da raça Beagle previamente sensibilizados com ácaros *Dermatophagoides farinae* (SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014).

Os fármacos antipruriginosos são essenciais no manejo terapêutico da DAC aguda e crônica. Para as crises agudas, os guias sobre o tratamento da DAC publicados pelo Comitê Internacional Sobre Doenças Alérgicas de Animais (*International Committee on Allergic Diseases of Animals – ICADA*) recomenda o uso por curto período de glicocorticoides e oclacitinib (OLIVRY *et al.*, 2010a; OLIVRY *et al.*, 2015). Quando administrados por via oral, tanto a prednisona/prednisolona quanto o oclacitinib são rapidamente absorvidos e atingem concentração plasmática máxima em aproximadamente uma hora (COLBURN *et al.*, 1976; COLLARD *et al.*, 2013). No entanto, em um modelo de cão alérgico à pulga o oclacitinib (0,4 mg.kg⁻¹, via oral) e a prednisolona (1 mg.kg⁻¹, via oral) tiveram o início do efeito antipruriginoso após uma hora e entre oito a 12 horas, respectivamente (FLECK *et al.*, 2012).

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi correlacionar a atividade física mensurada com acelerômetro com a nota da ESP e o escore do CADESI-4 em cães com DA. Além disso, buscou-se avaliar a ação antipruriginosa a curto prazo dos fármacos oclacitinib e prednisona.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Patogênese do prurido crônico

O prurido é o principal sinal clínico na dermatologia canina. É uma sensação desagradável que provoca o desejo de coçar. Eventualmente, pode ser benéfico na remoção de irritantes como insetos, mas, na maioria dos casos, coçar danifica a pele e provoca uma sensibilização excessiva para futuros estímulos (MILLER *et al.*, 2013a).

As sensações de dor e de prurido sempre foram intimamente relacionadas e há semelhança entre mediadores e mecanismos de ativação, porém a percepção de ambas está localizada em locais diferentes no córtex cerebral. O prurido é processado no córtex pré-frontal, áreas pré-operatórias, córtex somatossensorial primário e córtex cingulado anterior; ao passo que a dor é processada no córtex somatossensorial primário e secundário (DRZEZGA *et al.*, 2001). As vias nervosas do prurido também são específicas no sistema nervoso periférico. O exemplo prático de que são sensações diferentes é o fato da morfina aliviar a dor e causar prurido (IKOMA, 2009).

A origem do prurido pode ser na via nervosa periférica, na medula espinhal, ou até mesmo no sistema nervoso central (SNC) (METZ *et al.*, 2011).

As terminações nervosas dos nervos sensoriais podem pertencer a três grupos: A “alfa”, A “beta” e C. As fibras referentes ao grupo C são as responsáveis pela condução do prurido. Os nervos sensoriais funcionam como sistema aferente conduzindo o estímulo da pele para o SNC, através do contato com as células da epiderme como as células inflamatórias, os queratinócitos, os mastócitos e as células de *Langerhans*. Em outros momentos tem a função de sistema eferente, fazendo com que as células cutâneas secretem alguns neuropeptídeos (STÄNDER e LUGER, 2010).

Os mediadores liberados pelas células da epiderme são responsáveis pela estimulação periférica dos receptores de prurido. Entre essas substâncias mediadoras do prurido encontram-se a histamina, algumas proteases, os mediadores lipídicos como as prostaglandinas e as citocinas (METZ *et al.*, 2011).

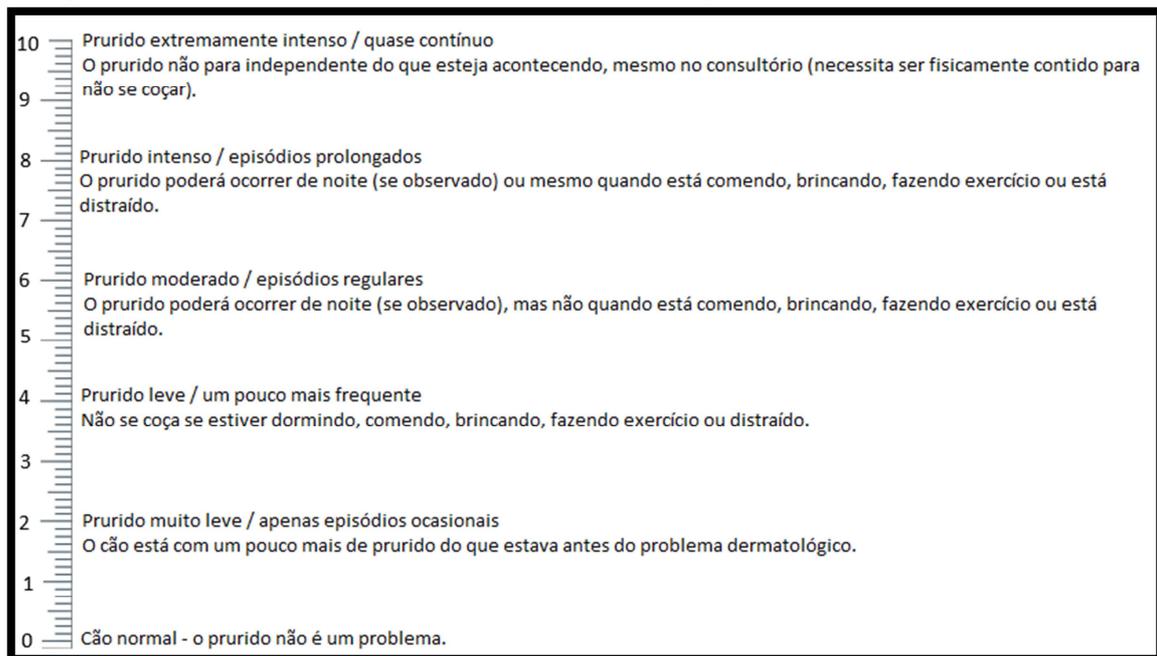
A interleucina-31 (IL-31) é uma citocina produzida por linfócito T presente na pele. Sua presença foi detectada na maioria dos cães com DA, sugerindo que esta citocina pode desempenhar um papel importante nas condições pruriginosas alérgicas (GONZALES *et al.*, 2013).

2.2 Avaliação do prurido crônico

O prurido está associado com a maioria das dermatoses, quer como o fator inicial da doença (prurido primário) ou como uma complicação de condições que inicialmente não causariam prurido (doenças parasitárias e infecciosas, dentre outras). Entre as doenças pruriginosas primárias estão as doenças alérgicas, como a DAC (BRUET *et al.*, 2012).

O método utilizado na dermatologia veterinária para auxiliar na avaliação do prurido é a escala de severidade de prurido (figura 1) que descreve os níveis de gravidade, frequência e alterações de comportamento indicativas de prurido. A escala é avaliada pelo tutor do animal, a fim de obter uma pontuação que melhor descreva o nível de prurido do seu cão, variando de zero a dez. Essas medidas também são utilizadas para avaliar o benefício de terapia antipruriginosas (RYBNÍČEK *et al.*, 2009).

Figura 1: Escala de Severidade de Prurido (RYBNÍČEK *et al.*, 2009).



Fonte: RYBNÍČEK *et al.*, 2009.

Experimentalmente, um medidor de atividade física conhecido como acelerômetro, foi utilizado para avaliação da intensidade do prurido em cães (NUTTALL e MCEWAN, 2006; SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014). Os monitores de atividade são amplamente utilizados na medicina humana para a análise da mobilidade, tremores, ritmos diários, padrões de sono e aferição de prurido noturno em pacientes

atópicos. Esses dispositivos se assemelham a um relógio que contém um sensor piezoelétrico para medir e gravar o movimento durante um intervalo de tempo pré-definido (EBATA *et al.*, 2001). Nos cães, vários pontos anatômicos servem para acoplar o acelerômetro, mas o ideal é utilizar uma coleira no pescoço com o monitor posicionado em sua porção ventral, de forma fixa para não haver interferência na movimentação (HANSEN *et al.*, 2007).

Os dados do monitor não são específicos, ou seja, registra qualquer atividade e não somente aquelas relacionadas o prurido. Em um trabalho experimental, um grupo de cães atópicos foi desafiado com um alérgeno específico desencadeando crise alérgica. Foram, então, separados em dois grupos, um com tratamento com prednisolona e o outro grupo isento de tratamento. Os pesquisadores filmaram os cães ao mesmo tempo em que usavam o acelerômetro e, ao final, concluíram que o monitor de atividade física foi um método efetivo para a quantificação do prurido (SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014).

2.3 Dermatite atópica canina

A DA é uma doença crônica que acomete tanto os humanos como os animais de companhia (OLIVRY *et al.*, 2010b). A DAC tem predisposição genética, com caráter inflamatório e pruriginoso (HALLIWELL, 2006). Possui patogênese multifatorial. Sabe-se que a pele tem uma barreira de proteção anormal que facilita a penetração de alérgenos ambientais e microrganismos presentes na microbiota normal provocando a superestimulação da imunidade local. A filagrina é um dos componentes mais conhecidos que é anormalmente expressa na pele de cães com DA e algumas evidências indicam que também há déficit na produção e função dos lipídios epidérmicos (WOLF & WOLF 2012; CHERVET *et al.*, 2010). Não existe um teste laboratorial específico para o diagnóstico da DAC, este é baseado no histórico, sinais clínicos e na exclusão de outras causas de prurido (FAVROT, 2014).

Existe uma coleção de oito de critérios validada para auxiliar no diagnóstico da DAC: são os critérios de Favrot *et al.* (2009) (tabela 1). A combinação de cinco critérios tem uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 79% para diferenciar cães com dermatite atópica de cães com prurido crônico ou recorrente devido a outra causa. Adicionando um sexto parâmetro, a especificidade aumenta para 89%, mas diminui a sensibilidade para 58%.

Tabela 1- Critérios de Favrot *et al.* (2009) para diagnóstico de dermatite atópica canina e sensibilidade e especificidade associadas.

1. Início dos sinais com menos de 3 anos de idade
2. O cão vive principalmente dentro de casa
3. Prurido responsivo a glicocorticóides
4. Prurido como primeiro sinal
5. Extremidades dos membros torácicos afetados
6. Pavilhões auriculares afetados
7. Margens auriculares não afetadas
8. Área dorsolombar não afetada

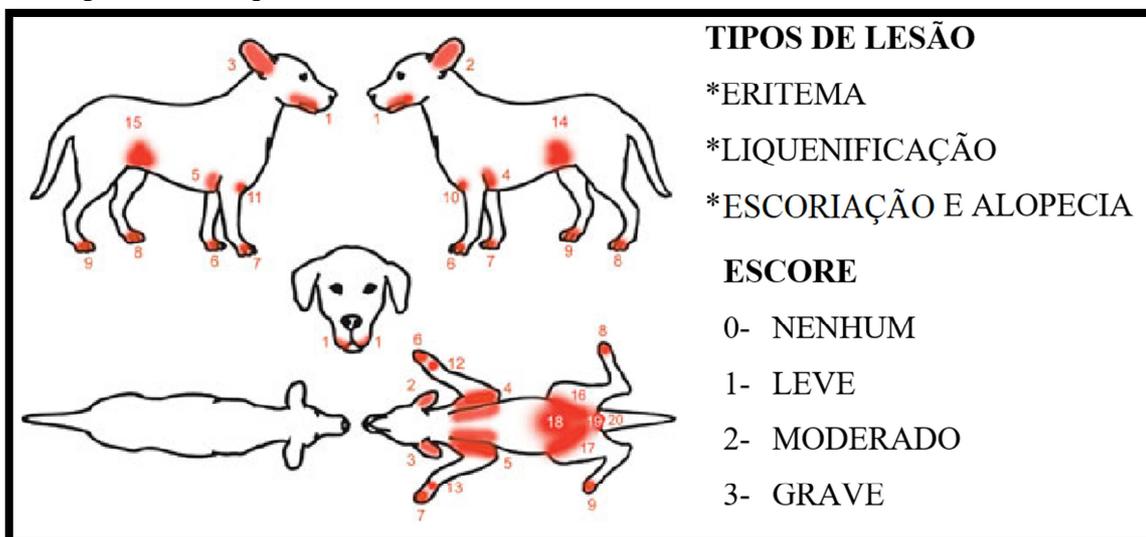
Em humanos, os distúrbios do sono nas crianças acometidas por DA devem-se provavelmente a coceira e ao ato de coçar. Existem dados comprobatórios de que 60% dos pais relatam que a doença perturba o sono da família inteira, interferindo na qualidade de vida de todos (CHAMLIN, 2005), além de gerar problemas de comportamento e indisciplina durante o dia a dia das crianças. Além disso, a DA em crianças afeta o bem-estar emocional, financeiro e social de seus pais (CHAMLIN, 2006). Similar aos pais das crianças atópicas, os tutores de cães com DA identificam que o maior prejuízo aos animais é a perturbação do sono, já que as atividades diárias, como comer e brincar, não são tão prejudicadas. Favrot (2010) relatou que na medicina veterinária, quanto mais grave a doença, maior o esforço emocional e financeiro despendido pelos tutores de animais o que gera um impacto maior sobre suas vidas.

Nos cães, os sinais clínicos primários incluem o prurido e lesões de pele, como o eritema. A consequência para aliviar os sinais clínicos são traumatismos autoinduzidos que, com a cronicidade, resulta em hiperpigmentação e liquenificação (OLIVRY *et al.*, 2014).

Em 1997, foi publicada uma escala para avaliar as lesões de pele. Esta foi a primeira versão do Índice de Severidade e Extensão de lesão da Dermatite Atópica Canina (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index - CADESI*). Esta escala foi gerada por meio da avaliação de eritema, escoriações e liquenificação em 23 áreas diferentes do corpo em uma escala de 0 a 4, sendo o escore 0 para nenhuma alteração, escore 1 para leve, escore 2 para moderadas lesões e escore para 3 para grave (OLIVRY

et al., 1997). Já houve quatro atualizações desta escala, a atual, a CADESI-4 avalia 20 regiões do corpo com 4 escores, variando de 0 a 3 (figura 2) (OLIVRY *et al.*, 2014).

Figura 2: Adaptação do Índice de Severidade e Extensão de lesão da Dermatite Atópica Canina quarta versão - CADESI-4 (OLIVRY *et al.*, 2014).



Fonte: OLIVRY *et al.*, 2014.

Entre as opções de tratamento por via oral para a crise aguda de dermatite alérgica, encontram-se os fármacos antipruriginosos com ação rápida como os corticosteroides e o oclacitinib (GADEYNE *et al.*, 2014; SARIDOMICHELAKIS e OLIVRY, 2016).

Os glicocorticoides prednisolona, prednisona ou metilprednisolona são administrados na dose de 0,5 a 1,0 mg.kg⁻¹ por dia, por via oral (VO), em uma ou duas doses diárias. Os efeitos adversos são proporcionais à potência do fármaco, dosagem e duração da administração (OLIVRY *et al.*, 2015). Os efeitos adversos mais comuns são poliúria, polidipsia, polifagia e infecções do trato urinário e, a longo prazo, pode resultar em calcinose cutânea, dislipidemia, *diabetes mellitus* e, às vezes, predispor ao desenvolvimento da demodicidose, entre outros (OLIVRY *et al.*, 2010b).

Seu modo de ação não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que pode ativar ou reprimir a transcrição genética. Nas inflamações de origem alérgica, impede a ativação de células do sistema imune envolvidas no processo, através da inibição da transcrição de genes para citocinas, enzimas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e proteínas quimiotáticas (OLIVRY *et al.*, 2001).

O oclacitinib (Apoquel[®], Zoetis, Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia) é prescrito com dosagem inicial de 0,4-0,6 mg.kg⁻¹, VO, a cada 12 horas, por até 14 dias,

após sua indicação passa a ser a cada 24 horas (OLIVRY *et al.*, 2015). Não há relatos de efeitos adversos com o tratamento a curto prazo com oclacitinib (COSGROVE *et al.*, 2013) e é seguro a longo prazo com mínimos efeitos indesejados (COSGROVE *et al.*, 2015). Em um estudo realizado por 230 dias para acompanhamento da saúde do trato urinário, através do exame qualitativo de urina e cultura bacteriana de urina, evidenciou que a bacteriúria não é um efeito adverso esperado em cães tratados com Apoquel[®] (Zoetis, Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia) sem história prévia ou predisposição a doença do trato urinário inferior (SIMPSON *et al.*, 2017).

O oclacitinib inibe seletivamente as vias principais envolvidas na coceira e inflamação associada a alergias. Inibe especificamente as citocinas dependentes da Janus Kinase 1 e tem mínimos efeitos sobre a Janus Kinase 2. As enzimas Janus Kinase estão envolvidas na sinalização celular. A tipo 1 desempenha um papel central na sinalização da transdução de muitas citocinas pró-inflamatórias, alérgicas e pró-pruriticogênicas implicadas na dermatite atópica, já a do tipo 2, está envolvida na hematopoiese (COSGROVE *et al.*, 2013; GONZALES *et al.*, 2014).

2.4 Acelerômetro

Acelerômetros são sensores de movimento não invasivos (FREEDSON *et al.*, 1998) que detectam a frequência, a duração e a intensidade das atividades realizadas, permitindo quantificar precisamente os níveis de atividade física (YAM *et al.*, 2011). Esses monitores são bem difundidos na medicina para análise da mobilidade, tremores, ritmos diários, padrões de sono e aferição de prurido noturno em pacientes atópicos (EBATA *et al.*, 2001). Na medicina veterinária, os acelerômetros já foram utilizados para diversos fins, por exemplo, quantificar a atividade física de cães da raça Border Collie em diferentes ambientes (SILVA, 2015), avaliar a atividade física e o ganho de peso em cadelas após ovariossalpingohisterectomia (SCHUSTER, 2016), verificar a influência de medicamentos sobre a atividade física em animais com osteoartrite (BROWN *et al.*, 2010).

Visando a utilização do acelerômetro para determinar a intensidade do prurido em cães, um estudo forneceu evidência preliminar de que o monitor pode ser uma ferramenta útil para avaliar de forma objetiva o prurido canino no ambiente domiciliar. Neste estudo, cães com DA apresentaram maior atividade que cães saudáveis (NUTTALL & MCEWAN, 2006). Outro estudo mostrou correlação da atividade mensurada pelo acelerômetro e a observação do prurido noturno de 15 cães alojados em

canis (PLANT, 2008). Em um estudo mais recente, a atividade registrada pelo acelerômetro apresentou correlação com os hábitos associados com o prurido registrado por meio de filmagem em cães da raça Beagle previamente sensibilizados com ácaros *Dermatophagoides farinae* (SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014).

Um local apropriado para acomodar o acelerômetro no cão é numa coleira no pescoço na parte ventral. Provavelmente é o local mais conveniente e bem tolerado para a maioria dos proprietários e pacientes (figura 3) (HANSEN *et al.*, 2007).

Figura 3: Acelerômetro posicionado ventralmente no pescoço de um cão através de uma coleira.



Fonte: imagem cedida pela M.V. Alessandra Ventura.

3. OBJETIVO GERAL

O presente estudo buscou avaliar se há correlação entre os valores da nota da ESP validada por Rybníček *et al.* (2009) e os valores do escore do CADESI-4 (OLIVRY *et al.*, 2014) com o grau de atividade detectado por acelerômetro ActiGraph® (wGT3X-BT versão 1.1.0, Flórida, EUA) em cães com dermatite atópica. Além disso, buscou-se avaliar a ação antipruriginosa a curto prazo dos fármacos oclacitinib e prednisona, comparado ao placebo, por meio do registro da atividade física pelo acelerômetro, nota da ESP e do CADESI-4.

3.1 Objetivos Específicos

a) Verificar se existe correlação entre os valores da nota da ESP (RYBNÍČEK *et al.*, 2009) e a atividade física detectada por acelerômetro em cães com dermatite atópica.

b) Verificar se existe correlação entre os valores do escore do CADESI-4 (OLIVRY *et al.*, 2014) e a atividade física detectada por acelerômetro em cães com dermatite atópica.

c) Avaliar a ação antipruriginosa a curto prazo dos fármacos oclacitinib e prednisona, e do placebo por meio do registro da atividade física pelo acelerômetro, nota da ESP e do CADESI-4.

d) Comparar qual fármaco antipruriginoso foi mais eficaz em reduzir o prurido quando comparado ao placebo e entre si.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com registro número 32202. Todos os procedimentos aos quais os cães foram submetidos foram considerados de grau leve. Os tutores concordaram com a participação do seu cão por meio da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1).

4.1 Animais

Foram incluídos cães castrados, com até dez anos de idade, de qualquer raça e gênero, com suspeita clínica de dermatite atópica provenientes da rotina clínica do Serviço de Dermatologia (DERMATOVET), do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV – UFRGS), durante o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2018. Todos os cães tinham histórico de prurido crônico perene ou sazonal. O diagnóstico de DA foi feito por meio do histórico, exame físico e exclusão de outras doenças pruriginosas não alérgicas, por meio de exames complementares e tratamentos apropriados. Após esta etapa, os cães foram submetidos aos critérios diagnóstico proposto por Favrot *et al.* (2009), a tratamento prévio com ecto e endoparasiticida e à alimentação com dieta hipoalergênica hidrolisada industrial por no mínimo 8 semanas antes do ingresso no estudo. Infecção concomitante por bactéria e leveduras foi descartada por meio da ausência de sinais clínicos compatíveis e resultado da citologia negativo.

4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo cães:

- inteiros;
- com mais de 10 anos de idade;
- que estavam recebendo fármacos antipruriginosos por via oral ou tópico sete dias antes do início do estudo;

- que estavam recebendo fármacos antipruriginosos por via parenteral 30 dias antes do início do estudo;
- que estavam recebendo medicamentos de uso contínuo ou que estavam em tratamento com medicamentos de via oral para qualquer afecção.
- com qualquer doença sistêmica concomitante;
- com diagnóstico de doença dermatológica com exceção a DA;
- com presença de ectoparasitas no momento da inclusão no estudo;
- com DA que não apresentaram prurido no momento da inclusão no estudo;
- com DA com infecção cutânea bacteriana ou por levedura secundária.

4.3 Fases do estudo

4.3.1 Fase 1 (Artigo 1)

Na primeira fase do estudo, os cães foram avaliados por um período de 72 horas. No dia 0, os cães foram avaliados clinicamente no DERMATOVET/HCV-UFRGS e nesse momento também era obtido o escore do CADESI-4 e instalado o acelerômetro (ActiGraph® wGT3X-BT versão 1.1.0, Flórida, EUA). Este foi instalado em uma coleira, de forma a se posicionar em região cervical ventral dos cães. O medidor de atividade física pesa 19 gramas, possui dimensões de 4,6 x 3,3 x 1,5 centímetros. Após essa primeira avaliação no consultório, os cães permaneceram do dia 0 ao 2 em ambiente domiciliar. Os pacientes tiveram 12 horas para adaptação com a coleira antes do dispositivo ser ligado. Após o acionamento, o mesmo permaneceu ligado por 72 horas e foi programado para capturar a movimentação a cada 15 segundos. Os tutores forneceram uma nota diária para o prurido dos seus cães de acordo com a ESP (RYBNÍČEK *et al.*, 2009). A nota máxima possível nessa escala é 10 e a mínima é zero. Todos os animais foram avaliados pelo mesmo pesquisador.

O registro de atividades captadas pelo acelerômetro no período experimental foi processado pelo programa ActiLife 6 (versão 6.11.1, Flórida, EUA), e foi fornecida a média horária da atividade física de cada cão. Para análise estatística, considerou-se a média individual da atividade física ao final de 72 horas de registro e a média da atividade física separada por períodos do dia (6 horas): (1) madrugada: 0:00 as 5:59h; (2) manhã: 6:00 as 11:59h; (3) tarde: 12:00 as 17:59h; (4) noite: 18:00 as 23:59h.

Os valores das médias individuais de atividade física obtida pelo acelerômetro ao final das 72 horas, nos quatro períodos do dia e do escore do CADESI-4 no dia 0

foram descritas pela mediana e amplitude interquartílica, e a nota da ESP por média e desvio padrão.

A diferença entre as medianas dos quatro períodos do dia foi avaliada pelo teste de análise de variância para dados não paramétricos de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para múltiplas comparações, com o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Foi aplicado o teste de Spearman (r_s) para avaliar a correlação entre o acelerômetro, a nota da ESP e escore do CADESI-4, ao final das 72 horas e em cada período do dia. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa GraphPad Prism version 7.00 for Mac (GraphPad Software, La Jolla California USA).

4.3.2 Fase 2 (artigo 2)

Após a primeira fase, os cães permaneceram com o acelerômetro e os tutores continuaram a fornecer a nota diária da intensidade do prurido baseada na ESP por mais 96 horas. Os cães foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: grupo um (G1) recebeu placebo (cloridrato de piridoxina 100mg – vitamina B6), 1 comprimido para cada 5 kg de peso vivo, VO, a cada 12 horas por 4 dias, o grupo dois (G2,) prednisona (Prednisona 5 mg genérico, Medley, Campinas, São Paulo, Brasil) na dose de 0,5 mg.kg⁻¹, VO, a cada 12 horas, 4 dias; e o grupo três (G3) recebeu oclacitinib (Apoquel® 5,4 mg, Zoetis, Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia) na dose 0,4 a 0,6 mg.kg⁻¹, VO, a cada 12 horas por 4 dias. O estudo foi duplo-cego, ou seja, o tutor e o pesquisador não souberam em qual grupo o cão estava participando até o final da pesquisa. Um colaborador do projeto foi responsável pela distribuição da medicação aos tutores e pelo registro destes dados.

A partir do dia 3 e até o dia 6, os participantes receberam um fármaco antipruriginoso ou o placebo de acordo com o grupo aleatoriamente incluso. No dia 6, o acelerômetro era desligado automaticamente por meio de programação prévia. No dia 7, os pacientes retornavam ao DERMATOVET/HCV-UFRGS para serem reavaliados clinicamente. Era atribuído um novo escore para a intensidade e extensão das lesões, e a coleira com o acelerômetro foi retirada.

O registro de atividades captadas pelo acelerômetro no período experimental foi avaliado processado pelo programa ActiLife 6 (versão 6.11.1, Flórida, EUA). Após o processamento, o programa forneceu a média horária da atividade física de cada cão.

O teste Wilcoxon foi utilizado para comparar os valores das medianas da atividade física, nota da ESP e do CADESI-4 antes e depois do uso dos fármacos e do placebo. O nível de significância adotado foi 5% e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

A comparação de efetividade entre os fármacos prednisona, oclacitinib e o placebo para as avaliações através da ESP, CADESI-4 e acelerômetro foi realizado pelo teste de Kruskal-Wallis, com nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em forma de artigo que será submetido em periódico da área. Os artigos em questão estão formatados de acordo com as normas para envio ao periódico *Veterinary Dermatology*.

5.1 Manuscrito do artigo 1 a ser submetido

Correlação entre o monitor de atividade física (acelerômetro), da escala de severidade de prurido e do CADESI-4 em cães com dermatite atópica

Revisão – O prurido é um dos principais sinais clínicos da dermatite atópica canina. Resultados de estudos preliminares sugerem que os medidores de atividade física (acelerômetros) são métodos eficazes para aferição de prurido.

Objetivos – Verificar se há correlação entre os valores da nota da escala de severidade de prurido (ESP) validada por Rybníček *et al.* (2009) e os valores do escore do CADESI-4 (Olivry *et al.*, 2014) com atividade detectado por acelerômetro em cães com dermatite atópica.

Animais – Foram incluídos 21 cães com dermatite atópica domiciliados provenientes da rotina clínica do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, durante o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2018.

Métodos – Por três dias consecutivos os pacientes utilizaram uma coleira com um medidor de atividade física (acelerômetro). Foi aplicado o CADESI-4 no primeiro dia do

experimento e seus tutores forneceram uma nota diária para o prurido utilizando a ESP.

Resultados – Observou-se menor atividade física dos cães durante a madrugada (00:00 as 5:59h) e maior a noite (18:00 as 23:59h). Não houve correlação significativa entre a atividade física registrada pelo acelerômetro e a nota da ESP ao final das 72 horas e em cada período do dia, e com o escore do CADESI-4 ($r_s=0,354$; $p=0,114$). Também não houve correlação significativa entre os escore da ESP e do CADESI-4 ($r_s=0,069$; $p=0,767$).

Conclusão - Não há correlação entre valores obtidos pelo acelerômetro com escala de severidade de prurido e o escore obtido pelo CADESI-4. Não é possível substituir um método pelo outro, e a gravidade de prurido avaliada pelo acelerômetro e ESP não se relaciona com a quantificação de lesão cutânea representada pelo método CADESI-4.

Introdução

O prurido é a principal manifestação clínica na dermatologia canina. É definido como uma sensação desagradável que provoca o desejo de coçar (MILLER *et al.*, 2013). Quando crônico, promove autotraumatismo e pode afetar a qualidade de vida do cão e do seu tutor. Quanto mais grave o prurido, maior o esforço emocional e financeiro despendido pelos tutores, gerando mais impacto sobre suas vidas (FAVROT, 2010).

O prurido está presente na maioria das dermatoses, quer como o fator inicial da doença (sinal clínico primário), ou como uma complicação de condições que inicialmente não causariam prurido, tais como doenças parasitárias e infecciosas (sinal clínico secundário) (BRUET *et al.*, 2012).

Dentre as doenças que apresentam prurido crônico, de intensidade variada, estão as hipersensibilidades cutâneas, como a dermatite atópica canina (DAC) (BRUET *et al.*, 2012). A DAC é definida como uma doença alérgica cutânea, geneticamente predisposta, inflamatória e pruriginosa com achados clínicos característicos comumente associados a resposta de anticorpos IgE contra alérgenos ambientais (DEBOER, 2014). Não existe um teste laboratorial específico para o diagnóstico da DAC, portanto, este é baseado no histórico, nos sinais clínicos e na exclusão de outras causas de prurido. Cães com DA, apresentam prurido crônico e recorrente, e este pode ser o primeiro sinal clínico a despeito de outras lesões cutâneas em 61% dos casos (FAVROT, 2014). No entanto, de acordo com a cronicidade e a intensidade do prurido, muitas vezes se observam lesões secundárias decorrentes do autotraumatismo (GRIFFIN e DEBOER, 2001). Por esse motivo, a determinação da intensidade do prurido e da gravidade da doença é importante para o diagnóstico e avaliação da terapia instituída (OLIVRY *et al.*, 2014).

A caracterização da gravidade da doença e intensidade do prurido pelo médico veterinário e tutor pode ser subjetiva e variar de acordo com o avaliador. Com o intuito de tentar tornar esta avaliação mais objetiva, atualmente se emprega a quarta versão do

Índice de Severidade e Extensão da Dermatite Atópica Canina (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index – CADESI -4*), no qual o médico veterinário avalia as lesões da pele e fornece uma pontuação para cada região do corpo normalmente acometida (OLIVRY *et al.*, 2014); e a escala de severidade de prurido (ESP) (RYBNÍČEK *et al.*, 2009), na qual o tutor fornece uma pontuação para coceira de acordo com características pré-estabelecidas para cada nota que variam de 0 (zero) a 10. Entretanto, ainda sim, a precisão da avaliação do prurido fica na dependência da subjetividade da opinião do tutor.

Na busca de novos métodos mais objetivos de avaliação, foi proposta a utilização de monitores de atividade física, conhecidos como acelerômetros (NUTTALL e McEWAN, 2006). Acelerômetros são sensores de movimento não invasivos (FREEDSON *et al.*, 1998) que detectam a frequência, a duração e a intensidade das atividades realizadas, permitindo quantificar precisamente os níveis de atividade física (YAM *et al.*, 2011). Esses monitores são bem difundidos na medicina para análise da mobilidade, tremores, ritmos diários, padrões de sono e aferição de prurido noturno em pacientes atópicos (EBATA *et al.*, 2001). Na medicina veterinária, os acelerômetros já foram utilizados para diversos fins, por exemplo, quantificar a atividade física de cães da raça Border Collie em diferentes ambientes (SILVA, 2015), avaliar a atividade física e o ganho de peso em cadelas após ovariossalpingohisterectomia (SCHUSTER, 2016), verificar a influência de medicamentos sobre a atividade física em animais com osteoartrite (BROWN *et al.*, 2010).

Visando a utilização do acelerômetro para determinar a intensidade do prurido em cães, um estudo forneceu evidência preliminar de que o monitor pode ser uma ferramenta útil para avaliar de forma objetiva o prurido canino no ambiente domiciliar. Neste estudo, cães com DA apresentaram maior atividade que cães saudáveis (NUTTALL & MCEWAN, 2006). Outro estudo mostrou correlação da atividade mensurada pelo acelerômetro e a observação do prurido noturno de 15 cães alojados em canis (PLANT, 2008). Em um estudo mais recente, a atividade registrada pelo acelerômetro apresentou correlação com os hábitos associados com o prurido registrado por meio de filmagem em cães da raça Beagle previamente sensibilizados com ácaros *Dermatophagoides farinae* (SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014).

Assim, o presente trabalho teve por objetivo verificar se há correlação entre os valores da nota da ESP validada por Rybníček *et al.* (2009) e os valores do score do

CADESI-4 (OLIVRY *et al.*, 2014) com a atividade física detectada por acelerômetro em cães com dermatite atópica.

Materiais e Métodos

Animais

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (com registro número 32202). Todos os procedimentos aos quais os cães foram submetidos foram considerados de grau leve. Os tutores concordaram com a participação do seu cão por meio da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos cães castrados, com até dez anos de idade, de qualquer raça e gênero, com suspeita clínica de dermatite atópica provenientes da rotina clínica do Serviço de Dermatologia (DERMATOVET), do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande de Sul (HCV – UFRGS), durante o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2018. Todos os cães tinham histórico de prurido crônico perene ou sazonal. O diagnóstico de DA foi feito por meio do histórico, exame físico e exclusão de outras doenças pruriginosas não alérgicas, por meio de exames complementares e tratamentos apropriados. Após esta etapa, os cães foram submetidos aos critérios diagnósticos proposto por Favrot *et al.* (2009) e deveriam responder positivamente a no mínimo 5 critérios, a tratamento prévio com ecto e endoparasiticida e à dieta com alimento hipoalergênico hidrolisado industrial por no mínimo 8 semanas antes do ingresso no estudo. Infecção concomitante por bactéria e leveduras foi descartada por meio da ausência de sinais clínicos compatíveis e resultado da citologia negativo.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo cães inteiros, com mais de 10 anos de idade, que estavam recebendo fármacos antipruriginosos por via oral ou tópico sete dias antes do início do estudo, que estavam recebendo fármacos antipruriginosos por via injetável 30 dias antes do início do estudo, que estavam usando medicamentos contínuos ou que

estavam em tratamento com medicamentos de via oral para qualquer afecção, com qualquer doença sistêmica concomitante, com diagnóstico de doença dermatológica com exceção a DA, com presença de ectoparasitas no momento da inclusão no estudo, com DA que não apresentaram prurido no momento da inclusão no estudo e com DA com infecção cutânea bacteriana ou por levedura secundária.

Delineamento experimental

Os cães foram avaliados por um período de três dias. No dia 1, os cães foram avaliados clinicamente no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e nesse momento também era aplicado o CADESI-4 e instalado o acelerômetro (ActiGraph[®] wGT3X-BT versão 1.1.0, Flórida, EUA). O acelerômetro foi instalado em uma coleira, de forma a se posicionar em região cervical ventral dos cães. O medidor de atividade física pesava 19 gramas, possuía dimensões de 4,6 x 3,3 x 1,5 centímetros. Após essa primeira avaliação nosocomial, os cães permaneceram do dia 1 ao dia 4 em ambiente domiciliar, mantendo sua rotina habitual neste período. Os pacientes tiveram 12 horas para adaptação com a coleira antes do dispositivo ser ligado. Após o seu acionamento, o mesmo permaneceu ligado por 72 horas e foi programado para capturar a movimentação a cada 15 segundo. Os tutores forneceram uma nota diária para o prurido dos seus cães de acordo com a ESP (RYBNÍČEK *et al.*, 2009). A nota mínima desta escala é zero e a máxima é 10. Todos os animais foram avaliados pelo mesmo pesquisador e pelo mesmo tutor.

O registro de atividades captadas pelo acelerômetro no período experimental foi processado pelo programa ActiLife 6 (versão 6.11.1, Flórida, EUA). Após o processamento, o programa forneceu a média horária da atividade física de cada cão. Para análise estatística, considerou-se a média individual da atividade física ao final de 72 horas de registro e a média da atividade física separada por período do dia (6 horas): (1) madrugada: 0:00 às 5:59h; (2) manhã: 6:00 às 11:59h; (3) tarde: 12:00 às 17:59h; (4) noite: 18:00 às 23:59h.

Análise Estatística

Os valores das médias individuais de atividade física obtida pelo acelerômetro ao final das 72 horas e nos quatro períodos do dia, e o score do CADESI-4 no dia 0 foram descritos pela mediana e amplitude interquartílica; e a nota da ESP por média e desvio padrão.

A diferença entre as medianas dos quatro períodos do dia foi avaliada pelo teste de análise de variância para dados não paramétricos de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para múltiplas comparações, com o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Foi aplicado o teste de correlação de Spearman (r_s) para avaliar a correlação entre o acelerômetro e a nota da escala de severidade de prurido e do acelerômetro com o CADESI-4, ao final das 72 horas e em cada período do dia. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Foram atendidos 130 cães com suspeita de DA no DERMATOVET/HCV - UFRGS, entre o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2018. Destes, 21 pacientes atenderam aos critérios de inclusão do estudo. As informações sobre a raça, faixa etária e gênero dos cães estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1. Raça e faixa etária dos cães incluídos no estudo.

Raça	Nº de animais	%
Shih Tzu	10	47,62
Sem Raça Definida	3	14,28
Lhasa Apso	2	9,52
Yorkshire Terrier	1	4,76
Border Collie	1	4,76
Spitz Alemão	1	4,76
Bulldog Francês	1	4,76
Poodle	1	4,76
Maltês	1	4,76
Faixa etária (anos)		
1 a 2 anos	5	23,81
3 a 4 anos	2	9,52
5 a 6 anos	7	33,33
7 a 8 anos	3	14,30
9 a 10 anos	4	19,04

Os resultados das médias de movimentação individuais dos cães, obtida dos acelerômetros, e da nota fornecida pelo tutor de acordo com a ESP e o valor do CADESI-4, aplicado no dia 0, estão dispostos na tabela 2.

O cão 5 foi o que apresentou maior média de atividade física durante as 72 horas do estudo, ao passo que o cão 11 recebeu a maior nota na ESP e no CADESI-4.

Tabela 2. Valor das médias de atividade física das 72 horas registrado pelo acelerômetro, nota de prurido fornecida pelo tutor segundo a ESP ao final das 72 horas e o escore do CADESI-4 aplicado no dia 0 para cada cão incluído no estudo.

Cão	Acelerômetro (<i>counts</i> /hora)	ESP	CADESI-4 (pontos)
1	149,15	8,9	20
2	82,72	7,9	28
3	48,65	8,1	15
4	152	5,8	21
5	233,62	7,5	8
6	135,85	9	10
7	81,36	6,7	16
8	57,63	8	14
9	83,61	6,3	5
10	109,56	7	16
11	77,99	9	58
12	84,76	5,93	22
13	68,26	6	10
14	108,73	6,3	40
15	166	7,8	40
16	84,05	6	11
17	71,13	7	16
18	88,56	7	34
19	81,2	6,8	9
20	90,04	7,7	7
21	114,46	6,5	22

ESP escala de severidade de prurido, CADESI-4 *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* quarta versão.

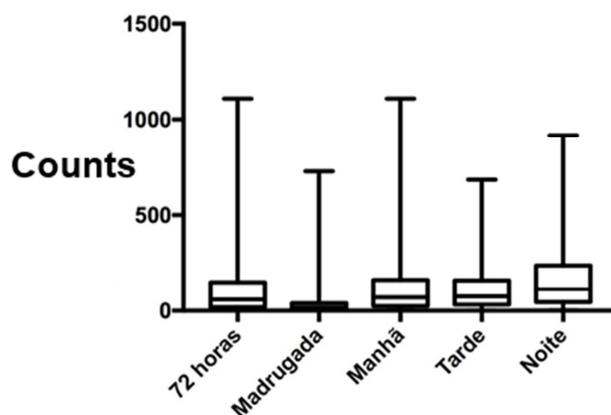
Os valores de mediana (25° e 75° interquartis) da atividade física obtidos pelo acelerômetro ao final das 72 horas e nos quatro períodos do dia estão apresentados na tabela 3 e figura 1. Observou-se menor atividade física dos cães durante a madrugada e maior a noite. Ao comparar a diferença das medianas das atividades físicas nos diferentes períodos do dia, verificou-se que houve diferença significativa entre os períodos do dia ($p < 0,0001$). No período madrugada teve menor atividade em relação à manhã ($p < 0,0001$), à tarde ($p < 0,001$) e à noite ($p < 0,001$). O período noite teve maior atividade em relação à manhã ($p < 0,001$) e à tarde ($p < 0,001$). No entanto, não houve diferença significativa entre os períodos manhã e tarde ($p > 0,999$). A média e o desvio padrão das notas da ESP nas 72 horas foi $7,2 \pm 1,0$ e mediana e os interquartis do escore do CADESI-4 no dia 0 foi 16 (10 – 25).

Tabela 3. Valores das medianas e 25° e 75° interquartis da atividade física obtidos pelo acelerômetro ao final das 72 horas e nos períodos do dia e do escore do CADESI-4, e média e desvio padrão da nota da ESP.

Acelerômetro	Mediana (25° e 75° interquartis)
72 horas	59,7 counts/hora (17,9 – 151,1)
Madrugada (0:00 às 5:59h)	15,85 counts/hora (7,2 – 39,4)
Manhã (6:00 às 11:00h)	70,2 counts/hora (23,9 – 163,5)
Tarde (12:00 às 17:59h)	76,2 counts/hora (32 – 160)
Noite (18:00 às 23:59h)	114,6 counts/hora (45,6 – 238,5)
ESP	Média (\pm desvio padrão)
	7,2 \pm 1,0
CADESI-4	Mediana (25° e 75° interquartis)
	16 (10 – 25)

ESP escala de severidade de prurido, CADESI-4 *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* quarta versão.

Figura 1. Valores das medianas e 25° e 75° interquartis e mínimos e máximos da atividade física obtidos pelo acelerômetro ao final das 72 horas e nos períodos do dia. As linhas horizontais contínuas representam os valores das medianas. As caixas representam os intervalos interquartis (25° ao 75° percentil). As hastes representam os valores mínimos e máximos da atividade física.



Não houve correlação significativa entre a atividade física registrada pelo acelerômetro e a nota da ESP ao final das 72 horas ($r= 0,175$; $p=0,447$), e com o escore do CADESI-4 ($r=0,354$; $p=0,114$). Da mesma, não foi observada correlação significativa entre os valores da nota da ESP e os períodos da madrugada ($r=0,295$; $p=0,193$), manhã ($r=0,011$; $p=0,959$), tarde ($r=-0,066$; $p=0,775$) e noite ($r=0,126$; $p=0,585$). Os escores do CADESI-4 também não se correlacionaram significativamente com a atividade física registrada pelo acelerômetro nos períodos madrugada ($r=0,338$; $p=0,133$), manhã ($r=0,163$; $p=0,479$), tarde ($r=0,308$; $p=0,173$) e noite ($r=0,1999$; $p=0,386$). Também não houve correlação significativa entre as notas da ESP e do CADESI-4 ($r=0,069$; $p=0,767$).

Discussão

O presente trabalho buscou verificar se há correlação entre os valores da nota da escala de severidade de prurido validada por Rybníček *et al.* (2009) e os valores do escore do CADESI-4 (OLIVRY *et al.*, 2014) com atividade detectada por acelerômetro em cães com dermatite atópica. Por se tratar de pacientes da rotina não foi possível fazer uma padronização de raça e idade. Cães da raça Shih Tzu foram os mais frequentemente incluídos provavelmente pela predisposição à DA (NISHIFUJI, 2014) e por ser uma raça que apresenta um grande número de indivíduos na região sul do Brasil. Os cães avaliados no presente estudo pertenciam a faixas etárias variadas (de 1 até 10 anos). Embora fosse esperado uma maior atividade física dos cães mais jovens quando comparados com os cães mais velhos, o que poderia ser um fator de confusão, não foi observado diferença significativa na atividade física entre as faixas etárias (dados não apresentados).

A atividade física dos cães variou significativamente entre os diferentes períodos do dia, com exceção dos períodos diurnos (manhã versus tarde). A noite (18:00 às 23:59h) foi o período do dia com maior atividade física. Especula-se que durante esse período os cães possam apresentar de forma mais intensa o comportamento de prurido, conforme também observado em um estudo com cães de abrigo, em que foi observado correlação significativa entre tempo de prurido noturno (18:00 às 24 horas), registrado por meio de filmagem, e os dados registrados pelo acelerômetro. No entanto, neste estudo os cães não foram especificamente selecionados pela presença de prurido e o autor observou que o comportamento de meneio cefálico poderia ser um fator de confusão na análise (PLANT, 2008). Além disso, o acelerômetro não diferencia o tipo de atividade física e, portanto, a maior atividade no período da noite pode ter sido em parte justificada por ser muitas vezes ser o único período do dia livre que os tutores têm com o seu animal e, conseqüentemente, concentrar momentos de brincadeira com o seu cão.

No presente estudo, o período de menor atividade física dos cães foi durante a madrugada (0:00 às 5:59h). Esse dado era esperado uma vez que durante esse período os cães normalmente dormem e, portanto, reduzem consideravelmente sua atividade. No entanto, é possível que essa atividade residual mesmo menor quando comparada aos outros períodos seja provocada por prurido. Em um estudo preliminar, comparando a atividade física de cães com prurido e sem prurido, em ambiente domiciliar, também foi observado uma menor atividade durante a madrugada nos dois grupos. Porém, neste período, os cães com prurido foram mais frequentemente incomodados e tiveram privação do sono. Os cães não foram filmados, mas foram descartados da análise os períodos de atividades não relacionadas com o prurido (NUTTALL e McEWAN, 2006). Schwab-Richards et al. (2014) observaram em cães experimentalmente sensibilizados com ácaros da poeira doméstica que a madrugada (24:00 às 6:00h) foi o período com maior repetitividade para observar diferenças nas atividades dos cães.

Uma das maiores limitações do presente estudo foi não ter filmado os cães durante o período experimental e não ter a informação das atividades diárias dos cães por meio de um diário, uma vez que o registro dos dados por meio do acelerômetro não é específico. Toda atividade do cão é registrada e não somente o prurido (SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014). No entanto, filmar os cães e subsequentemente avaliar o prurido pode ser dificultoso e não ser uma prática acatada por todos os tutores dos cães de forma precisa no ambiente domiciliar. A exclusão dos períodos não relacionados ao

prurido não é prática e também sujeita a erros (NUTTALL e McEWAN, 2006). Além disso, estudos previamente realizados, mostraram correlação significativa entre o comportamento de prurido e a atividade física dos cães (NUTTALL e McEWAN, 2006; PLANT, 2008; SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014). Essa correlação foi significativa mesmo com a falta de especificidade dos dados registrados pelo acelerômetro e a observação de que nem sempre os dados do acelerômetro e o comportamento do prurido filmado coincidiram (SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014).

Com o intuito de verificar se o acelerômetro poderia ser uma forma mais prática de avaliação do prurido para ser empregada na rotina dos atendimentos dermatológicos buscou-se correlacionar os dados registrados pelo acelerômetro com a ESP. A ESP avalia a severidade do prurido permitindo o tutor do cão agir como um informante do seu animal e, dessa forma, medir a opinião do tutor ao invés de ser uma medida objetiva do prurido por si só. Descreve os níveis de gravidade, frequência e alterações de comportamento indicativas de prurido (RYBNÍČEK *et al.*, 2009). No entanto, a ESP fica sujeita a subjetividade da opinião do tutor.

De acordo com o conhecimento dos autores, este foi o primeiro estudo que buscou correlacionar as duas formas de avaliar a intensidade do prurido em cães com DA. No entanto, não houve correlação significativa entre os dois métodos de avaliação do prurido nas 72 horas do estudo. Isso também foi evidente quando os dados foram analisados individualmente. O cão com maior atividade física não apresentou a maior nota na ESP e o com maior nota na ESP não apresentou maior atividade física detectada pelo acelerômetro (Tabela 2). Também não foi possível correlacionar significativamente os dois métodos nos diferentes períodos do dia, embora estudos anteriores tenderem a mostrar melhor precisão do grau da atividade física com o prurido durante a madrugada (NUTTALL e McEWAN, 2006; PLANT, 2008; SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014).

O fato de não ter sido observado correlação entre os métodos, também pode ser decorrente do número reduzido de cães incluídos no estudo. Além disso, os resultados do presente estudo não permitem inferir que um é mais preciso que o outro. Esse resultado mostra que os métodos não podem ser usados um em substituição ao outro na avaliação do prurido em cães com DA, sendo, portanto, complementares e o resultado de ambos devem ser avaliados sob a luz de suas vantagens e limitações.

Em outra análise buscou-se correlacionar a atividade física com o CADESI-4. O CADESI-4 é a última versão validada para avaliar de forma mais objetiva a gravidade e

extensão das lesões em cães com DA. O prurido e as lesões cutâneas normalmente coexistem no cão com DA, mas a gravidade entre eles nem sempre está correlacionada. De fato, no presente estudo, não foi observada correlação significativa entre a atividade física e a nota da ESP com o escore do CADESI-4. Semelhantemente, Hill *et al.* (2010) observaram haver uma correlação fraca entre eritema e nota do prurido utilizando a ESP em cães com diferentes dermatoses, incluindo a DA.

Destarte, de acordo com as condições estabelecidas no presente estudo é possível concluir que a atividade física registrada pelo acelerômetro, nota do prurido pela ESP e escore CADESI-4 não estão correlacionados e, portanto, não é possível substituir um método pelo outro, devendo os mesmos ser avaliados levando em consideração suas vantagens e limitações.

Referências

Brown DC, Boston RC, Farrar JT. Use of an activity monitor to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *Journal American Veterinary Medical Association*, Schaumburg 2010; 237 (1): 66- 70.

Bruet V, Bourdeau PJ, Roussel A et al. Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. *Veterinary Dermatology* 2012; 23: 487-e93.

Deboer DJ. Introduction: canine atopic dermatitis as an evolving, multifactorial disease. In: Noli C, Foster A, Rosenkrantz W. *Veterinary Allergy*. Chichester: Wiley Blackwell; 2014, 5-7.

Ebata T, Iwasaki S, Kamide R. Use of a wrist activity monitor for the measurement of nocturnal scratching in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 305–9.

Favrot C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. *European Journal of Companion Animal Practice* 2009. 19 (3): 219-222.

Favrot C. Clinical signs of canine atopic dermatitis. In: Noli C, Foster A, Rosenkrantz W. *Veterinary Allergy*. Chichester: Wiley Blackwell; 2014, 65-69.

Favrot C, Linek M, Mueller R et al. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 64-70.

Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. Accelerometer. *Medicine Science Sports Exercise*, Hagerstown 1998; 30 (5): 777–781.

Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology Immunopathology* 2001; 81: 255–269.

Hill P, Rybnicek J, Lau-Gillard P. Correlation between pruritus score and grossly visible erythema in dogs. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 450–455.

Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 301–308.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th edition. St. Louis, MO: Elsevier Mosby, 2013; 34-36.

Morrison R, Penpraze V, Greening R et al. Correlates of objectively physical activity in dogs. *The Veterinary Journal* 2014; 199: 263–267.

Nishifuji K. Skin barrier and its role in the pathophysiology of atopic dermatitis. In: Noli C, Foster A, Rosenkrantz W. *Veterinary Allergy*. Chichester: Wiley Blackwell; 2014, 42-50.

Nuttall T, McEwa N. Objective measurement of pruritus in dogs: a preliminary study using activity monitors. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 348–351.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 233–248.

Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall, T et al. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 77–e25.

Plant JD. Correlation of observed nocturnal pruritus and actigraphy in dogs. *Veterinary Record* 2008; 162: 624–625.

Rybníček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R et al. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 115–122.

Schuster LAH. Efeitos da castração sobre o ganho de peso e a atividade física em cadelas. Porto Alegre. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.

Schwab-Richards R, Prost C, Steffan J et al. Use of activity monitors for assessment of pruritus in an acute model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 441–e69.

Silva AV. Monitoramento de atividade física com acelerômetro em cães da raça Border Collie de diferentes ambientes. Porto Alegre. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.

Yam PS, Penpraze V, Young D et al. Validity, practical utility and reliability of actigraph accelerometry for measurement of habitual physical activity in dogs. *Journal Small Animal Practice* 2011; 52 (2): 86-92.

5.2 Manuscrito do artigo 2 a ser submetido

Avaliação do efeito antipruriginoso a curto prazo dos fármacos oclacitinib e prednisona em cães com dermatite atópica por meio da atividade física detectada por acelerômetro, da nota da escala de severidade de prurido e do escore do CADESI-4.

Revisão – Os glicocorticoides orais e o oclacitinib são utilizados para redução de prurido na dermatite atópica canina. Resultados de estudos preliminares sugerem que os medidores de atividade física (acelerômetros) são métodos eficazes para aferição de prurido. A escala de severidade de prurido (ESP) validada por Rybníček *et al.* (2009) e o CADESI-4 (Olivry *et al.*, 2014) são métodos utilizados para avaliação terapêutica na dermatite atópica canina.

Objetivos – Avaliar a ação antipruriginosa a curto prazo dos fármacos oclacitinib e prednisona em cães com dermatite atópica por meio do registro da atividade física pelo acelerômetro, a nota da ESP e os valores do escore do CADESI-4. Além de comparar qual fármaco antipruriginoso seria mais eficaz em reduzir o prurido quando comparado ao placebo e entre si.

Animais – Foram incluídos 21 cães com dermatite atópica domiciliados provenientes da rotina clínica do serviço de dermatologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, durante o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2018.

Métodos – Por sete dias consecutivos os pacientes utilizaram uma coleira com um medidor de atividade física (acelerômetro). Foi aplicado o CADESI-4 no primeiro dia do experimento e seus tutores forneceram uma nota diária para o prurido. A partir do quarto dia, os cães receberam um fármaco antipruriginoso, prednisona ou oclacitinib, ou placebo.

Resultados – Houve diferença estatística com o uso da prednisona e de oclacitinib na nota da ESP ($p=0,046$ e $p=0,018$, respectivamente), mas não houve diferença estatística na atividade física através da aferição com o acelerômetro ($p= 0,128$ e $p= 0,735$, respectivamente) e no escore do CADESI-4 ($p= 0,109$ e $p= 0,102$, respectivamente). Com o uso do placebo, não houve diferença estatística no ESP ($p= 0,068$), no acelerômetro ($p= 0,128$) e no CADESI-4 ($p=1,000$). Não houve diferença estatística

entre os fármacos oclacitinib e prednisona para ESP ($p= 0,1172$), acelerômetro ($p= 0,67$) e CADESI-4 ($p= 0,89$).

Conclusão – Não se pode concluir acerca do fármaco que apresentava melhor efetividade em um curto período de administração na redução do prurido em cães com dermatite atópica, embora a prednisona e o oclacitinib foram eficazes em reduzir o prurido perceptível ao tutor. Não foi possível estabelecer uma maior eficácia entre os fármacos avaliados.

Introdução

A DAC é definida como uma doença alérgica cutânea, geneticamente predisposta, inflamatória e pruriginosa com achados clínicos característicos, comumente associados a resposta de anticorpos IgE contra alérgenos ambientais (DEBOER, 2014). Não existe um teste laboratorial específico para o diagnóstico da DAC, e este é baseado no histórico, sinais clínicos e na exclusão de outras causas de prurido. Os sinais clínicos da DAC incluem o prurido e lesões cutâneas que são primárias, como o eritema, e secundárias, como liquenificação e hiperpigmentação. O prurido é considerado o principal sinal clínico cardinal da DAC. Ele pode ser sazonal ou perene, localizado ou generalizado e de intensidade variável. Em 61% dos casos, o prurido pode ser o primeiro sinal clínico a despeito de outras lesões cutâneas (FAVROT, 2014). No entanto, de acordo com a cronicidade e intensidade do prurido, muitas vezes se observam lesões secundárias decorrentes do autotraumatismo, como escoriações e alopecia autoinduzida. Por esse motivo, a determinação da intensidade do prurido e da gravidade da doença é importante para o diagnóstico, progressão da doença e avaliação da terapia instituída.

A avaliação do prurido crônico de forma objetiva, contínua e aplicável na rotina clínica não é fácil. Atualmente, utiliza-se a escala de severidade de prurido (ESP), em que estão descritos 10 níveis de gravidade, frequência e alterações comportamentais indicativas da severidade do prurido. O tutor avalia os itens descritos e assinala o ponto que julga melhor representar o observado em seu cão. Além de fornecer informação inicial no acompanhamento do paciente alergopata, a ESP é útil para avaliação da resposta a terapias antipruriginosas (RYBNÍČEK *et al.*, 2009). No entanto, a ESP é uma ferramenta de caráter subjetivo, que depende da percepção do tutor e pode ter

influência de fatores psicológicos e ausência de acompanhamento na rotina diária do paciente.

Na busca de novos métodos de avaliação mais objetivos, foi proposta a utilização de monitores de atividade física, conhecidos como acelerômetros (NUTTALL e MCEWAN, 2006). Esses monitores são bem difundidos na medicina humana para análise da mobilidade, tremores, ritmos diários, padrões de sono e aferição de prurido noturno em pacientes atópicos. Os acelerômetros permitem avaliação quantitativa da intensidade do prurido, sendo assim um método objetivo. Esses dispositivos se assemelham a um relógio contendo um sensor piezoelétrico para medir e gravar o movimento durante um intervalo de tempo pré-definido (EBATA *et al.*, 2001).

Visando a utilização do acelerômetro para determinar a intensidade do prurido em cães, um estudo forneceu evidência preliminar de que o acelerômetro pode ser uma ferramenta útil para avaliar de forma objetiva o prurido canino no ambiente domiciliar. Neste estudo, cães com DA apresentaram maior atividade que cães saudáveis (NUTTALL e MCEWAN, 2006). Outro estudo mostrou correlação da atividade mensurada pelo acelerômetro e a observação do prurido noturno de 15 cães alojados em canis (PLANT, 2008). Em um estudo mais recente, a atividade registrada pelo acelerômetro apresentou correlação com os hábitos associados com o prurido registrado por meio de filmagem em cães da raça Beagle previamente sensibilizados com ácaros *Dermatophagoides farinae* (SCHWAB-RICHARDS *et al.*, 2014).

Concomitante a avaliação da intensidade do prurido, é necessário avaliar a gravidade e distribuição das lesões cutâneas associadas à inflamação aguda (eritema) e crônica (liquenificação e hiperpigmentação), e ao autotraumatismo (escoriação e alopecia). Para isso, emprega-se como ferramenta de avaliação o Índice de Severidade e Extensão de Lesão da Dermatite Atópica Canina (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index – CADESI*). O CADESI é uma ferramenta validada para avaliação das lesões decorrentes da doença atópica. Esta escala avalia o eritema, as escoriações e a liquenificação em diferentes áreas do corpo, atribuindo níveis de gravidade e permite um escore total da gravidade das lesões (OLIVRY *et al.*, 2014).

Os fármacos antipruriginosos são um dos pilares no manejo terapêutico da DAC aguda e crônica (OLIVRY *et al.*, 2010). Para as crises agudas, os guias sobre o tratamento da DAC publicados pelo Comitê Internacional Sobre Doenças Alérgicas de Animais (*International Committee on Allergic Diseases of Animals – ICADA*) recomenda o uso por curto período de glicocorticoides e oclacitinib (OLIVRY *et al.*,

2010; OLIVRY *et al.*, 2015). Quando administrados por via oral, tanto a prednisona/prednisolona quanto o oclacitinib são rapidamente absorvidos e atingem concentração plasmática máxima em aproximadamente uma hora (COLBURN *et al.*, 1976; COLLARD *et al.*, 2013). No entanto, em um modelo de cão alérgico à pulga, o oclacitinib (0,4 mg.kg⁻¹, via oral) e a prednisolona (1 mg.kg⁻¹, via oral) tiveram o início do efeito antipruriginoso após uma hora e entre oito a 12 horas, respectivamente (FLECK *et al.*, 2012).

O presente trabalho teve por objetivo avaliar a ação antipruriginosa a curto prazo dos fármacos oclacitinib e prednisona, e do placebo por meio do registro da atividade física pelo acelerômetro, a nota da escala de severidade de prurido validada por Rybníček *et al.* (2009) e os valores do escore do CADESI-4 (OLIVRY *et al.*, 2014), em cães com dermatite atópica.

Materiais e Métodos

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (número de registro 32202). Todos os procedimentos aos quais os cães foram submetidos foram considerados de grau leve. Os tutores concordaram com a participação do seu cão por meio da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos cães castrados, com até dez anos de idade, de qualquer raça e gênero, com suspeita clínica de dermatite atópica provenientes da rotina clínica do Serviço de Dermatologia (DERMATOVET), do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande de Sul (HCV – UFRGS), durante o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2018. Todos os cães tinham histórico de prurido crônico perene ou sazonal. O diagnóstico de DA foi feito por meio do histórico, exame físico e exclusão de outras doenças pruriginosas não alérgicas, por meio de exames complementares e tratamentos apropriados. Após esta etapa, os cães foram submetidos aos critérios diagnósticos proposto por Favrot *et al.* (2009) e deveriam responder positivamente a no mínimo 5 critérios, a tratamento prévio com ecto e endoparasiticida

e à alimentação com dieta hipoalergênica hidrolisada industrial por no mínimo 8 semanas antes do ingresso no estudo. Infecção concomitante por bactéria e leveduras foi descartada por meio da ausência de sinais clínicos compatíveis e resultado da citologia negativo.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos do estudo cães inteiros, com mais de 10 anos de idade, que estavam recebendo fármacos antipruriginosos por via oral ou tópico sete dias antes do início do estudo, que estavam recebendo fármacos antipruriginosos por via parenteral 30 dias antes do início do estudo, que estavam fazendo uso de medicamentos contínuos ou que estavam em tratamento com medicamentos de via oral para qualquer afecção, com qualquer doença sistêmica concomitante, com diagnóstico de doença dermatológica com exceção a DA, com presença de ectoparasitas no momento da inclusão no estudo, com DA que não apresentaram prurido no momento da inclusão no estudo e com DA com infecção cutânea bacteriana ou por levedura secundária.

Delineamento experimental

Os cães foram distribuídos aleatoriamente, de forma randomizada, em três grupos. O grupo um (G1) recebeu placebo, 1 comprimido para cada 5 kg de peso vivo, a cada 12 horas por 4 dias, o grupo dois (G2) prednisona (Prednisona 5 mg genérico, Medley, Campinas, São Paulo, Brasil) na dose de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$, por via oral, a cada 12 horas, por 4 dias; e o grupo três (G3) oclacitinib (Apoquel[®] 5,4 mg, Zoetis, Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia) na dose $0,4$ a $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, por via oral, a cada 12 horas, por 4 dias. O estudo foi duplo-cego, um colaborador do projeto foi responsável pela distribuição da medicação aos tutores e pelo registro destes dados.

No dia 0, os cães foram avaliados clinicamente e nesse momento também era aplicado o CADESI-4 e instalado o acelerômetro ActiGraph[®] (wGT3X-BT versão 1.1.0, Flórida, EUA). O acelerômetro, foi instalado em uma coleira, de forma a se posicionar em região cervical ventral dos cães. O medidor de atividade física pesava 19 gramas, possuía dimensões de $4,6 \times 3,3 \times 1,5$ centímetros e foi programado para capturar a movimentação a cada 15 segundos. Os pacientes tiveram 12 horas para adaptação com a coleira antes do dispositivo ser ligado.

Os tutores forneceram uma nota diária para o prurido dos seus cães de acordo com a ESP (RYBNÍČEK *et al.*, 2009). Todos os animais foram avaliados pelo mesmo pesquisador.

A partir do dia 3 e até o dia 6, os participantes receberam um fármaco antipruriginoso ou o placebo de acordo com o grupo aleatoriamente composto. No dia 6, o acelerômetro era desligado automaticamente por meio de programação prévia. No dia 7, os pacientes retornavam para serem reavaliados clinicamente. Era atribuído um novo escore para a intensidade e extensão das lesões e a coleira com o acelerômetro foi retirada.

O registro de atividades captadas pelo acelerômetro no período experimental foi avaliado pelo programa ActiLife 6 (versão 6.11.1, Flórida, EUA). Após o processamento, o programa forneceu a média horária na unidade *counts* da atividade física de cada cão.

Análise estatística

As variáveis quantitativas representadas pelos valores de média de movimentação obtida pelo acelerômetro de cada indivíduo, escore do CADESI-4 e nota da ESP foram descritas pela mediana e amplitude interquartílica. Para comparar os valores sem e com o uso de medicação foi utilizado o teste de Wilcoxon. O nível de significância adotado foi 5%.

A comparação de efetividade entre os fármacos prednisona e oclacitinib para as avaliações através da ESP, CADESI-4 e acelerômetro foi realizado pelo teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados

Foram atendidos 130 cães com suspeita de DA no DERMATOVET/HCV - UFRGS, entre o período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2018. Destes, apenas 21 pacientes atenderam aos critérios de inclusão do estudo. As informações sobre a raça, faixa etária e gênero dos cães estão dispostas na Tabela 2.

Tabela 2. Raça, faixa etária e gêneros dos cães incluídos no estudo.

Raça	Nº de animais	%
Shih Tzu	10	47,62

Sem Raça Definida	3	14,28
Lhasa Apso	2	9,52
Yorkshire Terrier	1	4,76
Border Collie	1	4,76
Spitz Alemão	1	4,76
Bulldog Francês	1	4,76
Poodle	1	4,76
Maltês	1	4,76
<hr/>		
Faixa etária (anos)		
<hr/>		
1 a 2 anos	5	23,81
3 a 4 anos	2	9,52
5 a 6 anos	7	33,33
7 a 8 anos	3	14,30
9 a 10 anos	4	19,04
<hr/>		
Gênero		
<hr/>		
Machos	11	52,38
Fêmeas	10	47,62
<hr/>		

Os resultados da média de movimentação dos animais provida dos acelerômetros, o valor numérico do prurido segundo a ESP fornecido pelo tutor e valor do CADESI-4 elaborada pelo médico veterinário foram agrupadas em uma única tabela para facilitar a visualização e comparação de acordo com o paciente e a medicação utilizada (tabela 3).

Tabela 3. Resultados numéricos da média de movimentação do acelerômetro, nota de prurido segundo a ESP e CADESI-4 para cada paciente de acordo com o fármaco utilizado. O G1 recebeu placebo, o G2 prednisona e o G3 oclacitinib.

Medicamento	Paciente	A	B	C	D	E	F
G1	1	166	162	7,8	5,5	40	40
	2	84,05	77,02	6	4	11	11
	3	71,13	67,62	7	7	16	16
	4	88,56	67,51	7	7	34	34
	5	81,2	47	6,8	5,7	9	9
	6	90,04	83,36	7,7	4,3	7	7
	7	114,46	135,32	6,5	6,5	22	22
G2	8	57,63	42,34	8	6	14	14
	9	83,61	54,25	6,3	2,2	5	5
	10	109,56	64,99	7	5	16	9
	11	77,99	62,52	9	5	58	58

	12	84,76	106,28	5,93	6,48	22	13
	13	68,26	62,61	6	6	10	10
	14	108,73	97,65	6,3	0,9	40	20
	15	149,15	93,7	8,9	4,5	20	16
	16	82,72	74,9	7,9	5,1	28	28
	17	48,65	45,15	8,1	4,9	15	15
G3	18	152	149	5,8	0	21	7
	19	233,62	289,5	7,5	5,5	8	4
	20	135,85	178,33	9	4	10	10
	21	81,36	73,06	6,7	2,3	16	16

A média de movimentação fornecida pelo acelerômetro antes da utilização do fármaco, B média de movimentação fornecida pelo acelerômetro durante a utilização do fármaco, C nota da ESP antes da utilização do fármaco, D nota da ESP durante a utilização do fármaco, E escore do CADESI-4 antes da utilização do fármaco, F escore do CADESI-4 após a utilização do fármaco, G1 grupo um, G2 grupo dois, G3 grupo três, CADESI-4 *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* quarta versão, ESP escala de severidade de prurido.

Os tutores de dois cães da raça Shih Tzu que receberam prednisona relataram apatia. Nos demais grupos, não foram observados efeitos adversos.

Análise Estatística

Os valores de mediana dos dados obtidos pelas aferições da movimentação física pelo acelerômetro sem o uso de medicação e durante o uso de medicação, mediana do escore do CADESI-4 antes e depois do uso fármaco e valor da mediana dos dados da ESP sem o uso de medicação e durante o uso de medicação estão representados na tabela 4.

Tabela 4. Medianas de movimentação dos animais provida dos acelerômetros, valor numérico do prurido segundo a ESP fornecido pelo tutor e valor do CADESI-4 prévios e posteriores ao uso dos fármacos em cada grupo. O G1 recebeu placebo, o G2 prednisona e o G3 oclacitinib.

Grupos	Variáveis	Sem medicação	Com medicação	P
G1	Acelerômetro	88,6 (81,2-114,5)	77,0 (67,5-135,3)	0,128
	ESP	7 (6,5-7,7)	5,7 (4,3-7)	0,068
	CADESI-4	16 (9-34)	16 (9-34)	1,000
G2	Acelerômetro	83,6 (68,3-108,7)	62,6 (54,3-97,7)	0,128
	ESP	6,3 (6-8)	5 (2,2-6)	0,046*
	CADESI-4	16 (10-40)	13 (9-20)	0,109
G3	Acelerômetro	135,9 (81,4-152)	93,7 (73,1-178,3)	0,735
	ESP	7,9 (6,7-8,9)	4,5 (2,3-5,1)	0,018*
	CADESI-4	16 (10-21)	15 (7-16)	0,102

ESP escala de severidade de prurido, CADESI-4 *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* quarta versão, G1 grupo um, G2 grupo dois, G3 grupo três, *estatisticamente significativo.

No grupo 1 não houve diferença significativa com o uso de placebo na nota da ESP (p= 0,068), na atividade física através do acelerômetro (p= 0,128) e no escore do CADESI-4 (p=1,000) segundo o teste de Wilcoxon.

No grupo 2 houve redução estatística na nota de ESP com o uso da prednisona (p=0,046), mas não houve diferença estatística na atividade física através da aferição com o acelerômetro (p= 0,128) e no escore do CADESI-4 (p= 0,109), segundo o teste de Wilcoxon.

Com o uso do oclacitinib, no grupo 3, houve redução significativa da nota da ESP (p=0,018), porém não houve diferença estatística na atividade física através da aferição com o acelerômetro (p= 0,735) e no escore do CADESI-4 (p= 0,102), segundo o teste de Wilcoxon.

Não houve diferença significativa entre os fármacos oclacitinib e prednisona através do teste Kruskal-Wallis para as avaliações através da ESP (p= 0,1172), CADESI-4 (p= 0,89) e acelerômetro (p= 0,67).

Discussão

De acordo com o conhecimento dos autores, este foi o primeiro estudo que buscou avaliar eficácia do efeito antipruriginoso dos fármacos oclacitinib e prednisona em cães com dermatite atópica através da escala de severidade de prurido, do Índice de Severidade e Extensão de Lesão da Dermatite Atópica Canina quarta versão e do medidor de atividade física (acelerômetro).

Os resultados do estudo mostram que a utilização do fármaco prednisona reduz o prurido de cães com DA segundo a escala de severidade de prurido, em quatro dias de administração na dose de 1 mg.kg⁻¹, assim como o oclacitinib na sua respectiva dose. No último *guideline* sobre dermatite atópica canina em 2015 elaborado pela *International Committee on Allergic Diseases of Animal*, foi indicada a utilização de prednisona e ou prednisolona na dose de 0,5 a 1 mg.kg⁻¹, dividida em uma ou duas vezes por dia (OLIVRY *et al.*, 2015). Em uma revisão sistemática sobre farmacoterapia na dermatite atópica canina foi observado que a prednisona ou prednisolona são eficazes

no controle do prurido de forma rápida, sendo um fármaco indicado para tratamento das crises agudas e crônicas de DA. Porém, os efeitos adversos do medicamento são comuns e o benefício da terapia a longo prazo deve ser confrontado com o risco de desenvolvimento de efeitos adversos que afetam a saúde e a qualidade de vida dos pacientes (OLIVRY *et al.*, 2003).

Quanto ao fármaco oclacitinib, não há trabalhos na literatura que avalie o uso do fármaco nesse exato período de dias, porém a literatura diz que o medicamento após administração oral atinge concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente 1 h (COLLARD *et al.*, 2013) e proporciona alívio do prurido dentro de 24 horas de uso (COSGROVE *et al.*, 2013a). No presente estudo, o oclacitinib foi administrado por via oral na dose de 0,4 a 0,6 mg.kg⁻¹, a cada 12 horas, semelhante ao experimento de Cosgrove *et al.* (2013b) com 299 cães com dermatite alérgica, no qual obteve redução de 50 % no prurido em mais de 70% dos cães em 7 dias de tratamento. Em outro estudo, utilizando a mesma dose, foi concluído que o oclacitinib reduz o prurido e os sinais clínicos associados à dermatite alérgica a um nível comparável à eficácia da prednisolona administrada na dose de 0,5 a 1,0 mg.kg⁻¹ por dia (GADEYNE *et al.*, 2014).

No atual estudo, em 100% dos pacientes tratados com oclacitinib, a ESP reduziu em 2 pontos ou mais com a administração do medicamento por 4 dias consecutivos. O resultado desta pesquisa foi mais eficaz do que a realizada por Cosgrove *et al.* (2013b) em que obteve uma redução de 2 pontos na escala de severidade de prurido em 44% dos cães tratados com oclacitinib durante 24 horas e em 86,4% dos cães em 7 dias da utilização do fármaco.

O curto período de administração dos medicamentos antipruriginos prednisona e oclacitinib pode justificar não ter havido mudança no quadro clínico cutâneo representado pelo escore do Índice de Severidade e Extensão de Lesão da Dermatite Atópica Canina, já que o CADESI-4 avalia lesões cutâneas inflamatórias agudas, como o eritema, e lesões inflamatórias crônicas, como a liquenificação (OLIVRY *et al.*, 2014). Apesar do oclacitinib inibir preferencialmente citocinas dependentes de JAK1 envolvidas na inflamação e prurido (GONZALES *et al.*, 2014), no estudo realizado por Cosgrove *et al.* (2013b), houve registro na redução em 48,4% nas pontuações do CADESI-2 com o uso de oclacitinib na mesma dosagem deste trabalho, administrado a cada 12 horas, com 14 dias de utilização do fármaco, corroborando o impacto de lesões crônicas na avaliação da melhora. Os glicocorticoides sistêmicos são eficazes no

tratamento da acantose nigricans canina, padrão de reação cutânea caracterizada principalmente por liquenificação. Para reduzir a lesão crônica de liquenificação, a prednisolona ou prednisona é administrada por via oral a 1 mg.kg^{-1} , a cada 24 horas, por no mínimo 7 a 10 dias e, após, o fármaco é mantido em dias alternados (MILLER *et al.*, 2013).

Ao comparar os dois fármacos antipruriginosos entre si, prednisona e oclacitinib, ambos obtiveram a mesma eficácia antipruriginosa nas três ferramentas utilizadas no estudo. O fato do curto período de administração dos fármacos e a dose de prednisona não ter sido reduzida durante o tratamento, pode explicar ausência de diferenças estatísticas, pois no experimento de Gadeyne *et al.* (2014) com a administração de prednisolona e oclacitinib em cães com dermatites alérgicas, no 14ª dia houve diferença estatística a favor do oclacitinib segundo a ESP, porém a dose da prednisona foi reduzida após o 6º dia de tratamento.

Dessa forma, a característica que pode justificar a escolha de um ou de outro é a segurança do medicamento de acordo com seus efeitos adversos. Durante o experimento dois cães da raça Shih Tzu pertencentes ao grupo 2 apresentaram alteração de comportamento, ficaram apáticos, sendo um dos efeitos indesejados dos glicocorticoides (MILLER *et al.*, 2013). Os efeitos adversos do uso dos glicocorticoides orais, como prednisona, são proporcionais à dose utilizada e duração da administração, e efeitos comuns são poliúria, polidipsia, polifagia e predisposição a infecções do trato urinário (OLIVRY *et al.*, 2010). Em uma pesquisa com 247 cães com dermatite alérgica, foi utilizado oclacitinib na dose de $0,4$ a $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, a cada 12 horas, por 14 dias, após a mesma dose a cada 24 horas por até 630 dias. Os tutores observaram um impacto positivo na qualidade de vida em mais de 91% dos cães. Os efeitos colaterais mais frequentes observados foram infecção do trato urinário, êmese, otite, piodermite e diarreia, em cerca de 5% dos participantes. Os exames hematológicos permaneceram nos intervalos de referência para a espécie estudada (COSGROVE *et al.*, 2015). Em outro experimento com o uso oclacitinib por 230 dias em cães atópicos foi constatado que bacteriúria não é um efeito adverso esperado em cães tratados sem história prévia de infecção do trato urinário ou condição predisponente (SIMPSON *et al.*, 2017).

O placebo apresentou nível de significância de 93,2% pela avaliação da escala de severidade de prurido, ou seja, teve uma tendência a ser estatisticamente significativo. A ESP é baseada na avaliação do tutor, é um ótimo método de avaliação validado, porém deve-se considerar que pode haver interferência pessoal do tutor

provocando o efeito placebo. A exemplo, os pacientes humanos podem apresentar melhora em alguma enfermidade apenas por acreditarem que estão sendo tratados, ao extremo que pílulas grandes em comparação com pequenas e as coloridas em comparação com as brancas melhoram ou aumentam o efeito placebo (NATARAJAN, 2010) e em um experimento sobre a eficácia do oclacitinib comparado com placebo, baseado na opinião dos tutores através da ESP, o placebo utilizado diminuiu o prurido em 6,5% dos animais em 24 horas (COSGROVE *et al.*, 2013a).

Houve algumas limitações no estudo, como o número de participantes. Foram avaliados 130 cães e apenas 21 foram selecionados para a pesquisa, pois os critérios de exclusão e inclusão moldaram pacientes atópicos em que o prurido fosse *sine matéria* para poder avaliar o efeito dos antipruriginosos sem interferência de infecções cutâneas e sem o uso de outros medicamentos. Como o tratamento da DAC é multimodal, ou seja, há diversos fatores a serem tratados na afecção (OLIVRY *et al.*, 2010), é laborioso chegar ao ponto de presença de prurido crônico sem infecção, dessa forma poucos pacientes atópicos enquadraram-se nos pré-requisitos.

Não se pode concluir que fármaco em um curto período de administração apresenta maior efetividade na redução do prurido em cães com dermatite atópica, embora a prednisona e o oclacitinib foram eficazes em reduzir o prurido perceptível ao tutor. Deve-se considerar que o efeito placebo e um estudo com um maior número de cães poderiam comprovar tal fato. Portanto, não foi possível estabelecer maior eficácia entre os fármacos avaliados.

Referências

Colburn WA, Sibley CR, Buller RH. Comparative serum prednisone and prednisolone concentrations following prednisone or prednisolone administration to beagle dogs. *Journal Pharmacology Science* 1976; 65 (7): 997-1001.

Collard WT, Hummel BD, Fielder AF et al. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal Veterinary Pharmacology Therapy* 2013; 37: 279-285.

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2013; 26: 23–e8 a.

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2013; 24: 479–e114 b.

Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Veterinary Dermatology* 2015; 26: 171-e35.

Ebata T, Iwasaki S, Kamide R. Use of a wrist activity monitor for the measurement of nocturnal scratching in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 305–9.

Gonzales AJ, Bowman J, Fici G et al. Oclacitinib (Apoquel[®]) Is a Novel Janus Kinase Inhibitor with Activity against Cytokines Involved in Allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2014. 37 (4): 317–324.

Deboer DJ. Introduction: canine atopic dermatitis as an evolving, multifactorial disease. In: Noli C, Foster A, Roenkrantz W. *Veterinary Allergy*. Chichester: Wiley Blackwell; 2014, p. 5-7

Favrot C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. *European Journal of Companion Animal Practice* 2009. 19 (3): 219-222.

Favrot, C. Clinical signs of canine atopic dermatitis. In: Noli C, Foster A, Rosenkrantz W. *Veterinary Allergy*. Chichester: Wiley Blackwell; 2014, p. 65-69.

Fleck T, Humphrey W, Coscarelli E et al. Comparison of the janus kinase (JAK) inhibitor, oclacitinib, and prednisolone in canine models of pruritus. *Veterinary Dermatology* 2012; 23 (Suppl 1): 38.

Gadeyne C, Little P, King VL et al. Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic

dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 512–e86.

Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 301–308.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th edition. St. Louis, MO: Elsevier Mosby, 2013.

Natarajan, V. The Placebo Effect. *Ressonance* 2010; 1003-08.

Nuttall T, McEwa N. Objective measurement of pruritus in dogs: a preliminary study using activity monitors. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 348–351.

Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T et al. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 77–e25.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 233–248.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot, C et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research* 2015; 11 (210): 1-15.

Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2003; 14: 121-146.

Plant JD. Correlation of observed nocturnal pruritus and actigraphy in dogs. *Veterinary Records* 2008; 162: 624–625.

Rybníček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R et al. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 115–122.

Schwab-Richards R, Prost C, Steffan J et al. Use of activity monitors for assessment of pruritus in an acute model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 441–e69.

Simpson AC, Schissler JR, Rosychuk RAW, Moore AR. The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: a prospective study. *Veterinary Dermatology* 2017; 28: 485 – e113.

6. CONCLUSÃO

De acordo com as condições estabelecidas no presente estudo, é possível concluir que não há comparação entre valores obtidos pelo acelerômetro com escala de severidade de prurido e o escore obtido pelo CADESI-4. Não é possível substituir um método pelo outro e a gravidade de prurido avaliada pelo acelerômetro e ESP não se relaciona com a quantificação de lesão cutânea representada pelo método CADESI-4.

Não se pode concluir qual fármaco em um curto período de administração apresenta maior efetividade na redução do prurido em cães com dermatite atópica, embora a prednisona e o oclacitinib tenham sido eficazes em reduzir o prurido perceptível ao tutor. Deve-se ponderar que o efeito placebo e um estudo com um maior número de cães poderia comprovar tal fato. Não foi possível estabelecer maior eficácia entre os fármacos avaliados.

Mais estudos devem ser realizados com o medidor de atividade física em cães a fim de comprovar sua relação com o prurido na dermatite atópica canina.

REFERÊNCIAS

BROWN, D.C.; BOSTON, R.C.; FARRAR, J.T. Use of an activity monitor to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 237, n. 1, p. 66- 70, 2010.

BRUET, V.; BOURDEAU, P. J.; ROUSSEL, A.; IMPARATO, L.; DESFONTIS, J.C. Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 6, p. 487-493, dez. 2012.

CHAMLIN, S. L. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. **Dermatologic Therapy**, v. 19, n. 2, p. 104–107, 2006.

CHAMLIN, S. L.; MATTSON, C. L.; FRIEDEN, I. J.; WILLIAMS, M. L.; MANCINI, A. J.; CELLA, D.; CHREN, M.M. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 159, n. 8, p. 745–750, ago. 2005.

CHERVET, L.; GALICHET, A.; MCLEAN, W. H. I.; CHEN, H.; SUTER, M. M.; ROOSJE, P. J.; MULLER, E. J. Missing C-terminal filaggrin expression, NFkappaB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. **Experimental Dermatology**, v.19, p. e343-e346, ago. 2010.

COLBURN, W.A.; SIBLEY, C.R.; BULLER, R.H. Comparative serum prednisone and prednisolone concentrations following prednisone or prednisolone administration to beagle dogs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 65, n. 7, p. 997-1001, 1976.

COLLARD, W.T.; HUMMEL, B.D.; FIELDER, A.F.; KING, V.L.; BOUCHER, J.F.; MULLINS, M.A.; MALPAS, P.B.; STEGEMANN, M.R. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. **Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v. 37, p. 279-285, 2013.

COSGROVE, S. B.; CLEAVER, D. M.; KING, V. L.; GILMER, A. R.; DANIELS, A. E.; WREN, J. A.; STEGEMANN, M. R. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. **Veterinary Dermatology**, v. 26, n. 3, p. 171–35, jun. 2015.

COSGROVE, S. B.; WREN, J. A.; CLEAVER, D. M.; MARTIN, D. D.; WALSH, K. F.; HARFST, J. A.; FOLLIS, S. L.; KING, V. L.; BOUCHER, J. F.; STEGEMANN, M. R. 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, out. 2013.

DEBOER, D.J. Introduction: canine atopic dermatitis as an evolving, multifactorial disease. In: NOLI, C.; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. **Veterinary Allergy**. 1 ed. Wiley Blackwell, 2014, p. 5-7.

DRZEZGA, A.; DARSOW, U.; TREEDE, R. D.; SIEBNER, H.; FRISCH, M.; MUNZ, F.; WEILKE, F.; RING, J.; SCHWAIGER, M.; BARTENSTEIN, P. Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. **Pain**, v. 92, n. 1–2, p. 295–305, maio 2001.

EBATA, T.; IWASAKI, S.; KAMIDE, R.; NIIMURA, M. Use of a wrist activity monitor for the measurement of nocturnal scratching in patients with atopic dermatitis. **The British Journal of Dermatology**, v. 144, n. 2, p. 305–309, fev. 2001.

FAVROT, C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 19, n. 3, p. 219–222, 2009.

FAVROT, C. Clinical signs of canine atopic dermatitis. In: NOLI, C.; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. **Veterinary Allergy**. 1 ed. Wiley Blackwell, 2014, p. 65-69.

FAVROT, C.; LINEK, M.; MUELLER, R.; ZINI, E. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 64–70, fev. 2010.

FLECK, T.; HUMPHREY, W.; COSCARELLI, E.; GALVAN, B.; ALEO, M.; GONZALES, A.; SHELLY, J.; MAHABIR, S.; MCCALL, R. Comparison of the janus kinase (JAK) inhibitor, oclacitinib, and prednisolone in canine models of pruritus. **Veterinary Dermatology**, v. 23, suppl 1, p. 38, 2012.

FREEDSON, P.S.; MELANSON, E.; SIRARD, J. Calibration of the computer science and applications, Inc. accelerometer. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 30, n. 5, p. 777-781, 1998.

GADEYNE, C.; LITTLE, P.; KING, V. L.; EDWARDS, N.; DAVIS, K.; STEGEMANN, M. R. Efficacy of oclacitinib (Apoquel[®]) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. **Veterinary Dermatology**, v. 25, n. 6, p. 512–e86, dez. 2014.

GONZALES, A. J.; BOWMAN, J. W.; FICI, G. J.; ZHANG, M.; MANN, D. W.; MITTON-FRY, M. 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, ago. 2014.

GONZALES, A. J.; HUMPHREY, W. R.; MESSAMORE, J. E.; FLECK, T. J.; FICI, G. J.; SHELLY, J. A.; TEEL, J. F.; BMMERT, G. F.; DUNHAM, S. A.; FULLER, T. E.; MCCALL, R. B. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 1, p. 48-e12, fev. 2013.

HALLIWELL, R. Revised nomenclature for veterinary allergy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.114, p. 2007-8, dez. 2006. .

HANSEN, B. D.; LASCELLES, B. D. X.; KEENE, B. W.; ADAMS, A. K.; THOMSON, A. E. Evaluation of an accelerometer for at home monitoring of

spontaneous activity in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 28, n. 5, p. 468–475, maio 2007.

HILL, P.B.; LAU, P.; RYBNICEK, J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 18, p. 301–308, 2007.

IKOMA, A. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: mechanisms and management of itch in atopic dermatitis. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 110, n. 3, p. 265–269, jul. 2009.

METZ, M.; GRUNDMANN, S.; STANDER, S. Pruritus: an overview of current concepts. **Veterinary Dermatology**, v. 22, n. 2, p. 121–131, abr. 2011.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Structure and function of the skin. In: _____. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 7. ed. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2013a, p. 1-56.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. Hypersensitivity disorders. In: _____. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 7. ed. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2013b, p. 363-431.

NUTTALL, T.; MCEWAN, N. Objective measurement of pruritus in dogs: a preliminary study using activity monitors. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 348–351, out. 2006.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRELAUD, P. 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, jun. 2010a.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRELAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). **BMC Veterinary Research**, v. 11, p. 1-15, ago. 2015.

OLIVRY, T.; FOSTER, A. P.; MUELLER, R. S.; MCEWAN, N. A.; CHESNEY, C.; WILLIAMS, H. C. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 4–22, fev. 2010b.

OLIVRY, T.; GUAGUERE, E.; HERIPRET, D. Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E1 analogue: an open study. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 8, n. 4, p. 243–247, 1997.

OLIVRY, T.; SARIDOMICHELAKIS, M.; NUTTALL, T.; BENSIGNOR, E.; GRIFFIN, C. E.; HILL, P. B. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 77–e25, abr. 2014.

OLIVRY, T.; SOUSA, C. A. The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3–4, p. 317–322, set. 2001.

PLANT, J.D. Correlation of observed nocturnal pruritus and actigraphy in dogs. **Veterinary Records**, v. 162, p. 624–625, 2008.

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

SARIDOMICHELAKIS, M. N.; OLIVRY, T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. **The Veterinary Journal**, v. 207, p. 29–37, jan. 2016.

SCHUSTER, L.A.H. **Efeitos da castração sobre o ganho de peso e a atividade física em cadelas**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SCHWAB-RICHARDS, R.; PROST, C.; STEFFAN, J.; SEEWALD, W.; NENCI, C.; ROOSJE, P. Use of activity monitors for assessment of pruritus in an acute model of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 25, n. 5, p. 441-e69, out. 2014.

SILVA, A.V. **Monitoramento de atividade física com acelerômetro em cães da raça Border Collie de diferentes ambientes**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SIMPSON, A. C.; SCHISLER, J. R.; ROSYCHUK, R. A. W.; MOORE, A. R. The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: a prospective study. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 485-e113, out. 2017.

STÄNDER, S.; LUGER, T. Neuroreceptors and neuromediators. In: MISERY, L.; STÄNDER, S. (Ed.). **Pruritus**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2010, p. 7–15.

WOLF, R.; WOLF, D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, n. 3, p. 329–334, 2012.

YAM, P.S.; PENPRAZE, V.; YOUNG, D.; TODD, M.S.; CLONEY, A.D.; HOUSTON-CALLAGHAN, K.A.; REILLY, J.J. Validity, practical utility and reliability of actigraph accelerometry for measurement of habitual physical activity in dogs. **Journal Small Animal Practice**, v.52, n. 2, p. 82-92, 2011.

APÊNDICE 1

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 do grau de atividade, intensidade do prurido e do índice de gravidade e extensão de lesão em cães com dermatite atópica tratados com oclacitinib ou prednisona.

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: Camila Gottlieb Lupion – Médica Veterinária, aluna de mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PPGCV-UFRGS).

Telefone para contato: (51) 84932331

E-mail: camilalupion@gmail.com

Seu cão está sendo convidado para participar da pesquisa “Avaliação do grau de atividade, intensidade do prurido e do índice de gravidade e extensão de lesão em cães com dermatite atópica tratados com oclacitinib ou prednisona”.

Seu cão foi selecionado e a participação do mesmo não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir e retirar seu 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 validade dos métodos de avaliação para dermatite atópica em cães ao utilizar fármacos anti-pruriginosos.

Será colocada uma coleira contendo um pequeno aparelho chamado de acelerômetro em seu cão, a coleira permanecerá por 7 dias avaliando a atividade física do animal. Neste período ele receberá uma medicação, a cada 12 horas, durante 4 dias. A qual poderá ser prednisona ou oclacitinib ou placebo, o pesquisador nem você poderá saber qual foi a medicação utilizada até o fim da pesquisa.

Não há riscos à saúde do seu cão relacionado com a participação na pesquisa, sendo todos os procedimentos realizados classificados de grau de severidade leve, conforme documentação acessória fornecida pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRGS (CEUA-UFRGS). A medicação será fornecida gratuitamente, não haverá custos para participar da pesquisa.

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 do grau de atividade, intensidade do
prurido e do índice de gravidade e extensão de lesão em cães com dermatite atópica
tratados com oclacitinib ou prednisona”, 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 CAMILA
GOTTLIEB LUPION 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 proprietário

Assinatura do aluno (mestrando)

Assinatura do orientador (pesquisador responsável)