



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
**ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**TÁSSIA SELL FERREIRA**

**Avaliação da terapia integrada de oclacitinib e prednisolona no  
controle do prurido crônico em cães com dermatite atópica.**

Evaluation of oclacitinib and prednisolone combined therapy for the control of  
chronic pruritus in dogs with atopic dermatitis.

**CURITIBA**

**2023**

**TÁSSIA SELL FERREIRA**

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA INTEGRADA DE OCLACITINIB E PREDNISOLONA  
NO CONTROLE DO PRURIDO CRÔNICO EM CÃES COM DERMATITE ATÓPICA.**

Evaluation of oclacitinib and prednisolone combined therapy for the control of  
chronic pruritus in dogs with atopic dermatitis.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração em Saúde Animal, da Escola de Medicina e Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador(a): Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias

**CURITIBA  
2023**

## FICHA CATALOGRÁFICA (solicitar à Biblioteca)

Ferreira, Tássia Sell

Avaliação da terapia integrada de oclacitinib e prednisolona no controle do prurido crônico em cães com dermatite atópica. Curitiba, 2022. 60p.

Dissertação – Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.

1. Prurido 2. Oclacitinib 3. Prednisolona 4. Dermatite atópica canina. I.  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Escola de Ciências da Vida.  
Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

**TERMO DE APROVAÇÃO**  
**(Responsabilidade da Secretaria do PPGCA)**

**(Entregue pela secretaria)**

“Como sou pouco e sei pouco,  
faço o pouco que me cabe  
me dando por inteiro.”

Ariano Suassuna

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu marido, Thiago, por ser meu parceiro de vida, por estar sempre presente, por me apoiar e me dar suporte em todos os projetos. Ao meu filho Vitor, meu maior presente, obrigada por me motivar a ser uma pessoa melhor a cada dia.

Aos meus pais, Sandra e Carlos, e meus irmãos, Tatiana e Thalerson, agradeço por serem meu alicerce. Obrigada por me proporcionarem raízes sólidas que sustentam os meus voos. Agradeço a minha sogra Fátima e à minha cunhada Angelina, por sempre me oferecerem palavras de carinho e incentivo.

À minha tia Ana Maria Sell, por ser exemplo de uma vida dedicada ao ensino e à pesquisa. Obrigada pelos conselhos e por me oferecer escuta ativa e compreensiva sempre que precisei.

Ao Prof. Dr. e grande amigo Diogo Fonseca, por quem tenho profunda admiração, agradeço por me ensinar estatística, e até mesmo me fazer gostar dela (quem diria?).

À minha amiga Wendie Roldán, obrigada por ter compartilhado comigo os momentos de alegria, tristeza e desafios! Por escutar meus desabafos e por me apoiar em todos os momentos. Sua companhia foi fundamental para que tudo fosse mais leve. Sua amizade foi um presente de Deus em minha vida.

À minha amiga Vanessa Gmyterco, obrigada pela parceria. Nos divertimos juntas, nos desesperamos com calma, choramos, sorrimos, aprendemos e crescemos. Espero continuar tendo você como minha dupla!

Agradeço aos meus colegas da pós-graduação, aos professores, residentes, colaboradores e estagiários da PUCPR pela companhia agradável e pelo apoio durante a execução do meu projeto. Agradeço a todos os tutores e animais que se dispuseram a colaborar com o meu trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias. Me sinto privilegiada e honrada pela oportunidade que tive de conviver com você. Seu amor e dedicação ao trabalho, ao ensino, à pesquisa, ao desenvolvimento da dermatologia veterinária, e sua atenção e preocupação em servir a comunidade me inspiram a ser melhor a cada dia. A você, minha eterna gratidão!

## SUMÁRIO

	Página
<b>Sumário</b> .....	i
<b>Lista de Figuras</b> .....	iii
<b>Lista de Tabelas</b> .....	iv
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	v
<b>Formato da dissertação/ tese</b> .....	vi
<b>Resumo</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	viii
<b>Capítulo 1</b> .....	1
1.1 – Dermatite atópica em cães.....	1
1.2 - Imunopatogênese da dermatite atópica em cães.....	4
1.3 - Tratamento da dermatite atópica em cães.....	7
1.3.1 Inibidores Janus quinase.....	9
1.3.1.1 – Oclacitinib.....	10
<b>Capítulo 2: Eficácia e segurança da terapia integrada de oclacitinib e prednisolona no controle do prurido em cães com dermatite atópica...</b>	13
1- Introdução.....	14
2 – Material e métodos.....	16
2.1 – Comitê de ética.....	16
2.2 – Grupos de estudo.....	16
2.2.1 - Critérios de exclusão.....	17
2.3 – Tratamentos experimentais.....	17
2.4 – Avaliação clínica de eficácia.....	18
2.5 – Avaliação de segurança.....	19
2.6 – Análise estatística.....	19
3 - Resultados.....	20
3.1 – Dados demográficos.....	20
3.2 – Avaliação de eficácia.....	22
3.3 – Avaliação de segurança.....	25
4 – Discussão.....	28

5 – Conclusões.....	35
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>36</b>
<b>Capítulo 3: Conclusão/impacto e perspectivas futuras.....</b>	<b>46</b>
<b>Anexos</b>	

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Topografia lesional da dermatite atópica em cães.....	2
Figura 1.2	Principais eventos imunológicos observados na DAC.....	7
Figura 2.1	Resumo das atividades desenvolvidas em cada momento do estudo. ....	19
Figura 2.2	Valores das médias do prurido dos cães do grupo experimental e do grupo controle de acordo com a escala visual analógica de prurido de Rybníček et al. (2009) .....	23
Figura 2.3	Valores das médias do escore lesional dos cães do grupo 1 e do grupo 2 de acordo com a escala CADESI-4 de Olivry et al. (2014) .....	25

## LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	Esquema terapêutico de administração de prednisolona e oclacitinib adotado a partir da segunda semana de tratamento para os cães do grupo 1 .....	18
Tabela 2.2	Dados demográficos dos animais incluídos no estudo. ....	21
Tabela 2.3	Médias, desvio padrão e porcentagem de redução em relação ao T0 dos valores de pVAS do grupo experimental e do grupo controle. ....	22
Tabela 2.4	Percentual de melhora clínica ao final do tratamento quanto ao escore pVAS dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2	
Tabela 2.5	Médias, desvio padrão e porcentagem de redução em relação ao T0 dos valores de CADESI-4 do grupo experimental e do grupo controle.....	23 24
Tabela 2.6	Efeitos adversos, intercorrências e alterações laboratoriais observados durante o período do estudo. ....	26
Tabela 2.7	Média e desvio padrão das médias dos parâmetros hematológicos e bioquímicos avaliados em T0 e T60 no grupo experimental e grupo controle.....	27

1

2

## LISTA DE ABREVIATURAS

3

DA	<i>Dermatite atópica</i>
DAC	<i>Dermatite atópica em cães</i>
Ig	<i>Imunoglobulina</i>
IL	<i>Interleucina</i>
INF- $\gamma$	<i>Interferon gama</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
TARC	<i>Quimiocina do timo regulada por ativação</i>
Th	<i>Linfócitos T helper</i>
Th0	<i>Linfócitos T naive</i>
TNF- $\alpha$	<i>Fator de necrose tumoral alfa</i>
TSLP	<i>Linfopoiética estromal tímica</i>

4

5

6

7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

## **FORMATO DA DISSERTAÇÃO**

A presente dissertação é composta por capítulos. O capítulo 1 apresenta uma introdução geral, a contextualização do tema e os objetivos de estudo. O capítulo 2 trata-se de artigo científico completo, contendo referências, e formatado nas normas da revista para o qual será submetido. O capítulo 3 finaliza esta dissertação com conclusões gerais, considerações finais, impacto e perspectivas do trabalho. As referências encontram-se ao final do capítulo 2.

## RESUMO GERAL

A dermatite atópica em cães (DAC) é uma dermatopatia crônica, inflamatória e pruriginosa, de etiopatogenia multifatorial envolvendo fatores genéticos, anormalidades de barreira cutânea, disfunções da resposta imunológica, infecções secundárias da pele provocadas por bactérias e leveduras, e hipersensibilidade à alérgenos ambientais, alimentares e de origem microbiana. Por ter etiopatogenia multifatorial a doença exige abordagem terapêutica multimodal. Medicamentos para controle do prurido e da inflamação como oclacitinib, ciclosporina e lokivetmab são seguros para uso a longo prazo, contudo os custos relacionados ao seu uso tornam essas medicações inacessíveis para muitos tutores. O presente trabalho objetivou avaliar a eficácia e a segurança da terapia combinada de oclacitinib e prednisolona como uma alternativa de baixo custo para o controle sintomatológico de cães com dermatite atópica. Para o estudo foram triados 23 cães com diagnóstico de dermatite atópica. Desses cães, 13 foram alocados no grupo experimental e 10 no grupo controle. Os animais do grupo experimental receberam, durante a primeira semana de tratamento, prednisolona na dose de 0,5mg/kg, uma vez ao dia, depois passaram a receber oclacitinib, pela via oral, na dose de 0,5 mg/kg, associado à prednisolona, intercalados com um dia de pausa. Os cães do grupo controle receberam oclacitinib, via oral, na dose de 0,5mg/kg cada 12 horas pelos primeiros 14 dias, passando posteriormente para cada 24 horas, mantendo-se até o final do estudo. Ambos os protocolos tiveram duração total de oito semanas. O grau de prurido foi avaliado pela escala visual de Rybnicek e o escore lesional pelo CADESI-4, nos dias 0, 7, 15, 30, 45 e 60. Análises hematológicas, bioquímicas e de urina foram realizadas nos dias 0 e 60. Os dois protocolos induziram remissão rápida e significativa do prurido e mantiveram o prurido controlado durante todo o período do estudo. O protocolo experimental induziu diminuição do escore CADESI-4 mais rapidamente do que o protocolo do grupo controle. Os dois protocolos tiveram igual desempenho na manutenção do controle lesional até o final do estudo. Eventos adversos foram observados de forma semelhante nos dois grupos. Os resultados demonstram que a terapia integrada de oclacitinib e prednisolona foi bem tolerada pelos pacientes e eficaz no controle do prurido e grau de lesão em cães com dermatite atópica, sendo uma opção para o controle dos sintomas pelo período de 60 dias.

**Palavras-chave:** 1. Prurido 2. Oclacitinib 3. Prednisolona 4. Dermatite atópica canina.

## ABSTRACT

Canine atopic dermatitis (CAD) is a chronic, inflammatory and pruritic skin disease, with multifactorial etiopathogenesis involving genetic factor, abnormalities in skin barrier function, aberrant immune response, secondary bacterial and yeast skin infections, and hypersensitivity to environmental, food and microbial allergens. Because of its multifactorial pathogenesis, requires a multimodal therapeutic approach. Systemic medications to control pruritus and inflammation as oclacitinib, ciclosporine and lokivetmab are safe for long-term maintenance, however the costs of those drugs inaccessible to many owners. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of oclacitinib and prednisolone combination therapy as a low-cost protocol for the control of pruritus in dogs with atopic dermatitis. A total of 23 dogs with atopic dermatitis were enrolled of which 13 were randomized to experimental group and 10 to control group. The animals in the experimental group received, during the first week of treatment, prednisolone at a dose of 0.5 mg/kg, once a day, after which they began to receive oclacitinib, orally, at a dose of 0.5 mg/kg, followed by a day of rest where no medication was administered, and a new dose of prednisolone. The dogs in the control group received oclacitinib, orally, at a dose of 0.5mg/kg every 12 hours for the first 14 days, and subsequently every 24 hours. Both protocols were carried out for eight weeks. Pruritus was assessed through Rybnicek's pruritus visual analog scale (VAS) lesion score through Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 4th iteration (CADESI-4) on T0, T7, T15, T30,T45, T60. Hematological, biochemical and urine analyzes were performed on days 0 and 60. Both protocols induced rapid and significant remission of pruritus and maintained pruritus under control throughout the study period. The experimental protocol induced a decrease in the CADESI-4 score faster than the control group protocol. Both protocols performed equally in maintaining lesion control until the end of the study. Adverse events were similarly observed in both groups. The results demonstrate that the combined therapy of oclacitinib and prednisolone was effective in controlling pruritus and lesion score in dogs with atopic dermatitis, being a safe option for controlling symptoms for a period of 60 days.

**Keywords:** 1. Pruritus 2. Oclacitinib 3. Prednisolone 4. Canine atopic dermatitis.

# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO

### 1.1 DERMATITE ATÓPICA EM CÃES

A dermatite atópica (DA) é uma dermatopatia crônica, inflamatória e pruriginosa, que acomete animais geneticamente predispostos, geralmente associada à produção de imunoglobulina (Ig) E contra alérgenos ambientais (Halliwell, 2006). A doença é comum tanto em cães quanto em humanos, e estima-se que afeta de 10% a 15% da população canina (Hillier e Griffin, 2001).

Avanços no entendimento da patogenia da doença sugerem que a dermatite atópica canina (DAC) é uma síndrome clínica multifatorial, semelhante ao observado em humanos (Marsella e De Benedetto, 2017), e resulta de uma complexa combinação de fatores como diminuição de barreira cutânea, hiper-reatividade da resposta imunológica, infecções secundárias da pele provocadas por bactérias e leveduras, e hipersensibilidade aos alérgenos ambientais, alimentares e antígenos de origem microbiana (Nuttal et al., 2019).

Clinicamente, a DAC se caracteriza pela presença de prurido primário, de intenso a grave, que acomete sobretudo as regiões interdigitais, abdome ventral, periocular, orelhas, axilas, áreas flexurais, região perioral e períneo (Figura 1.1). Lesões elementares como eritema e pápulas são comuns, geralmente associadas a crostas e escoriações secundárias ao prurido (Hensel et al., 2015). Com a cronificação, a pele pode apresentar hiperqueratose, liquenificação e hiperpigmentação (Favrot et al., 2010; Hensel et al., 2015; Marsella e De Benedetto, 2017).



1  
 2 **Figura 1.1:** topografia lesional da dermatite atópica em cães. (A) Alopecia e eritema  
 3 em região periocular e (B) perilabial. (C) Hiperqueratose, eritema e hiperpigmentação  
 4 em face côncava de pavilhão auricular. (D) Alopecia, hiperqueratose e  
 5 hiperpigmentação em extremidade distal de membro torácico. (E) Alopecia,  
 6 liquenificação, eritema e hiperpigmentação em região axilar e tórax ventral. (F)  
 7 Liquenificação e eritema em região inguinal. Fonte: autora.  
 8

9        A doença possui caráter crônico, progressivo e até o momento, incurável. Por  
 10 ter natureza multifatorial exige abordagem terapêutica multimodal (Marsella e De  
 11 Benedetto, 2017), baseada no rigoroso controle de ectoparasitas, tratamento e  
 12 prevenção de infecções secundárias, terapia tópica repositora de barreira cutânea e  
 13 uso de fármacos para controle da inflamação e prurido, incluindo glicocorticoides  
 14 tópicos ou sistêmicos, oclacitinib, ciclosporina e lokivetmab (Olivry et al., 2010; Olivry  
 15 e Banovic, 2019).

16        Dentre as opções terapêuticas para controle do prurido e da inflamação, os  
 17 glicocorticoides foram, por décadas, o único tratamento disponível para a DAC. Devido  
 18 ao seu amplo espectro de ação anti-inflamatória e rápido início de seus efeitos, os  
 19 glicocorticoides sistêmicos, como por exemplo a prednisolona, permanecem sendo a

1 medicação mais indicada para induzir remissão dos sinais em pacientes em crise  
2 aguda da doença (Olivry e Banovic, 2019).

3 Porém, por ter grande potencial de induzir efeitos adversos, não se recomenda  
4 seu uso de forma prolongada ou regular, devendo ser substituído por medicações  
5 mais seguras assim que prurido e inflamação estejam controlados (Olivry e Banovic,  
6 2019). Casos em que o uso a longo prazo de glicocorticoides sistêmicos seja  
7 necessário para manutenção do controle dos sinais da DAC, devem ser utilizadas a  
8 menor dose e a menor frequência possível (Olivry et al., 2010; Olivry et al., 2015).

9 O oclacitinib (Apoquel®, Zoetis: EUA), um inibidor preferencial da enzima janus  
10 quinase (JAK) 1, atua bloqueando a ação de citocinas pró-inflamatórias, alergênicas  
11 e pruritogênicas, que são dependentes da via JAK1, sobretudo as citocinas  
12 relacionadas à resposta dos linfócitos T auxiliares (Th) 2 como as interleucinas (IL)-2,  
13 IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31. A dose recomendada pelo fabricante é de 0,4 a 0,6mg/kg a  
14 cada 12 horas durante os primeiros 14 dias de tratamento, passando para frequência  
15 diária para manutenção (Cosgrove et al., 2013).

16 Clinicamente, observa-se em alguns pacientes um efeito rebote, com piora  
17 abrupta do prurido, após redução da frequência de administração do oclacitinib para  
18 uma vez ao dia (Fukuyama et al., 2017 ;Olivry e Banovic, 2019). Observa-se aumento  
19 da ação de citocinas pruritogênicas como a IL-31 após 18 a 24 horas da administração  
20 da medicação, o que pode justificar esse efeito (Fukuyama et al., 2017; Takahashi et  
21 al., 2021). Dessa forma, a monoterapia com oclacitinib pode não ser eficaz na  
22 manutenção do controle do prurido em todos os pacientes, além disso, o custo  
23 relacionado a essa medicação torna o seu uso contínuo inacessível para proprietários  
24 de baixa renda (Bizarro et al., 2021).

25 O controle da DAC é realizado por toda a vida, e o plano terapêutico deve ser  
26 alinhado e ajustado periodicamente considerando a gravidade e a fase da doença na  
27 qual o paciente se encontra (Nuttall et al., 2019 ;Olivry e Banovic, 2019). A  
28 complexidade do protocolo terapêutico está diretamente relacionada com a  
29 sobrecarga dos cuidadores dos animais com DAC (Spitznagel et al., 2018). Assim, o  
30 protocolo adotado deve objetivar maximizar a qualidade de vida do animal e de seus  
31 tutores, prevenir e minimizar as crises, reduzir efeitos adversos, custos e  
32 complexidade inerentes ao tratamento (Nuttall et al., 2019; Olivry e Banovic, 2019).

33

## 1.2 IMUNOPATOGÊNESE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES

A epiderme exerce um importante papel de barreira física que protege o organismo de agressões advindas do meio externo e disfunções nessa barreira estão bem documentadas na dermatite atópica em humanos e as evidências de que o mesmo ocorre em cães são cada vez maiores (Marsella e De Benedetto, 2017; Langan et al., 2020). Estudos têm demonstrado que a epiderme dos cães com DAC apresenta redução na deposição de lipídeos intercelulares, e que essa deposição ocorre de maneira desordenada e heterogênea no estrato córneo (Inman et al., 2001; Piekutowska et al., 2008).

Como consequência de uma barreira cutânea defeituosa, a pele dos cães com DAC apresenta maior permeabilidade a alérgenos, microrganismos e substâncias irritantes (Nuttall et al., 2019). Ao vencerem a barreira cutânea e entrarem na epiderme, essas substâncias incitam uma resposta imunológica tornando o indivíduo sensível a antígenos que normalmente seriam tolerados (Marsella et al., 2012).

A entrada de antígenos na epiderme estimula os queratinócitos a liberar alarminas pró-inflamatórias como linfopoietina estromal tímica (TSLP), interleucina (IL)-25, IL-33 (Asahina et al., 2018; Langan et al., 2020) que possuem papel central na iniciação da resposta imune na DAC, levando à diferenciação dos linfócitos T *naive* (Th0) em linfócitos T *helper* (Th) 2 (Salimi et al., 2013; Marsella e De Benedetto, 2017; Nuttall et al., 2019).

Em fases iniciais da DAC ocorre predomínio da resposta Th2 com produção das citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-31 (Olivry et al., 2016; Nuttall et al., 2019). A IL-5 atua na diferenciação, ativação, sobrevivência e quimiotaxia de eosinófilos (Harish e Schwartz, 2020), enquanto a IL-6 participa na diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e estimula a produção de IgE alérgeno-específica (Tanaka et al., 2022) e, quando estimulado cronicamente, leva a diferenciação de Th0 em Th22 (Pan et al., 2022).

A IL-4 e IL-13 possuem atividades que refletem em diversas vias na patogenia da doença (Marsella et al., 2012): estimulam a liberação de mediadores inflamatórios por mastócitos, alteram a classe de imunoglobulina produzida pelos plasmócitos de IgM para IgE, inibem a atividade da filagrina e loricrina piorando a barreira cutânea, atuam diretamente nos queratinócitos, diminuindo sua diferenciação, causando uma

1 hipergranulose e hiperplasia da epiderme, e diminuem os peptídeos antimicrobianos  
2 da pele, tornando-a mais suscetível à infecções. Além disso, a IL-13 também altera a  
3 produção de colágeno levando a fibrose, remodelamento dérmico e liquenificação  
4 (Dubin et al., 2021).

5 Além da atividade pró-inflamatória, IL-4 e IL-13, juntamente com a IL-31, são  
6 capazes de induzir o prurido através da ativação direta de neurônios de percepção do  
7 prurido presentes na pele (Olivry et al, 2016; Outerbridge e Jordan, 2021). O prurido  
8 é um dos principais sintomas da dermatite atópica e, na última década, a IL-31 vem  
9 ganhando particular atenção como importante citocina pruritogênica em mamíferos.

10 Essa citocina é produzida preferencialmente por linfócitos Th2, mas podem  
11 também ser expressa por macrófagos, células dendríticas, mastócitos, basófilos e  
12 eosinófilos (Furue e Furue, 2021). Receptores para IL-31 são expressos em neurônios  
13 sensoriais, macrófagos, células dendríticas, basófilos e células epiteliais, incluindo os  
14 queratinócitos (Nakashima et al., 2018).

15 Pacientes com dermatite atópica apresentam aumento de IL-31, tanto em pele  
16 alésional como em pele com lesão. Ainda que a IL-31 seja tradicionalmente  
17 relacionada à sua ação pruritogênica, sua atividade também interfere diretamente na  
18 diferenciação dos queratinócitos, resultando em deficiência de coesão intercelular e  
19 piora na função de barreira da pele (Furue e Furue, 2021).

20 Embora por muito tempo se acreditou que a resposta mediada por células Th2  
21 era dominante na DAC, atualmente outras populações de células também têm seu  
22 envolvimento reconhecido na patogênese da doença (Marsella, 2021). Em fases mais  
23 agudas ocorre predomínio da resposta Th2, mas, tão logo a doença evolui, se observa  
24 um perfil de citocinas misto, envolvendo mediadores produzidos por linfócitos Th1,  
25 Th17 e Th22 em conjunto com as citocinas produzidas por linfócitos Th2 (Olivry et al.,  
26 2016).

27 A IL-22 é uma citocina produzida principalmente por linfócitos Th22 e encontra-  
28 se aumentada na DAC ainda na fase aguda (Olivry et al., 2016). Os receptores para  
29 IL-22 são expressos exclusivamente em células epiteliais, incluindo os queratinócitos.  
30 Excesso dessa citocina estimula a proliferação e migração dos queratinócitos,  
31 gerando acantose epidérmica, e interfere na expressão de moléculas envolvidas na  
32 formação do envelope córneo, como filagrina e loricrina, piorando a função de barreira  
33 (Furue, 2020; Pan et al., 2022). Além disso, atua em conjunto com as citocinas Th2,

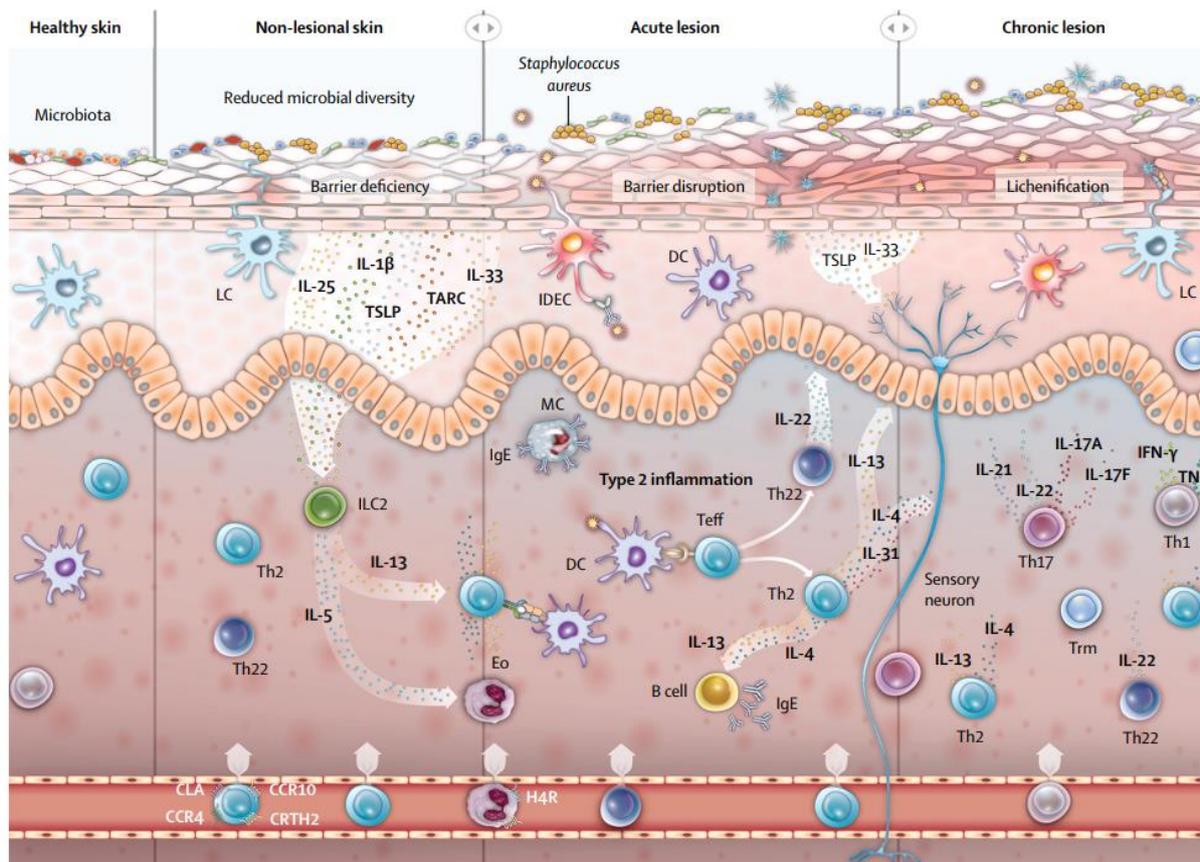
1 reduzindo a produção de peptídeos antimicrobianos e tornando a pele mais suscetível  
2 a infecções (Furue, 2020; Pan et al., 2022).

3 Os linfócitos Th17 produzem citocinas pró-inflamatórias como IL-17, IL-22 e IL-  
4 25 (Marsella et al., 2012; Nuttall et al., 2019). A partir da ação da IL-25, as células  
5 Th17 contribuem para potencializar e perpetuar a resposta Th2 na DAC (Marsella et  
6 al., 2012). A IL-17 induz a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias  
7 pelos queratinócitos caninos, que também contribuem com o desenvolvimento da  
8 resposta Th2 (Nakajima et al., 2014), além de promover a diferenciação de células  
9 dendríticas e o recrutamento de neutrófilos para a pele, potencializando a inflamação  
10 nos cães com DAC (Asahina et al., 2017; Chaudhary et al., 2019).

11 Em casos mais crônicos da DAC observa-se aumento da participação da  
12 resposta imune mediada por células, estimulada por citocinas produzidas por linfócitos  
13 Th1, incluindo interferon gama (INF- $\gamma$ ), IL-2, IL-12 e fator de necrose tumoral alfa  
14 (TNF- $\alpha$ ). Níveis elevados de INF- $\gamma$  foram observados em cães com DAC, em maior  
15 quantidade na pele lesionada, sobretudo em lesões crônicas liquenificadas, quando  
16 comparada com pele sem lesão (Nuttall et al., 2002; Pucheu-Haston et al., 2015). Os  
17 principais eventos imunológicos observados na DAC estão representados na figura  
18 1.2.

19 A via de sinalização Janus Kinase-Transdutores de Sinal e Ativadoras de  
20 Transcrição (JAK-STAT) possui um papel central na regulação da resposta  
21 imunológica. Diversas citocinas envolvidas na DAC utilizam essa via para a  
22 transmissão de seus sinais ao DNA celular (Hu et al., 2021). O grupo da JAK é  
23 composto por 4 enzimas: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). Essas  
24 enzimas se organizam aos pares junto ao receptor de membrana no citoplasma  
25 celular. As citocinas IL-2 e IL-4 utilizam a via JAK1 e JAK3, enquanto IL-6, IL-13 e IL-  
26 31 utilizam a via JAK1 e JAK2. Já IL-12, IL-22 e IL-23 se ligam a receptores que  
27 recrutam JAK2 e TYK2 (Gonzales et al., 2014; Furue, 2020).

28 A inflamação cutânea é uma característica fundamental na DAC e ocorre por  
29 diversas vias imunológicas. Conhecer as populações de linfócitos, as citocinas e  
30 quimiocinas envolvidos na patogenia da doença em suas diferentes fases, bem como  
31 as vias de sinalização utilizadas por essas citocinas para a transmissão de seus  
32 efeitos, é crucial na pesquisa de novas abordagens terapêuticas e desenvolvimento  
33 de terapias com alvos em moléculas específicas.



1 **Figura 1.2.** Principais eventos imunológicos observados na DAC. O defeito de barreira  
 2 cutânea torna a epiderme permeável aos alérgenos, que ao entrarem na epiderme  
 3 estimulam a liberação de alarminas pró-inflamatórias pelos queratinócitos. As  
 4 alarminas pró-inflamatórias estimulam a diferenciação e proliferação dos linfócitos  
 5 Th2. Na fase aguda da doença, observa-se predomínio da atividade das citocinas  
 6 produzidas por linfócitos Th2, como IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, em conjunto com IL-22,  
 7 produzida por linfócitos Th22. Na medida em que a doença evolui, observa-se  
 8 participação da resposta dos linfócitos Th17, com produção de IL-17 e dos linfócitos  
 9 Th1, com produção de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , que vão estimular quimiotaxia de células  
 10 inflamatórias como neutrófilos, macrófagos e linfócitos T citotóxicos. Fonte: adaptado  
 11 de Langan et al., 2020.

12

### 13 1.3. TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES

14

15 A DAC é uma dermatopatia crônica, pruriginosa, progressiva e incurável. Sua  
 16 complexa etiopatogenia multifatorial justifica o emprego de uma terapia multimodal,  
 17 que combina tratamento tópico, sistêmico e terapia integrativa (Marsella e De  
 18 Benedetto, 2017). O plano terapêutico deve ser individualizado, considerando  
 19 aspectos como idade, raça, sinais clínicos, fase da doença e resposta a cada  
 20 medicação, bem como ser de execução mais simples possível e economicamente

1 viável para garantir que o proprietário realize o tratamento proposto (Olivry et al., 2015;  
2 Nuttal et al., 2019).

3 Um dos principais objetivos da terapia é a rápida redução do prurido, da  
4 inflamação, e das lesões tegumentares autoinduzidas. A presença do prurido impacta  
5 de maneira negativa a qualidade de vida dos cães e de seus tutores (Linek e Favrot,  
6 2010; Noli 2019), e o ato de se coçar gera dano físico à epiderme, contribuindo para  
7 a piora da barreira cutânea, aumentaa susceptibilidade a infecções secundárias, induz  
8 alterações na espessura da epiderme e perpetua o processo inflamatório (Yarbrough  
9 et al., 2013).

10 No momento em que o paciente se encontra em crise, se faz necessário o uso  
11 de terapias com amplo potencial anti-inflamatório e rápido início de ação, capazes de  
12 induzir a remissão dos sinais clínicos. Para essa fase da terapia, também conhecida  
13 como fase reativa, o uso de glicocorticoides sistêmicos geralmente é recomendado  
14 (Olivry e Banovic, 2019).

15 Após a remissão dos sinais clínicos a terapia passa a objetivar a prevenção das  
16 crises e da recorrência lesional. Essa fase é conhecida como fase proativa, onde as  
17 ações terapêuticas serão realizadas para manter a doença controlada. Nesse  
18 momento, o glicocorticoide sistêmico deve ser substituído por medicações com maior  
19 segurança para uso a longo prazo como lokivetmab, oclacitinib e ciclosporina,  
20 selecionadas a partir do perfil de resposta imunológica tegumentar dos pacientes, o  
21 grau de inflamação residual e na resposta individual a cada medicação (Olivry e  
22 Banovic, 2019).

23 A qualidade de vida dos tutores de cães com dermatite atópica é impactada de  
24 diversas maneiras e se correlaciona diretamente com a gravidade da doença de seus  
25 cães, as dificuldades em administrar as medicações, tempo gasto realizando o  
26 tratamento, preocupação quanto às consequências e efeitos adversos relacionados  
27 ao tratamento e, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, aos  
28 custos das medicações, o que pode inviabilizar suas prescrições (Linek e Favrot,  
29 2010).

30  
31  
32  
33

### 1 1.3.1 Inibidores Janus quinase

2  
3 Inibidores da *janus quinase* (JAK) são um grupo de moléculas desenvolvidas  
4 para o tratamento de doenças inflamatórias, autoimunes e hematológicas em  
5 humanos e animais (Xin et al., 2020). Tais moléculas vem sendo utilizadas no controle  
6 de diversas doenças que possuem envolvimento da via JAK-STAT na patogenia,  
7 como neoplasias mieloproliferativas, artrite reumatóide e outras artropatias  
8 imunomediadas, doença inflamatória intestinal e desordens dermatológicas  
9 inflamatórias (McLornan et al., 2021).

10 O grupo da JAK é composto por 4 enzimas: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina  
11 quinase 2 (TYK2). Essas enzimas se organizam aos pares junto ao receptor de  
12 membrana no citoplasma celular. Ao se ligar em seus receptores na membrana  
13 celular, as citocinas induzem a dimerização e fosforilação da JAK, que levam também  
14 a dimerização e fosforilação da STAT. As enzimas STATs atuam diretamente no  
15 núcleo celular induzindo a transcrição de genes específicos e dessa forma, regulam  
16 determinadas funções biológicas como proliferação e diferenciação celular,  
17 hematopoiese, regulação imunológica e apoptose (Xin et al., 2020).

18 A importância da via JAK-STAT em diversas doenças vem sendo cada vez mais  
19 explorado e sua participação na patogenia pode ser por hiperestimulação da via a  
20 partir de citocinas que estão aumentadas em determinadas doenças ou por mutações  
21 nas enzimas JAK que modifiquem o seu funcionamento normal (Hu et al., 2021).  
22 Diversos inibidores JAK estão sendo desenvolvidos e estudados para o controle de  
23 doenças autoimunes, neoplásicas e inflamatórias, e têm se demonstrado eficazes no  
24 tratamento de condições dermatológicas como DA, alopecia areata, psoríase, vitiligo,  
25 dentre outras (McLornan et al., 2021).

26 O tofacitinib, primeiro inibidor JAK aprovado para o tratamento de doença  
27 autoimune em humanos, inibe preferencialmente JAK1 e JAK3, e é utilizado  
28 principalmente no tratamento de pacientes com artrite reumatoide (Xin et al., 2020).  
29 Seu uso tópico tem sido investigado para o tratamento da DA em humanos. Os efeitos  
30 adversos mais comumente relacionados ao seu uso incluem infecções oportunistas,  
31 desordens gastrointestinais, tromboembolismo e herpes zoster (Hu et al., 2022).

32 O ruxolitinib, inibidor de JAK1 e JAK2, é utilizado no tratamento de doenças  
33 como mielofibrose e policitemia vera (Hu et al., 2022). Seu uso tópico tem sido

1 avaliado para o controle dos sintomas relacionados à DA em humanos (Chovatiya e  
2 Paller, 2021). Devido sua ação em JAK2, seus principais efeitos adversos estão  
3 relacionados à mielossupressão, que resulta em anemia, trombocitopenia e  
4 neutropenia (Hu et al., 2022).

5 O baricitinib é uma medicação de uso oral e também tem ação inibitória sobre  
6 as enzimas JAK1 e JAK2. Apresenta eficácia no tratamento de diversas doenças  
7 autoimunes e inflamatórias incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso,  
8 dermatomiosite juvenil e dermatite atópica (Hu et al., 2022). Possui similaridade com  
9 o tofacitinib em relação aos efeitos adversos, sendo infecções oportunistas como  
10 infecções do trato respiratório e urinário os mais frequentes (Xin et al., 2020).

11 Delgocitinib é uma medicação de uso tópico classificado como inibidor pan-  
12 JAK, uma vez que inibe JAK1/2/3 e TYK2 (Hu et al., 2022). Seu uso tópico na  
13 concentração de 0,5% é aprovado no Japão para o tratamento da DA. Os eventos  
14 adversos mais comumente observados são nasofaringite, impetigo e urticária  
15 (Chovatiya e Paller, 2021).

16

### 17 **1.3.1.1 Oclacitinib**

18

19 O oclacitinib, primeiro inibidor de JAK utilizado na medicina veterinária, é um  
20 inibidor preferencial de JAK1, aprovado em diversos países para o uso em cães acima  
21 de 12 meses de idade, no controle do prurido crônico associado à DAC (Gonzales et  
22 al., 2014). A dose preconizada é de 0,4 a 0,6mg/kg a cada 12 horas, durante 14 dias,  
23 e depois passa a ser administrado a cada 24 horas como terapia proativa de  
24 manutenção (Cosgrove et al., 2013). Sua absorção ocorre rapidamente, atingindo pico  
25 de concentração plasmática aproximadamente uma hora após a administração e  
26 possui meia-vida de quatro horas (Collard et al., 2013).

27 O oclacitinib tem rápido início de ação e é eficaz no controle do prurido já nas  
28 primeiras 24 horas após a administração da primeira dose (Cosgrove et al., 2013).  
29 Seu uso a longo prazo se mostra seguro e mantém o controle parcial do prurido,  
30 melhorando a qualidade de vida dos cães com dermatite atópica e de seus tutores  
31 (Cosgrove et al., 2015).

32 O mecanismo de ação do oclacitinib consiste no bloqueio da via JAK-STAT  
33 através da inibição mais direcionada à enzima JAK1. Assim, inibe a ação de citocinas

1 pró-inflamatórias, alergênicas e pruritogênicas que utilizam a via JAK1 para  
2 transmissão de seus sinais ao núcleo celular, como por exemplo, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-  
3 31, importantes citocinas da resposta Th2 envolvidas na imunopatogênese da DAC  
4 (Gonzales et al., 2014).

5 O uso do oclacitinib a longo prazo é considerado seguro, sobretudo quando  
6 comparado ao potencial de efeitos adversos dos glicocorticoides e da ciclosporina. Os  
7 efeitos adversos mais relatados incluem episódios de êmese e diarreia, geralmente  
8 autolimitantes, porém, existem preocupações sobre a possibilidade do seu uso  
9 prolongado estar associado a imunossupressão predispondo ao desenvolvimento de  
10 infecções oportunistas como piodermite, demodicose, papilomatose viral dentre  
11 outras (Cosgrove et al., 2015).

12 Em humanos tratados com os inibidores JAK tofacitinib e ruxolitinib , infecções  
13 do trato urinário foram relatadas em 2% e 6% dos pacientes, respectivamente (Al-Ali  
14 et al., 2016; Simpson et al., 2017). Discute-se se a inibição dos efeitos da IL-6 pelo  
15 oclacitinib poderia interferir nos mecanismos de defesa no epitélio vesical,  
16 predispondo ao desenvolvimento de infecções do trato urinário (Ambite et al., 2016;  
17 Simpson et al., 2017), contudo, um estudo avaliando cães tratados com essa  
18 medicação não observou maior risco para o desenvolvimento de infecções de trato  
19 urinário em animais sem histórico prévio de infecções ou condições predisponentes  
20 (Simpson et al., 2017).

21 Além disso, especula-se se os inibidores JAK podem interferir nos mecanismos  
22 de vigilância imunológica aumentando os riscos de desenvolvimento de tumores em  
23 cães e humanos (Lancellotti et al., 2020). A inibição da JAK1 pelo oclacitinib interfere  
24 na ação da IL-2 e IL-4, citocinas que atuam na ativação de linfócitos *natural killers*  
25 (NK) (Sharma et al., 2017), o que poderia estar associado a esse risco (Lancellotti et  
26 al., 2020).

27 Entretanto, um estudo que comparou a incidência de neoplasias em dois  
28 grupos de cães com DAC, incluindo 339 animais que receberam oclacitinib para  
29 controle da doença em um grupo e, no outro grupo, 321 que não foram expostos a  
30 essa medicação demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos  
31 quanto ao risco de seu desenvolvimento. Ainda assim, o estudo recomenda que seja  
32 realizado monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações contidas na bula  
33 (Lancellotti et al., 2020).

1 Outra ressalva em relação ao oclacitinib é o efeito rebote observado em  
2 diversos ensaios clínicos, que se caracteriza pelo aumento abrupto do prurido após a  
3 redução da frequência de administração para uma vez ao dia ou quando se suspende  
4 o uso da medicação (Cosgrove et al., 2015).

5 Esse efeito possivelmente ocorre devido a contínua transcrição de citocinas  
6 pruritogênicas na pele durante o uso do oclacitinib, o que gera aumento da ação de  
7 citocinas pruritogênicas como a IL-31 após 18 a 24 horas da suspensão da  
8 administração da medicação (Fukuyama et al., 2017; Takahashi et al., 2021). Alguns  
9 autores sugerem que o uso de glicocorticoides sistêmicos por cinco dias antes do  
10 início do oclacitinib pode ajudar a prevenir seu efeito rebote (Labib et al., 2022).

11 Outro dado relevante em relação ao oclacitinib é o seu custo que muitas vezes  
12 impossibilita seu uso contínuo, mesmo em protocolos diários como terapia proativa de  
13 manutenção do controle da DAC. Em Portugal, o valor mensal do oclacitinib para a  
14 manutenção de um cão da raça Labrador, com peso de 24 a 36kg, é de cerca de 90€  
15 (Bizarro et al., 2022). No Brasil, atualmente, esse custo seria de aproximadamente  
16 R\$690,00 por mês o que corresponde a pouco mais da metade do salário mínimo  
17 vigente no país, que atualmente é de R\$ 1.302,00 (Brasil, 2022). Esse custo torna a  
18 medicação inacessível para muitos proprietários.

19 Os elevados custos da terapia proativa com o uso do oclacitinib inviabiliza,  
20 muitas vezes, a prescrição de tal medicação, fazendo com que muitos profissionais  
21 recorram ao emprego de glicocorticoides para o controle da DA em cães a longo  
22 prazo, submetendo o paciente ao risco do desenvolvimento de efeitos adversos.  
23 Assim, o presente estudo propõe um protocolo alternativo para o controle da doença,  
24 buscando uma opção terapêutica que seja economicamente mais acessível, e ao  
25 mesmo tempo, ofereça maior segurança ao paciente.

26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

## CAPÍTULO 2

Artigo a ser submetido para publicação na revista científica de publicação  
periódica *Veterinary Dermatology*

### **Avaliação da terapia integrada de oclacitinib e prednisolona no controle do prurido crônico em cães com dermatite atópica.**

Tássia Sell Ferreira<sup>1</sup>, Wendie Roldán Villalobos<sup>1</sup>, Vanessa Cunningham Gmyterco<sup>1</sup>,  
Marconi Rodrigues de Farias<sup>1</sup>.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de  
Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. *This  
study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de  
Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.*

**Conflito de interesses:** Não declarado

**Introdução** – A dermatite atópica canina é uma dermatopatia crônica, inflamatória,  
pruriginosa, progressiva e incurável, de etiopatogenia multifatorial e que exige  
abordagem terapêutica multimodal relacionada a elevados custos de manutenção.

**Objetivos** – Avaliar a eficácia e segurança de um protocolo de associação de  
oclacitinib e prednisolona para o controle da dermatite atópica em cães, como uma  
opção terapêutica economicamente acessível.

**Materiais e métodos** – 23 cães com dermatite atópica foram divididos em dois  
grupos, sendo 13 no Grupo 1 e 10 no Grupo 2. Os cães do Grupo 1 foram tratados  
com prednisolona 0,5 mg/kg/SID durante 7 dias. Depois, esses cães passaram a  
receber oclacitinib (Apoquel®) na dose de 0,5 mg/kg/SID intercalados com a  
prednisolona na mesma dose e um dia de pausa. Os cães do grupo 2 foram tratados  
com oclacitinib 0,5mg/kg/BID durante 14 dias, e depois foram mantidos a cada 24  
horas. Ambos os grupos foram avaliados por 60 dias. Escores pVAS e CADESI-4  
foram avaliados nos dias 0, 7, 15, 30, 45 e 60. Coleta de sangue e urina foram  
realizadas nos dias 0 e 60 para realização de hemograma, ALT, FA, ureia.

1 creatinina, proteína total, albumina e exame de urina. Os dados foram avaliados por  
2 meio de ANOVA, considerando  $p < 0,05$ .

3 **Resultados** – Não houve diferença estatística significativa nas médias de pVAS ( $p =$   
4 0,884) e CADESI-4 ( $p = 0,269$ ) entre os animais dos Grupos 1 e 2 em cada tempo  
5 avaliado. Em ambos os grupos se observou uma redução significativa nas médias de  
6 pVAS e CADESI-4 no tempo 7 em relação ao tempo 0, passando o prurido de um  
7 grau intenso para leve a moderado. As médias observadas nos tempos 15, 30, 45 e  
8 60 não apresentaram diferença estatística significativa em relação ao tempo 7.  
9 Efeitos adversos foram observados em poucos animais nos dois grupos, sendo  
10 poliúria, polidipsia e polifagia foram os mais observados no Grupo 1 e êmese e  
11 diarreia no Grupo 2. Aumento discreto de enzimas hepáticas (ALT e FA) foram  
12 observados em três animais do Grupo 1.

13 **Conclusões e relevância clínica** – A terapia intercalada com oclacitinib e  
14 prednisolona demonstrou ser eficaz e segura para o controle do prurido e da  
15 inflamação de cães com dermatite atópica durante o período de 60 dias do estudo,  
16 de forma similar a monoterapia com oclacitinib, podendo ser uma alternativa de  
17 tratamento para cães com dermatite atópica, sobretudo para aqueles animais cujos  
18 proprietários tenham restrições financeiras.

19 **Palavras-chave:** Prurido; Oclacitinib; Prednisolona; Dermatite atópica canina.

20

## 21 **1 Introdução**

22

23 A dermatite atópica (DA) é uma dermatopatia crônica, inflamatória e  
24 pruriginosa, que acomete cães geneticamente predispostos (Halliwell, 2006). Avanços  
25 no entendimento de sua etiopatogenia sugerem que a DA é uma síndrome clínica  
26 multifatorial (Marsella e De Benedetto, 2017), resultado de uma complexa combinação  
27 de fatores como anormalidades de barreira cutânea, hiper-reatividade da resposta  
28 imunológica e hiperestimulação neuro imune, que resultam em infecções recorrentes,  
29 hipersensibilidade aos alérgenos ambientais, alimentares e de origem microbiana  
30 (Nuttal et al., 2019).

31 A DA em cães é uma doença progressiva e, até o momento, incurável (Nuttal  
32 et al., 2019; Langan et al., 2020). Por ter etiopatogenia multifatorial, exige abordagem  
33 terapêutica multimodal (Marsella e De Benedetto, 2017; Olivry e Banovic, 2019),

1 incluindo rigoroso controle de ectoparasitas, tratamento e prevenção de infecções  
2 cutâneas secundárias; terapia tópica repositora de barreira cutânea; manejo  
3 alimentar, sobretudo para cães com DA que desenvolvem reações adversas aos  
4 alimentos, e controle medicamentoso reativo do prurido e da inflamação, com  
5 glicocorticoides, oclacitinib ou lokivetmab, e proativo, com o uso regular do oclacitinib,  
6 lokivetmab ou da ciclosporina, associados ou não ao uso intermitente de corticoides  
7 tópicos, além de imunomodulação com imunoterapia alérgeno específica (Olivry et al.,  
8 2010; Olivry et al., 2015).

9 O controle da DA é realizado por toda a vida do paciente e o plano terapêutico  
10 deve ser alinhado e ajustado periodicamente de acordo com a gravidade das lesões,  
11 a fase da doença e a capacidade dos tutores ao seu manejo (Spitznagel et al., 2018),  
12 sabendo que os efeitos adversos das terapias propostas, dificuldades no manuseio  
13 do cão e os custos relacionados ao controle medicamentoso impactam negativamente  
14 a qualidade de vida desses, e favorecem ao abandono terapêutico (Linek e Favrot,  
15 2010).

16 A prednisolona é um glicocorticoide sintético de baixo custo comumente  
17 utilizado como medicação de primeira escolha para induzir remissão dos sinais da DA  
18 em cães, devido ao seu amplo espectro de ação anti-inflamatória e antipruriginosa  
19 (Olivry et al., 2015). Contudo, a terapia com glicocorticoides está frequentemente  
20 associada a ocorrência de efeitos adversos (Miller et al., 2013).

21 O oclacitinib, utilizado para controle da DA em cães, atua no bloqueio da via  
22 JAK-STAT através da inibição preferencial à enzima JAK1, inibindo a ação de  
23 citocinas pró-inflamatórias e alergênicas, como a IL-4, IL-6 e IL-13, e pruritogênicas  
24 como e IL-31, as quais são muito importantes na resposta Th2 envolvida na  
25 imunopatogênese da DA (Gonzales et al., 2014). Seu uso a longo prazo se mostra  
26 seguro e eficaz (Cosgrove et al., 2015), contudo, os custos relacionados à essa terapia  
27 é um fator que pode impossibilitar sua prescrição como tratamento pró ativo da DA  
28 em cães, principalmente em países em desenvolvimento (Bizarro et al., 2022).

29 Em Portugal, por exemplo, o valor mensal do oclacitinib para a manutenção de  
30 um cão da raça Labrador, com peso de 24kg a 36kg, é de cerca de 90€ (Bizarro et al.,  
31 2022). No Brasil, atualmente, esse custo seria de aproximadamente R\$690,00  
32 (US\$134,00) por mês o que corresponde a pouco mais da metade do salário mínimo  
33 do país, que atualmente é de R\$ 1.302,00 (Brasil, 2022).

1 A inacessibilidade ao tratamento faz com que muitos proprietários recorram a  
2 terapias de menor custo como o uso regular de glicocorticoides, submetendo o  
3 paciente ao risco de desenvolvimento de efeitos adversos (Olivry e Mueller, 2003;  
4 Olivry et al. 2010; Olivry et al. 2015), ou abandonem o tratamento, o que pode levar  
5 há um quadro de dermatite atópica negligenciada, a cronificação das lesões cutâneas  
6 e da otopatia, diminuindo muito a qualidade de vida do paciente e a resposta  
7 terapêutica (Noli, 2019).

8 Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e segurança da  
9 associação de oclacitinib e prednisolona para o controle da dermatite atópica em cães,  
10 visando investigar um protocolo que seja economicamente acessível e que, ao mesmo  
11 tempo, ofereça menor risco de efeitos adversos ao paciente.

## 12 13 **2 Material e métodos**

### 14 15 **2.1 Comitê de ética**

16  
17 O presente estudo teve caráter longitudinal e aleatorizado, e foi aprovado pelo  
18 Comitê de Ética para Uso Animal (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica do  
19 Paraná (PUCPR), sob protocolo de número 02238/ 2º versão (Anexo 1). Somente  
20 foram incluídos no estudo animais cujos proprietários anuíram com os procedimentos  
21 e assinaram o termo de consentimento de uso animal.

### 22 23 **2.2 Grupos de estudo**

24  
25 O estudo foi conduzido com 26 cães com diagnóstico de dermatite atópica,  
26 atendidos no Serviço de Dermatologia e Alergia Veterinária da Clínica Veterinária  
27 Escola (CVE) da PUCPR. Todos os cães apresentavam histórico de prurido crônico,  
28 primário, perene, de intenso a grave, localizado em regiões interdigitais, axilar,  
29 abdominal, inguinal, tinham histórico de otite recorrente e, alguns com prurido perioral  
30 e perianal.

31 O diagnóstico de dermatite atópica era estabelecido quando outras  
32 dermatopatias pruriginosas de origem infecciosa, parasitária ou alérgica eram  
33 excluídas através de provas diagnósticas complementares, como exame

1 parasitológico de raspado de pele, citologia cutânea e rigoroso controle de  
2 ectoparasitas.

3 Além disso, os animais incluídos no estudo apresentavam pelo menos seis dos  
4 oito critérios clínicos estabelecidos por Favrot et al. (2010), tinham infecções  
5 secundárias, bacterianas ou fúngicas previamente tratadas quando presentes e  
6 mantido controle de ectoparasitas antes do início e durante todo o estudo. Na  
7 persistência do prurido, dieta restritiva com proteínas e carboidratos originais eram  
8 estabelecidas por oito semanas, antes do início do tratamento proposto, para se  
9 verificar a presença de reações adversas aos alimentos nos cães com dermatite  
10 atópica.

11

### 12 **2.2.1 Critérios de exclusão**

13

14 Cães com idade inferior a 12 meses e menos do que 3kg de peso corporal,  
15 fêmeas em estro, gestante ou lactantes, cães com histórico e evidências de  
16 neoplasia, demodicose, leishmaniose, infecções crônicas, utilizando medicações  
17 imunossupressoras ou com dermatite atópica crônica e presumido componente  
18 mediado por células associado a seus aspectos clínicos foram excluídos do estudo.

19 Em adição, animais que apresentavam alterações significativas em seus  
20 parâmetros de hemograma, bioquímica sérica e exame de urina, antes ou durante o  
21 estudo, também foram excluídos.

22

### 23 **2.3 Tratamentos experimentais**

24

25 Os cães selecionados foram aleatoriamente direcionados a um dos dois  
26 grupos do estudo: grupo 1 e grupo 2.

27 Para os animais do grupo 1 foi administrado um protocolo de prednisolona  
28 (Prediderm®: Ouro Fino, Brasil) combinado com oclacitinib (Apoquel®: Zoetis, EUA).  
29 Durante os primeiros sete dias de tratamento, os cães receberam prednisolona pela  
30 via oral, na dose de 0,5mg/kg a cada 24 horas, como terapia reativa. Após a primeira  
31 semana, os animais passaram a receber oclacitinib, pela via oral, na dose de  
32 0,5mg/kg/SID, associado a prednisolona na mesma dose prescrita anteriormente,  
33 alternando os dias de cada medicação, conforme demonstrado na Tabela 2.1.

1 **Tabela 2.1:** Protocolo terapêutico de administração combinada de prednisolona e  
2 oclacitinib adotado a partir da segunda semana de tratamento para os cães do grupo  
3 1.

Dias da Semana						
1	2	3	4	5	6	7
Oclacitinib	Pausa	Prednisolona	Pausa	Oclacitinib	Pausa	Prednisolona
Prednisolona (Prediderm®: Ouro Fino, Brasil) 0,5mg/kg/24h; Oclacitinib (Apoquel®: Zoetis, EUA) 0,5mg/kg/24h.						

4  
5  
6  
7 Para os animais do grupo 2 foi administrado oclacitinib (Apoquel®: Zoetis, EUA),  
8 via oral, na dose de 0,5mg/kg cada 12 horas pelos primeiros 14 dias, passando  
9 posteriormente para cada 24 horas até o final do estudo.

10 Os cães de ambos os grupos foram tratados com os protocolos propostos por  
11 oito semanas.

12

## 13 2.4 Avaliação clínica de eficácia

14

15 No primeiro dia e durante toda reavaliação, os cães foram submetidos ao  
16 exame dermatológico detalhado e seus tutores foram questionados quanto ao estado  
17 de saúde geral de seu cão e forneceram informações referentes a intensidade do  
18 prurido, marcando um valor na escala visual analógica (pVAS - *Pruritus Visual*  
19 *Analogue Scale*) padronizada por Rybníček et al. (2009), onde 0 significa prurido  
20 inexistente e 10 significa prurido intenso (Anexo 2).

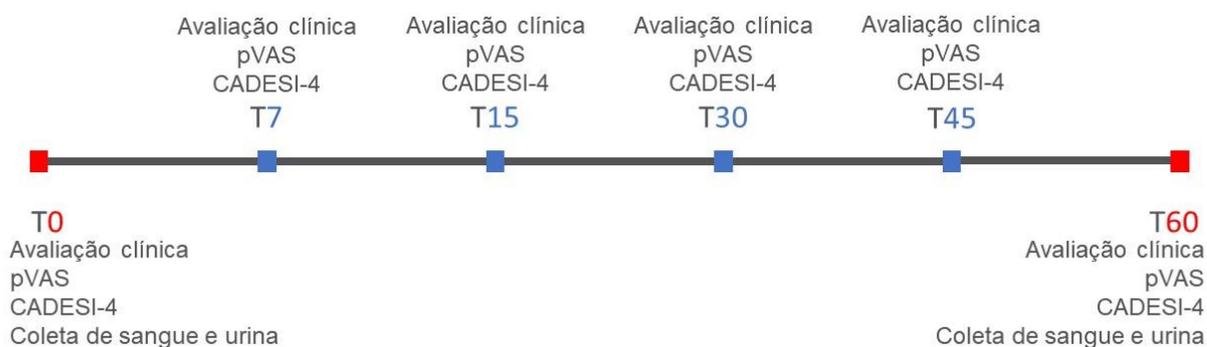
21 A avaliação lesional foi realizada de acordo com a escala CADESI-4 (*Canine*  
22 *Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*) elaborada e validada por Olivry et al.  
23 (2014) (Anexo 3).

24 A melhora clínica, ao final do tratamento, foi avaliada de acordo com os escores  
25 lesionais em cada momento, associado a avaliação da escala pVAS, a qual foi  
26 escoreada como: (a) sem melhora; (b) minimização até 50%: regular; (c) minimização  
27 de 50.1 a 80%: boa (d) minimização de 80.1- 90%: muito boa e (e) minimização do  
28 prurido acima de 90%: excelente (Pucheu-Haston et al., 2015).

29 As avaliações clínicas foram realizadas nos dias 0, 7, 15, 30, 45 e 60, de acordo  
30 com o cronograma do estudo apresentado na Figura 2.1.

## 2.5 Avaliação de segurança

Em cada reavaliação os animais foram submetidos ao exame clínico geral e seus tutores questionados quanto ao desenvolvimento de inapetência, anorexia, êmese, diarreia, poliúria, polidipsia, polifagia, disúria e hematuria. Além disso, os animais foram submetidos à venopunção jugular para coleta de sangue e cistocentese para coleta de urina nos dias 0 e 60 do estudo (Figura 2.1). As amostras foram encaminhadas ao laboratório de análises clínicas da Clínica Veterinária Escola da PUCPR onde foram realizados os seguintes exames: hemograma, avaliação da concentração sérica da ureia, creatinina, alanino aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), proteína total, albumina e exame de urina.



**Figura 2.1.** Resumo das atividades desenvolvidas em cada momento do estudo. pVAS pruritus visual analog scale, CADESI-4 canine allergic dermatitis extent and severity index.

## 2.6 Análise estatística

Os dados demográficos incluindo, raça, sexo e estado reprodutivo, estão apresentados em valores absolutos e porcentagem. Os dados referentes a idade e peso estão apresentados em média e desvio padrão.

O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para testar a normalidade dos dados das escalas pVAS e CADESI-4 bem como dos dados referentes às análises laboratoriais. Para avaliação de eficácia foi realizada análise de variância (ANOVA) de dois fatores com medidas repetidas, tendo como variável explanatória o protocolo terapêutico

1 realizado e como variáveis de resposta os dados ordinais das escalas pVAS e  
2 CADESI-4.

3 Os dados das análises laboratoriais foram calculados em média e desvio  
4 padrão. Para comparação de antes e depois foram realizados teste t pareado para os  
5 dados paramétricos, e teste de Mann-Whitney para os dados não paramétricos.

6 As análises foram realizadas com o software Statgraphics Centurion 19 (Statgraphics  
7 Technologies, Virginia, USA), considerando intervalo de confiança de 95% e nível de  
8 significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

9

### 10 **3 Resultados**

11

#### 12 **3.1 Dados demográficos**

13

14 Dos 26 cães triados para o estudo, 14 foram alocados no grupo 1 e 12 no grupo  
15 2. Após 30 dias do início do tratamento, um animal do grupo 1 foi retirado do estudo  
16 por desistência do tutor, devido à ausência de melhora do paciente. Dos animais do  
17 grupo 2, dois foram retirados do experimento após a segunda semana de tratamento,  
18 sendo um por ausência de resposta ao tratamento e outro por desistência do  
19 proprietário devido aos custos do oclacitinib. Portanto, concluíram o experimento 13  
20 animais do grupo 1 e 10 animais do grupo 2.

21 Dos animais que concluíram o experimento, 17 eram fêmeas (73,9%) e seis  
22 eram machos (26,1%), sendo 10 fêmeas e três machos no grupo 1 e sete fêmeas e  
23 três machos no grupo 2. Apenas quatro animais não eram esterilizados, sendo um  
24 macho e uma fêmea no grupo 1 e um macho e uma fêmea no grupo 2.

25 Dos animais do grupo 1, cinco (38,46%) já haviam sido previamente tratados  
26 com oclacitinib, porém não apresentaram melhora no grau de prurido e na inflamação  
27 cutânea. Para os demais oito (61,53%) animais do grupo a monoterapia com  
28 oclacitinib foi proposta anteriormente, porém seus tutores não aderiram a esse  
29 tratamento devido aos custos relacionados a ele.

30 Com relação à raça, 13 animais (56,5%) eram de raça definida e 10 (43,5%)  
31 eram mestiços. Shih tzu foi a raça mais frequente, totalizando sete animais (30,4%).  
32 No grupo 1, sete animais eram mestiços (53,8%), dois da raça Shih tzu (15,4) e os  
33 demais quatro animais eram das raças Golden retriever (7,69%), Dachshund (7,69%),

1 American bully (7,69%) e Yorkshire terrier (7,69%). No grupo 2, cinco cães eram da  
 2 raça Shih tzu (50%), três eram mestiços (30%), um Lhasa apso (10%) e um Beagle  
 3 (10%).

4 A idade dos animais do grupo 1 foi em média de  $5,2 \pm 3,09$  anos e, no grupo  
 5 2, de  $6,9 \pm 3,25$ . Quanto ao peso, observou-se variação de 3,5kg a 38,5kg, com média  
 6 de  $16,6 \pm 9,68$  kg no grupo 1 e  $8,1 \pm 3,0$  kg no grupo 2. Os dados demográficos dos  
 7 animais incluídos no estudo estão representados na tabela 2.2.

8

9 **Tabela 2.2.** Dados demográficos dos animais incluídos no estudo.

Variável	Grupo 1 (n=13)	Grupo 2 (n=10)
Idade (Anos)		
Média	5,23	6,90
Desvio padrão	3,09	3,25
Peso (Kg)		
Média	16,26*	8,11*
Desvio padrão	9,68	3,00
Raça		
SRD	7 (53,85%)	3 (30%)
Shih tzu	2 (15,38%)	5 (50%)
Golden Retriever	1 (7,69%)	0
Yorkshire	1 (7,69%)	0
American bully	1 (7,69%)	0
Beagle	0	1 (10%)
Daschund	1 (7,69%)	0
Lhasa apso	0	1 (10%)
Sexo		
Macho	3 (23,07%)	3 (30%)
Fêmea	10 (76,92%)	7 (70%)
Estado reprodutivo		
Castrado	11 (84,61%)	8 (80%)
Não castrado	2 (15,38%)	2 (20%)

10 \* Representa diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ).

11

12

## 1 3.2 Avaliação de eficácia

2

3 As médias, desvio padrão e porcentagem de redução em relação ao T0 dos  
4 valores de pVAS para cada tempo do estudo (T0, T7, T15, T30, T45, T60) estão  
5 representados da tabela 2.3.

6

7 **Tabela 2.3.** Médias, desvio padrão e porcentagem de redução em relação ao T0 dos  
8 valores de pVAS do grupo 1 e do grupo 2.

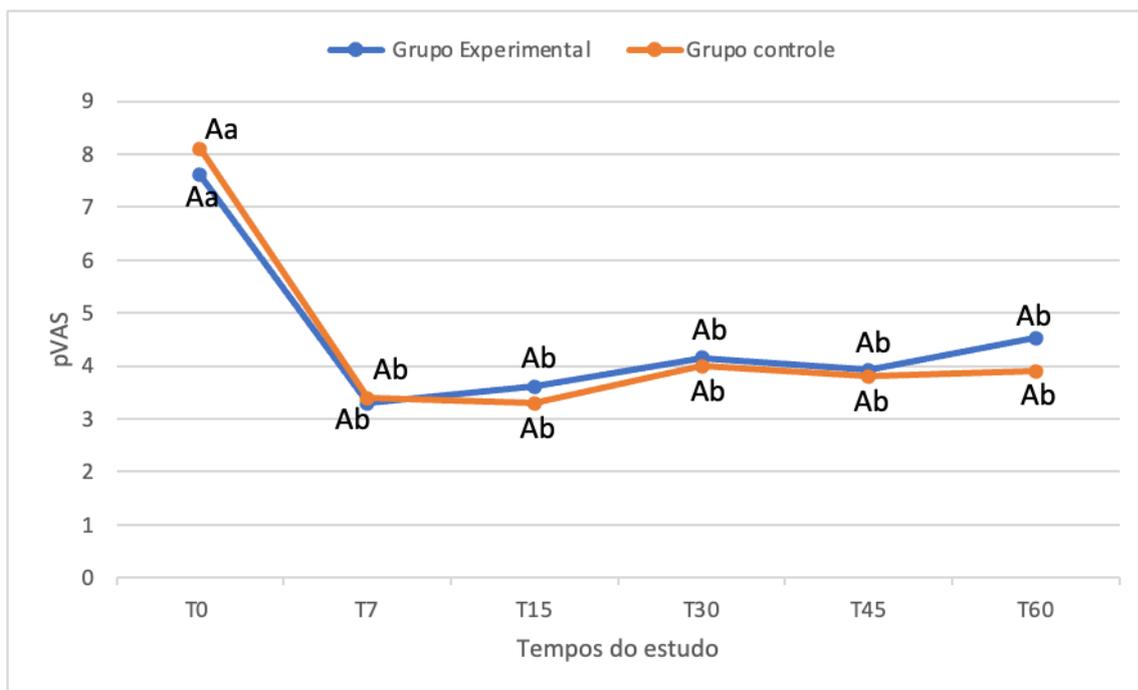
Tempo	Grupo 1			Grupo 2		
	pVAS (média)	Porcentagem de redução (em relação ao T0)	Dp	pVAS (média)	Porcentagem de redução (em relação ao T0)	Dp
T0	7,61Aa	-	1,19	8,10Aa	-	1,44
T7	3,3Ab	56,64	2,46	3,40Ab	58,02	1,42
T15	3,61Ab	52,56	2,06	3,30Ab	59,26	1,05
T30	4,15Ab	45,47	2,26	4,00Ab	50,62	1,88
T45	3,92Ab	48,49	2,49	3,80Ab	46,91	2,74
T60	4,53Ab	40,47	3,07	3,90Ab	51,85	2,96

9 Dp, desvio padrão.

10 Letras diferentes indicam uma diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ). Letras maiúsculas  
11 representam diferença entre os grupos e letras minúsculas representam diferença entre os tempos  
12 dentro do mesmo grupo.

13

14 Não houve diferença estatística significativa entre as médias de prurido dos  
15 dois grupos em cada tempo avaliado ( $p = 0,884$ ). Nos dois grupos houve redução  
16 significativa em T7 comparado ao T0 ( $p < 0,001$ ) e as médias observadas nas  
17 avaliações subsequentes (T15, T30, T45 e T60) não apresentaram diferença  
18 significativa em relação ao T7 ( $p = 0,861$ ) (Figura 2.2). Tanto no grupo 1 quanto no  
19 grupo 2 observou-se persistência do prurido nas regiões interdigitais, perioral e  
20 pavilhões auriculares.



1  
2 **Figura 2.2.** Valores das médias do prurido dos cães do grupo 1 e do grupo 2 de acordo  
3 com a escala visual analógica de prurido de Rybníček et al. (2009).

4 Letras diferentes indicam diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ). Letras maiúsculas representam  
5 diferença entre os grupos e letras minúsculas representam diferença entre os tempos dentro do mesmo  
6 grupo.

7  
8 O percentual de melhora clínica ao final do estudo, quanto ao parâmetro de  
9 pVAS dos pacientes dos dois grupos estão apresentados na Tabela 2.4.

10  
11 **Tabela 2.4** Percentual de melhora clínica ao final do tratamento quanto ao escore  
12 pVAS dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	pVAS	pVAS
<b>a - Sem melhora</b>	3 (23,7%)	1 (10%)
<b>b - Regular</b>	6 (46,15%)	5 (50%)
<b>c - Boa</b>	1 (7,69%)	1 (10%)
<b>d - Muito boa</b>	0	2 (20%)
<b>e - Excelente</b>	3 (23,07)	1 (10%)

As médias, desvio padrão e porcentagem de redução dos valores de CADESI-4 em cada tempo do estudo (T0, T7, T15, T30, T45, T60) estão representados da tabela 2.4.

**Tabela 2.5.** Médias, desvio padrão e porcentagem de redução em relação ao T0 dos valores de CADESI-4 do grupo experimental e do grupo controle.

Tempo	Grupo 1			Grupo 2		
	CADESI-4 (média)	Porcentagem de redução (em relação ao T0)	Dp	CADESI-4 (média)	Porcentagem de redução (em relação ao T0)	Dp
T0	31,23Aa	-	10,60	25,10Aa	-	6,64
T7	13,53Ab	56,68	5,07	15,50Ab	38,25	6,70
T15	14,53Ab	53,47	9,67	12,20Ab,c	51,39	5,59
T30	13,53Ab	56,68	8,84	9,80Ac	60,96	6,16
T45	14,76Ab	52,74	8,31	9,90Ac	39,44	5,89
T60	16,3Ab	47,81	12,58	11,30Ac	54,98	5,73

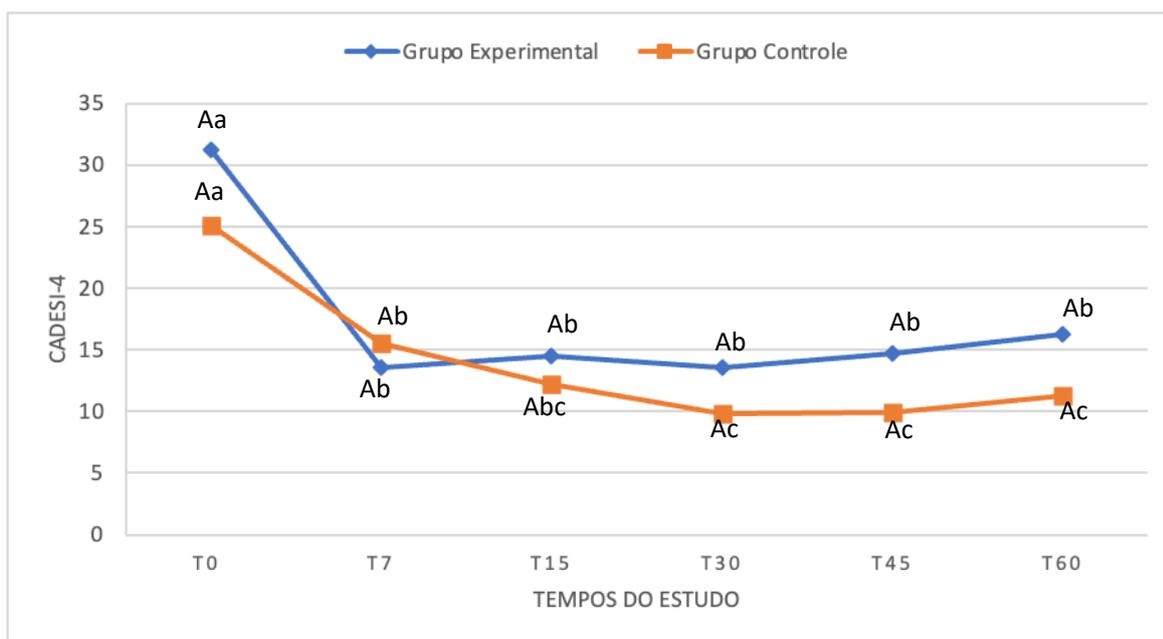
Dp, desvio padrão

Letras diferentes indicam uma diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ). Letras maiúsculas representam diferença entre os grupos e letras minúsculas representam diferença entre os tempos dentro do mesmo grupo.

Não houve diferença estatística significativa entre as médias de CADESI-4 dos dois grupos em cada tempo avaliado ( $p = 0,269$ ). O grupo 1 apresentou redução significativa do score lesional no T7, com redução percentual de 56,68%. Não houve diferença estatística entre as médias observadas nos tempos subsequentes (T15, T30, T45 e T60) em relação ao T7 ( $p = 0,0578$ ), finalizando o estudo (T60) com média de 16,3 e redução percentual de 47,81% em relação ao T0.

No grupo 2, a média de CADESI-4 para o instante T0 foi estatisticamente maior quando comparado aos demais instantes (T7, T15, T30, T45 e T60) ( $p < 0,001$ ). A média observada em T7 foi estatisticamente menor do que a média de T0 ( $p < 0,001$ ), igual a de T15 e maior do que a dos instantes T30, T45 e T60 ( $p < 0,001$ ). Após o T7, a média de CADESI-4 para o grupo controle seguiu apresentando redução, onde o T15 apresentou uma média sem diferença estatística de T7 e T30 ( $p = 0,0578$ ), instante que apresentou a menor média do grupo, sendo estatisticamente igual aos tempos subsequentes (T45 e T60) ( $p = 0,0578$ ).

1



2

3 **Figura 2.3.** Valores das médias do escore lesional dos cães do grupo 1 e do grupo 2  
4 de acordo com a escala CADESI-4 de Olivry et al. (2014).

5 Letras diferentes indicam diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ). Letras maiúsculas representam  
6 diferença entre os grupos e letras minúsculas representam diferença entre os tempos dentro do mesmo  
7 grupo.

8

9 Com relação aos custos da terapia, o protocolo experimental apresentou um  
10 custo aproximado de R\$180,00 para um cão de 10kg enquanto o custo do protocolo  
11 do grupo controle foi de R\$ 880,00, considerando um animal de mesmo peso corporal.

12

### 13 3.3 Avaliação de segurança

14

15 Os efeitos adversos, intercorrências e alterações laboratoriais observados  
16 durante o estudo estão resumidas na tabela 2.5. No grupo 1, um cão (7,6%)  
17 apresentou polifagia durante a primeira semana de tratamento, enquanto estava  
18 recebendo prednisolona diariamente, um cão (7,6%) apresentou polifagia por 15 dias,  
19 persistindo, portanto, por uma semana depois da redução da frequência de uso da  
20 prednisolona, e um outro paciente (7,6%) apresentou além de polifagia, poliúria e  
21 polidipsia, durante as primeiras duas semanas de tratamento, tendo completa  
22 resolução dos sintomas a partir da terceira semana do protocolo.

No grupo 2, um animal (10%) apresentou polifagia após 30 dias do início do tratamento. Em relação a efeitos gastrentéricos, dois animais (20%) apresentaram vômitos esporádicos, com resolução espontânea, sem necessidade de interrupção da terapia.

Como intercorrências ao longo do estudo foi observada otite externa em dois animais do grupo 1 (15,3%) e em um do grupo 2 (10%), todos eles após 30 dias de início do estudo. Piodermite superficial foi diagnosticada em um animal do grupo 1 (7,6%) após 45 dias do estudo e, em um animal (10%) do grupo 2, após 30 dias do início do estudo.

**Tabela 2.6.** Efeitos adversos, intercorrências e alterações laboratoriais observados durante o período do estudo.

Ocorrência	Grupo 1 [n (%)]	Grupo 2 [n (%)]
Efeitos adversos		
Poliúria	1 (7,6)	0
Polidipsia	1 (7,6)	0
Polifagia	3 (23,1)	1 (10)
Êmese	0	2 (20)
Intercorrências		
Otite externa	2 (15,3)	1 (10)
Piodermite superficial	1 (7,6)	1 (10)
Alterações laboratoriais		
Elevação FA	3 (23)	2 (20)
Elevação ALT	3 (23)	0

FA, fosfatase alcalina; ALT, alanino aminotransferase.

No grupo 1, todos os animais realizaram hemograma antes e depois do tratamento, 11 (84,62%) realizaram bioquímica sérica e sete (53,94%) realizaram exame de urina. No grupo 2, todos realizaram hemograma e bioquímica, e oito animais (80%) realizaram exame de urina. A não realização de exames bioquímicos e de urina em alguns pacientes se deu devido a hemólise de amostras e pela impossibilidade de realização da cistocentese no momento da reavaliação.

Não houve diferença significativa entre as médias dos parâmetros hematológicos e bioquímicos antes e após os tratamentos entre os dois grupos avaliados e, as médias permaneceram dentro dos valores de normalidade

1 estabelecidas. As médias dos parâmetros avaliados estão representadas na tabela  
2 2.6.

3 Nos dois grupos não foram observadas alterações nos parâmetros  
4 hematológicos e urinários após a intervenção terapêutica. Em relação à bioquímica  
5 sérica, três (23,07%) animais do grupo 1 apresentaram aumento não significativo de  
6 ALT e três (23,07%) de FA. No grupo 2, dois (20%) animais apresentaram valores de  
7 FA discretamente aumentados antes do início do tratamento e houve um acréscimo  
8 não significativo nesses valores ao final da avaliação.

9  
10 **Tabela 2.7:** Média e desvio padrão das dos parâmetros hematológicos e bioquímicos  
11 avaliados em T0 e T60 no grupo experimental e grupo controle.

Parâmetro avaliado		Grupo experimental [média (DP)]	Grupo Controle [média (DP)]	Valor de p
Hematócrito (%)				
	T0	52,58 (6,70)	50,22 (4,65)	0,37
	T60	51,38 (4,82)	53,88 (2,26)	0,16
Leucócitos totais/ $\mu$ L				
	T0	10.033,8 (4.016,68)	8.766,67 (2318,94)	0,40
	T60	10.169,2 (4.185,17)	8.777,78 (1984,8)	0,38
Neutrófilos/ $\mu$ L				
	T0	7.446,33 (3.398,54)	6.196,33 (2138,47)	0,34
	T60	6.968,78 (4.173,36)	5.674,67 (2.110,27)	0,22
Linfócitos/ $\mu$ L				
	T0	1.852,83 (763,38)	1.624,78 (467,05)	0,43
	T60	1.748,62 (1.424,91)	2.074,67 (866,72)	0,16
Eosinófilos/ $\mu$ L				
	T0	396,33 (260,55)	389,44 (266,33)	0,95
	T60	433,0 (374,41)	512,88 (392,77)	0,59
Creatinina (mg/dL)				
	T0	0,82 (0,23)	0,78 (0,31)	0,74
	T60	0,90 (0,26)	0,93 (0,35)	0,84
Ureia (mg/dL)				
	T0	33,28 (10,04)	29,83 (7,02)	0,44
	T60	29,47 (6,41)	32,62 (10,16)	0,40

ALT (U/L)				
	T0	51,08 (22,94)	39,21 (15,77)	0,31
	T60	57,96 (36,13)	31,8 (8,67)	0,19
FA (U/L)				
	T0	81,15 (65,67)	126 (146,96)	0,31
	T60	122,72 (126,29)	140,45 (167,13)	0,67
Proteína total (g/dL)				
	T0	7,06 (0,94)	7,30 (0,42)	0,49
	T60	7,38 (0,80)	6,90 (1,01)	0,25
Albumina (g/dL)				
	T0	3,18 (0,40)	3,18 (0,16)	0,63
	T60	3,33 (0,19)	3,13 (0,23)	0,06

1 DP: desvio padrão. FA, fosfatase alcalina; ALT, alanino aminotransferase.

2

### 3 4. Discussão

4

5 A DA em cães é uma dermatopatia crônica, pruriginosa, progressiva e  
6 incurável, que exige uma abordagem terapêutica tópica e sistêmica contínua e  
7 multimodal, associado a terapia integrativa (Marsella e De Benedetto, 2017). Assim, a  
8 terapia da DA é, muitas vezes, complexa e onerosa (Olivry et al., 2010).

9 Estudos sugerem que as despesas relacionadas à manutenção do tratamento  
10 de cães com dermatite atópica é um dos tópicos que impactam negativamente a  
11 qualidade de vida de seus tutores (Linek e Favrot, 2010), e inviabilizam a prescrição  
12 profissional e a manutenção de terapia proativa (Bizarro et al., 2022). Assim, a busca  
13 por protocolos que sejam eficazes, seguros e economicamente acessíveis é  
14 necessária (Nuttall et al., 2019).

15 Os resultados observados no presente estudo demonstram que a associação  
16 de prednisolona com oclacitinib, utilizados de maneira intercalada, foi capaz de manter  
17 o controle do prurido e da inflamação em cães com DAC e foi bem tolerada pelos  
18 pacientes durante o período de 60 dias.

19 A remissão do prurido no grupo 1, passando de um grau intenso, observado no  
20 T0, para leve a moderado no T7, pode ser associada ao uso diário da prednisolona,  
21 possivelmente relacionado ao seu amplo espectro de ação anti-inflamatória, e  
22 concorda com o observado por Gadayane et al. (2014) que demonstraram que a

1 prednisolona atua na redução do prurido já nas primeiras 24 horas após sua  
2 administração, atingindo níveis leves de prurido após uma semana do tratamento.

3 A prednisolona é um glicocorticoide com ação anti-inflamatória e antipruriginosa  
4 imediata, que persiste por até 24 horas, e atua inibindo a fosfolipase A2, a cascata do  
5 ácido aracdônico e a produção de seus produtos como as prostaglandinas,  
6 leucotrienos e tromboxanos (Miller et al., 2013). Além disso, a prednisolona estabiliza  
7 a membrana de mastócitos e impede sua desgranulação; diminui a atividade dos  
8 linfócitos Th1, Th2, Th17 e Th22 e, conseqüentemente, a produção de citocinas pró  
9 inflamatórias e pruritogênicas, e suprime a resposta imune não específica através da  
10 inibição da liberação de IL-1 e TNF- $\alpha$ , o que permite sua eficácia nas várias fases da  
11 doença (Miller et al., 2013).

12 Dados literais sugerem que eficácia da prednisolona é mantida quando utilizada  
13 a cada 12, 24 ou 48 hora na dose de 0,5 mg/kg (Bruet et al., 2022), e um intervalo  
14 maior entre as doses poderia estar relacionado com diminuição de sua eficácia.

15 Assim, devido ao seu amplo espectro de ação anti-inflamatória, antipruriginosa  
16 e eficácia imediata, os glicocorticoides sistêmicos, como a prednisolona, permanecem  
17 sendo a medicação mais indicada para induzir remissão dos sinais em pacientes em  
18 crise aguda da dermatite atópica (Olivry e Banovic, 2019). Porém, por ter grande  
19 potencial de induzir efeitos adversos, não se recomenda seu uso de forma prolongada  
20 ou regular, devendo ser substituído por medicações mais seguras, assim que o prurido  
21 e a inflamação estejam controlados (Olivry e Banovic, 2019).

22 O oclacitinib é recomendado na dose de 0,4 a 0,6mg/kg a cada 12 horas,  
23 durante 14 dias, como terapia reativa, e depois passa a ser administrado a cada 24  
24 horas como terapia proativa de manutenção (Cosgrove et al., 2013), como realizado  
25 no grupo 2. Neste grupo, observou-se significativa redução da média de prurido em  
26 T7, assim como foi observado em outros estudos que demonstram que o oclacitinib,  
27 quando realizado a cada 12 horas, tem rápido efeito no controle do prurido na DA,  
28 semelhante ao observado com o uso da prednisolona (Cosgrove et al., 2013; Gadeyne  
29 et al., 2014).

30 O oclacitinib atua inibindo a ação de citocinas pró-inflamatórias, alergênicas e  
31 pruritogênicas importantes na resposta Th2 envolvida na imunopatogênese da DA  
32 (Gonzales et al., 2014). Possui rápida absorção e atinge seu pico de concentração  
33 plasmática por volta de uma hora após administração oral (Collard et al., 2013). Seu

1 efeito antipruriginoso através da inibição da IL-31 é observado já entre uma a três  
2 horas após a administração e, após quatro a seis horas, atua também na inibição da  
3 IL-4, IL-6 e IL-13 (Gonzales, 2012). Seu tempo de meia-vida é de 4,1 horas e sua  
4 concentração sérica diminui consideravelmente após seis a oito horas em cães  
5 (Collard et al., 2013).

6 Quando administrado a cada 12 horas, os níveis de concentração plasmática  
7 do oclacitinib se mantêm e, conseqüentemente, seus efeitos antipruriginoso e anti-  
8 inflamatório permanecem (Gonzales, 2012), assim como observado no grupo 2 do  
9 presente estudo. Um efeito rebote com aumento abrupto do prurido após a redução  
10 da frequência de uso do oclacitinib para uma vez ao dia tem sido relatado em alguns  
11 casos (Cosgrove et al., 2013; Little et al., 2015) e provavelmente está associado com  
12 a o aumento da ação pruritogênica da IL-31 observado a partir de 18 horas da  
13 administração do oclacitinib (Fukuyama et al., 2017; Takahashi et al., 2021).

14 Um estudo demonstrou que a utilização de prednisolona na dose de 0,5mg/kg  
15 duas vezes ao dia durante os primeiros 4 dias da terapia com o oclacitinib ajudou a  
16 diminuir a ocorrência desse efeito rebote após a redução da terapia com oclacitinib  
17 para uma vez ao dia (Olivry et al., 2022), provavelmente em decorrência da inibição  
18 da transcrição de citocinas pruritogênicas e pró-inflamatórias pelo uso do  
19 glicocorticoide.

20 No entanto, as médias de prurido do grupo 2 após a redução da frequência de  
21 uso do oclacitinib de duas para uma vez ao dia, não apresentaram diferença estatística  
22 significativa, o que denota que seu uso diário foi capaz de controlar os sintomas de  
23 dermatite atópica em cães, mantendo estes com um prurido residual de leve a  
24 moderado.

25 Possivelmente, quando administrado de maneira espaçada, o oclacitinib não  
26 mantenha seus efeitos, contudo, o presente estudo demonstrou que, intercalando este  
27 com a prednisolona, foi possível obter a mesma eficácia do oclacitinib, em uso diário,  
28 e espaçar a utilização da prednisolona para cada 96 horas. O uso regular, espaçado  
29 e intercalado do oclacitinib e da prednisolona, provavelmente, manteve baixa a  
30 expressão de citocinas pró-inflamatórias e pruritogênicas, assim como sugerido no  
31 estudo de Olivry et al. (2022), permitindo a manutenção da eficácia anti-inflamatória e  
32 antipruriginosa do tratamento proposto de forma similar ao grupo 2.

1 Ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes com relação ao  
2 escores de eficácia, onde 50% dos animais dos dois grupos apresentaram controle  
3 regular do prurido, enquanto 33% dos animais do grupo 1 e 40% dos animais do grupo  
4 2 apresentaram resposta avaliada como ótima a excelente.

5 Nos animais que apresentaram melhora regular, se observou persistência do  
6 prurido em regiões anatômicas específicas como interdigital, perioral, pavilhões  
7 auriculares e condutos auditivos. Essas regiões são áreas com maior ocorrência de  
8 disbioses e supercrescimento de microrganismos potencialmente patogênicos  
9 (Hoffmann et al., 2014; Meason-Smith et al., 2015). Assim, o desafio por antígenos  
10 de origem microbiana nessas áreas é maior e contribui para a manutenção de um  
11 processo inflamatório local (Nuttall et al., 2019), geralmente associado a ativação de  
12 resposta Th1 e até Th22, o que minimiza a eficácia dos inibidores Janus kinase 1  
13 (Niebuhr et al., 2010; Tsoi et al., 2020).

14 Esse fato evidencia a natureza multimodal da terapia da DA em cães e a  
15 necessidade de associações medicamentosas (Marsella e De Benedetto, 2017).  
16 Pacientes com DA podem se beneficiar do uso tópico de agentes anti-inflamatórios ou  
17 antissépticos em conjunto com a terapia sistêmica, para o controle do prurido residual  
18 nessas regiões, como demonstrado por Takahashi et al. (2022), que observaram que  
19 a combinação de oclacitinib com spray de aceponato de hidrocortisona 0,0584% teve  
20 maior eficácia no controle do prurido de cães com dermatite atópica do que naqueles  
21 que receberam somente oclacitinib na frequência diária.

22 Além disso, estima-se que de 10% a 20% dos cães com prurido crônico não  
23 sazonal apresentam reação adversa ao alimento (Chesney, 2002). Alguns estudos  
24 demonstram que a prevalência de tais reações é provavelmente maior, como  
25 demonstrado por Possebom et al. (2022) que, utilizando resultados de prick e patch  
26 teste para a escolha da dieta de eliminação, observaram melhora do prurido em 76%  
27 dos animais avaliados, o que denota que a abordagem terapêutica multimodal,  
28 associando o controle alimentar aos protocolos utilizados nos grupos 1 e 2, poderia  
29 melhorar a resposta daqueles pacientes que obtiveram controle regular do prurido.

30 O escore lesional do grupo 1 atingiu a sua menor média após a primeira  
31 semana de tratamento, enquanto a redução observada no grupo 2 foi mais lenta,  
32 ocorrendo a menor média no dia 30. Essa diferença provavelmente ocorreu devido ao  
33 maior espectro anti-inflamatório da prednisolona comparada ao oclacitinib, que possui

1 um efeito anti-inflamatório considerado secundário nas doses indicadas e demora  
2 mais a causar redução nos índices lesionais (Olivry e Banovic, 2019).

3 Apesar de apresentarem essa diferença no tempo para induzir remissão  
4 lesional, ambos os tratamentos foram capazes de reduzir o escore CADESI-4 de forma  
5 significativa e mantê-los em nível leve até o final do estudo, o que evidencia que o uso  
6 regular de oclacitinib como monoterapia, ou intercalado com a prednisolona, como no  
7 protocolo proposto, pode ser associado com minimização da inflamação e de lesões  
8 autoinduzidas, possivelmente impedindo a cronificação da doença.

9 Um outro ponto que interfere negativamente na qualidade de vida dos  
10 proprietários de cães com dermatite atópica é a preocupação com potenciais efeitos  
11 adversos como consequência da terapia (Linek e Favrot, 2010). Poliúria, polidipsia e  
12 polifagia são os efeitos adversos mais comumente relatados com o uso dos  
13 glicocorticoides (Bruet et al., 2022).

14 Para minimizar os efeitos adversos do uso regular de glicocorticoides,  
15 recomenda-se que, quando for necessário seu emprego na manutenção do controle  
16 dos sintomas da DA em cães, seja feito o uso na menor dose e frequência possível  
17 (Olivry et al., 2010; Olivry et al., 2015), fato observado no presente estudo, onde o  
18 protocolo de associação da prednisolona com oclacitinib não produziu efeitos  
19 colaterais significativos gastrintestinais, hepáticos e hematológicos, durante o período  
20 de estudo, o que denota segurança da prescrição estudada.

21 A ocorrência de polifagia foi observada em três animais do grupo experimental  
22 e é um efeito adverso comumente observado com o uso do glicocorticoide, já que este  
23 inibe o centro da saciedade através da resistência à insulina e à leptina (Nishii et al.,  
24 2006). Porém, geralmente este efeito é minimizado com a diminuição da dose ou da  
25 frequência de seu uso (Olivry et al., 2010; Olivry et al., 2015), assim como foi  
26 observado nos três pacientes do presente estudo.

27 Um animal do grupo 2 também apresentou polifagia transitória. Tal efeito não é  
28 comumente observado com o uso regular de oclacitinib (Cosgrove et al., 2013;  
29 Cosgrove et al., 2015). Alguns autores relatam ganho de peso em uma pequena  
30 porcentagem de pacientes tratados com este, embora tal observação não esteja  
31 relacionada necessariamente com a presença de polifagia (Little et al., 2015;  
32 Rosenkrantz e Bourgeois, 2017).

1 O Ruxolitinib, inibidor Janus Kinase 1 e 2 usado em pacientes humanos com  
2 neoplasias mieloproliferativas, pode causar aumento de apetite e ganho de peso  
3 (Mesa et al., 2015). Os efeitos da leptina no hipotálamo são mediados pela  
4 JAK2/STAT3, e a inibição da JAK2 pelo Ruxolitinib provavelmente justifica tal efeito,  
5 não se relacionando com a inibição da JAK1 (Mollé et al., 2020).

6 O uso regular de oclacitinib pode ser associado esporadicamente a anorexia e  
7 episódios gastrintestinais que geralmente são autolimitantes (Cosgrove et al., 2013),  
8 assim como observado em poucos animais do grupo 2 no presente estudo. Também  
9 discute-se a possibilidade de seu uso prolongado estar associado a imunossupressão,  
10 predispondo ao desenvolvimento de infecções oportunistas como piodermite,  
11 demodicose, papilomatose viral dentre outras (Cosgrove et al., 2015), fatos não  
12 observados durante o período de estudo no presente trabalho.

13 Nos dois grupos de estudo foram observadas a ocorrência de piodermite e otite  
14 externa, contudo, não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito com as  
15 terapias propostas, visto que cães com dermatite atópica apresentam elevada  
16 predisposição ao desenvolvimento de otite externa e infecções cutâneas secundárias  
17 (Santoro et al., 2015).

18 O uso prolongado de glicocorticoides está relacionado com maior incidência de  
19 infecções do trato urinário (Torres et al., 2005). Em relação ao oclacitinib, também se  
20 relata maior predisposição ao desenvolvimento de cistite, embora o estudo de  
21 Simpson et al. (2017) não observou maior risco para o desenvolvimento de infecções  
22 de trato urinário em animais sem histórico prévio de infecções ou condições  
23 predisponentes.

24 No presente estudo não foram observadas alterações urinárias nos animais de  
25 ambos os grupos durante o período de avaliação do estudo. É possível que a  
26 associação da prednisolona com oclacitinib em doses espaçadas e intercaladas, como  
27 as utilizadas, não produzam efeitos imunossupressores significativos. Contudo, um  
28 acompanhamento a longo prazo é necessário.

29 A utilização de glicocorticoides por longos períodos, de maneira contínua ou  
30 em doses elevadas, está também relacionada a efeitos adversos mais graves,  
31 incluindo pancreatite, úlceras no trato gastrintestinal, diabetes mellitus, atrofia  
32 muscular e hepatopatia esteroideal (Miller et al., 2013). No presente estudo tais efeitos  
33 não foram observados, porém um acompanhamento a longo prazo é necessário.

1 O aumento da atividade sérica da fosfatase alcalina é comumente observado  
2 em cães que estão recebendo terapia com glicocorticoides (Miller et al., 2013).  
3 Aumento discreto, de duas a cinco vezes, nos níveis séricos de ALT também podem  
4 ser observados como consequência desta terapia (Sieber-Ruckstuhl et al., 2019).  
5 Alterações discretas nos níveis da fosfatase alcalina e da alanina-amino-transferase  
6 foram observados no grupo 1, o que sugere que o espaçamento do uso de corticoide,  
7 possibilitado por sua associação com o oclacitinib, pode aumentar a segurança do seu  
8 uso regular em cães com DA.

9 Para 61,53% dos tutores dos animais do grupo experimental, a terapia de  
10 manutenção com o oclacitinib foi considerada economicamente inviável. Um estudo  
11 realizado em Portugal demonstrou que 92,5% dos tutores de cães com dermatite  
12 atópica estavam satisfeitos com a terapia com oclacitinib (Martins, 2017). Contudo,  
13 75% apresentavam preocupações relacionadas aos custos da medicação e 42,5%  
14 referiam limitar outras despesas para arcar com os custos relativos à terapia (Martins,  
15 2017).

16 A média de peso dos animais incluídos no grupo 1 foi significamente maior do  
17 que a média de peso dos cães do grupo 2. Isso se justifica pela forma como os animais  
18 foram distribuídos entre os grupos de estudo, onde aqueles animais cujos tutores não  
19 podiam arcar com os custos do oclacitinib foram direcionados à terapia alternativa  
20 com oclacitinib combinado à prednisolona.

21 Isso evidencia que os custos da terapia proativa são proporcionais ao peso do  
22 animal, tornando-as mais inacessíveis à animais maiores e mais pesados.

23 O protocolo sugerido no presente estudo conseguiu reduzir os custos  
24 relacionados ao oclacitinib de maneira significativa. A terapia mensal com oclacitinib  
25 diário para um cão de peso corporal de 16,26kg, média de peso observada no grupo  
26 1, seria de R\$345,00, enquanto que no protocolo avaliado nesse estudo, o custo do  
27 oclacitinib para o mesmo cão seria de R\$92,00, o que corresponde a uma redução de  
28 73,3% nas despesas com essa medicação. Esta redução pode melhorar a adesão ao  
29 tratamento por parte do tutor, minimizar a desistência, favorecer sua utilização pró-  
30 ativa e controle da dermatite atópica, impedindo sua negligência e cronificação.

31 Outras medicações indicadas para manutenção do controle da doença como o  
32 lokivetmab e a ciclosporina também apresentam custos elevados para uso a longo  
33 prazo. Um estudo demonstrou que a terapia com lokivetmab melhorou os índices de

1 qualidade de vida dos cães com dermatite atópica e também de seus tutores e teve  
2 menor impacto em questões relativas à preocupação com as despesas do tratamento  
3 (Marques et al., 2021).

4 O tempo de avaliação do protocolo sugerido no presente estudo pode ser  
5 insuficiente para afirmar a sua segurança para uso a longo prazo, sendo também  
6 necessário a instituição de avaliações futuras complementares incluindo dosagem dos  
7 níveis séricos de colesterol, triglicerídeos e glicemia, teste de estimulação com  
8 hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e urocultura.

9 Assim, idealmente, deve-se preconizar o uso dos glicocorticoides sistêmicos  
10 como terapia reativa da DA, seguida de terapia proativa de manutenção com a  
11 utilização de oclacitinib, lokivetmab ou ciclosporina, associadas a glicocorticoides  
12 tópicos quando necessário (Olivry e Banovic, 2019). Contudo, terapias proativas  
13 utilizando oclacitinib associado ao glicocorticoide sistêmico, de maneira espaçada e  
14 intercalada, pode ser uma opção viável, no controle do prurido e da inflamação em  
15 cães com DA, como demonstrado no presente estudo.

## 16 17 **5. Conclusões**

18  
19 A terapia intercalada com oclacitinib e prednisolona demonstrou ser eficaz e  
20 segura para o controle do prurido e da inflamação de cães com dermatite atópica  
21 durante o período de 60 dias do estudo, de forma similar a monoterapia com  
22 oclacitinib. Esse protocolo pode ser uma alternativa de tratamento para cães com  
23 dermatite atópica, sobretudo para aqueles animais cujos proprietários tenham  
24 restrições financeira.

## 1 REFERÊNCIAS

2  
3 Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P,  
4 Tavares R, Giraldo P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label,  
5 multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with  
6 myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016;  
7 101(9): 1065–1073.

8  
9 Ambite I, Rydstrom G, Schwaderer AL, Hains DS. The Genetics of Urinary Tract  
10 Infections and the Innate Defense of the Kidney and Urinary tract. *J Pediatr Genet*.  
11 2016; 5(1):25-32.

12  
13 Asahina R, Maeda S. A review of the roles of keratinocyte-derived cytokines and  
14 chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis in humans and dogs. *Vet*  
15 *Dermatol*. 2017; 28(1):16-e5.

16  
17 Asahina R, Nishida H, Kamishina H, Maeda S. Expression of IL-33 in chronic lesional  
18 skin of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2018; 29(3):246-e91.

19  
20 Brasil. Medida provisória Nº 1.143, de 12 de dezembro de 2022. Dispõe sobre o valor  
21 do salário mínimo a vigorar a partir de 1º de janeiro de 2023. *Diário Oficial da União*:  
22 sessão 1 – Extra A, Brasília, DF, ed. 232-A, p.1, dez. 2022.

23  
24 Bruet V, Mosca M, Briand A, Bourdeau P, Pin D, Cochet-Faivre N, Cadiergues M.  
25 Clinical guidelines for the use of antipruritic drugs in the control of the most frequent  
26 pruritic skin diseases in dogs. *Vet Sci*. 2022. 22; 9(4):149.

27  
28 Chaudhary SK, Singh SK, Kumari P, Kanwal S, Soman SP, Choudhury s, Garg SK.  
29 Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic  
30 dermatitis. *Vet Dermatol*. 2019; 30(5):383-e114.

1 Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract.*  
2 2002; 43(5):203-7.  
3  
4 Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy*  
5 *Clin Immunol.* 2021;148(4):927-940.  
6  
7 Collard WT, Hummel BD, Fielder AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, Malpas PB,  
8 Stegemann MR. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor,  
9 in the dog. *J Vet Pharmacol Ther.* 2014; 37(3):279-85.  
10  
11 Cosgrove S, Wren J, Cleaver D, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL,  
12 Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus  
13 and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;  
14 24(5):479-e114.  
15  
16 Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JS,  
17 Stegemann MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and  
18 safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with  
19 atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013 ;24(6):587-97, e141-2.  
20  
21 Cosgrove S, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR.  
22 Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin  
23 disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol.* 2015; 26(3):171-9.  
24  
25 Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic  
26 dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 17(8):835-852.  
27  
28 Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features  
29 of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol.* 2010; 21(1):23-31.  
30

1 Fukuyama T, Ganchingco JR, Bäumer W. Demonstration of rebound phenomenon  
2 following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *Eur J Pharmacol.* 2017;  
3 794:20-26.  
4  
5 Furue M. Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22,  
6 AHR, and NRF2: Pathogenic implications in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;  
7 21(15):5382.  
8  
9 Furue M; Furue M. Interleukin-31 and pruritic skin. *J Clin Med.* 2021; 10(9):1096.  
10  
11 Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of  
12 oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and  
13 clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet*  
14 *Dermatol.* 2014; 25(6):512-8.  
15  
16 Gonzales AJ. In vitro effects of PF-03394197 on kinase activity and cytokine function.  
17 Zoetis Study 7960Z-60-11-B95, 24 January 2012.  
18  
19 Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol.*  
20 2006; 114(3-4):207-8.  
21  
22 Harish A, Schwartz SA. Targeted anti-IL-5 therapies and future therapeutics for  
23 hypereosinophilic syndrome and rare eosinophilic conditions. *Clin Rev Allergy*  
24 *Immunol.* 2020; 59(2):231-247.  
25  
26 Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed  
27 guidelines for diagnosis and allergen identification. *Vet Res.* 2015; 11:196.  
28  
29 Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and  
30 prevalence. *Vet Immunol Immunopathol.* 2001; 81(3-4):147-51.  
31

1 Hoffmann AR, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Stephenson CE, Mansell  
2 J, Steiner JM, Dowd SE, Olivry T, Suchodolski JS. The skin microbiome in healthy and  
3 allergic dogs. *PLoS One*. 2014; 9(1):e83197.  
4  
5 Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to  
6 clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 26;6(1):402.  
7  
8 Inman AO, Olivry T, Dunston SM, Monteiro-Riviere NA, Gatto H. Electron microscopic  
9 observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet*  
10 *Pathol* 2001; 38:720–3.  
11  
12 Jordan TJM. Current knowledge on canine atopic dermatitis: pathogenesis and  
13 treatment. *Adv Small Anim Care*. 2021; 2:101-115.  
14  
15 Lancellotti BA, Angus JC, Edginton HD, Rosenkrantz WS. Age- and breed-matched  
16 retrospective cohort study of malignancies and benign skin masses in 660 dogs with  
17 allergic dermatitis treated long-term with versus without oclacitinib. *J Am Vet Med*  
18 *Assoc*. 2020; 257(5):507-516.  
19  
20 Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020; 396(10247):345-  
21 360.  
22  
23 Lineke M, Favrot C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of  
24 life of affected dogs and quality of life of their owners. *Vet Dermatol*. 2010; 21(5):456-  
25 62.  
26  
27 Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized  
28 clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the  
29 control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol*. 2015; 26(1):23-30, e7-  
30 8.  
31

1 Marques VS, Calesso JR, Bicalho APCV. Evaluation of quality of life in dogs with atopic  
2 dermatitis and their owners after lokivetmab therapy. *Research, Society and*  
3 *Development*. 2021; 10(11):e392101119775.

4

5 Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the  
6 pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;  
7 241(2):194-207.

8

9 Marsella R, Papastavros V, Ahrens K, Santoro D. Decreased expression of caspase-  
10 14 in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Vet J*. 2016; 209:201-3.

11

12 Marsella R, De Benedetto A. Atopic dermatitis in animals and people: An update and  
13 comparative review. *Vet Sci*. 2017; 4(3):37.

14

15 Marsella R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*.  
16 2021; 32(6):547-e151.

17

18 Martins AS. Utilização clínica de oclacitinib no manejo da dermatite atópica canina:  
19 Avaliação da resposta ao tratamento na perspectiva dos tutores (Dissertação de  
20 mestrado), Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa,  
21 2017.

22

23 McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK  
24 inhibitors. *Lancet*. 2021; 398(10302):803-816.

25

26 Meason-Smith C, Diesel A, Patterson AP, Older CE, Mansell JM, Suchodolski JS,  
27 Hoffmann AR. What is living on your dog's skin? Characterization of the canine  
28 cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis. *FEMS*  
29 *Microbiol Ecol*. 2015; 91(12):fiv139.

30

31 Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas JO, Atallah E, Burn T, Sun W, Sandor  
32 V, Gotlib J. Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in

1 patients with myelofibrosis from COMFORT-I. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;  
2 15(4):214-221.e1.

3

4 Miller WH, Griffin CE, Campbell KL, Rosenkrantz W, Mendelsohn C. Dermatologic  
5 Therapy. *In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th edition. St Louis, MO:  
6 Elsevier Mosby, 2013; 108-183.

7

8 Mollé N, Krichevsky S, Kermani P, Silver RT, Ritchie E, Scandura JM. Ruxolitinib can  
9 cause weight gain by blocking leptin signaling in the brain via JAK2/STAT3. Blood.  
10 2020; 135(13):1062-1066.

11

12 Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, Natsuaki Y, Nakamizo S, Moniaga CS, Otsuka A,  
13 Honda T, Hanakawa S, Amano W, Iwakura Y, Nakae S, Kubo M, Miyachi Y,  
14 Kabashima K. IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic  
15 dermatitis models. J Invest Dermatol. 2014; 134(8):2122-2130.

16

17 Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor:  
18 New therapeutic targets for atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2018; 27(4):327-331.

19

20 Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal  
21 exotoxins are strong inducers of IL-22: A potential role in atopic dermatitis. J Allergy  
22 Clin Immunol. 2010; 126(6):1176-83.e4.

23

24 Nishii N, Takasu M, Ohba Y, Maeda S, Kitoh K, Ohtsuka Y, Honjo T, Saito M,  
25 Kitagawa H. Effects of administration of glucocorticoids and feeding status on plasma  
26 leptin concentrations in dogs. Am J Vet Res. 2006; 67(2):266-70.

27

28 Noli C. Assessing Quality of Life for Pets with Dermatologic Disease and Their Owners.  
29 Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2019; 49(1):83-93.

30

1 Nuttal TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on  
2 pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. J Am Vet Med  
3 Assoc. 2019; 254(11):1291-1300.  
4  
5 Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX):  
6 glucocorticoid pharmacotherapy. Vet Immunol Immunopathol. 2001. 20; 81(3-4):317-  
7 22.  
8  
9 Olivry T, Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the  
10 pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2003; 14(3):121-46.  
11  
12 Olivry T. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2010;  
13 21(1):123-6.  
14  
15 Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P.  
16 Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the  
17 International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Vet Dermatol. 2010; 21(3):233-  
18 48.  
19  
20 Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P.  
21 Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International  
22 Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). Vet Res. 2015 16; 11:210.  
23  
24 Olivry T, Mayhew D, Paps JS, Linder KE, Peredo C, Rajpal D, Hofland H, Cote-Sierra  
25 J. Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute  
26 Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. J Invest Dermatol. 2016; 136(10):1961-1969.  
27  
28 Olivry T, Banovic F. Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy?  
29 Vet Dermatol. 2019; 30(2):87-90.  
30  
31 Olivry T, Lokianskiene V, Blanco A, Mestre PD, Bergvall K, Beco L. A randomised  
32 controlled trial testing the rebound-preventing benefit of four days of prednisolone

1 during the induction of oclacitinib therapy in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.*  
2 2022; 00:1–10.

3

4 Outerbridge CA, Jordan TJM. Current knowledge on canine atopic dermatitis:  
5 pathogenesis and treatment. *Adv Small Anim Care.* 2021; 2:101-115.

6

7 Pan Y, Du D, Wang L, Wang X, He G, Jiang X. The role of T helper 22 cells in  
8 dermatological disorders. *Front Immunol.* 2022; 13:911546.

9

10 Piekutowska A, Pin D, Rème CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied  
11 preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp*  
12 *Pathol.* 2008; 138:197–203.

13

14 Possebom J, Cruz A, Gmyterco VC, Farias MR. Combined prick and patch tests for  
15 diagnosis of food hypersensitivity in dogs with chronic pruritus. *Vet Dermatol.* 2022;  
16 33(2):124-e36.

17

18 Pucheu-Haston CM, Bizikova P, Eisenschenk MNC, et al. Review: The role of  
19 antibodies, autoantigens and food allergens in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.*  
20 2015; 26(2):115-e30.

21

22 Pucheu-Haston CM, Bizikova P, Marsella R, Santoro D, Nuttall T, Eisenschenk MNC.  
23 Review: Lymphocytes, cytokines, chemokines and the T-helper 1–T-helper 2 balance  
24 in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2015; 26(2):124-e32.

25

26 Rosenkrantz WS, Bourgeois AS. Pros and cons of oclacitinib therapy. *In: Torres SMF,*  
27 *Roudebush P. Advances in Veterinary Dermatology, Volume 8. Wiley-Blackwell, Nova*  
28 *Jersey, EUA, 2017. p192-198.*

29

30 Rynhoud H, Croton C, Henry G, Meler E, Gibson JS, Magalhaes RJS. The effects of  
31 oclacitinib treatment on antimicrobial usage in allergic dogs in primary practice: an  
32 Australia wide case-control study. *BMC Vet Res.* 2022; 18(1):151.

1  
2 Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, Huang LC,  
3 Johnson D, Scanlon ST, McKenzie ANJ, Fallon PG, Ogg GS. A role for IL-25 and IL-  
4 33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*. 2013;  
5 210(13):2939-50.  
6  
7 Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MNC, Nuttall T, Bizikova P.  
8 Review: pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and hostmicroorganism  
9 interaction. *Vet Dermatol*. 2015; 26:84–94.  
10  
11 Sharma P, Kumar P, Sharma R. Natural killer cells - their role in tumour  
12 immunosurveillance. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(8):BE01-BE05.  
13  
14 Sieber-Ruckstuhl NS, Burla B, Spoerel S, Schmid F, Venzin C, Cazenave-Gassiot A,  
15 Bendt AK, Torta F, Wenk MR, Boretti FS. Changes in the Canine Plasma Lipidome  
16 after Short- and Long-Term Excess Glucocorticoid Exposure. *Sci Rep*. 2019;  
17 9(1):6015.  
18  
19 Simpson AC, Schissler JR, Rosychuk RAW, Moore AR. The frequency of urinary tract  
20 infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with  
21 oclacitinib: a prospective study. *Vet Dermatol*. 2017 Oct;28(5):485-e113.  
22  
23 Sousa CA, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic  
24 factors. *Vet Immunol Immunopathol*. 2001; 81(3-4):153-7.  
25  
26 Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold*  
27 *Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6(10):a016295.  
28  
29 Takahashi J, Kanda S, Imanishi I, Hisano T, Fukamachi T, Taguchi N, Momiyama S,  
30 Nishiyama S, Motegi T, Iyori K. Efficacy and safety of 0.0584% hydrocortisone  
31 aceponate topical spray and systemic oclacitinib combination therapy in dogs with

1 atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol.*  
2 2021; 32(2):119-e25.

3 Torres SMF, Diaz SF, Nogueira SA, Jessen C, Polzin DJ, Gilbert SM, Horne KL.  
4 Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-  
5 term glucocorticoid treatment. *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 227(2):239-43.

6  
7 Tsoi LC, Rodriguez E, Stölzl D, Wehkamp U, Sun J, Gerdes S, Sarkar MK, Hübenthal  
8 M, Zeng C, Uppala R, et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is  
9 associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J*  
10 *Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(5):1406-1415.

11  
12 Xin NG, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, Ma H, Wei D, Sun S. The role of  
13 JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.*  
14 2020; 80:106210.

15  
16 Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. The effects of treatment on itch in atopic  
17 dermatitis. *Dermatol Ther.* 2013; 26(2):110-9.

18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

## CAPÍTULO 3

### CONCLUSÃO/ IMPACTO E PERSPECTIVAS FUTURAS

A dermatite atópica é uma dermatopatia alérgica, inflamatória e pruriginosa, muito frequente em cães. É uma doença crônica, progressiva, incurável, e devido à sua etiopatogenia multifatorial, exige uma abordagem terapêutica multimodal.

O protocolo terapêutico da dermatite atópica inclui uma combinação de agentes tópicos e sistêmicos, muitas vezes de uso diário, o que torna o tratamento complexo, de difícil execução e oneroso. As medicações sistêmicas disponíveis para a terapia proativa da DAC, que são seguras e eficazes na manutenção do controle dos sintomas relacionados à doença, estão relacionadas a um custo elevado, e que tornam essas medicações inacessíveis a muitos proprietários.

Atualmente, no Brasil, observamos a popularização de cães de raça como Shih tzu, Lhasa apso e Labrador retriever, raças que possuem predisposição genética para o desenvolvimento da dermatite atópica. Além disso, tem sido frequente o diagnóstico da doença também em cães sem raça definida. Na rotina da clínica médica de cães, sobretudo nos hospitais veterinários públicos e universitários, o desafio de tratar a dermatite atópica em cães de uma população de baixa renda é cada vez mais frequente. Assim, a busca por opções terapêuticas que objetivam oferecer um protocolo seguro e eficaz, ao mesmo tempo em que seja acessível à população, é um dever da comunidade científica.

O presente estudo propõe uma alternativa de protocolo para atender a essas necessidades e contribui para a promoção de uma discussão sobre esse assunto, de grande relevância sobretudo para países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Além disso, encoraja a execução de novas pesquisas que busquem universalizar o acesso ao tratamento da DAC, beneficiando não só os cães, como seus tutores.

Seria interessante que o protocolo sugerido no presente estudo fosse realizado em um número maior de pacientes bem como por um período de tempo maior do que seis meses, para que as discussões a respeito da eficácia e segurança possam avançar. Além disso, consideramos também necessário que sejam realizadas outras avaliações laboratoriais como dosagem sérica de colesterol, triglicérides e glicemia, teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e urocultura.

1 Questões relacionadas aos custos dos protocolos adotados tiveram influência  
2 direta na composição dos grupos experimentais deste estudo. Dessa forma,  
3 entendemos que este viés poderia ser eliminado através do fornecimento das  
4 medicações aos pacientes pelo pesquisador, o que não foi realizado nesse estudo por  
5 questões de orçamento.

6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

## ANEXOS

1

2

3 Anexo 1: parecer de aprovação CEUA.



Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação  
Comissão de Ética em Pesquisa no Uso de Animais

### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CEUA

<b>TÍTULO DA PESQUISA</b>	Eficácia e segurança da terapia integrada de oclacitinib e prednisolona no controle do prurido crônico em cães com dermatite atópica.		
<b>Nº DO PARECER / VERSÃO</b>	02238 / 2ª versão		
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>	Marconi Rodrigues de Farias		
<b>ESPECIE DO ANIMAL</b>	Canis lupus familiaris	<b>Nº DE ANIMAIS</b>	15 machos e 15 fêmeas
<b>NOME COMUM DO ANIMAL</b>	Cão	<b>Nº SISBIO</b> <small>(animais de vida livre)</small>	<i>Não se aplica</i>
<b>SEXO / IDADE / PESO</b>	Machos e fêmeas / 1 a 10 anos / variado	<b>ATIVIDADES</b> <small>(animais de vida livre)</small>	<i>Não se aplica</i>
<b>ORIGEM DO ANIMAL</b>	Animais atendidos na clínica veterinária escola PUCPR	<b>GP TAXONÔMICOS</b> <small>(animais de vida livre)</small>	<i>Não se aplica</i>
<b>DATA DE INÍCIO DA PESQUISA</b>	Abril/2022 (manipulação maio/2022)	<b>LOCAL (IS)</b> <small>(animais de vida livre)</small>	<i>Não se aplica</i>
<b>DATA DE TÉRMINO DA PESQUISA</b>	Novembro/2022 (término manipulação setembro/2022)	<b>Nº SISGEN</b>	<i>Não se aplica</i>
<b>APRESENTAÇÃO DO PROJETO</b>	A dermatite atópica canina é uma doença crônica, inflamatória, pruriginosa e geneticamente predisposta, comumente associada à produção de imunoglobulina E (IgE) direcionada contra alérgenos de origem ambiental. O diagnóstico da dermatite atópica canina é clínico e deve ser realizado com base na análise detalhada do histórico e aspectos clínicos do paciente, juntamente com a exclusão de outras dermatopatias pruriginosas. O tratamento é multimodal e tem como objetivo melhorar a qualidade de vida do animal e do tutor. Os glicocorticoides são frequentemente utilizados no tratamento, mas pode ocasionar vários efeitos adversos. Medicamentos que inibem seletivamente vias de inflamação e prurido associados à doença alérgica como o oclacitinib (Apoquel®) têm sido descritas como eficazes no controle da dermatite atópica. Porém, a eficácia e segurança de associação de glicocorticoides sistêmicos e oclacitinib ainda não foram descritas e essa combinação poderia beneficiar aqueles pacientes que não apresentam boa resposta com oclacitinib como monoterapia e que apresentem prurido generalizado, além da vantagem econômica.		
<b>OBJETIVO DA PESQUISA</b>	<b>OBJETIVO GERAL:</b> Avaliar a eficácia e segurança da terapia integrada de oclacitinib e prednisolona no controle do prurido crônico em cães com dermatite atópica. <b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS:</b> Comparar a extensão e severidade das lesões observadas nos pacientes recebendo oclacitinib e prednisolona com aqueles em o uso de oclacitinib como monoterapia. Comparar o grau de controle do prurido dos pacientes recebendo oclacitinib e prednisolona com aqueles em o uso de oclacitinib como monoterapia. Avaliar as alterações observadas nos parâmetros hematológicos e bioquímicos dos cães recebendo oclacitinib e prednisolona e comparar com aquelas observadas nos pacientes em o uso de oclacitinib como monoterapia. Avaliar o impacto da associação de prednisolona com oclacitinib nos custos relacionados ao tratamento da dermatite atópica.		
<b>RISCOS E ATITUDES MITIGATÓRIAS</b>	A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Os riscos inerentes da pesquisa são: A coleta das amostras de sangue e urina podem gerar um leve desconforto no cão, porém, não é um procedimento invasivo e serão realizados por profissionais treinados. Os medicamentos que serão utilizados nos cães do projeto são aprovados para o uso em cães. As atitudes mitigatórias para esses riscos serão: o ambiente do consultório será adequado para oferecer tranquilidade no momento das coletas. Serão colocadas mantas na mesa de consulta para gerar mais conforto durante os procedimentos e será garantida uma manipulação adequada por parte dos pesquisadores. Os tutores poderão entrar em contato com os pesquisadores principais em qualquer momento para informar sobre a evolução do seu cão, mesmo que para manifestar se o animal apresentou algum tipo de efeito secundário às medicações, visando obter orientações apropriadas para cada caso.  Entretanto, é importante que os pesquisadores apontem quais são os riscos e atitudes mitigatórias relacionadas aos pesquisadores e não somente aos animais.		
<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA</b>	A pesquisa está bem delineada, com metodologia clara e concisa.		

Rua Imaculada Conceição, 1155 Prado Velho CEP 80.215-901 Curitiba Paraná Brasil  
Telefone: (41) 3271-2292 www.pucpr.br

4



**Pontifícia Universidade Católica do Paraná**  
Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação  
Comissão de Ética em Pesquisa no Uso de Animais

<b>CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATORIA</b>	Todos os termos de apresentação obrigatória foram submetidos e estão de acordo.
<b>RECOMENDAÇÕES</b>	Não há recomendações.
<b>CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES</b>	Todas as pendências foram respondidas, não havendo mais inadequações.
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	O colegiado da CEUA certifica que este protocolo que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto homem), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794/2018 e Decreto nº 6.899/2009, e com as normas editadas pelo CONCEA sendo aprovado pela CEUA - PUCPR em reunião de colegiado. Se houver mudança do protocolo o pesquisador deve enviar uma emenda à CEUA descrevendo de forma clara e sucinta, a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas. Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciar antes de receber a autorização formal para a sua realização.
<b>SITUAÇÃO DO PARECER</b>	<b>APROVADO</b>

CURITIBA, 09 de junho de 2022.

**PROF. DR. SÉRGIO LUIZ ROCHA**  
Coordenador CEUA-PUCPR

A validade deste documento pode ser confirmada pelo e-mail [ceua@pucpr.br](mailto:ceua@pucpr.br) informando o número do parecer.

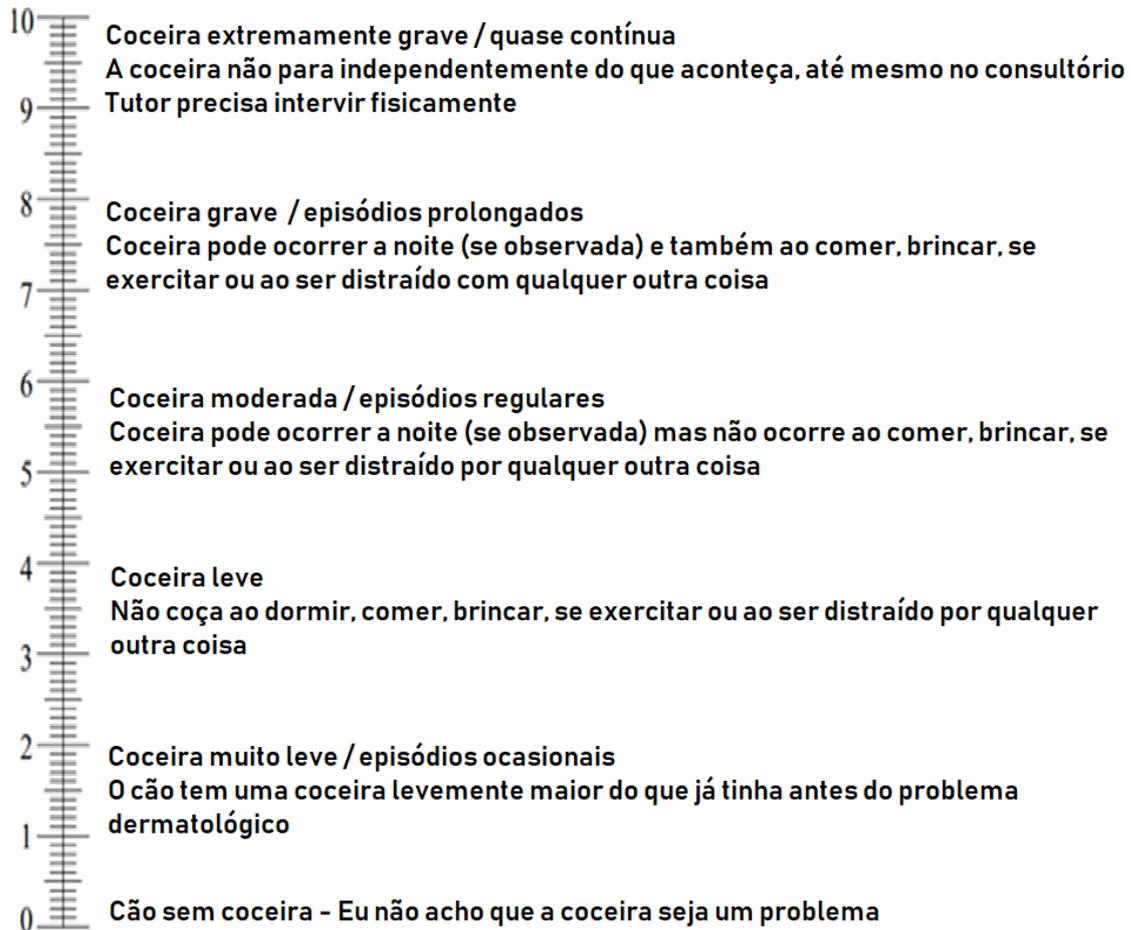
Rua Imaculada Conceição, 1155 Prado Velho CEP 80.215-901 Curitiba Paraná Brasil  
Telefone: (41) 3271-2292 [www.pucpr.br](http://www.pucpr.br)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

1

## 2 Anexo 2 - Escala Visual de Prurido (Rybníček et al., 2009)

3



4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

1 **Anexo 3 - Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index - CADESI-4**  
 2 **(Olivry et al., 2014)**

<b>CADESI-04 (ICADA)</b>		<b>Erythema</b>	<b>Lichenification</b>	<b>Excoriations and/or Alopecia</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Perilabial Area</b> <i>(left and right combined)</i>	1				
<b>Medial Pinnae</b> <i>(concave pinnae)</i>	Left	2			
	Right	3			
<b>Axillae</b>	Left	4			
	Right	5			
<b>Front Paws</b> <i>(dorsal and palmar sides combined)</i>	Left	6			
	Right	7			
<b>Hind Paws</b> <i>(dorsal and plantar sides combined)</i>	Left	8			
	Right	9			
<b>Cubital Flexor</b> <i>(elbow folds)</i>	Left	10			
	Right	11			
<b>Palmar Metacarpal</b> <i>(from carpal to metacarpal pads)</i>	Left	12			
	Right	13			
<b>Flanks</b>	Left	14			
	Right	15			
<b>Inguinal Areas</b> <i>(groin)</i>	Left	16			
	Right	17			
<b>Abdomen</b>	18				
<b>Perineum</b> <i>(from vulva/scrotum to anus)</i>	19				
<b>Ventral Tail</b> <i>(proximal)</i>	20				
grade each site and each lesion type: <i>none: 0; mild: 1; moderate: 2; severe: 3</i>		<b>TOTAL Score (20 x 3 x 3 = 180)</b>			

3  
4



- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16

1 **Anexo 4 – Normas de publicação**

2 As normas de publicação da revista Veterinary Dermatology se encontram  
3 em:<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/13653164/homepage/forauthors.html?>

4 9

5

6

7

8

9