



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

FERNANDA GABRIELA MENEGON

**Avaliação comparada do ilunocitinib e da prednisolona no controle
da dermatite atópica em cães**

**Comparative evaluation of ilunocitinib and prednisolone in the
control of atopic dermatitis in dogs**

CURITIBA

2026

FERNANDA GABRIELA MENEGON

Avaliação comparada do ilunocitinib e da prednisolona no controle da dermatite atópica em cães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração Saúde, Tecnologia e Produção Animal, da Escola de 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

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

M542a
2026 Menegon, Fernanda Gabriela
Avaliação comparada do ilunocitinib e da prednisolona no controle da dermatite atópica em cães = *Comparative evaluation of ilunocitinib and prednisolone in the control of atopic dermatitis in dogs* / Fernanda Gabriela Menegon ; orientador: Marconi Rodrigues de Farias. – 2026.
75 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2026
Bibliografia: f. 67-70

1. Veterinária. 2. Dermatologia veterinária. 3. Dermatite atópica. 4. Prurido. 5. Ilunocitinib. 6. Prednisolona. 7. Janus Quinases. I. Farias, Marconi Rodrigues de. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDD. 20. ed. – 636.089

Bibliotecária: Luci Eduarda Wielganczuk – CRB 9/1118



Programa de
**PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIA ANIMAL
PUCPR**

**ATA Nº 02/2026 E PARECER FINAL DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
CIÊNCIA ANIMAL DE FERNANDA GABRIELA MENEGON**

Ao dia onze do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e seis, às 09h, presencial na sala A17 – Bloco 01 e via zoom, realizou-se a sessão de defesa de dissertação da mestrand **FERNANDA GABRIELA MENEGON**, intitulada: **“AVALIAÇÃO COMPARADA DO ILUNOCITINIB E DA PREDNISOLONA NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES.”** A mestrand concluiu os créditos exigidos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal, Área de Concentração em Saúde, Tecnologia e Produção Animal, segundo os registros constantes na secretaria do Programa. Os trabalhos foram conduzidos pelo Professor Orientador e Presidente da banca, Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias (PUCPR) auxiliado pelos professores doutores a Dr^a. Vânia Oliveira de Carvalho (UFPR), Dr. Daniel Guimarães Gerardi (UFRGS). Procedeu-se a exposição da dissertação, seguida de sua arguição pública e defesa. Encerrada a fase, os examinadores expediram o parecer final sobre a tese, que foi considerado: APROVADA.

MEMBROS

Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias (PUCPR) (Presidente)

Prof^a. Dr^a. Vânia Oliveira de Carvalho (UFPR)

Prof Dr. Daniel Guimarães Gerardi (UFRGS)

ASSINATURA

Documento assinado digitalmente



MARCONI RODRIGUES DE FARIAS
Data: 12/03/2026 07:56:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente



VANIA OLIVEIRA DE CARVALHO
Data: 12/03/2026 15:15:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Daniel G Gerardi

Proclamado o resultado, o Presidente da Banca Examinadora encerrou os trabalhos, e para que tudo conste, eu Thais Laoana Segal Erdmann, confiro e assino a presente ata juntamente com os membros da Banca Examinadora.

Curitiba, 11 de março de 2026.

Thais Laoana S. Erdmann

Thais Laoana Segal Erdmann, confiro
Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

Documento assinado digitalmente



ROLNEI RUA DAROS
Data: 26/03/2026 15:34:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rolnei Ruã Darós
Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal

Escola de Medicina e Ciências da Vida – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal
Rua Imaculada Conceição, 1155 – Bairro Prado Velho – CEP: 80215-901 - Curitiba, PR - Brasil
Tel (41) 3271-2615

Email: ppgca@pucpr.br www.pucpr.br/ppgca

SUMÁRIO

Lista de tabelas.....	vi
Lista de figuras.....	vii
Lista de gráficos.....	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
Formatação da dissertação.....	x
Resumo geral.....	xi
Abstract.....	xii
Capítulo 1.....	13
1. Revisão de Literatura.....	13
1.1. Dermatite atópica em cães (DAC) – definição e aspectos clínicos e imunopatológicos.....	13
1.2. Dermatite atópica em cães (DAC) – imunopatogênese e marcha inflamatória.....	14
1.3. Tratamento da Dermatite Atópica Canina.....	18
1.3.1. A Via de Sinalização <i>Janus Kinase</i> (JAK/STAT).....	18
1.3.2. Inibidores de <i>Janus Kinase</i> no tratamento da dermatite atópica humana	20
1.3.2.1. Abrocitinibe.....	20
1.3.2.2. Upadacitinibe.....	21
1.3.2.3. Baricitinibe.....	22
1.3.2.4. Tofacitinibe.....	23
1.3.2.5. Ruxolitinibe.....	23
1.3.2.6. Delgocitinibe.....	24
1.3.3. Segurança dos inibidores de <i>Janus Kinase</i>	25
1.3.4. Inibidores de <i>Janus Kinase</i> na Medicina Veterinária.....	25
1.3.4.1. Maleato de oclacitinib.....	25
1.3.4.2. Atinvcitinib.....	27
1.3.4.3. Ilunocitinib.....	28
2. Objetivos.....	30
2.1. Objetivo geral.....	30
2.2. Objetivos específicos.....	30
3. Hipóteses de pesquisa.....	31
Referências.....	32

Capítulo 2.....	42
Artigo: Avaliação comparada do ilunocitinib e da prednisolona no controle da dermatite atópica em cães.....	42
1. Introdução.....	43
2. Metodologia.....	45
2.1. Comitê de ética.....	45
2.2. Tipo de estudo.....	45
2.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	45
2.4. Grupos de estudo.....	46
2.5. Randomização e mascaramento.....	47
2.6. Avaliação da eficácia.....	53
2.7. Avaliação de segurança.....	49
2.8. Análise estatística.....	50
3. Resultados.....	51
3.1. Dados demográficos.....	51
3.2. Avaliação da eficácia.....	51
3.3. Avaliação da segurança.....	57
4. Discussão.....	61
Referências.....	67
Capítulo 3.....	71
1. Impacto e relevância do projeto.....	71
Anexos.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Principais citocinas das respostas Th1, Th2, Th17 e Th22 e respectivos pares JAK–STAT envolvidos na sinalização	19
Tabela 1.2	Principais citocinas associadas às respostas Th1, Th2 e Th17, inibidas pelo ilunocitinib, e seus respectivos pares de JAKs na sinalização	28
Tabela 2.1	Dados demográficos dos animais incluídos no estudo.	52
Tabela 2.2	Os efeitos adversos, intercorrências e alterações laboratoriais observados nos animais no grupo 1 e grupo 2	59
Tabela 2.3	Escores da escala fecal canina expressos em mediana (mínimo–máximo) nos dias 0, 7, 15, 30 e 60 dos grupos 1 e 2	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Atuação das enzimas Janus kinase e Tirosino kinase na dermatite atópica canina.	20
Figura 2.1	Esquema de administração da prednisolona nos animais do grupo 1 durante o estudo.	47
Figura 2.2	Dermograma com porcentagens de acometimento de prurido por região corporal no grupo 1 e grupo 2.	53
Figura 2.3	Comparação das fotografias clínicas nos dias 0 e 60 de tratamento nos grupos 1 e 2, evidenciando resposta de redução da inflamação cutânea	56

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 2.1	Distribuição temporal dos escores de pVAS em cães com dermatite atópica tratados com prednisolona (grupo 1) e ilunocitinib (grupo 2)	55
Gráfico 2.2	Distribuição temporal dos escores de CADESI-4 em cães com dermatite atópica tratados com prednisolona (grupo 1) e ilunocitinib (grupo 2)	56
Gráfico 2.3	Distribuição temporal dos escores de OTIS-3 em cães com dermatite atópica tratados com prednisolona (grupo 1) e ilunocitinib (grupo 2)	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanino aminotransferase
CPK	Creatinofosfoquinase
DA	Dermatite atópica
DAC	Dermatite atópica em cães
EMA	European Medicines Agency
EPO	Eritropoietina
FA	Fosfatase alcalina
FDA	Food and Drug Administration
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
INF-γ	Interferon gama
JAK	Janus Kinase
MDC	Quimiocina derivada do macrófago
NGF	Fator de crescimento neural
TARC	Quimiocina do timo regulada por ativação
Th	Linfócitos T helper
Th0	Linfócitos T naive
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TSLP	Linfopoietina estromal tímica
SP	Substância P

FORMATAÇÃO 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 de cada capítulo.

RESUMO GERAL

A dermatite atópica canina (DAC) é uma síndrome clínica multifatorial de caráter crônico, pruriginoso e marcada por inflamação mediada por células T. Ela apresenta como principal sinal clínico o prurido, acarretando em importante perda de qualidade de vida. O tratamento é fundamentado em terapia reativa, que necessita medicações de rápida ação, e proativa, visando a prevenção de recidivas. Os inibidores de Janus Kinase são indicados em ambas as fases do tratamento atuando por meio do bloqueio da sinalização de citocinas inflamatórias e pruridogênicas. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança do ilunocitinib e da prednisolona, administrados isoladamente, no controle da DAC. Foram incluídos 20 cães diagnosticados com DAC, distribuídos em dois grupos experimentais. O grupo 1, recebeu prednisolona oral na dose de 0,5 mg/kg, a cada 24 horas por sete dias, seguida de administração a cada 48 horas por mais sete dias e, a partir do 15º dia, a cada 72 horas por 45 dias, totalizando 60 dias de tratamento. O grupo 2, recebeu ilunocitinib, na dose de 0,6 a 0,8mg/kg, por via oral, a cada 24 horas por 60 dias. Os animais foram avaliados nos dias 0, 7, 15, 30 e 60 por meio de anamnese, exame físico, escala visual analógica de prurido (pVAS), escore de severidade (CADESI-4), índice de escore de otite (OTIS3) e escala fecal canina. Foram realizados exames hematológicos e urinálise nos dias 0 e 60. O grupo 1 apresentou redução de mediana do pVAS de 9 para 4,5 e o grupo 2 com redução mais expressiva de 9,5 para 2,5 ao final do estudo. Quanto ao CADESI-4, o grupo 1 apresentou mediana inicial de 40 que foi reduzida para 17 ao fim do estudo, enquanto o grupo 2 apresentou escore inicial de 35,5 e de 5,5 ao final do estudo. Com relação ao OTIS3 no grupo 1, inicialmente com mediana de 2 reduzindo para 1 e grupo 2 inicialmente com 2 reduzindo para 0,5. Em ambos os grupos, houve redução significativa ($p < 0,05$) nos escores de pVAS, CADESI-4 e OTIS3. Observou-se melhor controle do prurido no grupo 1 nos primeiros 7 dias; entretanto, o grupo 2 apresentou melhor resposta clínica em longo prazo. Na análise de segurança o grupo 1 apresentou aumento nos parâmetros de fibrinogênio, albumina, triglicerídeos e proteína total enquanto no grupo 2 houve redução de eosinófilos. O ilunocitinib demonstrou ser eficaz e seguro tanto na fase reativa quanto proativa no tratamento da DAC durante os 60 dias de acompanhamento.

Palavras-chave: Dermatite atópica canina, Ilunocitinib, Prednisolona, prurido, *Janus kinase*.

ABSTRACT

Canine atopic dermatitis (CAD) is a multifactorial, chronic, pruritic clinical syndrome characterized by T-cell-mediated inflammation. Pruritus is its main clinical sign and results in a significant reduction in the affected animals' quality of life. Treatment is based on reactive therapy, which requires fast-acting medications, and proactive therapy, aimed at preventing recurrences. Janus kinase inhibitors are indicated in both treatment phases and act by blocking the signaling pathways of inflammatory and pruritogenic cytokines. This study aimed to compare the efficacy and safety of ilunocitinib and prednisolone, administered as monotherapies, in the control of CAD. Twenty dogs diagnosed with CAD were enrolled and allocated into two experimental groups. Group 1 received oral prednisolone at a dose of 0.5 mg/kg every 24 hours for seven days, followed by administration every 48 hours for an additional seven days and, from day 15 onward, every 72 hours for 45 days, totaling 60 days of treatment. Group 2 received oral ilunocitinib at a dose of 0.6 to 0.8 mg/kg every 24 hours for 60 days. The animals were evaluated on days 0, 7, 15, 30, and 60 by anamnesis, physical examination, the pruritus Visual Analog Scale (pVAS), the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 4th iteration (CADESI-4), the Otitis Index Score (OTIS3), and the canine fecal score. In addition, hematological tests and urinalysis were performed on days 0 and 60. Group 1 showed a reduction in median pVAS score from 9 to 4.5, whereas Group 2 showed a more marked reduction from 9.5 to 2.5 at the end of the study. Regarding CADESI-4, Group 1 showed a reduction in the median score from 40 to 17 by the end of the study, whereas Group 2 showed a reduction from 35.5 to 5.5. For OTIS3, Group 1 showed a reduction in the median score from 2 to 1, while Group 2 showed a reduction from 2 to 0.5. Both groups showed significant reductions ($p < 0.05$) in pVAS, CADESI-4, and OTIS3 scores. Better pruritus control was observed in Group 1 during the first 7 days; however, Group 2 showed a better long-term clinical response. In the safety analysis, Group 1 showed increases in fibrinogen, albumin, triglycerides, and total protein levels, whereas Group 2 showed a reduction in eosinophil counts. Ilunocitinib proved to be effective and safe in both the reactive and proactive phases of CAD treatment during the 60-day follow-up period.

Keywords: canine atopic dermatitis; ilunocitinib; prednisolone; pruritus, *Janus kinase*.

CAPÍTULO 1

1. Revisão de Literatura

1.1. Dermatite atópica em cães (DAC) – definição e aspectos clínicos e Imunopatológicos

A dermatite atópica (DA) é caracterizada como dermatopatia crônica, hereditária, pruriginosa e marcada por inflamação mediada por ativação das vias *janus kinase* e sub- famílias de linfócito T (Tamamoto-Mochizuki et al., 2024). Avanços no entendimento da patogenia da doença sugerem que a DA em cães é uma síndrome clínica multifatorial, semelhante ao observado em humanos (Marsella e De Benedetto, 2017), e envolve uma complexa interação entre fatores como anormalidades da barreira cutânea, hiper-reatividade da resposta linfocítica, disbiose e infecções secundárias da pele provocadas por bactérias e leveduras, hipersensibilidade à proteínas provenientes de alérgenos ambientais, alimentares e antígenos de origem microbiana (Nuttal et al., 2019; Tamamoto-Mochizuki et al., 2024).

Esta morbidade afeta aproximadamente 20 a 30% da população de cães e apresenta como principal sinal clínico o prurido, acompanhado ou não, de lesões dermatológicas como eritema, escoriações, alopecia autoinduzida e, com a cronificação, hiperpigmentação, liquenificação e infecções secundárias (Favrot et al., 2010; Hensel et al., 2015; Marsella e De Benedetto, 2017).

A disfunção da barreira cutânea desencadeada pela redução da produção de ceramidas, alteração da expressão de filagrina, tight-junctions, e corneodesmosina predis põem a perda de água transepidermica e proliferação de microorganismos. Cães com DA apresentam uma diversidade microbiana reduzida, tanto bacteriana quanto fúngica, se estendendo também aos canais auditivos, acarretando em otites recorrentes. Essa redução de diversidade favorece o surgimento de uma predominância relativa de certos microorganismos, como o *Staphylococcus pseudointermedius* e *Malassezia pachydermatus*, com predisposição a desenvolvimento de infecções (Santoro et al., 2023).

Devido ao seu caráter incurável e recrudescente, a DAC representa uma importante perda na qualidade de vida, tanto do animal quanto do responsável,

correlacionados diretamente com o escore de prurido do cão acometido (Noli et al., 2019; Nuttal et al., 2019).

1.2. Dermatite atópica canina (DAC) – imunopatogênese e marcha inflamatória

A compreensão da patogênese da DAC está em constante evolução, inicialmente, descrita como um desequilíbrio entre respostas Th1 e Th2 com predominância de citocinas Th2. Contudo, com avanço do conhecimento molecular sobre transcriptoma foi possível identificar uma regulação positiva do eixo imunológico multipolar (Th1, Th2, Th17 e Th22), demonstrando uma interação entre uma variedade de citocinas (Tamamoto-Mochizuki et al., 2024).

Dentre as alarminas liberadas por queratinócitos na DAC temos como destaque A IL-33, a linfopoietina estromal tímica (TSLP) e a quimiocina timo-regulada por ativação (TARC). A IL-33 é liberada extracelularmente após dano tecidual (Cayrol e Girard, 2014). Em cães com DAC é possível observar o aumento desta interleucina principalmente em peles com lesão crônica, com níveis mais importantes em lesões com presença de escoriações (Asahina et al., 2018; Borek et al., 2024).

A TSLP, também liberada por células epiteliais, tem grande importância no desencadeamento da crise da DAC e para a polarização de uma resposta inicial Th2 (Nuttal et al, 2019). Em humanos e camundongos é relatada como aumentada na pele lesionada do paciente com DA. Em cães, a expressão de TSLP ocorre de forma precoce, minutos após a exposição antigênica (Kim et al., 2015; Olivry et al., 2016).

A TARC é um potente quimioatraente da via Th2 e favorece o recrutamento dessas células para a pele. Uma correlação positiva da TARC tem se relacionado com a gravidade da doença e seus níveis séricos diminuem significativamente após terapias anti-inflamatórias, como prednisolona ou o maleato de oclacitinibe, sugerindo a utilização do TARC como um biomarcador promissor para avaliação objetiva da gravidade da DAC e da sua resposta ao tratamento (Asahina et al., 2020; Tamamoto-Mochizuki et al., 2024).

Outra quimiocina ainda pouco estudada, entretanto com respostas promissoras para o entendimento da imunopatogenia da doença é a quimiocina derivada do macrófago (MDC), a qual atua recrutando linfócitos Th2 para locais inflamados (Tamamoto-Mochizuki et al., 2024). Em estudo realizado por Santoro et al. (2022) foi

observado correlação positiva da sua expressão em cães com DAC, independente da presença de lesões, e sua correlação positiva com escalas (CADESI-4) e de prurido (pVAS).

Dentre as citocinas produzidas pelos linfócitos Th2, a IL-4 figura entre as principais citocinas secretadas, exercendo papel fundamental na resposta Th2 e na sobrevivência de leucócitos (Gadani et al., 2012), sendo observado em fases iniciais e crônicas da doença. A IL-5 atua na indução da sobrevivência, ativação e migração de eosinófilos (Tamamoto-Mochizuki et al., 2024). A IL-13 auxilia na produção de IgE e na orientação da diferenciação das células T para o subtipo Th2 (Langan et al., 2020).

As citocinas IL4 e IL13 e ou seus receptores têm sido alvo terapêutico de anticorpos monoclonais em pacientes humanos com DA, como o dupilumabe, lebriquizumabe e traloquilumabe (Tubau et al., 2021). Em estudos realizados com cães, apresentaram consonância nos resultados demonstrando a importância desta citocina também na DAC (Tamamoto-Mochizuki et al., 2024).

A IL4 e IL13 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 (Fuji, 2020; Yamamura et al., 2024; Jha et al., 2025).

A IL-31 é uma citocina produzida predominantemente por linfócitos Th2 e tem destacada relevância na fisiopatologia da DAC, caracterizando-se como um mediador chave do prurido intenso observado na doença, se relacionando com sua gravidade. Há estudos que demonstram a presença de receptores de IL-31 em neurônios nociceptivos e gânglios das raízes dorsais sugerindo que esta citocina desencadeia prurido agudo em nervos periféricos além de induzir liberação de outras citocinas pró-inflamatórias dos queratinócitos e células dendríticas como visto em humanos (Tamamoto-Mochizuki e Olivry, 2021). Também foi observado que esta citocina apresenta relação com a disfunção da barreira cutânea através da avaliação da perda de água transepidermica (Szczepanik et al., 2020)

O reconhecimento do papel central da IL-31 resultou no desenvolvimento de terapias biológicas específicas, como o anticorpo monoclonal anti- IL31 (lokivetmab). Portanto, a IL-31 se consolida não apenas como biomarcador de atividade inflamatória

e pruriginosa, mas como alvo terapêutico de fundamental importância na abordagem moderna da DAC (Tamamoto-Mochizuki et al., 2024).

Um estudo realizado por Martins et al. (2018) com cães com DA avaliou o perfil de citocinas *in vitro* em subpopulações de linfócitos após estímulo antigênico com *Dermatophagoides farinae*, sendo observado a presença de resposta imunológica mista (Th1/Th2), com aumento de células CD4+ e CD8+ produtoras de IL-4 e INF- γ (Martins et al., 2018).

A resposta Th1, tem o interferon γ como principal citocina e IL-12, IL-15 e IL-18 conhecidas como fatores indutores de INF- γ (Lee et al., 2018). Essa resposta está frequentemente associada a processos inflamatórios crônicos e presença marcante em lesões cutâneas de longa duração, contribuindo para a perpetuação da resposta inflamatória celular (Olivry et al., 1999). A IL-12 é secretada pelas células dendríticas e tem função de polarizar a resposta Th1 a partir de células T auxiliares virgens, enquanto o INF- γ acarreta na disfunção de barreira reduzindo os níveis de ceramidas e ácidos graxos de cadeia longa (Tawada et al., 2014; Bastian et al., 2019).

A resposta Th-17 produz IL-17 que estimula a migração de neutrófilos e macrófagos, e IL-22, associado com a proliferação epitelial e diminuição de sua diferenciação, causando acantose, hiperqueratose e hiperplasias glandulares. Estas também atuam como potentes indutoras de inflamação tecidual local (Korn et al., 2009), estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas a partir de queratinócitos como GM-CSF, S100A8, IL-8 e IL-19 contribuindo para o desenvolvimento da inflamação associada a Th2 (Asahina et al., 2015).

Associado a resposta Th2, ocorre o desenvolvimento da resposta Th-22, a qual atua principalmente na ativação da proliferação de queratinócitos com a IL-22 como principal produto dessas células. Esta resposta muito relatada na medicina ainda apresenta poucos dados na veterinária (Tamamoto-Mochizuki et al., 2024).

Sugere-se também que neurônios sensoriais liberam fator de crescimento neural (NGF), a substância P (SP) e a periostina na pele, aumentando a vasodilatação e intensificando a inflamação local desencadeando assim o prurido e inflamação persistentes (Oetjen et al., 2017).

O início da resposta imunológica que ocorre na DAC é acarretada pela entrada de antígenos na epiderme, estimulando o queratinócito a liberar alarminas pró-inflamatórias como a linfopoietina estromal tímica (TSLP) e interleucinas IL-25 e IL-33

(Asahina et al., 2018, Nuttal et al., 2019). Na fase inicial da doença há o predomínio da resposta Th2 com produção das citocinas pró-inflamatórias IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-31 (Nuttal et al., 2019).

Conforme há a evolução da doença, a resposta imunológica adquire um perfil de citocinas misto, envolvendo respostas Th1, Th17 e Th22 (Olivry et al., 2016). A resposta Th17 libera IL-17, IL-22 e IL-25 que atuam potencializando a inflamação da pele (Marsella et al., 2012). A cronicidade da DA predispõe a resposta Th1, tendo como citocinas importantes, o interferon gama (INF- γ), IL-2, IL-12 e fator de necrose tumoral alfa 13 (TNF- α) (Pucheu-Haston et al., 2015).

Em humanos a DA apresenta particularidades genéticas e imunológicas entre grupos étnicos, entretanto em todas as etnias é possível notar a hiperativação Th2/Th22 como característica comum (Yong e Tay, 2017). Dentre as particularidades genéticas pode-se observar presença de mutação de perda de função da filagrina em 50% dos pacientes europeus e 27% dos asiáticos em que determina fenótipos mais graves, em contrapartida não foi observada associação desta variação em africanos (Rodriguez et al., 2009; Park et al., 2015; Fernandez et al., 2017). O endótipo imunológico de europeus é predominantemente Th2/Th22 com vias adicionais de polarização Th17 e Th1. Em asiáticos é possível perceber uma polarização Th17 enquanto africanos apresentam atenuação ou ausência de Th1 e Th17 (Noda et al., 2015; Sanyal et al., 2019; Chiricozzi et al., 2023). Também há diferenças de endótipo relacionados a idade, em lactentes é possível observar maior presença de Th17, enquanto em crianças há expressão Th2/Th22 com redução de Th17 e via Th1 começa a se intensificar gradualmente com a idade já em adultos, com a cronicidade, apresenta uma polarização Th1 (Renert-Yuval et al., 2021).

Em cães a diferença de prevalência e locais de lesões entre raças resulta em apresentações clínicas diversas. Em um estudo realizado na Coreia observou aumento de prevalência da DAC em raças como Shih tzu, Cocker Spaniel e Buldogue francês além de aspectos clínicos distintos. Shih tzus apresentaram lesões principalmente em partes ventrais do corpo, enquanto buldogues apresentaram lesões predominantemente em regiões de dobras e patas (Ryu et al., 2025)

1.3. Tratamento da Dermatite Atópica Canina

O tratamento da DAC consiste na terapia reativa, responsável por reduzir o prurido e tratar as lesões dermatológicas, com glicocorticoides ou maleato de oclacitinib orais, os quais possuem uma ação rápida e abrangente. Entretanto, os glicocorticoides, como a prednisolona, são a principal medicação utilizada para o controle dos aspectos clínicos inflamatórios agudos (Olivry e Banivic, 2019).

Em seguida, institui-se terapia proativa que busca o controle e a prevenção de novas crises, tornando-as mais brandas e menos frequentes. Devido ao grande potencial de efeitos adversos que os corticoides apresentam quando utilizados de maneira regular, preconiza-se a utilização de outras medicações. Para esta segunda fase da terapia podem ser utilizados os anticorpos monoclonais anti IL31, como o Lokivetmab; os inibidores *Janus kinase* seletivos, como o atinivicitinib; os parcialmente seletivos como o maleato de oclacitinib e não seletivos, como o ilunocitib e os inibidores de calcineurina, como o ciclosporina, associados ou não a terapia tópica (Olivry e Banivic, 2019).

1.3.1. A Via de Sinalização *Janus Kinase* (JAK/STAT)

A Sinalização *Janus kinases*/transdutor é uma das vias de comunicação central na função celular (JAK/STAT). Esta sinalização apresenta função importante na regulação da hematopoiese, respostas imunológicas, reparo tecidual, inflamação, apoptose e adipogênese (Xin et al., 2020).

As enzimas *Janus kinases* (JAK) são associadas a receptores de citocinas na membrana celular por ligações não covalentes. Quando citocinas se acoplam no receptor, as JAKs mediam a fosforilação da tirosina dos receptores e recrutam uma ou mais proteínas STAT. Desta forma, as STATs fosforiladas em tirosina dimerizam e são então transportados para o núcleo para regular genes específicos (O'shea et al., 2015).

As JAKs têm função importante na sinalização de muitas citocinas, dentre elas as pró-inflamatórias, pró-alérgicas e pruridogênicas, as quais têm papel crucial nas dermatites alérgicas (Ong e Leung., 2006; Carmi-Levy et al., 2011). Desta forma a inibição desta via é uma estratégia promissora no controle da DA (Shih et al 2023).

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) (Chapman et al., 2021). Esta via está ligada há mais de 50 tipos de sinalização por citocinas, dentre elas, citocinas ligadas a resposta Th2, Th1, Th17 e Th22 (tabela 1) (Nakashima et al., 2022).

Tabela 1.1 Principais citocinas das respostas Th1, Th2, Th17 e Th22 e respectivos pares JAK–STAT envolvidos na sinalização

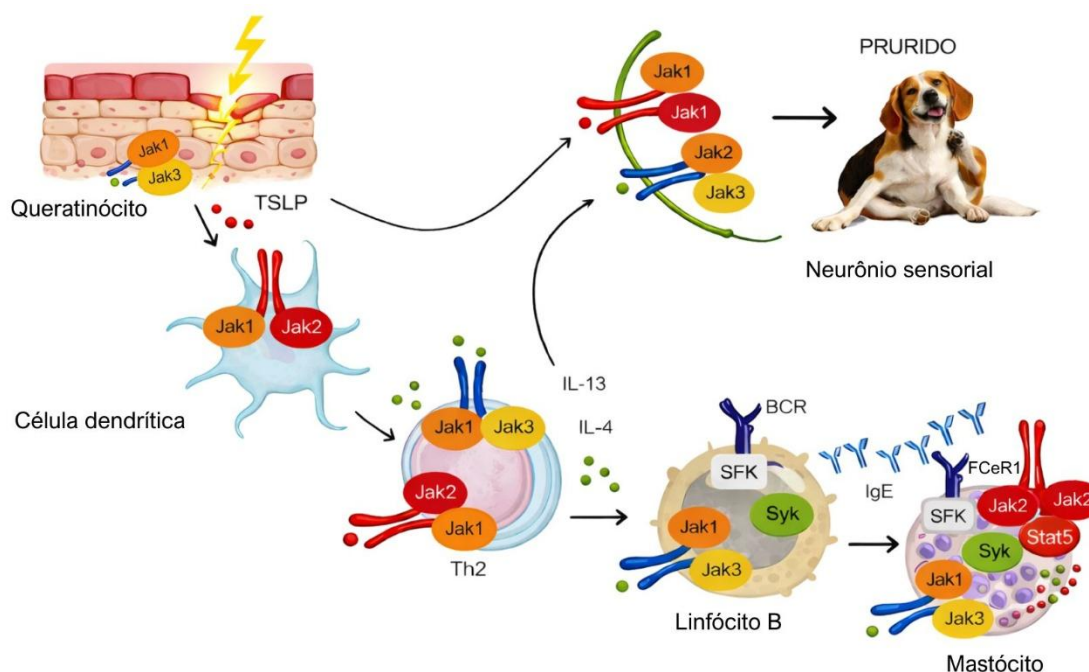
Tipo de resposta	Citocinas	JAKs	STATs
Th1	INF- γ	JAK1, JAK2	STAT1
	IL-12	TYK2/JAK2	STAT5
	IL-15	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5a e STAT5b
Th2	IL-4 tipo I	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5, STAT6
	IL-4 tipo II, IL-13	JAK1, TYK2	STAT6
	IL-5	JAK2	STAT5
	IL-31	JAK1 com assistência JAK2 e TYK2	STAT1, STAT3, STAT6
Th17 (dependente de STAT3, estimula a produção de IL-17)	IL-6	JAK1 com assistência JAK2 e TYK2	STAT1, STAT3, STAT6
	IL-21	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5a e STAT5b
	IL-23	JAK2, TYK2	STAT3, STAT4
Th22	IL-22	TYK2, JAK1	STAT3

Fonte: Seif et al, 2017; Huang et al, 2022.

Há também a via de sinalização tirosinoquinase do baço (SYK) é expressa na maioria das células hematopoiéticas. Esta via atua no receptor de IgE de alta afinidade (Fc ϵ RI), o qual também é encontrado em lesões cutâneas atópicas, mastócitos, basófilos e células apresentadoras de antígenos. Desta forma, a SYK tem atuação na degranulação de mastócitos e produção de mediadores pró-inflamatórios, além de

facilitar a internalização de alérgenos e a apresentação de antígenos contribuindo de resposta inflamatória mediada por Th2 (Szilveszter et al., 2019).

Figura 1.1 Atuação das enzimas Janus kinase e Tirosino kinase na dermatite atópica canina.



Fonte: Adaptado de Szilveszter et al., (2019).

Os inibidores de JAK são divididos em primeira geração, em que não inibem mais de uma JAK, e os de segunda geração, que inibem seletivamente algum tipo de JAK (Shawky et al., 2022).

1.3.2. Inibidores de *Janus Kinase* no tratamento da dermatite atópica humana

1.3.2.1. Abrocitinibe

O abrocitinibe, um inibidor seletivo de JAK1 utilizado por via oral uma vez ao dia é aprovado para o tratamento de DA moderada a grave em adultos (Thyssen et al., 2020). Apresenta grande absorção por via oral com concentração plasmática máxima atingida após uma hora de administração, meia vida de cinco horas e concentração plasmática atingida após 48 horas do início do protocolo diário de administração (Deeks e Duggan, 2021).

Em relação a colateralidades foi observado redução do número de plaquetas com quatro semanas do início do tratamento, os quais normalizam seus valores mesmo com a manutenção do tratamento (Wojciechowski et al., 2022). Em adição, foi observado aumento dose-dependente de 10 a 15% nos valores de colesterol, HDL e LDL (Simpson et al., 2021).

Apresenta-se com duas posologias de 100mg e 200mg. A posologia maior obteve melhor resposta, entretanto, muitas pessoas se beneficiam com a redução da dose após início do tratamento, mantendo-se sem crises durante as 40 semanas do estudo realizado por Blauvelt et al. (2022).

Há contraindicação para pacientes com infecções sistêmicas ativas graves como tuberculose, insuficiência hepática grave, mulheres grávidas e lactentes. A investigação prévia de tuberculose e hepatite viral devem ser realizadas antes do início do tratamento, bem como atualização vacinal. Durante o tratamento com abrocitinib ou imediatamente antes não é recomendado o uso de vacinas vivas atenuadas (Iznardo et al., 2023).

Os efeitos adversos mais relatados foram náusea auto-limitante, acne, nasofaringite, cefaleia, infecções do trato respiratório superior e infecções por herpesvírus, entretanto, podem ser prevenidos com redução das doses da medicação (Iznardo et al., 2023).

1.3.2.2. Upadacitinibe

O upadacitinibe é um inibidor de JAK seletivo para JAK1, o qual é indicado para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em pacientes com mais de 12 anos de idade, sendo indicado uma vez ao dia nas doses de 15mg ou 30mg, de acordo com a resposta do paciente (Armario-Hita et al., 2023).

Este atua inibindo citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-15, IFN- α , e IFN- γ (Parmentier et al, 2018), além de promover a expressão de filagrina, loricrina e outros fatores de hidratação da pele (Amano et al., 2015). Também reduz a proliferação de astrócitos, auxiliando no controle do prurido crônico (Shiratori-Hayashi et al., 2015). Sua eficácia é dose-dependente e pessoas tratadas com 30mg tem melhor resposta no controle dos sinais clínicos da DA. Em adição, foi observado efeitos adversos em doses maiores, como a dose de 30 mg (Zhao et al., 2024).

As reações adversas mais comuns são acne, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e cefaleia, com incidência de 5 a 10% nos pacientes, com exceção da acne que ultrapassou 10% (Zhao et al., 2024).

Em estudo avaliando a eficácia e segurança do upadacitinibe em 272 pacientes por dois anos foi observado o mesmo padrão de reações adversas de estudo avaliando pacientes por 16 semanas, o que demonstrou seu perfil de segurança consistente. Eventos graves que levaram a descontinuação da medicação são infrequentes, sendo estes infecções graves como pneumonia e um caso de hemorragia cerebelar. Houve um único caso de câncer não correlacionado com a medicação e nenhuma morte durante o estudo (Kato et al., 2023).

1.3.2.3. Baricitinibe

O baricitinibe é um inibidor de JAK seletivo atuando nas JAK1 e JAK2 indicado para tratamento de dermatite atópica moderada a grave, não responsivas a terapia tópica com corticoides (Simpson et al., 2020).

Em estudo avaliando o efeito da medicação a longo prazo, com 1081 pessoas, foi observada eficácia sustentada por 68 semanas de tratamento, podendo ser indicado para o tratamento prolongado em adultos (Silverberg et al., 2021).

Os efeitos adversos mais comuns apresentaram característica de leve a moderada, sendo nasofaringite, infecção herpética, cefaleia de curta duração, elevação de CPK assintomática e diarreia os mais comuns. Também foram observados elevação de LDL e HDL em comparação com grupo placebo. Os efeitos adversos graves apresentaram a mesma incidência no grupo tratado e placebo, sendo os mais comuns o eczema herpético, celulite e pneumonia (Bieber et al., 2020).

Este inibidor de JAK recebeu autorização regulatória pela União Europeia em 2023, sendo indicado como tratamento de dermatite atópica moderada a grave em crianças a partir de 2 anos de idade. Em estudo realizado com crianças avaliando eficácia e segurança por 3,6 anos, a medicação apresentou características semelhantes às observadas em adultos. Dentre os efeitos adversos mais frequentes ocorreu casos de acne entre os adolescentes, COVID-19, cefaleia e nasofaringite. Aumento de lipídios, correlacionado a dose da medicação foi observado. O

crescimento dos pacientes foi monitorado por todo o tempo e não foi evidenciado nenhuma correlação com alterações no desenvolvimento ósseo e condro-estatural (Wollenberg et al., 2024).

1.3.2.4. Tofacitinibe

O tofacitinibe apresenta ação de inibição preferencial de JAK1 e JAK3, atuando em vias Th1 e Th2 da resposta inflamatória da DA (Meyer et al., 2010). Há algumas pesquisas demonstrando eficácia desta medicação para o tratamento da dermatite atópica leve a moderada com acometimento de até 20% do corpo. Os testes foram realizados com o tofacitinibe na forma de pomada, na concentração de 2%, sendo aplicado nas áreas afetadas duas vezes ao dia (Purohit et al., 2019).

Em meta-análise realizada por Zhang et al. (2021) em que avaliou a eficácia e segurança de medicações tópicas para o tratamento da dermatite atópica, o tofacitinib apresentou a maior probabilidade de resposta ao tratamento dentre os inibidores de JAK testados, inclusive demonstrando eficácia superior ao tacrolimo e butirato de hidrocortisona. No quesito segurança, apresentou-se com perfil semelhante ao placebo e com menores efeitos adversos comparado ao tacrolimo.

1.3.2.5. Ruxolitinibe

Devido a esta necessidade de medicações tópicas com menos efeitos colaterais para tratamento da dermatite atópica em humanos, o ruxolitinibe, um inibidor de JAK1 e JAK2, foi aprovado nos EUA para utilização de forma tópica em pessoas com dermatite atópica leve a moderada (Hoy, 2023).

A aplicação tópica do creme de Ruxolitinibe a 1,5% acarretou inibição da resposta Th2 em modelos murinos, tendo como resposta a redução de prurido e do espessamento da pele (Scuron et al., 2021). Também foi observada que esta medicação apresentou baixa concentração plasmática em humanos quando utilizada de forma tópica, não sendo esperado efeitos colaterais observados nas terapias orais como as alterações hematológicas (Gong et al., 2021).

Em estudo realizado com minipigs, foi observado que a medicação atingia concentrações mais altas na pele quando administrado de forma tópica em

comparação com a via oral, podendo acarretar uma inibição sustentada e quase completa da sinalização JAK/STAT (Persaud et al., 2020), atuando nas respostas inflamatórias do tipo 1 e 2. O creme foi usado duas vezes ao dia por 28 dias, e a longo prazo nas lesões ativas quando necessário, e demonstrou eficácia, proporcionando uma melhora rápida e sustentada dos quadros de DA em humanos (Hoy, 2023).

1.3.2.6. Delgocitinibe

O delgocitinibe é um inibidor de JAK de primeira geração, atuando na inibição dos 4 grupos, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 (Tanimoto et al., 2015). Em estudo realizado por Nakagawa et al. (2020) avaliando a eficácia e segurança por tempo prolongado demonstrou que a pomada de delgocitinib 0,5%, utilizada duas vezes ao dia em pacientes adultos com DA moderada a grave, manteve melhora sustentada nos parâmetros de prurido e lesional por 28 semanas, com rápida redução de prurido já na primeira semana.

Quanto a efeitos adversos observados, a maioria foi considerado leve, sendo a erupção variceliforme de Kaposi considerada um efeito ligado a medicação. Não ocorreu nenhum efeito adverso grave durante o estudo (Nakagawa et al., 2020).

Em estudo comparando diferentes inibidores de JAK tópicos, o delgocitinib 3% apresentou segurança semelhante ao placebo e boa resposta clínica, ficando atrás apenas do tofacitinibe 2% e ruxolitinibe 1,5% (Zhang et al., 2021).

Em estudo realizado com crianças de 2 a 15 anos com até 30% da superfície corporal afetada por eczema inflamatório demonstrou boa segurança por 56 semanas, sendo a maioria dos efeitos adversos considerados leves e apenas 5,8% deles relacionados ao uso da medicação, sendo a foliculite no local da aplicação o efeito adverso mais comum (Nakagawa et al., 2021).

A absorção sistêmica da medicação foi considerada baixa, tanto em crianças quanto em adultos indicando que a pomada dificilmente aumenta o risco de infecções sistêmicas (Nakagawa et al., 2020; Nakagawa et al., 2021).

1.3.3. Segurança dos inibidores de *Janus Kinase*

A segurança do uso de inibidores de JAK foram questionados pela FDA e EMA quanto ao risco de eventos cardiovasculares, malignidade, trombose vascular e embolia pulmonar, observando taxas elevadas dessas afecções em pacientes com artrite reumatóide quando utilizado tofacitinibe e baricitinibe (Elmariah et al., 2022). Entretanto um fator importante da artrite reumatóide é a maior predisposição a doenças cardiovasculares pela própria característica inflamatória da doença.

Além disso, em humanos, a reposição hormonal, anticoncepcionais e tabagismo são fatores comuns entre os pacientes, fatores que aumentam o risco de tromboembolismos (Charles-Schoeman et al., 2022).

Uma metáanálise realizada com 466.993 pacientes para avaliação do risco de trombose venosa e embolia pulmonar em pessoas que tomavam inibidores de JAK (abrocitinibe, baricitinibe, upadacitinibe e ivarmacitinibe), dupilumabe ou placebo não encontrou diferença significativa entre os grupos avaliados (Chen et al., 2022).

1.3.4. Inibidores de *Janus Kinase* na Medicina Veterinária

1.3.4.1. Maleato de oclacitinib

O maleato de oclacitinib foi o primeiro inibidor seletivo da *Janus kinase* (JAK) desenvolvido para uso no controle do prurido crônico em cães com dermatopatias alérgicas, mormente a DA, que na dose indicada, inibe preferencialmente a JAK1, desta forma atua na inibição da sinalização de citocinas como 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 (Marsella et al., 2012; Gonzales et al., 2012; Gonzales et al., 2014).

O oclacitinib apresenta maior potência contra JAK1 com seletividade de 1,8 vezes maior para JAK1 em comparação com JAK2 e 9,9 vezes maior para JAK1 em comparação com JAK3 (Gonzales et al., 2014). Além disso, é rapidamente absorvido, atingindo máxima concentração em menos de 1 hora com meia vida variando de 4 a 5,9 horas e alta biodisponibilidade em torno de 79% a 89% quando administrado por via oral (Collard et al., 2014; Marsella et al., 2023).

Quando utilizado uma vez ao dia inibe temporariamente de forma efetiva citocinas inflamatórias sinalizadas pela via JAK1 sem inibir citocinas importantes na função hematopoiética como a EPO e GM-CSF (Marsella et al., 2023).

Em estudo in vitro foi avaliada a resposta inibitória do maleato de oclacitinib em que observou-se a presença de inibição da resposta Th2, avaliada a partir da inibição de IL-4, entretanto a resposta Th1 e Th17 se mantiveram presentes, não sendo inibidas a produção das citocinas IFN- γ e IL-17. Desta forma, foi possível avaliar um poder anti-inflamatório mais limitado devido a não inibição de vias importantes da DA associadas a quadros crônicos (Jasiecka-Mikołajczyk et al., 2021).

Em estudo controlado realizado com beagles atópicos foi observado que o tratamento com oclacitinib teve efeito positivo na manutenção da barreira cutânea referentes a maior hidratação da pele (Marsella et al., 2020). Outro estudo com casos retrospectivos observou redução da utilização de antimicrobianos orais e tópicos em cães tratados com oclacitinib sugerindo que o controle da inflamação e prurido decorrentes da DA melhorem a barreira cutânea e reduza a ocorrência de infecções secundárias (Rynhoud et al., 2021)

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 (Cosgrove et al., 2013a), além de ser considerado uma medicação segura na dose de 0,4 a 0,6 mg/kg, uma vez ao dia, como terapia proativa (Cosgrove et al., 2013a).

Para alguns cães com DA, foi observado efeito rebote com aumento do prurido e lesões cutâneas quando reduzida a administração do maleato de oclacitinib para uma vez ao dia (Cosgrove et al., 2013b; Gadeyne et al., 2014; Takahashi et al., 2021; Souza et al., 2018). Isso ocorre devido à redução da concentração plasmática desse fármaco em 24 horas, podendo ter piora do quadro clínico (Collard et al., 2014), sendo muitas vezes necessária a associação do tratamento tópico com glicocorticoides para auxiliar no controle desses casos.

Cerca de 33% dos cães com DA não conseguem controle satisfatório do prurido e inflamação cutânea utilizando o maleato de oclacitinib como monoterapia (Nuttall, 2013). Isto pode ocorrer pois, durante a fase proativa do tratamento com maleato de oclacitinib, é comum haver persistência do prurido em regiões específicas como interdigital, perioral, pavilhões auriculares e condutos auditivos, geralmente relacionadas à disbioses e supercrescimento estafilocócico e por *Malassezia* spp, o

que pode predispor a liberação de superantígenos e resposta inflamatória clonal de linfócitos Th2, além da ativação de respostas inflamatórias do tipo 17, 1 e 22, que acarreta uma redução da eficácia dos inibidores *Janus kinase 1* na dose indicada (Niebuhr et al., 2010; Hoffmann et al., 2014; Meason-Smith et al., 2015; Nuttall et al., 2019; Tsoi et al., 2020).

Os efeitos adversos, quando utilizado na dose recomendada, são incomuns, e incluem sinais gastrintestinais, infecções cutâneas, redução de leucócitos, aumento do colesterol e da fosfatase alcalina (Cosgrove et al., 2013b; Cosgrove et al., 2015; Little et al., 2015). Entretanto, quando administrados duas vezes ao dia de forma contínua, há aumento da chance dos efeitos adversos como piodermites, otite externa, nódulos interdigitais, malasseziose, vômito, diarreia e modificação na consistência das fezes e alterações laboratoriais como diminuição da contagem de leucócitos, eosinófilos, neutrófilos e monócitos, além de hipercolesterolemia (Denti et al., 2022).

1.3.4.2. Atinvcitinib

Aprovado pela Comissão Europeia em 2025, o atinvcitinib, o primeiro inibidor de JAK de segunda geração, com alta seletividade para JAK1. Documentos regulatórios e dados de registro relatam que esta medicação pode ser utilizada a partir de 6 meses de idade, com administração oral uma vez ao dia (Kowalski T et al., 2025; European Medicines Agency, 2025).

Em ensaios bioquímicos e celulares, demonstraram mais de 10 vezes de seletividade em relação a JAK2, JAK3 e TYK2. O fármaco inibiu de forma eficaz a sinalização de citocinas JAK1-dependentes envolvidas no prurido e na inflamação alérgica, corroborando seu potencial terapêutico para o manejo da DAC (Kowalski T et al., 2025; European Veterinary Dermatology Congress, 2025).

Avaliações laboratoriais e clínicas de estudos pré-clínicos, não demonstraram alterações relevantes associadas ao tratamento, incluindo ausência de efeitos adversos significativos sobre parâmetros hematológicos e bioquímicos. Adicionalmente, cães tratados com atinvcitinib mantiveram resposta imunológica adequada a protocolos vacinais (Kowalski T et al., 2025; European Veterinary Dermatology Congress, 2025).

1.3.4.3. Ilunocitinib

O ilunocitinib (Zenrelia®), um novo inibidor de JAK foi lançado no Brasil no segundo semestre de 2024 com indicação para tratamento de DAC. É relatada alta inibição de JAK1, JAK2 e TYK2 *in vitro*, na dose de 0,6 a 0,8 mg/kg, administrada por via oral, a cada 24 horas (Forster et al., 2025a). Quando administrado juntamente com alimento ou após a refeição, há um aumento de 20% na biodisponibilidade sistêmica da medicação (Kuntz et al., 2025).

As principais citocinas envolvidas nas respostas Th1, Th2 e Th17 e seus respectivos pares de JAKs estão descritas na Tabela 1.2.

Tabela 1.2 Principais citocinas associadas às respostas Th1, Th2 e Th17, inibidas pelo ilunocitinib, e seus respectivos pares de JAKs na sinalização

Tipo de Resposta	Citocina	JAKs
Th1	INF- γ	JAK1, TYK2
	IL-4 tipo I	JAK1, JAK3
Th2	IL-4 tipo II, IL-13	JAK1, TYK2
	IL-31	JAK1 com assistência JAK2 e TYK2
Th17 (estimula a produção de IL-17)	IL-6	JAK1 com assistência JAK2 e TYK2

Fonte: Fent et al, 2025.

Em estudo realizado na União Européia com 338 cães divididos igualmente em dois grupos. foi visto que a resposta do Ilunocitinib comparada ao oclacitinib foi semelhante nos primeiros 14 dias de administração, quando o oclacitinib é administrado a cada 12 horas, entretanto, quando a frequência do oclacitinib é reduzida para uma vez ao dia, o Ilunocitinib apresentou melhor resposta no controle de prurido e inflamação com diferença significativa a partir de 28 dias de tratamento até 112 dias em que esses animais foram acompanhados (Forster et al., 2025a).

Em estudo realizado por Forster et al. (2025b) nos Estados Unidos e Canadá, comparando a resposta do ilunocitinib ao placebo, observaram resposta rápida na

redução do pVAS do grupo tratado, com animais apresentando valores inferiores a 2 já no dia 7 do tratamento, e com proporção aumentando no decorrer do estudo, atingindo 67% dos cães tratados com resposta de pVAS<2 no dia 112.

No mesmo estudo uma resposta rápida na redução do CADESI-4 também foi relatada no grupo de animais tratados com ilunocitinib. 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 ilunocitinib apresentaram pontuações do escore normais comparada a resposta de 27% em cães do grupo placebo (Forster et al., 2025b).

Até o momento, o ilunocitinib se mostrou bem tolerado pelos animais, sendo os efeitos adversos mais comuns vômito e diarreia, em percentual similar ao oclacitinib. Animais com a dose recomendada permaneceram com os parâmetros hematológicos dentro das faixas normais (Kuntz et al., 2025), sendo observado redução de leucócitos com maior prevalência nos valores de neutrófilos e eosinófilos, entretanto, a maioria dos exames se mantiveram dentro dos valores normais (Foster et al., 2025a; Forster et al., 2025b). Além disso, há relato de leve aumento de triglicerídeos, além de ganho de peso (Forster et al., 2025b). Dentre as análises de segurança realizadas, foi relatado com maior importância intercorrências durante o tratamento referentes a distúrbios dermatológicos e otológicos, que podem estar relacionados à DA (Forster et al., 2025b).

Também foi avaliado a segurança de superdosagens, sendo testado até 5X a dose recomendada em bula e observado que apenas animais com alta sobredose apresentaram discreta redução de glóbulos vermelhos e eosinófilos sem influir na população de células leucocitárias. Outro achado apresentado foi uma relação dose-dependente com o aparecimento de cistos interdigitais e papilomas nos animais tratados com ilunocitinib, porém, estes achados não são comumente observados na dose preconizada (Kuntz et al., 2025).

Várias medicações concomitantes foram permitidas durante os estudos para teste de eficácia já realizados, dentre elas, parasiticidas, vacinas, antibióticos, antifúngicos, AINEs, limpadores de orelha, sedativos/anestésicos, suplementos alimentares, pré e probióticos, não havendo interações medicamentosas (Forster et al., 2025a; Forster et al., 2025b).

Como a DA é uma doença inflamatória, pruriginosa, crônica, que envolve a ativação do eixo *janus kinase* e de subpopulações de linfócitos de forma simultânea há inúmeros desafios antigênicos, o surgimento de inibidores de JAK com efeitos mais prolongados e que apresentem inibição de interleucinas relacionadas a várias respostas inflamatórias mediadas pelos linfócitos T auxiliares pode auxiliar no controle de vários dos aspectos clínicos associados à doença, porém, a necessidade da manutenção do alto grau de segurança com seu uso regular é um grande desafio.

Até o presente momento, os estudos disponíveis na literatura sobre o ilunocitinib não são independentes, e foram conduzidos exclusivamente pelo laboratório responsável pelo seu desenvolvimento e comercialização. Embora esses trabalhos ofereçam contribuições iniciais relevantes, é fundamental que haja investigações independentes que possam confirmar, ampliar ou até mesmo questionar os achados previamente divulgados, promovendo maior rigor científico e isenção na avaliação da eficácia e segurança deste fármaco.

Nesse contexto, o presente estudo se propõe a investigar e comparar a eficácia e segurança do ilunocitinib frente a prednisolona, que é a medicação mais amplamente utilizada em ambas as fases de tratamento para controle da DAC no Brasil.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar a utilização do ilunocitinib e da prednisolona no controle da dermatite atópica em cães.

2.2. Objetivos específicos

Em cães com dermatite atópica, comparar prednisolona com ilunocitinib em relação a:

- a- eficácia no controle do prurido;
- b- redução da inflamação;

- c- controle da otite alérgica;
- d- controle da dermatite atópica;
- e- efeitos adversos.

3. Hipóteses de pesquisa

H0: Os cães atópicos que utilizaram Ilunocitinib não apresentaram redução do CADESI-4 e pVAS.

H1: Os cães com dermatite atópica que utilizaram o Ilunocitinib apresentaram redução no CADESI-4 e no pVAS.

Referências

- Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):667–677.e7.
- Asahina R, Kamishina H, Kamishina H, Maeda S. Gene transcription of pro-inflammatory cytokines and chemokines induced by IL-17 α in canine keratinocytes. *Vet Dermatol*. 2015; 26(6):426–31,e100.
- Asahina R, Nishida H, Kamishina H, Maeda S. Expression of IL-33 in chronic lesional 17 skin of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2018; 29(3):246-e91.
- 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 Dec 1;31(6):446–55.
- Armario-Hita JC, Galán-Gutiérrez M, Dodero-Anillo JM, Carrascosa JM, Ruiz-Villaverde R. Updated Review on Treatment of Atopic Dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023; 33(3):158–167.
- 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.
- Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, Burin-Weller MD, Thaci D, Bissonnette R, Gooderham M, Weisman J, Nunes F, Brinker D, Issa M, Holzwarth K, Gamalo M, Riedl E, Janes J. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):476-485.
- Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, Gubelin W, Simpson EL, Valenzuela F, Criado PR, Lebwohl MG, Feeney C, Khan T, Biswas P, DiBonaventura M, Valdez H, Cameron MC, Rojo R. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the jak1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN Phase 3 Trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):104–112.
- 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.
- Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokines networks in atopic dermatitis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2011;41:245–253
- Cayrol C, Girard JP. IL-33: An alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. Vol. 31, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2014:31–7.

Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. JAK inhibitors in dermatology: a comprehensive review, Part 1. *J Am Acad Dermatol*. 2021;86(2):406-413.

Charles-Schoeman C, Fleischmann RM, Mysler E, Greenwald M, Wang C, Chen AS, Connell CA, Woolcott J, Menon S, Chen Y, Lee K, Szekanecz Z. The risk of venous thromboembolic events in patients with RA aged ≥ 50 years with ≥ 1 cardiovascular risk factor: results from a phase 3b/4 randomized safety study of tofacitinib vs. TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2022;81, 358–359.

Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of risk of incident venous thromboembolism with atopic dermatitis and treatment with Janus kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Derm*. 2022;158 (11):1254–1261.

Chiricozzi A, Maurelli M, Calabrese L, Peris K, Girolomoni G. Overview of atopic dermatitis in different ethnic groups. *J Clin Med*. 2023;12(7):2701.

Collard WT, Hummel BD, AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, Malpas PB, Stegemann MR. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(3):279-85.

Cosgrove SB, Weren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL, Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013a;24(5):479-e114.

Cosgrove SB, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JK, Stegemann MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013b;24(6):587-e142.

Cosgrove SB, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol*. 2015;26(3):171-e35.

Deeks ED, Duggan S. Abrocitinib: First Approval. *Drugs*. 2021;81:2149–2157.

Denti D, Caldin M, Ventura L, Lucia MD. Prolonged twice-daily administration of oclacitinib for the control of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 53 client-owned atopic dogs. *Vet Dermatol*. 2022;33(2):149-e42.

Elmariah SB, Smith JS, Merola JF. JAK in the [Black] Box: A Dermatology Perspective on Systemic JAK Inhibitor Safety. *Am J Clin Dermatol*. 2022, 23, 427–431.

European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics: Numelvi® (atnivacitinib tablets for dogs). Amsterdam: European Medicines Agency; 2025.

European Veterinary Dermatology Congress. Free communications: abstracts and posters. In: Proceedings of the 35th European Veterinary Dermatology Congress; 11–13 September 2025; Bilbao, Spain. MSD Animal Health; 2025.

Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol*. 2010;21(1):23-31.

Fent GM, Despa S, Gabor L, Earll M, McCandless EE, O'Kelley S, Patch JR, Snyder J, King S. (2025). Response to primary canine core vaccination in 10-month-old seronegative dogs treated with three times the recommended therapeutic dose of Ilunocitinib tablets (Zenrelia™). *BMC Vet Res*. 2025;21(1):461.

Fernandez K, Asad S, Taylan F, Wahlgren CF, Bilcha KD, Nordenskjöld M, Winge MCG, Bradley M. Intragenic copy number variation in the filaggrin gene in Ethiopian patients with atopic dermatitis. *Pediatr dermatol*. 2017;34(3):e140-e141.

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*. 2025a; 36:165–176.

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*. 2025b;00:1–11.

Fujii M. Current understanding of pathophysiological mechanisms of atopic dermatitis: interactions among skin barrier dysfunction, immune abnormalities and pruritus. *Biol Pharm Bull*, 2020;43(1) 12-19.

Furie M. Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, 5 AHR, and NRF2: Pathogenic implications in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020; 6 21(15):5382.

Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the Brain: A Cytokine To Remember. *The J Immunol*. 2012 Nov 1;189(9):4213–9.

Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol*. 2014;25(6):512-e86.

Gong X, Chen X, Kuligowski ME, Liu X, Cimino E, McGee R, Yeleswaram S. Pharmacokinetics of ruxolitinib in patients with atopic dermatitis treated with ruxolitinib cream: data from phase II and III studies. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):555-566.

Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JÁ, Teel JF, Bammert GF, Dunham AS, Fuller TE, McCall RB. IL-31: its role in canine pruritus and prevalence in naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2012;23(6):13.

Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(4):317-324.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill PP, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res*. 2015;11:196.

Hoffmann AR, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Stephenson CE, Mansell J, Steiner JM, Dowd SE, Olivry T, Suchodolski JS. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One*. 2014; 9(1):e83197.

Hoy SMR. Ruxolitinib cream 1.5%: a review in mild to moderate atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(1):143-151.

Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol*. 2022;13:1068260.

Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):385.

Jha MK, Ha, Y, Liu Z, Hara Y, Langohr IM, Morel C, Maloney BS, Piepenhagen P, Xing H, Bodea CA, Bangari DS, Mattoo H, Hicks, A. (2025). Type 2 cytokines pleiotropically modulate sensory nerve architecture and neuroimmune interactions to mediate itch. *J Allergy Clin Immunol*. 2025; 156(4):1066:1081e12.

Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, Liu J, Sasaki T, Raymundo EM, Teixeira HD, Saeki H. Safety and Efficacy of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in Japan: 2-Year Interim Results from the Phase 3 Rising Up Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(1):221-234.

Kim HJ, Ahrens K, Park HM, Marsella R. First report in a dog model of atopic dermatitis: Expression patterns of protease-activated receptor-2 and thymic stromal lymphopoietin. *Vet Dermatol*. 2015 Jun 1;26(3):180-e37.

Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485–517.

Kowalski T, Kuhlmann I, McKinney C, Stock M. Evolving itch management in veterinary dermatology: lessons from human health. In: *Proceedings of the 35th European Veterinary Dermatology Congress; 11–13 September 2025; Bilbao, Spain. MSD Animal Health; 2025.*

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.

Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345–60.

Lee AJ, Ashkar AA. The dual nature of type I and type II interferons. *Front Immunol*. 2018;9:2061.

Little PR, King VL, Davis KR, Cosogrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol*. 2015;26(1):23-e8.

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

Marsella R, De Benedetto A. Atopic dermatitis in animals and people: an update and comparative review. *Vet Sci*. 2017;4:37

Marsella R, Ahrens K, Wilkes R, Trujillo A, Dorr M. Comparison of various treatment options for canine atopic dermatitis: a blinded, randomized, controlled study in a colony of research atopic beagle dogs. *Vet dermatol*. 2020;31(4):284-e69.

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.

Martins GDC, de Oliveira Melo Júnior OA, Botoni LS, Nogueira MM, da Costa Val AP, Blanco BS, et al. Clinical-pathological and immunological biomarkers in dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol*. 2018 Nov 1;205:58–64.

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

Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, Gross CJ, Dowty ME, Ramaiah SK, Hirsch JL, Saabye MJ, Barks JL, Kishore N, Morris DL. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J inflamm*. 2010;7(1), 41.

Nakashima, C.; Yanagihara, S.; Otsuka, A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Januskinase inhibitors. *Allergol Int*. 2022. 71, 40–46.

Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4), 823-831.

Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, Nagata, T. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85(4), 854-862.

Nederveld SM, Krautmann MJ, Mitchell J. Safety of the selective JAK1 inhibitor oclacitinib in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2025;48(3), 135-145.

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

Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, Peng X, Estrada YD, Nakajima S, Honda T Shin JU, Lee H, Krueger JG, Lee KH, Kabashima K, Guttman-Yassky E. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1254-1264.

Noli, C, Minafò G, Galzerano M. Quality of life of dogs with skin disease and their owners - part 1: development and validation of a questionnaire. *Vet Dermatol*, 2011; 22(4):335-343.

Noli C. Assessing quality of life for pets with dermatologic disease and their owners. *Vet Clin Small Anim Pract*. 2019;49(1):83-93.

Nuttall T. The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable? *Vet Dermatol*. 2013;24:10–18.e3-4.

Nuttall TJ, Marscella 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.

Olivry T, Moore PF, Dean GA, Tompkins MB, Dow JL, Moore PF. Toward a canine model of atopic dermatitis: amplification of cytokine--gene transcripts in the skin of atopic dogs the skin of atopic dogs. *Exp Dermatol*. 1999;8:204--11.

Olivry T, Mayhew D, Paps JS, Linder KE, Peredo C, Rajpal D, Hofland H, Cote-Sierra 24 J. Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute 25 Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. *J Invest Dermatol*. 2016;136(10):1961-1969.

Olivry T, Banovic F. Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy?. *Vet Dermatol*. 2019;30(2):101.e1-2.

Ong PY, Leung DM. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(5):384-9.

O'Shea, J. J., Schwartz, D. M., Villarino, A. V., Gadina, M., McInnes, I. B., & Laurence, A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):311-328.

Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, Chen S, Trier AM, Xu AZ, Tripathi SV, Luo J, Gao X, Yang L, Hamilton SL, Wang PL, Brestoff JR, Council ML, Brasington R, Schaffer A, Brombacher F, Hsieh CS, Gereau IV RW, Miller MJ, Chen ZF, Hu H, Davidson S, Liu Q, Kim BS. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171(1):217-228.

Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018; 2:23.

Park J, Jekarl DW, Kim Y, Kim J, Kim M, Park YM. Novel FLG null mutations in Korean patients with atopic dermatitis and comparison of the mutational spectra in Asian populations. *J Dermatol*. 2015;42(9):867-873.

Persaud I, Diamond S, Pan R, Burke K, Harris J, Conlin M, Yeleswaram S. Plasma pharmacokinetics and distribution of ruxolitinib into skin following oral and topical administration in minipigs. *Int J Pharm*. 2020;590:119889.

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

Purohit VS, Ports WC, Wang C, Riley S. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2% tofacitinib ointment and application to pediatric study planning. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(6), 811-820.

Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, Diaz A, Estrada YD, Canter T, Zhang N, Wagner A, Chamlin S, Krueger JG, Guttman-Yassky E, Paller, AS. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):148-163.

Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, Irvine AD, Weidinger S. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. *J. Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1361–1370.

Rynhoud H, Gibson JS, Meler E, Soares Magalhães RJ. The association between the use of oclacitinib and antibacterial therapy in dogs with allergic dermatitis: a retrospective case-control study. *Front Vet Sci*. 2021;8:631443.

Ryu JH, Kang JH, Kang YH, Kim MS, Kim HJ, Huh EA, Kim SH, Jeon JS, Hwang CY. Prevalence and lesion distribution of atopic dermatitis in small-to-medium breed dogs in Korea. *Vet Dermatol*. 2025;36(2):186-195.

Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, Chan TC, Zheng X, Zhang N, Cueti I, Peng X, Estrada Y, Fuentes-DUculan J, Alexis AF, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):99-110.

Santoro D, Archer L, Chong E. Evaluation of cutaneous and circulating (serum and exosomes) levels of chemokines (CCL17, CCL22, CCL27 and CCL28) in atopic dogs and their correlation with severity of the disease. *Vet Dermatol*. 2022;33:195-e56.

Santoro D, Saridomichelakis M, Eisenschenk M, Tamamoto-Mochizuki C, Hensel P, Pucheu-Haston C. Update on the skin barrier, cutaneous microbiome and host defence peptides in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2023; 35(1):5-14.

Scuron MD, Fay BL, Connell AJ, Peel MT, Smith PAR. Ruxolitinib cream has dual efficacy on pruritus and inflammation in experimental dermatitis. *Front Immunol*. 2021;11:620098.

Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. (2017). The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):23.

Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A comprehensive overview of globally approved JAK inhibitors. *Pharmaceutics*. 2022;14(5), 1001.

Shih PY, Li CJ, Yong SB. Emerging trends in clinical research on Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis treatment. *Int Immunopharmacol*. 2023; 124:111029.

Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, et al. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med*. 2015; 21(8):927–31.

Silverberg, J. I., Simpson, E. L., Wollenberg, A., Bissonnette, R., Kabashima, K., DeLozier, A. M., ... & Reich, K. Long-term efficacy of baricitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis who were treatment responders or partial responders: an extension study of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2021;157(6), 691-699.

Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, King BA, Thyssen JP, Silverberg JI, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-Yassky E, Beck LA, Janes JM, DeLozier AM, Gamalo M, Brinker DR, Cardillo T, Nunes FP, Paller AS, Wollenberg A, Reich K. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2), 242-255.

Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, Egeberg A, Valdez H, Zhang M, Farooqui SA, Romero W, Thorpe A, Rojo R, Johnson S. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase ii and phase iii clinical trial program. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22, 693–707.

Souza CP, Rosychuk RAW, Contreras ET, Schissler JR, Simpson AC. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Vet Dermatol*. 2018;29(6):489-e164.

Szczepanik MP, Popiel J, Cekiera A, Pomorska-Handwerker D, Karaś-Tęcza J, Ściskalska M, Oczkowska KM, Olender V, Parys P. Evaluation of the clinical efficiency of lokivetmab in client privately owned atopic dogs—multicenter study. *Pol J Vet Sci*. 2020;23(2):191–195.

Szilveszter KP, Németh T, Mócsai A. Tyrosine kinases in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1862.

Takahashi J, Kanda S, Imanishi I, Hisano T, Fukamachi T, Taguchi N, Momiyama S, Nishiyama S, Motegi T, Iyor K. Efficacy and safety of 0.0584% hydrocortisone aceponate topical spray and systemic oclacitinib combination therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol*. 2021;32(2):119-e25.

Tamamoto-Mochizuki C, Olivry T. IL-31 and IL-31 receptor expression in acute experimental canine atopic dermatitis skin lesions. *Vet Dermatol*. 2021 Dec 1;32(6):631-e169.

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. Vol. 35, *Vet Dermatol*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 25–39.

Tanimoto A, Ogawa Y, Oki C, Kimoto Y, Nozawa K, Amano W, Noji S, Shiozaki M, Matsuo A, Shinozaki Y, Matsushita M. (2015). Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo. *Inflamm Res*. 2015;64(1), 41-51.

Tawada C, Kanoh H, Nakamura M, Mizutani Y, Fujisawa T, Banno Y, Seishima M. Interferon-gamma decreases ceramides with long-chain fatty acids: possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014; 134(3):712–8.

Thyssen J, Feeney C, Biswas P, Simpson E, Silverberg J., Nduaka, C, Dibonaventura M, Chan G, Valdez H, Gooderham M, Rojo R. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020;156 (8), 863-873.

Tsoi LC, Rodriguez E, Stölzl D, Wehkamp U, Sun J, Gerdes S, Sarkar MK, Hübenthal M, Zeng C, Uppala R, 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.

Tubau C, Puig L. IL-13 antagonists in the treatment of atopic dermatitis. *Immunotherapy*. 2021;13:327–44.

Wojciechowski J, Malhotra BK, Wang X, Fostvedt L, Valdez H, Nicholas T. Population pharmacokinetics of abrocitinib in healthy individuals and patients with psoriasis or atopic dermatitis. *Clin Pharm*. 2022;61(5)709–723.

Wollenberg A, Ikeda M, Chu CY, Eichenfield LF, Seyger MM, Prakash A, Angle R, Zhu D, Pontes M, Paller AS. Longer-term safety and efficacy of baricitinib for atopic dermatitis in pediatric patients 2 to < 18 years old: a randomized clinical trial of extended treatment to 3.6 years. *J Dermatol Treat*. 2024;35(1), 2411834.

Xin P, Xu, X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, Ma H, Wei D, Sun, S. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Intl immunopharmacol*. 2020;80, 106210.

Yamamura Y, Nakashima C, Otsuka A. Interplay of cytokines in the pathophysiology of atopic dermatitis: insights from Murin models and human. *Frontiers in Medicine*. 2024;11:1342176.

Yong AMY, Tay YK. Atopic dermatitis: racial and ethnic differences. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):395-402.

Zhang L, Du D, Wang L, Guo L, Jiang, X. Efficacy and safety of topical Janus kinase and phosphodiesterase inhibitor-4 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: a network meta-analysis. *J Dermatol*. 2021;48(12), 1877-1883.

Zhao DJ, Li, X, Lin HX, Zheng H, Zhou D, Tang P. Efficacy and safety of upadacitinib in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *Plos one*. 2024;19,(7):e0306463.

CAPÍTULO 2

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

Avaliação comparada do ilunocitinib e da prednisolona no controle da dermatite atópica em cães

Fernanda Gabriela Menegon¹, Sara Daniela Risse¹, Ana Carolina Cóis Lima¹,
Vanessa Cunningham Gmyterco¹, Marconi Rodrigues de Farias¹

¹Department of Veterinary Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, 1155 Imaculada Conceição Street, Curitiba-PR, 80215901, Brazil.

Este projeto foi financiado com recursos próprios e com apoio financeiro do Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). This project was self-funded. received a MSc grant from CAPES (Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior)—Brazil.

Conflito de interesses: Não declarado.

Introdução – Dermatite atópica canina (DAC) é um distúrbio cutâneo inflamatório crônico e recidivante, caracterizado por prurido persistente, associado à disfunção da barreira cutânea, hiperativação da via Janus kinase (JAK) e ativação de subpopulações de linfócitos T. Nesse contexto, o ilunocitinib, um inibidor não seletivo de JAK, surge como uma alternativa terapêutica promissora para o controle do prurido e das lesões cutâneas associadas à doença.

Objetivos – Comparar a eficácia clínica e o perfil de segurança do ilunocitinib e da prednisolona no tratamento da dermatite atópica em cães, ao longo de 60 dias.

Materiais e Métodos – Vinte cães com dermatite atópica foram distribuídos em dois grupos experimentais (n=10). O grupo 1 recebeu prednisolona oral na dose de 0,5 mg/kg, a cada 24 h por sete dias seguida de administração a cada 48 h, por sete dias e posteriormente a cada 72 h por 46 dias. O grupo 2 recebeu ilunocitinib na dose de 0,6-0,8mg/kg, por via oral, a cada 24 h durante 60 dias. Os animais foram avaliados

nos dias 0, 7, 15, 30 e 60 por meio de exame físico, escala visual de prurido (pVAS), escore de severidade da dermatite atópica (CADESI-4) e avaliação pelo COSCAD'18.

Resultados - O grupo 1 apresentou redução de pVAS de 9 para 4,5 enquanto o grupo 2 apresentou redução mais expressiva de 9,5 para 2,5 ao final do estudo. Diferenças estatísticas entre grupos foram observadas no dia 7, com maior eficácia inicial da prednisolona, e no dia 60, com melhor controle clínico no grupo ilunocitinib. No CADESI-4 o grupo 1 reduziu de mediana 40 para 17, enquanto o grupo ilunocitinib reduziu de 35,5 para 5,5, com diferença estatística nos dias 15 e 60. Ambos os grupos apresentaram redução significativa ($p < 0,05$) nos escores de pVAS, CADESI-4 e OTIS-3. Na análise de segurança o grupo 1 apresentou aumento nos parâmetros de fibrinogênio, albumina, triglicerídeos e proteína total enquanto no grupo 2 houve redução de eosinófilos.

Conclusões e Relevância Clínica – O ilunocitinib demonstrou eficácia significativa no controle do prurido e das lesões cutâneas da DAC, com melhor resposta clínica ao longo do tempo em comparação à prednisolona, além de perfil de segurança favorável durante 60 dias de tratamento.

Palavras-chave – Dermatite atópica canina, Ilunocitinib, Prednisolona, prurido, Janus kinase.

1. Introdução

A dermatite atópica em cães (DAC) é caracterizada como uma doença hereditária, associada à alterações na barreira cutânea, disbiose, hiper-reatividade da via *janus quinase* e de células T e sensibilização a alérgenos ambientais, alimentares e microbianos (Eisenschenk et al., 2024). Esta apresenta como principal sinal clínico o prurido, geralmente crônico, intenso e perene, acompanhado ou não de lesões dermatológicas como eritema, pápulas, escoriações, alopecia autoinduzida e, com a cronificação, hiperpigmentação, liquenificação e infecções secundárias (Favrot et al., 2010; Hensel et al., 2015; Marsella et al., 2017).

Devido ao seu caráter incurável, crônico e recidivante, a DAC imputa importante perda na qualidade de vida, tanto do animal quanto do responsável, correlacionados diretamente com o escore de prurido do cão acometido (Noli et al., 2019).

O tratamento da DAC consiste em uma etapa reativa, responsável por reduzir o prurido e lesões dermatológicas, sendo geralmente realizado com glicocorticoides ou inibidores de JAK, os quais possuem eficácia imediata, seguida da terapia proativa, que objetiva o controle e a prevenção de novas crises, com utilização de anticorpos monoclonais, inibidores de JAK e a ciclosporina, associados ou não a terapia tópica antiinflamatória, repositora de barreira ou restauradora do microbioma (Olivry e Banovic, 2019).

Por décadas os glicocorticoides foram amplamente utilizados no tratamento de DAC, entretanto, devido a sua maior amplitude de ação, seu uso regular apresenta maior risco de imunossupressão e infecções (Olivry e Banovic, 2019), além de efeitos adversos como poliúria, polidipsia, polifagia, vômito, diarreia, hiperpneia, bem como pancreatite, úlceras gastrointestinais, diabetes mellitus e esteatose hepática (Miller et al., 2013; Elkholly et al., 2020). Assim, seu uso deve ser considerado na fase aguda da doença (Olivry e Banovic, 2019).

Os inibidores de JAK atuam na sinalização *Janus kinases*/transdutor, uma das vias de comunicação central da função celular, que apresenta funções na regulação da hematopoiese, funções imunológicas, reparo tecidual, inflamação, apoptose e adipogênese (Xin et al., 2020). Desta forma, as JAKs têm função importante na sinalização de muitas citocinas, dentre elas as pró-inflamatórias, pró-alérgicas e pruridogênicas, as quais têm papel crucial nas dermatites alérgicas e eczematizantes (Ong e Leung, 2006; Carmi-Levy et al., 2011).

O tofacitinib foi o primeiro inibidor da *Janus quinase* aprovado para o controle da DAC. Atua de forma parcialmente seletiva sobre a JAK1, exercendo seu principal efeito por meio do bloqueio da via inflamatória do tipo 2 (Marsella et al., 2012; Gonzales et al., 2012; Gonzales et al., 2014). Entretanto, quando utilizado uma vez ao dia, seu uso é associado com recorrência dos sinais clínicos após 12 horas da administração (Collard et al., 2014).

O ilunoxitinib é um inibidor de JAK não seletivo, com indicação para tratamento da DAC, inibe a JAK1, JAK2 e TYK2 *in vitro* (Forster et al., 2025a). Estudos demonstraram que sua administração em dose única diária é eficaz e segura, oferecendo um controle rápido do prurido e dos aspectos lesionais da DAC, superior ao placebo e controle com terapias comparáveis que exigem mudança de regime de dosagem (Forster et al., 2025a; Forster et al., 2025b, Kuntz et al., 2025). Entretanto,

há poucos estudos independentes publicados na literatura médico veterinária sobre este fármaco e nenhum comparado aos glicocorticoides orais.

Nesse contexto, o presente estudo se propõe a investigar a eficácia e segurança do ilunocitinib em comparação com a prednisolona, medicação amplamente utilizada na DAC.

2. Metodologia

2.1. Comitê de ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso Animal (CEUA) da instituição, protocolado sob nº 8283230924 (ID 000435) e iniciado após sua aprovação. Somente foram incluídos no estudo animais cujos responsáveis anuíram com os procedimentos e assinaram o termo de consentimento de uso animal.

2.2. Tipo de estudo

O estudo teve caráter longitudinal, randomizado, duplo cego, baseado em cálculo amostral, em 20 cães com diagnóstico de dermatite atópica atendidos na Clínica Veterinária Escola (CVE) da PUCPR.

2.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo, cães de diversas raças, idades, peso e de ambos os sexos com diagnóstico de dermatite atópica. O diagnóstico foi estabelecido quando outras dermatopatias pruriginosas de origem infecciosa, parasitária e alergia à saliva de artrópodes foram excluídas através de provas diagnósticas complementares como exame parasitológico de raspado de pele, citologia cutânea e rigoroso controle de ectoparasitas durante o período do estudo, os quais eram mantidos com coleiras de imidacloprida e flumetrina (Seresto®) ou comprimido de isoxazolina (Simparic® ou Bravecto®). Quando presentes, infecções secundárias bacterianas ou fúngicas foram previamente tratadas com banhos com shampoo à base de clorexidina, e medicações otológicas antes da inclusão dos cães no estudo.

Na persistência do prurido, dieta de exclusão com carboidratos e proteínas originais e hidrolisadas foram estabelecidas por oito semanas, antes do início do tratamento proposto, sendo excluído cães com resposta à dieta restritiva considerada excelente (superior a 90%) e agravada com o teste de provocação oral.

Em adição, os animais incluídos no estudo apresentaram pelo menos seis dos oito critérios clínicos estabelecidos por Favrot et al. (2010) para o diagnóstico presuntivo de dermatite atópica.

Animais previamente tratados para DAC puderam ser incluídos, desde que respeitado período de washout mínimo de 15 dias para oclacitinib, dois meses para lokivetmab, 21 dias para corticoides sistêmicos e quatro semanas para ciclosporina antes da inclusão no estudo. Animais em tratamento com imunoterapia com alérgenos não foram permitidos no estudo.

Em caso de banhos, durante o período do estudo, foram utilizados apenas xampus neutros destinado ao uso em cães, não hidratantes, emolientes, umectantes e antissépticos. Não foi permitido o uso de medicações otológicas, limpadores auriculares ou medicações tópicas. Animais que apresentaram otites durante este período eram tratados somente com os medicamentos testes.

Para o presente estudo foram excluídos cães com idade inferior a 12 meses e menos do que 3kg de peso corporal, fêmeas em estro, gestante ou lactantes, cães com histórico e evidências de neoplasia, demodicose, leishmaniose, infecções crônicas, diabetes, hipercortisolismo, cães utilizando medicações imunossupressoras e sem primo vacinação.

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

2.4. Grupos de estudo

Após a triagem, os cães foram divididos aleatoriamente em dois grupos:

Grupo 1: Composto por 10 cães, tratados com prednisolona oral na forma de comprimido (Predsim® Mantecorp Farmasa) na dose de 0,5-1 mg/kg com ajuste conforme o peso corporal e a apresentação farmacêutica disponível, a cada 24 horas, por sete dias e, logo após, a cada 48 horas, por mais sete dias. A partir do 15º dia da

administração, utilizou-se a dose de 0,5 mg/kg, a cada 72 horas por 45 dias, totalizando 60 dias de tratamento conforme descrito na literatura por Souza et al. (2017) (Figura 3).

Grupo 2: Composto por 10 cães tratados com ilunocitinib (Zenrelia® ELANCO Ltda.), na dose de 0,6 a 0,8mg/kg, por via oral, a cada 24 horas por 60 dias conforme recomendações do fabricante.

Figura 2.1 Esquema de administração da prednisolona nos animais do grupo 1 durante o estudo.



2.5. Randomização e mascaramento

Para a distribuição aleatória dos animais selecionados nos grupos experimentais, foi utilizado o método de aleatorização por sorteio, por meio de simulação de lançamento de uma moeda (jogo de “cara ou coroa”) utilizando gerador de números verdadeiramente aleatórios baseado em ruído atmosférico (Random.org). Cada paciente foi designado a um grupo conforme o resultado do lançamento onde “cara”, foi padronizado como o grupo em que recebe o ilunocitinib, e “coroa”, o grupo que recebe prednisolona. Esse método de randomização simples foi escolhido por sua praticidade, reprodutibilidade e pela garantia de imparcialidade na alocação dos participantes, respeitando os princípios éticos da pesquisa e evitando vieses de seleção.

O lançamento da moeda foi realizado por um pesquisador independente que não participou das avaliações e nem teve contato direto com os animais durante o período experimental. Este pesquisador também era incumbido da separação da

medicação em frasco idêntico para ambos os grupos, sendo diferenciados apenas pelo nome do animal no frasco. A orientação das instruções do uso durante todo o período do estudo, bem como esclarecimento de dúvidas do responsável do animal sobre a administração do tratamento foi realizada por um médico veterinário da Clínica Veterinária Escola PUCPR, de forma que nem o médico veterinário responsável pela avaliação dos animais ou os responsáveis do cão soubessem a qual grupo o animal pertencia.

Este estudo foi conduzido com delineamento duplo-cego, visando minimizar vieses de observação e expectativa. Assim, nem o pesquisador responsável pela avaliação clínica e laboratorial dos animais, nem os responsáveis pela administração das medicações, tinham conhecimento prévio sobre a alocação dos indivíduos aos grupos.

A quebra do sigilo da alocação dos grupos foi realizada somente após a finalização da coleta de todos os dados, garantindo a integridade metodológica do estudo e a imparcialidade na interpretação dos resultados.

2.6. Avaliação da eficácia

No primeiro dia e durante todas as reavaliações, os cães foram submetidos ao exame dermatológico e otológico detalhado e os responsáveis questionados quanto ao estado de saúde geral de seu animal. Em seguida, forneciam informações referentes a intensidade do prurido de acordo com o padronizado na escala visual analógica de prurido (pVAS - *Pruritus Visual Analogue Scale*) (Rybníček et al., 2009), sendo, logo após, marcado sua intensidade, variando de 0, que significa prurido inexistente, a 10, que significa prurido grave (Anexo 1). Após o tutor marcar na escala pVAS o escore de prurido, este era esclarecido sobre o grau selecionado, sendo o índice validado ou não por ele, podendo em seguida ser remarcado.

A avaliação lesional foi realizada de acordo com a escala CADESI-4 (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*) elaborada e validada por Olivry et al. (2014), em que é avaliado o grau de eritema, liquenificação e escoriação/alopecia podendo fornecer uma pontuação total de 180 (Anexo 2).

Também foi avaliado o Índice de Escore de Otite (OTIS3) elaborada por Nuttall e Bensignor (2014) em que uma nota de 0 a 3 é atribuída para o eritema, edema,

erosão/ulceração e exsudato dos condutos auditivos vertical e horizontal, para fornecer uma pontuação total de 0-12 (Anexo 3).

As avaliações clínicas foram realizadas nos dias 0, 7, 15, 30 e 60. A melhora clínica foi avaliada em cada momento e ao final do tratamento com base nos escores lesionais e de prurido previamente estabelecidos. A resposta ao tratamento, de acordo com a escala de prurido pVAS, foi classificada da seguinte forma: (a) ausência de melhora; (b) melhora regular, definida como redução de pelo menos 50% no escore de pVAS; e (c) resposta clínica excelente, definida conforme os critérios do consenso COSCAD'18, caracterizada por pVAS < 2 e CADESI-4 < 10 (Olivry et al., 2018). Adicionalmente, ao final dos 60 dias de acompanhamento, foram registrados e analisados os locais anatômicos de prurido residual em múltiplas áreas comumente afetadas em cães com DA em ambos os grupos do estudo.

2.7. Avaliação da segurança

Em cada reavaliação os animais foram pesados e submetidos ao exame clínico geral, sendo seus responsáveis questionados quanto ao desenvolvimento de palidez de mucosas, inapetência, letargia, anorexia, êmese, diarreia, dor e/ou distensão abdominal, flatulência, poliúria, polidipsia, polifagia, comorbidades e agravamento de prurido ou lesões. Além disso, os animais foram submetidos à venopunção jugular para coleta de sangue e cistocentese para exame de urina nos dias 0 e 60 do estudo. As amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Análises Clínicas da Clínica Veterinária Escola (CVE) da PUCPR e realizados os seguintes exames: hemograma, contagem plaquetária, avaliação da concentração sérica da ureia, creatinina, alanino aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), proteína total, albumina, colesterol, triglicerídeos, glicemia, creatinofosfoquinase (CPK), fibrinogênio e exame de urina.

Durante o tratamento, em ambos os grupos, os animais também foram avaliados quanto ao aparecimento de eritema, piora do prurido, otite externa, infecções tegumentares e furunculose interdigital.

O responsável também foi questionado quanto ao escore fecal do animal de acordo com a Escala Fecal Canina e Felina padronizado por Carciofi et al. (2008) em que é dada uma nota de 0 a 5 para consistência fecal com o intuito de avaliar alterações intestinais.

2.8. Análise Estatística

O cálculo amostral foi realizado considerando nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), poder estatístico de 80% e diferença mínima detectável de 2,5 pontos na escala pVAS entre os grupos. Assumindo desvio padrão estimado de 2 pontos (Cosgrove et al., 2013), o cálculo indicou necessidade mínima de 10 animais por grupo.

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

Os grupos experimentais foram incluídos como variáveis independentes, e o tempo foi tratado como fator de medidas repetidas. A interação entre o tempo e os grupos experimentais foi avaliada por meio de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. A esfericidade dos dados foi verificada pelo teste de Mauchly (Mauchly's Sphericity Test), e, quando necessário, aplicaram-se as correções de Greenhouse-Geisser ou Huynh-Feldt. As comparações múltiplas foram realizadas utilizando o teste de Bonferroni.

Os escores das escalas clínicas — CADESI-4, pVAS, OTIS-3 e escala fecal foram avaliados ao longo de cinco momentos experimentais. A comparação entre os grupos em cada tempo foi realizada pelo teste de Mann-Whitney, enquanto a comparação entre os tempos dentro de cada grupo foi feita por meio do teste de Friedman, seguido, quando aplicável, do teste de Wilcoxon para comparações pareadas. Esses resultados foram expressos em mediana, valores mínimos e máximos.

Os resultados das análises laboratoriais e do peso corporal foram expressos como média $\pm$ desvio padrão. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos entre os dois grupos experimentais foram consideradas como variáveis dependentes.

Em todas as análises, adotou-se um nível de significância de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software IBM SPSS Statistics for Windows, versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3. Resultados

3.1. Dados Demográficos

Foram incluídos no estudo 20 animais, sendo 10 animais alocados em cada grupo. Todos os cães selecionados concluíram o protocolo completo proposto e não houve perda amostral.

As doses administradas foram ajustadas de acordo com o peso corporal dos animais e a apresentação farmacêutica disponível. A dose média de prednisolona administrada foi de $0,67 \pm 0,10$ mg/kg, enquanto a dose média de ilunocitinib foi de $0,66 \pm 0,05$ mg/kg.

Dos 10 cães alocados no grupo 1, dois foram submetidos a período de washout de oclacitinib antes da inclusão no estudo. No grupo 2, três cães realizaram washout de oclacitinib e um de lokivetmab previamente à inclusão. Além desses, seis cães haviam recebido oclacitinib como tratamento para DAC e um cão havia sido previamente tratado com lokivetmab, com intervalos superiores ao período de washout estabelecido no estudo.

Dos 20 animais incluídos, 13 (65%) eram fêmeas e sete (35%) machos, sendo seis fêmeas e quatro machos no grupo 1 e sete fêmeas e três machos no grupo 2. Apenas quatro animais não eram esterilizados sendo uma fêmea no grupo 1 e três fêmeas no grupo 2.

Com relação a raças, 15 animais (75%) eram de raça definida e cinco animais (25%) eram mestiços. Houve uma prevalência na raça Shih tzu, com sete cães, correspondendo a 35% dos animais. No grupo 1, três (30%) cães eram mestiços, dois (20%) Shih tzu e havia um cão (10%) das raças West Highland White Terrier, Pinscher, Buldogue Francês, Lhasa apso e Teckel. No grupo 2, cinco (50%) cães eram Shih tzu, dois (20%) eram mestiços e um cão (10%) das raças Lhasa apso, Maltês e Buldogue Francês.

A idade média e peso dos animais do grupo 1 foi de 5,7 anos ($s = 2,11$) e 10,03 kg ($s = 4,827$), e no grupo 2 foi de 5,5 anos ($s = 2,46$) e com peso médio de 10,09 kg ($s = 5,473$). Os dados demográficos estão representados na Tabela 3.

Tabela 2.1 Dados demográficos dos animais incluídos no estudo.

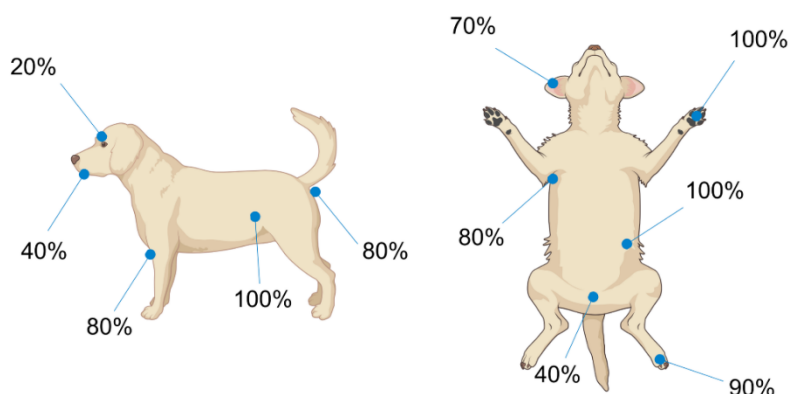
Variável		Grupo 1 (n=10)	Grupo 2 (n=10)
Idade	Média	5,7 anos (s=2,11)	5,5 anos (s=2,46)
Peso	Média	10,03 kg (s=4,827)	10,09 kg (s=5,473)
Raça	Mestiço	3 (30%)	2 (20%)
	Shih tzu	2 (20%)	5 (50%)
	West Highland White Terrier	1 (10%)	
	Pinscher	1 (10%)	
	Buldogue Francês	1 (10%)	1 (10%)
	Lhasa Apso	1 (10%)	1 (10%)
	Maltês		1 (10%)
	Teckel	1 (10%)	
Sexo	Macho	4 (40%)	3 (30%)
	Fêmea	6 (60%)	7 (70%)
Estado reprodutivo	Castrado	9 (90%)	7 (70%)
	Não castrado	1 (10%)	3 (30%)

Grupo 1 corresponde aos animais tratados com prednisolona, enquanto o Grupo 2 corresponde aos animais tratados com ilunocitinib.

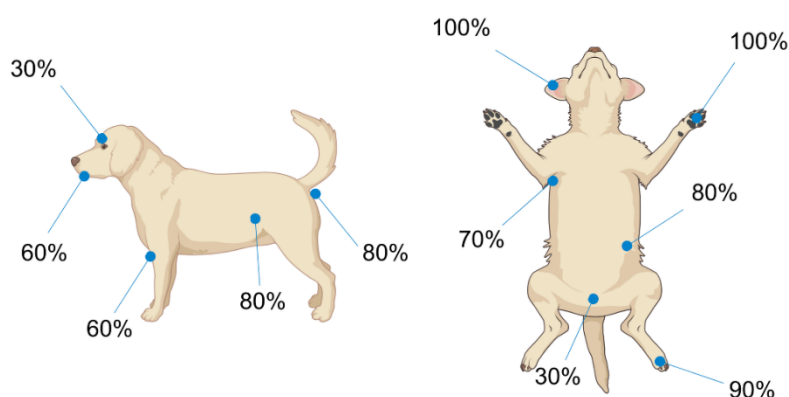
A topografia de prurido e lesional iniciais de acordo com as regiões características da DA determinadas por Olivry et al (2014) foram avaliadas. A figura 2.2 demonstra o dermatograma com as porcentagens de cada área acometida em cada grupo.

Figura 2.2 Dermograma com porcentagens de acometimento de prurido por região corporal no grupo 1 e grupo 2.

Grupo 1



Grupo 2



Nota: todos os animais apresentavam mais de uma localização de prurido. Fonte: O autor.

3.2 Avaliação da eficácia

Na avaliação entre os grupos foi possível observar uma diferença significativa em dois momentos. No dia 7, o grupo 1 apresentou um pVAS menor comparado ao grupo 2 evidenciando uma resposta mais rápida a redução de prurido no grupo tratado com prednisolona ($p=0,0428$) e, no dia 60, foi possível observar uma redução importante do pVAS do grupo 2 em comparação com o grupo 1, demonstrando que o ilunocitinib controlou melhor o prurido a longo prazo comparado ao tratamento com a prednisolona ($p=0,0291$).

Quando foi avaliado a resposta do pVAS dentro de cada grupo ao longo do tempo, foi possível observar no grupo 1 uma diferença estatística ($p<0,001$), em que

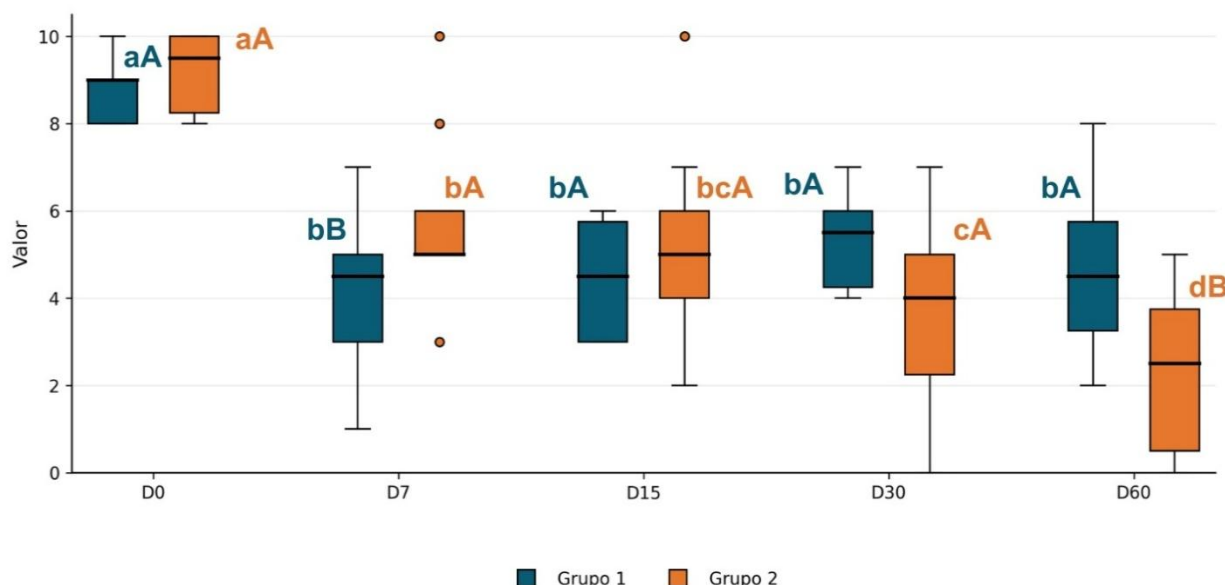
houve uma redução no pVAS do tempo 0 para o tempo 7, permanecendo constante até o final do experimento. No grupo 2, também foi observada uma redução significativa ao longo do tempo ($p < 0,001$), entretanto de maneira mais gradual, sendo significativa do tempo 0 para o tempo 7, do tempo 7 para o 30 e do 30 para o 60, demonstrando consistência na redução dos níveis de prurido ao longo do tempo.

De acordo com as respostas dos responsáveis no dia 60 do estudo, no grupo 1, observou-se redução de 50% do prurido em cinco (50%) cães, sendo que nenhum cão apresentou pVAS < 2 . No grupo 2, três (30%) animais apresentaram pVAS < 2 e os 10 apresentaram redução de pelo menos 50% do prurido inicial.

O prurido residual foi avaliado após 60 dias de tratamento. No grupo 1, todos os cães apresentaram prurido residual em ao menos uma região corporal, com maior prevalência nos espaços interdigitais, na região abdomino-inguinal e nos pavilhões auriculares acometendo 40% dos cães. O escore médio de prurido nessas regiões, avaliado pelo pVAS foi de 4. No Grupo 2, dois responsáveis relataram ausência completa de prurido. Nos demais cães, os locais mais frequentemente acometidos por prurido residual foram os espaços interdigitais (50%), seguidos pelas regiões abdomino-inguinal (20%) e pavilhões auriculares (20%). Entretanto, nesses casos, o prurido não foi mais referido como queixa principal pelos responsáveis, sendo atribuído um pVAS médio de 3 nessas regiões.

As medianas, valor mínimo e máximo em relação aos valores de pVAS em cada momento do estudo (D0, D7, D15, D30, D60) estão representados no gráfico 1.

Gráfico 2.1 Distribuição temporal dos escores de pVAS em cães com dermatite atópica tratados com prednisolona (grupo 1) e ilunocitinib (grupo 2)



De acordo com as avaliações sintomato-lesionais avaliados pelo CADESI-4 ao longo do estudo, foi evidenciado diferença significativa entre grupos em dois momentos. No dia 15, foi possível observar uma melhor resposta no escore lesional do grupo 2 em comparação ao grupo 1 ($p=0,0491$). No dia 60 também se observou uma redução significativa na pontuação do CADESI-4 no grupo 2 em relação ao grupo 1, indicando uma melhora marcante no controle da inflamação ($p=0,0207$) (Figura 2.3).

Quando avaliado a pontuação do CADESI-4 intragrupo ao longo do tempo, foi possível observa diferença estatística no grupo 1 ($p<0,001$) do dia 0 para o dia 7, entretanto, com o espaçamento da medicação, não foram mais observadas mudanças significativas na melhora da inflamação cutânea ao longo do período do estudo.

Na avaliação intragrupo das pontuações de CADESI-4 no grupo 2 foi possível observar diferença estatística ($p<0,001$) do dia 0 para o dia 7, do dia 7 para o dia 15 e do dia 15 para o dia 60, demonstrando uma redução progressiva nos níveis de inflamação cutânea conforme o tempo de utilização do ilunocitinib, até atingir valores compatíveis a um cão com pele normal.

No dia 60 do estudo, oito (80%) dos cães do grupo 2 apresentaram CADESI-4 < 10 , já no grupo 1 apenas dois (20%) dos cães obtiveram a mesma resposta, sendo esta pontuação considerada semelhante a uma pontuação de um cão hígido.

As medianas, valores máximo e mínimo de CADESI-4 em cada momento do estudo (D0, D7, D15, D30, D45, D60) estão representados no Gráfico 2.2.

Gráfico 2.2 Distribuição temporal dos escores de CADESI-4 em cães com dermatite atópica tratados com prednisolona (grupo 1) e ilunocitinib (grupo 2)

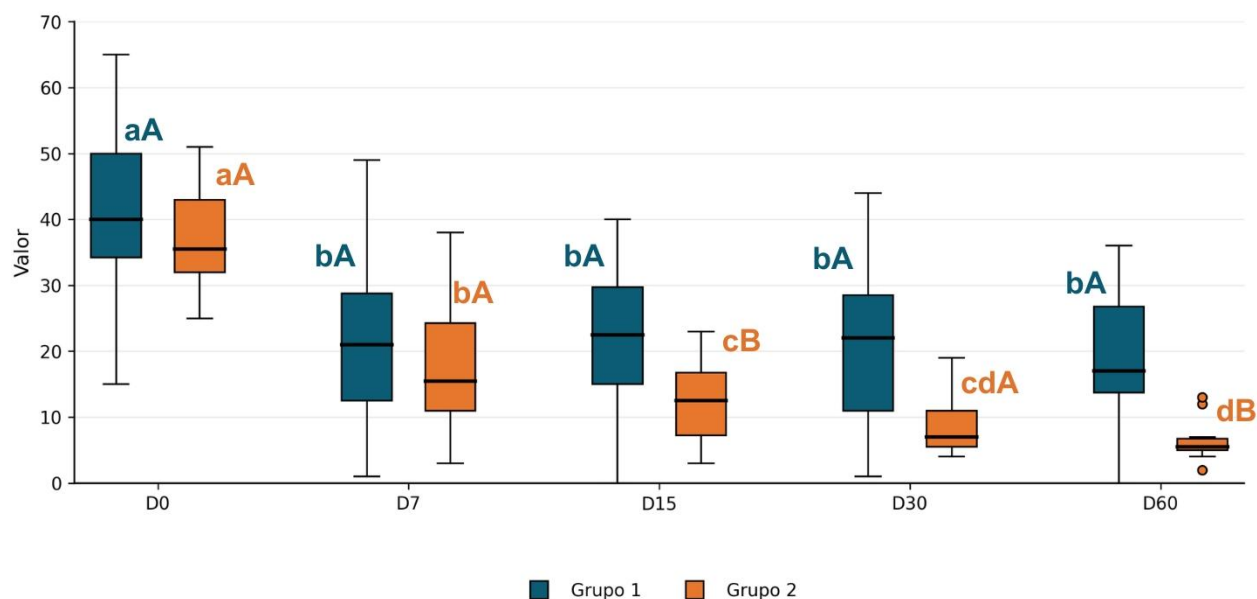


Figura 2.3. Comparação das fotografias clínicas nos dias 0 e 60 de tratamento nos grupos 1 e 2, evidenciando resposta de redução da inflamação cutânea

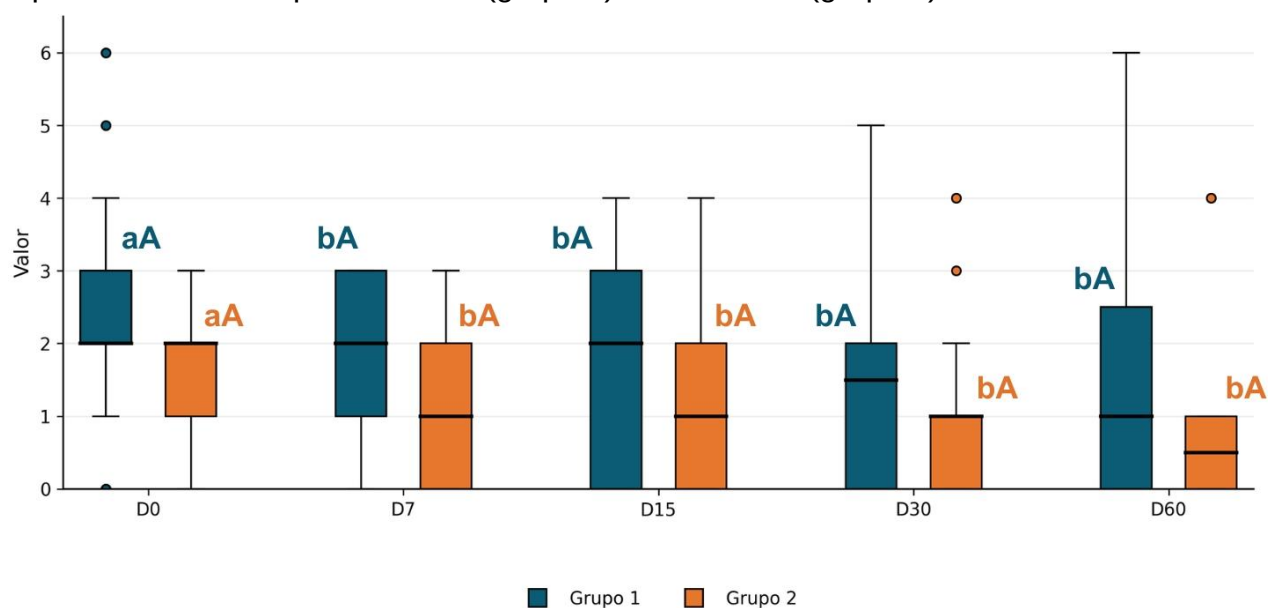


Fotografias clínicas representativas antes (dia 0) e após 60 dias de tratamento nos grupos 1 e 2. (A–B) Grupo 1 no dia 0; (C–D) Grupo 1 no dia 60; (E–F) Grupo 2 no dia 0; (G–H) Grupo 2 no dia 60.

Foi possível observar que o OTIS-3 apresentou semelhança estatística entre os grupos em todos os tempos avaliados. Na avaliação intragrupo ambos os grupos demonstraram diferença estatística ($p=0,001$) do dia 0 para o dia 7 após o início das medicações, entretanto, a partir desta avaliação, houve semelhança estatística até o fim do estudo.

As medianas, valores máximo e mínimo de OTIS-3 em cada momento do estudo (D0, D7, D15, D30, D45, D60) estão representados no Gráfico 2.3.

Gráfico 2.3 Distribuição temporal dos escores de OTIS-3 em cães com dermatite atópica tratados com prednisolona (grupo 1) e ilunocitinib (grupo 2)



3.3 Avaliação da segurança

Durante o período de acompanhamento dos cães, a ocorrência de efeitos adversos foi observada em ambos os grupos de tratamento. No grupo 1, oito dos dez animais avaliados (80%) apresentaram algum tipo de efeito adverso ao longo do estudo. No grupo 2, quatro dos dez animais (40%) apresentaram efeitos adversos durante o período de avaliação. Os eventos observados foram monitorados ao longo do seguimento, não sendo relatadas intercorrências que resultassem na descontinuação do tratamento em nenhum dos grupos.

Os efeitos adversos dos tratamentos e co-morbidades estão resumidos na Tabela 3. No grupo 1, cinco cães (50%) apresentaram polifagia já na primeira semana de tratamento, sendo que um reduziu o sintoma com o espaçamento da medicação

após 15 dias de tratamento, e dois permaneceram com o sinal clínico até o fim do estudo. Outros dois (20%) animais iniciaram com queixa de polifagia nos dias 30 e 60 do estudo. Quatro cães (40%) apresentaram poliúria e polidipsia, sendo que um animal apresentou o quadro clínico já no início da administração da prednisolona e, após o espaçamento da medicação, voltou a ter ingestão hídrica normal. Os outros três cães iniciaram com poliúria e polidipsia com 15, 30 e 60 dias após o início da medicação, respectivamente.

Em relação aos efeitos gastroentéricos, dois animais em cada grupo apresentaram vômitos intermitentes, e dois cães no grupo 1 e quatro cães no grupo 2 apresentaram diarreia. Todos os episódios tiveram resolução espontânea, sem necessidade de interrupção da medicação, com exceção de um cão do grupo 2, que apresentou diarreia associado à giardíase com 50 dias de tratamento com ilunocitinib, e necessitou de terapia medicamentosa com fembendazol 50mg/kg por cinco dias para o controle do quadro.

Como comorbidade durante o estudo foi observado otite externa em quatro (40%) animais do grupo 1, sendo um cão (otite bilateral) com 15 dias do início do estudo, dois cães após 30 dias de estudo e um cão com 60 dias de estudo. No grupo 2, dois (20%) animais apresentaram otite externa, um após 15 dias do início da medicação e outro após 30 dias do início. Ao exame citológico foi identificado a presença de *Malassezia spp.* em todos os condutos acometidos, com exceção de um cão do grupo 1 em que foi identificado infecção mista com a presença de cocos e bacilos no dia 60 do estudo.

Os exames laboratoriais foram realizados em todos os pacientes antes da instituição da medicação e após 60 dias de tratamento. Foi observado diferença significativa na avaliação de eosinófilos do grupo 2 (ilunocitinib) em que foi observado redução deste parâmetro ao longo do tempo ($p=0,0224$). Dois (20%) cães do grupo 2 apresentaram quadro de eosinopenia com os valores absolutos de 0 e 75 (ref. 100 a 1250).

No grupo 1 foi observado aumento nos parâmetros de fibrinogênio ($p=0,0233$), albumina ($p=0,0398$), triglicerídeos (0,0265) e proteína total (0,0193), entretanto, todos os valores de fibrinogênio (ref. 100 – 500mg/dL) e de albumina (ref. 2,6 a 4mg/dL) permaneceram dentro do intervalo de referência. Três cães (30%) apresentaram aumento de triglicerídeos acima do intervalo de referência laboratorial

para cães (ref. 20 – 180 mg/dL), sendo os valores observados de 202,7, 206,8 e 457,6mg/dL, respectivamente, e dois cães apresentaram aumento de proteína total (ref.5,4 – 7,1 g/dL) com valores de 7,33 e 8,19 g/dL, respectivamente.

O colesterol também apresentou diferença na interação entre tratamento e tempo, em que o grupo 1 apresentou aumento da média ao final do tratamento e o grupo 2 apresentou uma leve diminuição deste parâmetro, entretanto todos os animais, em ambos os grupos, se mantiveram dentro dos valores normais de referência para a espécie (ref. 128 – 359 mg/dL).

Os demais parâmetros hematológicos e de parcial de urina observados apresentaram semelhança estatística tanto entre grupos quando intragrupos, não demonstrando alterações referentes aos tratamentos empregados.

Os efeitos adversos, intercorrências e alterações laboratoriais observados estão representados na tabela 2.2.

Tabela 2.2 Os efeitos adversos, intercorrências e alterações laboratoriais observados nos animais no grupo 1 e grupo 2

Ocorrências		Grupo 1	Grupo 2
Efeitos adversos	Poliúria/ polidipsia	4 (40%)	
	Polifagia	5 (50%)	
	Vômito	2 (20%)	2 (20%)
	Diarreia	2 (20%)	4 (40%)
	Ofegância	1 (10%)	
Intercorrências	Otite externa	4 (40%)	2 (20%)
Alterações laboratoriais	Eosinófilos		
	D0	649,6 ±448,29 (aA)	739,5 ±740,84 (aA)
	D60	394,1 ±255,69 (aA)	227,3 ±180,89 (bA)
	Fibrinogênio		
	D0	200±0 (aA)	218,5 ±70,79 (aA)
	D60	292 ±116,31) (bA)	260 ±96,60 (aA)
	Albumina		
	D0	2,96 ±0,23 (aA)	3,068 (s 0,26) (aA)
	D60	3,25 ±0,37 (bA)	3,092 (s 0,45) (aA)
	Triglicerídeos		

	D0	69,91±18,23 (aA)	
	D60	151,65 ±118,94 (bA)	83,53 (s 48,76) (aA)
Colesterol			96,24 (s 51,44) (aA)
	D0	191,2 ± 49,6 (b)	
	D60	222,1 ± 42,1 (a)	219,5 (± 42,6 (a)
Proteína Total			198,9 ± 52,3 (b)
	D0	6,51 ±0,35 (aA)	
	D60	6,90 ±0,59 (bA)	6,84 ±0,48 (aA)
			6,72 ±0,65 (aA)

Na avaliação do escore fecal durante os tempos do estudo foi observado uma redução da consistência das fezes em cães do grupo 2, sendo a mediana inicial de 4 e, ao final do estudo, foi de 3. Entretanto, os escores 3 e 4 são considerados escores de fezes ideais, não representando alterações na absorção intestinal desses animais. Houve apenas um cão no grupo 2 em que apresentou escore de fezes 2 ao final do estudo devido a um quadro de giardíase.

As medianas, valores máximo e mínimo relatado pelos responsáveis, referente a escala de fezes estão representados na tabela 2.3.

Tabela 2.3 Escores da escala fecal canina expressos em mediana (mínimo–máximo) nos dias 0, 7, 15, 30 e 60 dos grupos 1 e 2

FEZES	GRUPO 1	GRUPO 2
D0	3,5 (3-5) aA	4 (3-4) aA
D7	3 (3-5) aA	4 (3-4) abA
D15	3 (3-5) aA	3,5 (3-4) abA
D30	3 (3-5) aA	3 (3-4) bA
D60	3 (3-5) aA	3 (2-4) bA

Letras maiúsculas diferentes representam diferença estatística ($p < 0,05$) entre grupos e letras minúsculas diferentes representam diferença estatística intergrupo. Med (min-max). Comparação entre os grupos: teste de Mann Witney. Comparação entre os tempos> teste Wilcoxon.

4. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a eficácia e segurança do ilunocinib no tratamento de cães com DA, comparando seus resultados à prednisolona, por um período de 60 dias.

Durante a primeira semana, os animais tratados com prednisolona de forma diária apresentaram uma signicante redução no prurido em relação ao ilunocitinib, possivelmente pelo fato da prednisolona inibir a fosfolipase A2, a cascata do ácido aracdônico e a produção de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos, além de estabilizar a membrana de mastócitos; diminuir a atividade de várias subpopulações de linfócitos T e a resposta imune não específica através da inibição da liberação de IL-1 e TNF- α (Miller et al., 2013).

O efeito da prednisolona tende a persistir por até 24 horas, porém, sua utilização de forma crônica deve ser realizada com cautela, em doses baixas e em intervalos de 48 a 72 horas, devido ao risco de reações adversas e com o intuito de minimizar os riscos de insuficiência adrenal (Briet et al., 2022). No presente estudo, optou-se por um protocolo terapêutico conservador, com redução progressiva da frequência de administração. Porém, conforme o espaçamento de sua administração, apesar da estabilização do quadro inflamatório, houve tendência a recorrência do prurido, permanecendo este em até 50% do quadro inicial, na maioria dos pacientes. Considerando que o prurido exerce papel central na fisiopatologia da dermatite atópica e atua como importante fator perpetuador da inflamação cutânea por meio do ciclo prurido–coceira, sua persistência pode contribuir para a manutenção ou agravamento das lesões cutâneas, refletindo em escores mais elevados de CADESI-4. Assim, é possível que a resposta clínica observada no grupo tratado com prednisolona tenha sido influenciada pelo regime terapêutico conservador adotado, o que pode ter contribuído para um controle menos intenso dos sinais clínicos ao longo do estudo.

Já os cães tratados com ilunocitinib diariamente apresentaram uma redução gradual do prurido e da inflamação tegumentar mais lenta, comparada ao uso do glicocorticoide, porém, com seu uso contínuo, sua eficácia foi melhor ao uso intermitente da prednisolona, demonstrando ser mais efetiva a longo prazo.

Em estudo pregresso, avaliando a eficácia do ilunocitinib, foi observado que 29% dos cães apresentaram melhora de 50% de pVAS já nos primeiros três dias de

tratamento, atingindo 82% no dia 112 do estudo (Forster et al., 2025b). No presente estudo, quando avaliado a melhora de 50% em relação ao prurido inicial, foi observado uma eficácia em 20% em 7 dias e de 100% dos cães no dia 60. Essa diferença na resposta inicial pode estar relacionada ao maior prurido basal dos animais avaliados no presente trabalho (pVAS médio de 9,5), quando comparado ao estudo anteriormente publicado (pVAS médio de 7,5).

O ilunocitinib apresenta uma absorção rápida e atinge a concentração plasmática em torno de duas horas após a administração. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da sinalização da via JAK, desta forma as células-alvo não respondem mais a citocinas circulantes como IL-4, IL-13, IL-31 acarretando em redução de prurido e inflamação (Kuntz et al., 2025).

No entanto, a resposta clínica inicial é influenciada pelo tempo necessário para a resolução dos processos inflamatórios previamente estabelecidos, uma vez que citocinas já produzidas e outros mediadores inflamatórios podem permanecer ativos por um período mesmo após o início do tratamento, o que justifica as melhores respostas observadas ao ilunocitinib com seu uso regular, já que uma redução do quadro lesional de pelo menos 50% do valor basal foi observado em 100% dos animais do grupo 2 no dia 60.

Em adição, o crescimento de fibras nervosas epidérmicas e intraepidérmicas é promovida pela resposta de citocinas tipo 2 como a IL-4, IL-13 e IL-31, que se apresentam aumentadas na dermatite atópica (Jha et al., 2025). Desta forma, o bloqueio deste eixo com a utilização regular do ilunocitinib pode suprimir o prurido e o alongamento nervoso acarretado por essas citocinas, o que justifica seus achados no dia 60 do presente trabalho.

Na comparação entre os grupos, se observa que com o espaçamento das administrações, o glicocorticoide foi incapaz de continuar reduzindo o prurido e o quadro lesional, levando apenas a estabilização do quadro clínico, enquanto o uso regular do ilunocitinib conduziu a uma redução gradual do prurido e inflamação comparado ao grupo 1, e manteve melhor controle dos níveis de prurido. Assim, a utilização regular do ilunocitinib deve ser capaz de causar uma inibição contínua das subpopulações de células T e ação de citocinas pruridogênicas e inflamatórias, levando um controle sustentado do prurido e da inflamação da pele desses cães, fato também observado em estudo anterior em que o controle da dermatite atópica foi

observado em dois terços da população avaliada após quatro meses de acompanhamento (Forster et al., 2025b).

A inibição contínua de citocinas inflamatórias do tipo 2, mormente a IL-4 e IL-13, podem também minimizar a proliferação de fibroblastos e a liberação de periostina, que apresentam papel crucial na fibrose e na ativação dos queratinócitos, que impulsionam a evolução da marcha inflamatória e a natureza crônica da DA (Masuoka et al., 2012).

Como a prednisolona tem uma abrangência maior na inibição de citocinas inflamatórias e pruridogênicas, uma estratégia de tratamento pode ser sua prescrição como terapia reativa em cães com dermatite atópica, principalmente em quadros mais crônicos e graves, podendo o ilunocitinib ser indicado como terapia proativa, devido a sua eficácia gradual e sustentada no controle da inflamação e do prurido, o qual foi superior ao do uso intermitente da prednisolona.

Em ambos os grupos, a região interdigital foi o local mais frequentemente acometido por prurido residual. Esse padrão é frequentemente observado em cães com dermatite atópica, mesmo sob tratamento, e pode estar associado a alterações teciduais crônicas (por exemplo, cicatrização), conformação das patas, infecções profundas e à perpetuação do processo inflamatório decorrente do comportamento de lambedura (Bajwa, 2023)

Otite persistente crônica ou intermitente foi um dos principais aspectos clínicos observados nos animais do presente estudo. O uso do glicocorticoide sistêmico e do ilunocitinib como monoterapia tiveram eficácia semelhante no controle da inflamação das orelhas em ambos os grupos. Segundo Lecru et al. (2022), cães com dermatite atópica apresentam níveis mais elevados de IL-8 nos condutos auditivos, o que pode responder pela inflamação e prurido nos pavilhões auriculares e condutos, sendo sua expressão reduzida pelos glicocorticoides. Da mesma forma, inibidores de JAK2 tem importante função na redução da produção de IL-8 (Gharavi et al., 2007), o que pode justificar a eficácia do ilunocitinib nos cães incluídos no estudo.

Contudo, foram observados quadros de otite externa em ambos os grupos ao longo do estudo. Todos os animais que desenvolveram otite durante o período de acompanhamento apresentavam histórico de otites recorrentes, com três ou mais episódios ao ano. Em estudo conduzido por Ngo et al., (2018), que avaliou os condutos auditivos de cães atópicos sem sinais clínicos de otite externa, foi

demonstrado que cães com dermatite atópica apresentam microbiota auricular distinta daquela observada em cães saudáveis, sugerindo maior predisposição ao desenvolvimento de otite externa nessa população. De forma semelhante, cães atópicos apresentam maior concentração de *Malassezia pachydermatis*, tanto na pele lesionada quanto na não lesionada (Meason-Smith et al., 2020). Essa predisposição é atribuída a múltiplos fatores, incluindo aumento da perda de água transepidérmica, alterações na composição de ceramidas cutâneas e desequilíbrios no microbioma (Santoro e Hoffmann, 2016).

Além disso, observou-se que o escore OTIS-3 apresentou pontuações relativamente baixas mesmo em animais com sinais clínicos de otite, o que sugere que essa escala pode não refletir adequadamente a gravidade da otite alérgica em cães com dermatite atópica, limitando sua utilidade isolada na avaliação dessa condição.

Os efeitos adversos mais frequentes observados em cães tratados com prednisolona incluíram polifagia, poliúria e polidipsia, mesmo com o espaçamento nas administrações do medicamento. Esses achados corroboram os dados de Bruet et al. (2022), que descreveram essa síndrome como o efeito adverso mais comum em cães submetidos a tratamento com glicocorticóides. Em adição, foram relatados episódios isolados de vômitos e diarreia, efeitos gastrointestinais frequentemente associados ao uso de corticosteróides em cães (Bruet et al., 2022).

Os cães que utilizaram ilunocitinib também apresentaram episódios de vômito e diarreia, os quais tiveram resolução espontânea sem necessidade de suspensão da medicação. Esses quadros gastrointestinais são considerados os efeitos colaterais mais frequentes de cães tratados com ilunocitinib (Forster et al., 2025a; Forster et al., 2025b) e podem decorrer dos efeitos inibitórios do ilunocitinib em funções biológicas como a manutenção da integridade da barreira intestinal relacionadas a uma redução de reparo epitelial bem como da proliferação celular (Giraldez et al., 2021; Goldeman et al., 2025).

O uso de ilunocitinib pode também inibir a sinalização da IL-6, que apresenta papel importante na resposta imune à infecções da mucosa (Giraldez et al., 2021; Goldeman et al., 2025), o que pode justificar a ocorrência de giardíase em um dos pacientes do presente estudo.

Em estudo realizado por Fent et al. (2025), animais tratados com três vezes a dose habitual do ilunocitinib apresentaram maior incidência de doenças parasitárias e virais comparado aos controles, possivelmente pelo fato do ilunocitinib inibir a *janus quinase 2*, impedir a ação do INF γ e TNF α , podendo inibir a resposta imune inata e mediada por células, predispondo a infecções de caráter oportunistas, ou disbioses por patobiontes das superfícies corporais (Jarneborn et al., 2025).

A utilização de glicocorticoides pode acarretar em aumento significativo do fibrinogênio e também de outros marcadores da coagulação, podendo promover um estado de hipercoagulabilidade e de riscos tromboembólicos (O’Kell et al., 2012). Neste estudo foi possível observar o aumento do fibrinogênio no grupo tratado com prednisolona, entretanto devido a dose baixa e espaçamento das administrações, o valor de referência permaneceu dentro dos valores de normalidade.

Outra alteração observada no grupo 1 foi o aumento dos níveis de triglicerídeos, com alguns animais apresentando valores acima do limite de referência para a espécie ao final do tratamento. Este achado é comumente observado com o uso prolongado de glicocorticóides, e está associado a alterações metabólicas de entrada e saída de lipídeos do organismo, desde o aumento da ingestão acarretado pela polifagia como o aumento da captação hepática de ácidos graxos, estimulação da lipase sensível a hormônios (HSL) tecidual, estimulação de lipogênese hepática, a resistência a insulina, inibição da β -oxidação de ácidos graxos, aumento da síntese e secreção de VLDL acarretando em aumento de triglicerídeo plasmático e inibição da Lipoproteína Lipase (LPL) plasmática (Peckett et al., 2011; Rahimi et al., 2020).

Já a redução significativa de eosinófilos observada no grupo 2 pode estar relacionada à inibição da ação da IL-5 mediada pela via JAK2, a qual desempenha papel fundamental na diferenciação, maturação, proliferação e sobrevivência dessas células (Kagami et al., 2000; Varricchi et al., 2016; Kandikattu et al., 2019).

Mediadores da resposta tipo 2 como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 contribuem para o recrutamento de células efetoras inatas como eosinófilos, mastócitos e basófilos, além de o comprometimento da barreira epidérmica estimular o recrutamento de eosinófilos e a cronicidade da dermatite atópica (Furie et al., 2017; Kouchkovsky et al., 2017; Sonnenberg et al., 2019; Garcovich et al., 2021). Desta forma, a redução significativa de eosinófilos no presente estudo, após dois meses de tratamento, pode estar

associado com a inibição da resposta Th2 e ter contribuído para o controle inflamatório e do prurido dos pacientes a longo prazo.

Este trabalho foi conduzido de forma independente e apresentou como principais limitações o período de acompanhamento de 60 dias. Estudos com maior tempo de seguimento mais prolongado podem contribuir para a melhor compreensão da eficácia e do perfil de segurança dos tratamentos avaliados.

O presente estudo evidenciou a eficácia e a segurança do ilunocitinib no tratamento reativo e proativo da dermatite atópica em cães. A resposta clínica progressiva e sustentada observada com o uso do ilunocitinib resultou em maior controle do prurido ao longo do tempo quando comparada ao uso intermitente de prednisolona, refletindo-se também em impacto positivo no controle lesional, bem como menos efeitos adversos. Adicionalmente, a associação de terapias sistêmicas com produtos tópicos pode representar uma estratégia complementar para o manejo do prurido residual e para a otimização do controle clínico da DAC.

Referências

- Bajwa J. Canine pododermatitis: A complex, multifactorial condition. *Can Vet J*. 2023;64(5):489-492.
- Bruet V, Mosca M, Briand A, Bourdeau P, Pin D, Cochet-Faivre N, Cadiergues MC. Clinical guidelines for the use of antipruritic drugs in the control of the most frequent pruritic skin diseases in dogs. *Vet Sci*. 2022;9(4):149.(Forster et al, 2025a; Forster et al, 2025b)
- Carciofi AC, Takakura FS, de-Oliveira LD, Teshima E, Jeremias JT, Brunetto MA, Prada F. Effects of six carbohydrate sources on dog diet digestibility and post-prandial glucose and insulin response. *J Anim Physiol Anim. Nutr*. 2008; 92(3):326-336.
- Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokines networks in atopic dermatitis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2011;41:245–253
- Collard WT, Hummel BD, AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, Malpas PB, Stegemann MR. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(3):279-85.
- Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Derm*. 2013;24(5):479–e114.
- Eisenschenk M, Hensel P, Saridomichelakis MN, Tamamoto-Mochizuki C, Pucheu-Haston CM, Santoro D. Introduction to the ICADA 2023 canine atopic dermatitis pathogenesis review articles and updated definition. *Vet Dermatol*. 2024; 35(1).
- Elkholly DA, Brodbelt DC, Church DB, Pelligand L, Mwacalimba K, Wright AK, O'Neill DG. Side Effects to Systemic Glucocorticoid Therapy in Dogs Under Primary Veterinary Care in the UK. *Front Vet*. 2020;7:515.
- Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol*. 2010;21(1):23-31.
- 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*. 2025a; 36:165–176.
- 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*. 2025b;00:1–11.
- Furie M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66(3): 398–403.

Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):303.

Goldman A, Raschi E, Druyan A, Sharif K, Lahat A, Ben-Zvi I, Ben-Horin S. Gastrointestinal Perforations Associated With JAK Inhibitors: A Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *United European Gastroenterol J*. 2025;13(4):566-575.

Giraldez MD, Carneros D, Garbers C, Rose-John S, Bustos M. New insights into IL-6 family cytokines in metabolism, hepatology and gastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(11):787-803.

Gharavi NM, Alva JA, Mouillesseaux KP, Lai C, Yeh M, Yeung W, Johnson J, Szeto WL, Hong L, Fishbein M, Wei L, Pfeffer LM, Berliner JA. Role of the Jak/STAT pathway in the regulation of interleukin-8 transcription by oxidized phospholipids in vitro and in atherosclerosis in vivo. *J Biol Chem*. 2007;282(43), 31460-31468.

Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JÁ, Teel JF, Bammert GF, Dunham AS, Fuller TE, McCall RB. IL-31: its role in canine pruritus and prevalence in naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2012;23(6):13.

Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(4):317-324.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill PP, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res*. 2015;11:196.

Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol*. 2022;13:1068260.

Kouchkovsky DA, Ghosh S, Rothlin CV. Negative regulation of type 2 immunity. *Trends Immunol*. 2017;38(3):154–67.

Jarneborn A, Kopparapu PK, Jin T. The dual-edged sword: risks and benefits of JAK inhibitors in infections. *Pathogens*. 2025;14(4), 324.

Jha MK, Han Y, Liu Z, Hara Y, Langohr IM, Morel C, Maloney CL, Piepenhagen P, Xing H, Bodea CA, Bangari DS, Mattoo H, Hicks A. Type 2 cytokines pleiotropically modulate sensory nerve architecture and neuroimmune interactions to mediate itch. *J Allergy Clin Immunol*. 2025, 156(4):1066-1081.

Lecru LA, Combarros D, Moog F, Marinovic L, Kondratjeva J, Amalric N, Pressanti C, Cadiergues MC. Multiplex Cytokine Analyses in Ear Canals of Dogs Suggest Involvement of IL-8 Chemokine in Atopic Otitis and Otodectic Mange—Preliminary Results. *Animals*. 2022;12(5), 575.

Lee SK, Park S, Cheon B, Kim HW, Yu D, Choi J. Body weight, blood pressure, and systemic changes following low-dosage prednisolone administration in dogs. *Am J Vet Res.* 2017;78(9):1091-1097.

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.

Kagami S, Nakajima H, Suzuki K, Saito Y, Takatsu K, Leonard W, Iwamoto I. Both Stat5a and Stat5b are required for antigen-induced eosinophil and T cell recruitment into the tissue. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(1):S355–S355.

Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Synergy of Interleukin (IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;47:83-98.

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

Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, Toda S, Inagaki N, Kurihara Y, Hayashida S, Takeuchi S, Koile K, Ono J, Noshiro H, Furue M Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *The J Clin Invest.* 2012;122(7):2590-2600.

Meason-Smith C, Olivry T, Lawhon SD, Hoffmann AR. *Malassezia* species dysbiosis in natural and allergen-induced atopic dermatitis in dogs. *Med Mycol.* 2020;58(6), 756-765.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. *Muller and Kirk's small animal dermatology.* 7th ed. St Louis, MO: Elsevier Mosby; 2013;108–83.

Ngo J, Taminiau B, Fall PA, Daube G, & Fontaine J. Microbiota do canal auditivo – uma comparação entre cães saudáveis e cães atópicos sem sinais clínicos de otite externa. *Dermatologia veterinária.* 2018;29(5):425-e140.

Noli C. Assessing quality of life for pets with dermatologic disease and their owners. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2019;49(1):83-93.

Nuttall, T; Bensignor, E. A pilot study to develop an objective clinical score for canine otitis externa. *Vet Dermatol,* 2014 , 25(6):530-e92.

Nuttall TJ, Marscella 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.

O'Kell AL, Grant DC, Panciera DL, Troy GC, Weinstein NM. Effects of oral prednisone administration with or without ultralow-dose acetylsalicylic acid on coagulation parameters in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2012;73(10):1569-1576.

Olivry T, Bensignor E, Favrot C, Griffin CE, Hill PB, Mueller RS, Plant JD, Williams HC, International Committee of Allergic Diseases of Animals (ICADA). Development of a core outcome set for therapeutic clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis (COSCAD'18). *BMC Vet Res*. 2018;14(1), 238.

Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB, International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol*. 2014;25(2), 77-e25.

Olivry T, Banovic F. Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy? *Vet Dermatol*. 2019;30(2):101.e1-2.

Ong PY, Leung DM. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(5):384-9.

Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2011;60(11):1500-1510.

Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-induced fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1133-1145.

Rybníček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *J Eur Soc Vet Dermatol*. 2009;20(2):115-122.

Santoro D, Hoffmann AR. Canine and human atopic dermatitis: two faces of the same host-microbe interaction. *J Invest Dermatol*. 2016 136(6), 1087-1089.

Sonnenberg GF, Hepworth MR. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(10): 599–613.

Souza A, Farias MRD, Pimpão CT, Quitzan JG, Anater A. Eficácia da ciclosporina no controle da dermatite atópica em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2017;37(7):729-733.

Tanaka S, Shibuya H, Suzuki S, Kanno N, Harada Y, Sato A, Soeta S, Hara Y. (2021). Long-term administration of prednisolone: Effects on the myocardial tissue of healthy beagle dogs. *J Vet Med Sci*. 2021;83(1):84-93.

Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW, Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(2):186–200.

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

CAPÍTULO 3

1. Impacto e relevância do projeto

Para que se tenha um bom controle da dermatite atópica em cães é necessário, frequentemente, a associação de medicações antipruriginosas e anti-inflamatórias esteroidais. Essas medicações a longo prazo podem ser associadas a efeitos colaterais e complicações sistêmicas.

Este estudo demonstra uma opção segura e efetiva na fase reativa e proativa para a redução do prurido e controle da inflamação da pele de cães com dermatite atópica, acarretando menos efeitos colaterais sistêmicos comparado com a prednisolona, além de redução da quantidade de medicações utilizadas.

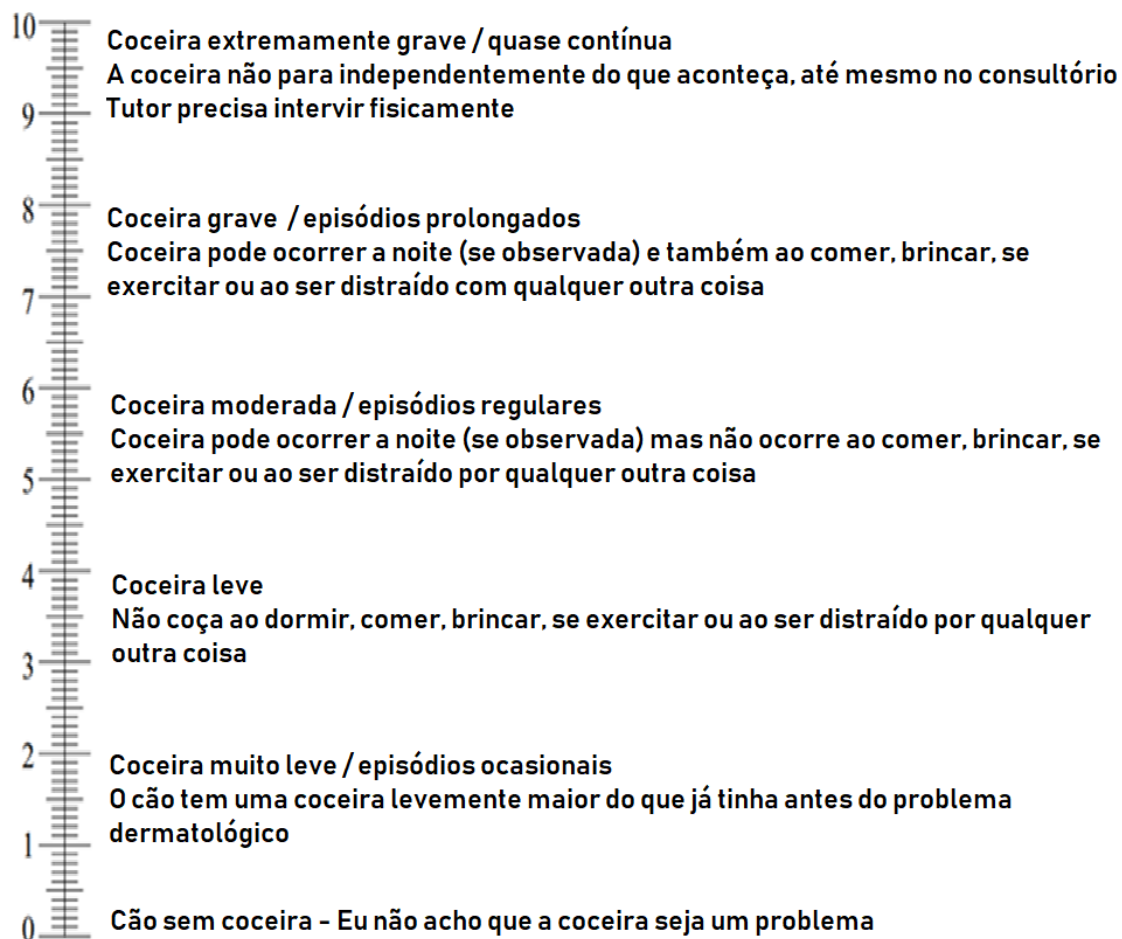
Com o maior controle dos aspectos clínicos da DAC e maior intervalo entre crises, objetiva-se o aumento da qualidade de vida, tanto dos cães acometidos quanto dos responsáveis, protegendo o vínculo humano-animal e uma redução de custos no tratamento.

É importante ressaltar que este estudo foi conduzido de forma independente, fornecendo informações imparciais e sistematizadas sobre os achados clínicos e laboratoriais observados durante o tratamento dos animais avaliados. Os resultados obtidos contribuem para o entendimento da eficácia e do perfil de segurança do ilunocitinib e da prednisolona no manejo da DAC, estabelecendo uma base científica para a tomada de decisão clínica.

Nesse contexto, estudos futuros envolvendo períodos de acompanhamento mais prolongados são recomendados, a fim de aprofundar a avaliação da resposta terapêutica e da segurança em longo prazo. Adicionalmente, a investigação da associação de terapias sistêmicas com produtos tópicos pode representar uma estratégia complementar para o controle do prurido residual e para a otimização do manejo clínico da dermatite atópica em cães.

Anexos

Anexo 1 – Escala visual analógica de prurido (pVAS) (Rybníček et al., 2009)



Anexo 2 – Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI-4) (Olivry et al, 2014)

CADESI-4 SCORE			ERITEMA	LIQUENIFICAÇÃO	ESCORIAÇÃO/ALOPECIA	TOTAL
Perilabial (ambos os lados)		1				
Pavilhão auricular	D	2				
	E	3				
Região axilar	D	4				
	E	5				
Patas dianteiras	D	6				
	E	7				
Patas traseiras	D	8				
	E	9				
Área flexural	D	10				
	E	11				
Interdigital	D	12				
	E	13				
Flancos	D	14				
	E	15				
Inguinal	D	16				
	E	17				
Abdominal		18				
Perineal		19				
Caudal ventral		20				
TOTAL:						

Graduar cada local e cada tipo de lesão
 Nenhum : 0
 Leve: 1
 Moderado: 2
 Grave: 3
 Total do Score (20X3X3=180)

Anexo 4 – Parecer de aprovação do CEUA.



Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Eficácia do Ilunocitinibe na inflamação cutânea de cães com dermatite atópica", protocolada sob o CEUA nº 8283230924 (ID 000435), sob a responsabilidade de **Marconi Rodrigues de Farias e equipe; Fernanda Gabriela Menegon** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (CEUA/PUCPR) na reunião de 24/10/2024.

We certify that the proposal "Efficacy of Ilunocitinib on cutaneous inflammation in dogs with atopic dermatitis", utilizing 20 Dogs (males and females), protocol number CEUA 8283230924 (ID 000435), under the responsibility of **Marconi Rodrigues de Farias and team; Fernanda Gabriela Menegon** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Pontifical Catholic University of Paraná (CEUA/PUCPR) in the meeting of 10/24/2024.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**Vigência da Proposta: de **10/2024 a 06/2025** Área: **Medicina Veterinária**Origem: **Animais de tutores**Espécie: **Cães**sexo: **Machos e Fêmeas**idade: **1 a 20 anos**Quantidade: **20**Linhagem: **diversas raças**Peso: **3 a 20 kg**

Curitiba, 04 de novembro de 2024

Prof. Dra. Eleni Juliato Piovesan
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Prof. Maria Leonor Gomes de Sá Vianna
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Pontifícia Universidade Católica do Paraná



Anexo 5 – Parecer de emenda do projeto pelo CEUA



Pontifícia Universidade Católica do Paraná

*Comissão de Ética no
Uso de Animais*

CERTIFICADO : EMENDA v30/05/2025

Certificamos que a EMENDA (versão de 30/05/2025) da proposta intitulada "Eficácia do Ilunocitinibe na inflamação cutânea de cães com dermatite atópica ", CEUA nº 8283230924 (ID 082155), sob a responsabilidade de **Marconi Rodrigues de Farias e equipe; Fernanda Gabriela Menegon** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos vigentes para sua apresentação, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), sendo assim **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (CEUA/PUCPR) em 12/06/2025.

Pedido apresentado à CEUA: Solicito prorrogação do prazo, pois devido aos critérios de inclusão dos cães na pesquisa ainda não consegui os 20 animais participantes do projeto. O tempo de acompanhamento desses animais é de 2 meses, dessa forma por ser um estudo longitudinal o período de realização do projeto ficou curto. Solicito prorrogação para dezembro de 2025.

Considerações da CEUA: A emenda foi avaliada pelo CEUA-PUCPR e não apresenta nenhuma objeção ética. Portanto, foi considerado APROVADA.

Término previsto: 12/2025

Origem: Animais de tutores

Espécie: Cães

sexo: Machos e Fêmeas

idade: 1 a 20 anos

Quantidade
mantida: 0

Linhagem: diversas raças

Peso: 3 a 20 kg

ANIMAIS UTILIZADOS

		Total Aprovado	Quantidade Utilizada
Cães	Machos e Fêmeas	20	0

Curitiba, 12 de junho de 2025

Prof. Dra. Eleni Juliato Piovesan
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Prof. Maria Leonor Gomes de Sá Vianna
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

