

Ilunocitinibe no controle da dermatite atópica em cães

**Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias**

Prof. Adj. III de Dermatologia Veterinária da Pontifícia Universidade Católica do Paraná — PUCPR / Membro permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal — PUCPR

Med. Vet. MsC. Fernanda Menegon

Mestre em Ciência Animal pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal — PUCPR

Med. Vet. MsC. Vanessa Gmyterco

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal — PUCPR

A dermatite atópica (DA) é uma dermatopatia crônica, hereditária, pruriginosa, marcada por inflamação mediada por ativação da via janus kinase e subfamílias de linfócito T.¹ Avanços no entendimento da patogenia da doença sugerem que a DA é uma síndrome clínica multifatorial que envolve uma complexa interação entre anormalidades da barreira cutânea, hiper-reatividade da resposta linfocítica, disbiose e infecções secundárias da pele por bactérias e leveduras e hipersensibilidade a proteínas provenientes de alérgenos ambientais, alimentares e antígenos de origem microbiana.^{1,2}

Essa morbidade afeta aproximadamente 20 a 30% da população de cães e apresenta como principal aspecto clínico o prurido, geralmente perene e de caráter intenso, acompanhado ou não de lesões dermatológicas, como eritema, escoriações, alopecia autoinduzida e, com a cronificação, hiperpigmentação, liquenificação e infecções secundárias.^{3,4}

Devido ao seu caráter incurável e recrudescente, a DA representa uma importante perda na qualidade de vida, tanto do animal como do responsável, correlacionados diretamente com o escore de prurido do cão acometido.⁵

O início da resposta imunológica decorre da entrada de antígenos na epiderme, estimulando os queratinócitos a liberarem alarminas, como a linfopoietina estromal

tímica (TSLP), interleucinas IL-25 e IL-33 e quimiocina timo-regulada por ativação (TARC).² A IL-33 é liberada extracelularmente após dano tecidual, principalmente na pele cronicamente doente.⁶

A linfopoietina estromal tímica, também liberada por células epiteliais, é uma alarmina pruritogênica e tem grande importância no desencadeamento da crise da DA em cães, além da polarização da resposta inflamatória para tipo 2.² Sua expressão ocorre de forma precoce, minutos após a exposição antigênica.⁷

A quimiocina timo-regulada por ativação é um potente fator quimiotático para linfócitos T auxiliares do tipo 2 e favorece o recrutamento dessas células para a pele, se relacionando de forma positiva com a gravidade da doença.^{1,8}

Na fase inicial da doença, há o predomínio da resposta inflamatória do tipo 2 com produção das citocinas pró-inflamatórias IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-31.² A IL-4 é uma das citocinas Th2 mais importantes para a sobrevivência de leucócitos,⁹ sendo observada em fases iniciais e crônicas da doença. A IL-5 atua na indução, sobrevivência, ativação e migração de eosinófilos.¹ A IL-13 auxilia na intensificação da inflamação, diferenciação das células T para o subtipo Th2 e produção de IgE.¹⁰

Em adição, a IL-4 e IL-13 são citocinas pruritogênicas e responsáveis por proliferação neuronal periférica, desenvolvimento de aloquinese, aumento do pH da superfície corporal, diminuição da expressão de filagrina e de ceramidas, disbiose estafilocócica, proliferação epitelial e fibroplasia.^{11,12}

A IL-31 é uma citocina produzida predominantemente por linfócitos Th2 e tem destacada relevância na fisiopatologia da DA em cães, caracterizando-se como um mediador-chave do prurido intenso observado na doença, se relacionando com disfunção da barreira cutânea e sua gravidade. Há estudos que demonstram a presença de receptores de IL-31 em neurônios nociceptivos e gânglios das raízes dorsais, sugerindo que essa citocina desencadeia prurido agudo em nervos periféricos, neuro-inflamação e induz liberação de outras citocinas pró-inflamatórias dos queratinócitos e células dendríticas.^{13,14}

Conforme há a evolução da doença, a resposta imunológica adquire um perfil misto de citocinas, envolvendo respostas Th1, Th17 e Th22.⁷

Mediante a liberação da IL-23, os linfócitos Th0 se transformam em Th17, os quais podem liberar IL-17F, que potencializa a inflamação da pele, estimulando a migração de neutrófilos e macrófagos, e IL-22, associado com a proliferação epitelial e diminuição de sua diferenciação, hipergranulose associada à acantose, hiperqueratose e hiperplasias dos epitélios glandulares.

A IL-12 secretada por células dendríticas tem a função de polarizar a resposta para Th1, a partir de células Th0. A resposta Th1 tem o interferon- γ como principal citocina e está frequentemente associada a processos inflamatórios crônicos mediados por células.⁷

As células Th1 produzem INF- γ , que é quimiotático para linfócitos T citotóxicos; TNF- α , que é quimiotático

para neutrófilos, macrófagos e eosinófilos; e IL-2, que amplifica a inflamação, sendo associada à hiperqueratose, liquenificação, disfunção de barreira pela redução de ceramidas e ácidos graxos de cadeia longa e disbiose crônica.¹⁵

Associado à resposta Th2, ocorre o desenvolvimento da resposta Th22, sendo IL-22 o principal produto dessas células, a qual atua principalmente na ativação da proliferação de queratinócitos.¹

Sugere-se também que neurônios sensoriais liberam fator de crescimento neural (NGF), substância P (SP) e peristina na pele, intensificando a inflamação e prurido.¹⁶

As principais respostas inflamatórias associadas à dermatite atópica em cães estão representadas nas Figuras 1 e 2.

Figura 1. Principais vias imunológicas e interleucinas relacionadas à dermatite atópica canina.

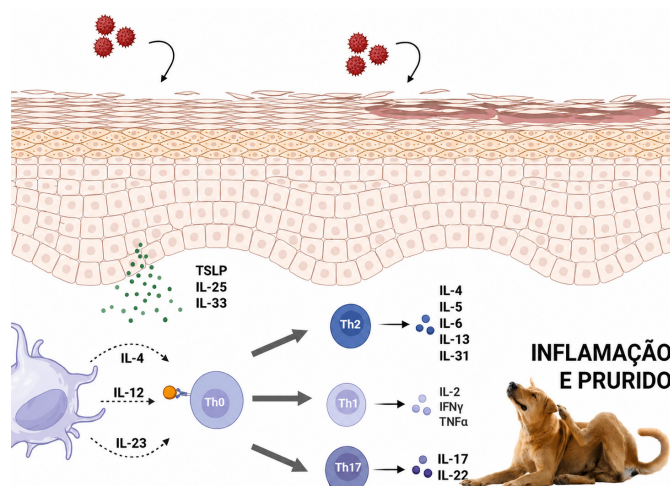
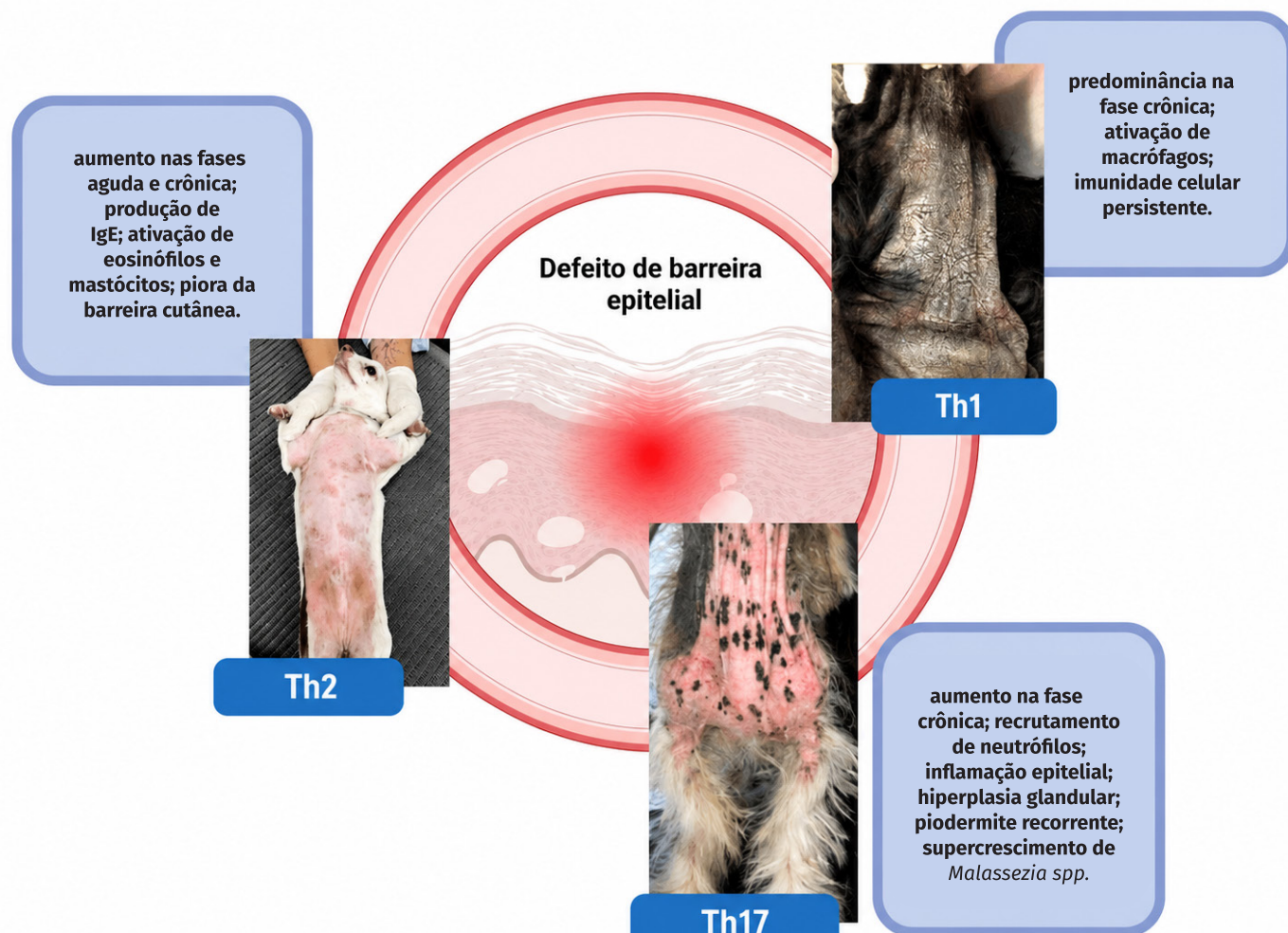


Figura 2. Principais perfis de resposta imune na dermatite atópica canina e suas manifestações clínicas cutâneas.



Inibidores de pequenas moléculas no controle da Dermatite Atópica em cães

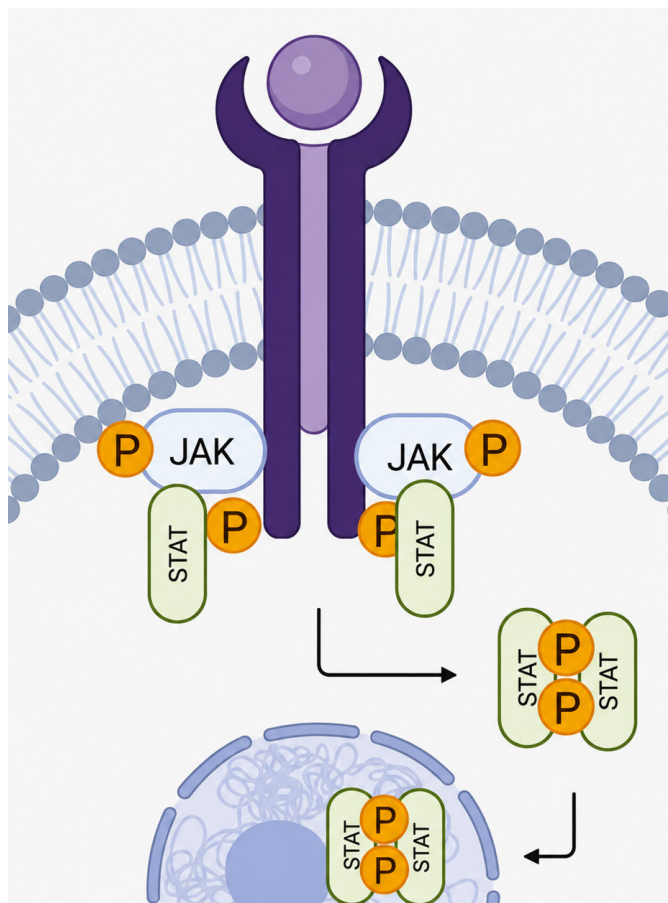
O tratamento da DA em cães consiste de terapia reativa, responsável por reduzir o prurido, inflamação e lesões dermatológicas, seguida de terapia proativa, que busca o controle e a prevenção de novas crises, tornando-as mais brandas e menos frequentes, além de impedir a evolução da marcha inflamatória inerente à doença.

Como terapia proativa podem ser utilizados os anticorpos monoclonais anti-IL31, os inibidores Janus kinase e os inibidores de calcineurina, associados ou não à terapia tópica, dietas específicas e imunoterapia com alérgenos.⁷

A sinalização Janus kinases/transdutor é uma das vias de comunicação central na função celular (JAK/STAT). Essa sinalização apresenta função importante nas respostas imunológicas, reparo tecidual, apoptose, adipogênese e regulação da hematopoiese.¹⁷

As enzimas Janus kinases (JAK) são associadas a receptores de citocinas na membrana celular por ligações não covalentes. Quando citocinas se acoplam ao receptor, as JAKs mediam a fosforilação da tirosina dos receptores e recrutam uma ou mais proteínas STAT. Dessa forma, as STATs fosforiladas em tirosina dimerizam e são então transportadas para o núcleo para regular genes específicos (Figura 3).¹⁸

Figura 3. Via de sinalização JAK-STAT e ativação intracelular mediada por citocinas.



As JAKs têm função importante na sinalização de muitas citocinas, entre elas as pró-inflamatórias, pró-alérgicas e pruridogênicas, as quais têm papel crucial nas dermatopatias alérgicas (Figura 4).¹⁹

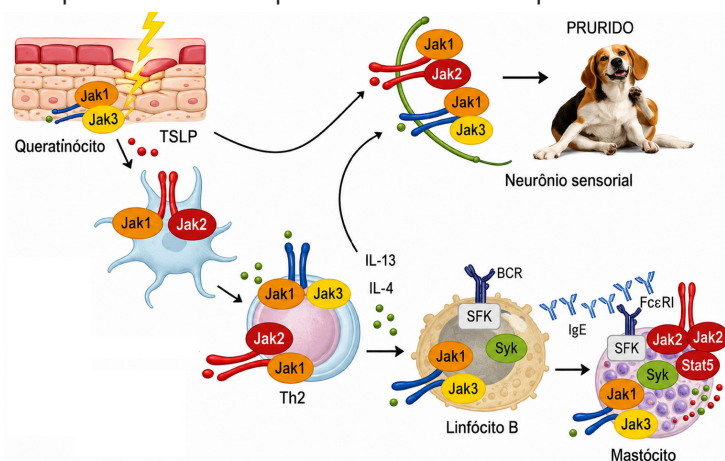
Existem quatro grupos de Janus Kinase, a JAK1, JAK2, JAK3 e a tirosina quinase 2 (TYK2), além de sete tipos de proteínas STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6).²⁰ Essa via está ligada a mais de 50 tipos de sinalização por citocinas, entre elas citocinas ligadas a respostas inflamatórias dos tipos 1, 2, 17 e 22.²¹ (Quadro 1).

Quadro 1. Tipo de resposta inflamatória e suas citocinas através da via JAK-STAT

TIPO DE RESPOSTA	CITOCINAS	JAKs	STATs
Th1	IFN- γ	JAK1, JAK2	STAT1
	TNF- α	* Utiliza vias de sinalização: NF- κ B, MAPKs, PI3K/Akt, caspases	
	IL-12	TYK2, JAK2	STAT5
	IL-15	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5a e STAT5b
Th2	IL-4 tipo I	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5, STAT6
	IL-4 tipo II, IL-13	JAK1, TYK2	STAT6
	IL-5	JAK2	STAT5
	IL-6, IL-31	JAK1 com assistência JAK2 e TYK2	STAT1, STAT3, STAT6
Th17	IL-17A, IL-17F	* Utiliza vias de sinalização: NF- κ B, MAPK e PI3K	
	IL-21	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5a e STAT5b
	IL-22	TYK2, JAK1	STAT3
	IL-23	JAK2, TYK2	STAT3, STAT4

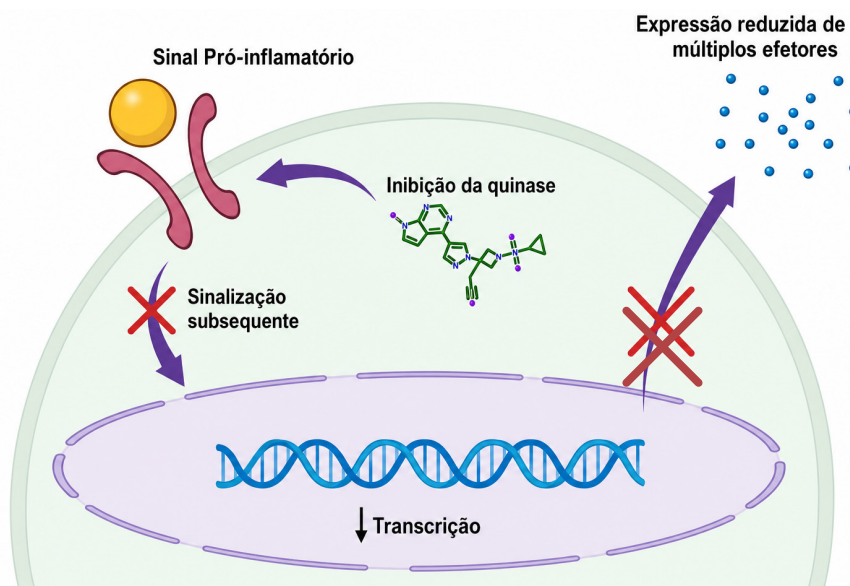
Há também a via de sinalização tirosinoquinase do baço (SYK) expressa na maioria das células hematopoiéticas. Essa via atua no receptor de IgE de alta afinidade (Fc ϵ RI), encontrado em células efectoras, como mastócitos, basófilos e células apresentadoras de antígenos, atuando na desgranulação de mastócitos e produção de mediadores pró-inflamatórios, além de facilitar a internalização de alérgenos e a apresentação de antígenos.²² (Figura 4).

Figura 4. Ativação da via Janus Kinase e participação da via SYK na fisiopatologia do prurido e da inflamação da resposta imune do tipo 2 na dermatite atópica canina.



Como na dermatite atópica há hiper-reatividade da via Janus Kinase levando a ativação de subpopulações de linfócitos T, a inibição dessa via é uma importante estratégia no controle da DA, impedindo a fosforilação e dimerização das STATs e a sinalização de citocinas pró-inflamatórias e pruriginosas¹⁹ (Figura 5).

Figura 5. Representação esquemática do bloqueio da sinalização intracelular por inibidores da via JAK-STAT.



O maleato de oclacitinib foi o primeiro inibidor Janus Kinase (JAK) desenvolvido para uso no controle do prurido crônico em cães com dermatopatias alérgicas, principalmente a dermatite atópica. Ele tem seletividade parcial e, na dose indicada, inibe preferencialmente a JAK1 e a sinalização das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31, envolvidas na resposta inflamatória do tipo 2 e no desenvolvimento de sensibilização alérgica, inflamação e prurido.²³

O maleato de oclacitinib se mostrou eficaz no controle do prurido de forma rápida após sua administração via oral na dose de 0,4 a 0,6 mg/kg, duas vezes ao dia,²⁴ além de ser considerado uma medicação segura na dose de 0,4 a 0,6 mg/kg, uma vez ao dia, como terapia proativa.²⁴ Quando utilizado de forma proativa, recorrência do prurido e lesões cutâneas podem ocorrer devido à diminuição de sua concentração plasmática no contraperíodo à sua administração.

Em adição, a resposta inibitória do maleato de oclacitinib na inflamação do tipo 2 foi observada pela minimização da ação da IL-4; entretanto, as respostas Th1 e Th17 se mantiveram presentes, não sendo inibidas as ações das citocinas IFN- γ e IL-17, fato que limita sua eficácia em quadros crônicos de DA.²⁵

Assim, cerca de 33% dos cães com DA não conseguem controle satisfatório do prurido e inflamação cutânea utilizando o maleato de oclacitinib como monoterapia,²⁶ principalmente na fase proativa do tratamento, sendo comum haver persistência do prurido em regiões específicas como interdigital, perioral, pavilhões auriculares e condutos auditivos, geralmente relacionadas à disbiose estafilocócica e por *Malassezia* spp., o que pode predispor à liberação de superantígenos, à resposta inflamatória clonal de linfócitos Th2, além da ativação de respostas inflamatórias dos tipos 17, 1 e 22, acarretando redução da eficácia dos inibidores JAK1 na dose indicada.^{2,27} (Figura 4).

O ilunocitinibe no controle da inflamação e do prurido na dermatite atópica

O ilunocitinibe (Zenrelia™) é um inibidor de JAK1, JAK2 e TYK2, na dose de 0,6 a 0,8 mg/kg, administrada por via oral, a cada 24 horas, aprovado para o controle da DA em cães.²⁸

Quando administrado juntamente com alimento ou após a refeição, há aumento da biodisponibilidade sistêmica em 20%.²⁹

Em estudo realizado na União Europeia, foi observado que a resposta do ilunocitinibe comparada ao oclacitinibe foi semelhante nos primeiros 14 dias de administração, quando o oclacitinibe é administrado a cada 12 horas; entretanto, quando a frequência do oclacitinibe é reduzida para uma vez ao dia, o ilunocitinibe apresentou melhor resposta no controle do prurido e da inflamação, com diferença significativa a partir de 28 dias de tratamento.²⁸ Em estudo realizado nos Estados Unidos e Canadá, comparando a resposta do ilunocitinibe ao placebo, observou-se resposta rápida na redução do prurido no grupo tratado, com animais apresentando valores inferiores a 2 em uma escala de 0-10 (pVAS) já no dia 7 do tratamento. Essa proporção aumentou no decorrer do estudo, atingindo 67% dos cães tratados com resposta de pVAS <2 no dia 112.³⁰

No mesmo estudo, resposta rápida na redução dos índices lesionais (CADESI-4) foi relatada no grupo de animais tratados com ilunocitinibe. Os escores reduziram de moderado para leve em menos de 14 dias. Com 28 dias de tratamento, 33% dos cães apresentaram remissão completa das lesões e, ao final do estudo, no dia 112, 67% dos animais do grupo ilunocitinibe apresentaram pontuações normais comparadas a 27% no grupo placebo.³⁰

Por minimizar as sinalizações relacionadas às JAK1, JAK2 e TYK2, o ilunocitinibe consegue minimizar as respostas inflamatórias do tipo 2, atuando nas fases agudas e espaçando as crises da dermatite atópica.

Em adição, o ilunocitinibe pode impedir a marcha inflamatória que acompanha a doença, já que pode minimizar os efeitos das citocinas IL-12 e IL-23 nos linfócitos Th0, impedindo a iniciação das respostas inflamatórias dos tipos 17 e 1 e a cronificação da DA.

Assim, o ilunocitinibe consegue ter maior eficácia anti-inflamatória e antipruriginosa que inibidores Janus Kinase mais seletivos, podendo ser utilizado em situações em que a pele se encontra com acantose, hiperqueratose, untuosa e disqueratótica (Quadro 2).

Quadro 2. Tipos de resposta inflamatória e citocinas inibidas pelo ilunocitinibe

TIPO DE RESPOSTA	CITOCINAS	JAKs
Th1	IFN-γ	JAK1, JAK2
	IL-12	TYK2, JAK2
Th2	IL-4 tipo I	JAK1, JAK3
	IL-4 tipo II, IL-13	JAK1, TYK2
	IL-5	JAK2
	IL-6, IL-31	JAK1 com assistência JAK2 e TYK2
Th17	IL-23	JAK2, TYK2

Os efeitos comparados sobre as citocinas envolvidas nas respostas inflamatórias da dermatite atópica pelo maleato de oclacitinibe e ilunocitinibe são apresentados no Quadro 3.

Quadro 3. Avaliação comparada da inibição de citocinas pelos inibidores Janus Kinase

Citocina	Função Principal	Atuação Ilunocitinib	Atuação Oclacitinib
IL-2	Ativação linfocitária	✓	✓
IL-4	Polariza a resposta para Th2 e estimula a produção de IgE	✓	✓
IL-5	Quimiotaxia de eosinófilos	✓	✗
IL-6	Formação de plasmócitos e amplificação da resposta alérgica	✓	✓
IL-13	Amplificação de resposta inflamatória e pruritogênica	✓	✓
IL-31	Prurido intenso e contínuo. Fortemente relacionada à gravidade da dermatite atópica	✓	✓
IL-17F	Quimiotaxia neutrofílica e amplificação da resposta inflamatória	✓	✗
IL-22	Resposta epitelial com hipergranulose, acantose e hiperqueratose. Associado à hiperplasia sebácea e das glândulas ceruminosas	✓	✗
TNF-α	Quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e eosinófilos	✗	✗
IFN-γ	Quimiotático para linfócitos T citotóxicos	✓	✗
IL-12	Estimula a resposta mediada por células	✓	✗
IL-23	Estimula a resposta inespecífica mediada pelos linfócitos Th17	✓	✗

O ilunocitinibe se mostrou bem tolerado pelos animais, sendo os efeitos adversos mais comuns vômito e diarreia, em percentual similar ao oclacitinibe. Animais sob a dose recomendada permaneceram com os parâmetros hematológicos dentro das faixas normais.²⁹ Foi observada a redução de leucócitos, principalmente neutrófilos e eosinófilos; entretanto, a maioria dos exames se manteve dentro dos valores de referência laboratoriais.^{28,30}

Além disso, há relato de leve aumento de triglicerídeos e eventual ganho de peso.³⁰ Entre as análises de segurança realizadas, foram relatadas intercorrências de distúrbios dermatológicos e otológicos, que podem estar relacionados à própria dermatite atópica.³⁰

Também foi avaliada a segurança de superdosagens, sendo testado até cinco vezes a dose recomendada em bula. Observou-se que apenas animais com alta sobredose apresentaram discreta redução de glóbulos vermelhos e eosinófilos, porém sem influenciar a população leucocitária total. Outro achado apresentado foi uma relação dose-dependente com o aparecimento de cistos interdigitais e papilomas nos animais tratados com ilunocitinibe; entretanto, esses achados não são comumente observados na dose preconizada.²⁹

Várias medicações concomitantes foram permitidas durante os estudos, entre elas parasiticidas, vacinas, antibióticos, antifúngicos, anti-inflamatórios não esteroidais, limpadores auriculares, sedativos/anestésicos, suplementos alimentares, prebióticos e probióticos, não havendo interações medicamentosas relevantes descritas.^{28,30}

Em conclusão, a dermatite atópica é uma doença inflamatória, pruriginosa e crônica, que envolve a ativação do eixo Janus Kinase e de subpopulações de linfócitos T frente aos inúmeros desafios antigênicos. Inibidores de JAK, como o **ilunocitinibe, com efeitos mais amplos e prolongados**, podem apresentar **inibição dos efeitos** de múltiplas interleucinas **relacionadas às respostas inflamatórias nas várias fases da doença**, corroborando para o controle das crises e **impedindo a evolução da marcha inflamatória** quando utilizados de forma proativa.

Referências

1. Tamamoto-Mochizuki C, Santoro D, Saridomikelakis MN, Eisenschenk MNC, Hensel P, Pucheu-Haston C. Update on the role of cytokines and chemokines in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2024;35:25-39.
2. Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2019;254(11):1291-1300.
3. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill PB, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res.* 2015;11:196.
4. Marsella R, De Benedetto A. Atopic dermatitis in animals and people: an update and comparative review. *Vet Sci.* 2017;4:37.
5. Noli C. Assessing quality of life for pets with dermatologic disease and their owners. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2019;49(1):83-93.
6. Borek F, Nagashima S, Villalobos WR, Gmyterco VC, Sell T, de Farias MR, Bechara GH. Immunoexpression of IL-33 in the different clinical aspects of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2024;273:110786.
7. Olivry T, Banovic F. Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy? *Vet Dermatol.* 2019;30(2):101.e1-2.
8. Asahina R, Ueda K, Oshima Y, Kanei T, Kato M, Furue M, et al. Serum canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) concentrations correlate with disease severity and therapeutic responses in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2020;31(6):446-455.
9. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J Immunol.* 2012;189(9):4213-4219.
10. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396:345-360.
11. Yamamura Y, Nakashima C, Otsuka A. Interplay of cytokines in the pathophysiology of atopic dermatitis: insights from murine models and humans. *Front Med.* 2024;11:1342176.
12. Jha MK, Ha Y, Liu Z, Hara Y, Langohr IM, Morel C, et al. Type 2 cytokines pleiotropically modulate sensory nerve architecture and neuroimmune interactions to mediate itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;156(4):1066-1081.e12.
13. Szczepanik MP, Popiel J, Cekiera A, Pomorska-Handwerker D, Karaś-Tęcza J, Ściskalska M, et al. Evaluation of the clinical efficiency of lokivetmab in client privately owned atopic dogs-multicenter study. *Pol J Vet Sci.* 2020;23(2):191-195.
14. Tamamoto-Mochizuki C, Olivry T. IL-31 and IL-31 receptor expression in acute experimental canine atopic dermatitis skin lesions. *Vet Dermatol.* 2021;32(6):631.e169.
15. Bastian D, Wu Y, Betts BC, Yu XZ. The IL-12 cytokine and receptor family in graft-vs.-host disease. *Front Immunol.* 2019;10:988.
16. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell.* 2017;171(1):217-228.
17. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.* 2020;80:106210.
18. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311-328.
19. Shih PY, Li CJ, Yong SB. Emerging trends in clinical research on Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis treatment. *Int Immunopharmacol.* 2023;124:111029.
20. Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. JAK inhibitors in dermatology: a comprehensive review, Part 1. *J Am Acad Dermatol.* 2021.
21. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int.* 2022;71:40-46.
22. Szilveszter KP, Németh T, Mócsai A. Tyrosine kinases in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Front Immunol.* 2019;10:1862.

23. Marsella R, Doerr K, Gonzales A, Rosenkrantz W, Schissler J, White A. Oclacitinib 10 years later: lessons learned and directions for the future. *J Am Vet Med Assoc.* 2023;261(S1):S36-S47.
24. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24(5):479-e114.
25. Jasiecka-Mikołajczyk A, Jaroszewski JJ, Maślanka T. Oclacitinib in canine atopic dermatitis: current understanding of the mechanism of action and therapeutic indications. *Vet Med Sci.* 2021;7(6):2183-2190.
26. Nuttall T. Successful management of canine atopic dermatitis with oclacitinib. *Vet Rec.* 2013;173(16):391-392.
27. Tsoi LC, Rodriguez E, Stölzl D, Wehkamp U, Sun J, Gerdes S, et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(5):1406-1415.
28. Forster S, Boegel A, Despa S, Trout C, King S. Comparative efficacy and safety of ilunocitinib and oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2025;36:165-176.
29. Kuntz EA, Gabor L, Toutain CE. Safety of ilunocitinib tablets (Zenrelia™) after once daily oral administration in dogs. *BMC Vet Res.* 2025;21(1):144.
30. Forster S, Trout CM, Despa S, Boegel A, Berger D, King S. Efficacy and field safety of ilunocitinib for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs: a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Vet Dermatol.* 2025;00:1-11.

Signature Page for TM-BR-26-0034 v1.0

Additional Approval	Tatiana Liliane Rossi Pavan Technical 30-Jul-2026 18:02:53 GMT+0000
Aprovação regulamentar	LETICIA BERTON Regulatory 07-Aug-2026 12:23:59 GMT+0000
Aprovação jurídica	Roberta Paiva de Melo Mendes Material Owner 07-Aug-2026 15:02:50 GMT+0000

Signature Page for TM-BR-26-0034 v1.0