

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

BRUNA DUARTE PACHECO

**Avaliação do maleato de oclacitinib manipulado e Apoquel® no controle da
dermatite atópica em cães**

*Evaluation of manipulated oclacitinib maleate and Apoquel® in the control of atopic
dermatitis in dogs.*

**Curitiba
2017**

BRUNA DUARTE PACHECO

Avaliação do maleato de oclacitinib manipulado e Apoquel® no controle da dermatite atópica em cães

Evaluation of manipulated oclacitinib maleate and Apoquel® in the control of atopic dermatitis in dogs.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração Saúde, Tecnologia e Produção Animal, linha de pesquisa Clínica e Cirurgia Veterinária, da Escola de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Adj. Dr. Marconi Rodrigues de Farias

CURITIBA

2017

TERMO DE APROVAÇÃO
(Responsabilidade da Secretaria do PPGCA)

(Entregue pela secretaria)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	iii
LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE GRÁFICOS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
AGRADECIMENTOS	ix
FORMATO DA DISSERTAÇÃO.....	x
RESUMO GERAL	xi
ABSTRACT	xii
CAPITULO 1	1
1 Aspectos imunopatogênicos da dermatite atópica	1
2 Resposta imune na dermatite atópica.....	4
3 Tratamento da dermatite atópica em cães.....	10
3.1 Reparação da barreira epidérmica	11
3.2 Dieta de exclusão	11
3.3 Terapias imunomoduladoras	12
3.4 Imunobiológicos no tratamento da dermatite atópica	13
3.5 Imunobiológicos utilizados no tratamento da dermatite atópica em humanos	14
3.5.1 Dupilumab.....	14
3.5.2 Omalizumab.....	14
3.5.3 Mepolizumab	14
3.5.4 Ustekinumab.....	15
3.5.5 Imunobiológicos em desenvolvimento	15
3.5.6 Anti IL-31	16
3.6 Imunobiológicos utilizados no tratamento da dermatite atópica em cães.....	16
3.6.1 Anti IL-31	16
3.6.2 Maleato de oclacitinib	17
3.6.2.1 Mecanismo de ação.....	18
3.6.2.2 Farmacocinética.....	19
3.6.2.3 Interações medicamentosas	19
3.6.2.4 Efeitos adversos e contra-indicações	20
3.6.2.5 Uso do oclacitinib em cães com dermatite atópica	21

3.6.2.6 Doses.....	22
CAPITULO 2	23
Avaliação do maleato de oclacitinib comercial e Apoquel® no controle da dermatite atópica em cães	23
1. Introdução.....	23
2. Material e métodos.....	24
3. Análise estatística	26
4. Resultados	27
4.1 Dados epidemiológicos	27
4.2 Avaliação da eficácia do oclacitinib manipulado	27
4.3 Avaliação da eficácia do Apoquel®.....	29
4.4 Comparação entre os grupos.....	31
5. Avaliação da segurança.....	34
6. Avaliação da qualidade de vida antes e após o oclacitinib	35
7. Discussão	36
8. Conclusão	40
CAPITULO 3	41
CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXOS	53
Anexo 1.....	53
Anexo 2.....	54
Anexo 3.....	55
Anexo 4.....	56
Anexo 5.....	58

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

Tabela 1: Perfil de citocinas em diferentes fases na Dermatite atópica em cães.....	7
--	---

Capítulo II

Tabela 1: Média da nota do prurido e porcentagem (%) de melhora no índice de prurido (RYBNICEK) em ambos os grupos de tratamento.....	32
--	----

Tabela 2: Média da nota da lesão e porcentagem (%) de melhora no índice de lesão (CADESI-4) em ambos os grupos de tratamento.....	33
--	----

Tabela 3: Número e porcentagem (%) de cães com redução de prurido (RYBNICEK) \geq 50% nos dias 15 e 30 de tratamento, em ambos os grupos tratados.....	33
---	----

Tabela 4: Número e porcentagem (%) de cães com redução de escore lesional (CADESI-4) \geq 50% nos dias 15 e 30 de tratamento, em ambos os grupos tratados.....	34
---	----

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

- Figura 1:** Topografia do padrão sintomatolesional de cães com dermatite atópica, evidenciado pelas áreas vermelhas no dermatograma..... 3
- Figura 2:** Critérios de Favrot et al., (2010) para diagnóstico presuntivo da dermatite atópica canina..... 4
- Figura 3:** Resumo da patogênese da dermatite atópica..... 9
- Figura 4:** Fatores que contribuem para inflamação e prurido em pacientes com Dermatite Atópica..... 10
- Figura 5:** Modo de ação do oclacitinib..... 19

Capítulo II

- Figura 1:** Valores das medias na análise por Rybnicek e CADESI dos cães do grupo 1 tratados com oclacitinib manipulado nos dias zero, 15 e 30..... 28
- Figura 2:** Comparação das lesões na região periocular, nos dias zero e 30, após o uso de oclacitinib manipulado, em um cão da raça Pinscher, fêmea, seis anos de idade, com dermatite atópica.....28
- Figura 3:** Comparação das lesões na região abdominal nos dias zero e 30 após o uso de oclacitinib manipulado em um cão da raça Shi-tzu, fêmea, dois anos de idade, com dermatite atópica.....29

Figura 4: Valores das medias na análise por Rybnicek e CADESI dos cães do grupo 2 tratados com Apoquel® nos dias zero, 15 e 30..... 30

Figura 5: Comparação das lesões na região extensora digital, nos dias zero e 30, após o uso de Apoquel®, em um cão da raça Yorkshire Terrier, macho, oito anos de idade, com dermatite atópica. Observar repilação da região.....30

Figura 6: Comparação das lesões na região peitoral, nos dias zero e 30, após o uso de Apoquel®, em um cão da raça Pinscher, fêmea, onze anos de idade, com dermatite atópica.....31

Figura 7: Valores das medias na análise por RIBNYCEK e CADESI dos cães dos grupos tratados com oclacitinib manipulado e Apoquel® nos dias 0, 15 e 30..... 32

LISTA DE GRÁFICOS

Capítulo II

- Gráfico 1:** Avaliação da qualidade de vida antes do uso do oclacitinib, ao final do tratamento, avaliado em forma de porcentagem..... 35
- Gráfico 2:** Avaliação da qualidade de vida após o uso do oclacitinib, ao final do tratamento, avaliado em forma de porcentagem..... 36

LISTA DE ABREVIATURAS

CADESI	Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index/ Índice de Severidade e Extensão de Lesões da Dermatite Atópica
CYP450	Citocromo P450
DA	Dermatite Atópica
DAC	Dermatite Atópica Canina
DNA	Deoxyribonucleic acid/Ácido desoxirribonucleico
EPO	Eritropoetina
FLG	Filagrina
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor/Fator de Estimulação dos Granulócitos e Macrófagos
IFN α	Interferon alfa
Ig	Imunoglobulina
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IL-4R α	Subunidade alfa do receptor de Interleucina 4
JAK	Janus Kinase
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
SRD	Sem raça definida
STAT	Molécula sinalizadora intracelular
TGF α	Fator alfa de Transformação e Crescimento
TGF β	Fator beta de Transformação e Crescimento
Th1	Linfócito T helper 1
Th2	Linfócito T helper 2
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
Treg	Células T reguladoras
VO	Via oral

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.

Simone de Beauvoir

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela força e disposição concedida ao longo de toda essa jornada e por me privilegiar de exercer essa profissão tão magnífica.

Agradeço aos meus pais Rose e Irani, que são meu alicerce e minha vida, que me deram toda a estrutura para que me tornasse a pessoa que sou hoje. Agradeço por estarem sempre ao meu lado me dando todo o apoio, incentivo e amor. Eu amo muito vocês!

Agradeço aos meus irmãos Acácio e Felipe pelo apoio, amor e carinho. Tenho muito orgulho de vocês, pessoas no qual me espelho muito.

Às minhas amigas e companheiras de profissão Gisele Sechi, Rayane Sgarbossa e Bruna Ruberti. Obrigada por todos os momentos agradáveis que passamos juntas, e por estarem ao meu lado em momentos bons e ruins.

A PUC, e todos colaboradores, residentes e professores que me receberam de forma acolhedora durante os quatro anos de convivência na residência e no mestrado, sou muito grata a vocês por tudo que me ensinaram.

Aos que me auxiliaram na execução deste projeto: PIBIC Luana Ballardin, as profissionais da Dermatovet Juliane Possebom, Polyanne Schmidlin e Suzana Solomon. A Drogavet e sua equipe, principalmente a Sandra Schuster pelo apoio.

Um agradecimento especial ao meu orientador Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias, pelo símbolo de profissionalismo e competência. Você é um grande exemplo a ser seguido, pessoalmente e profissionalmente. Obrigada pela excelente orientação e por ter acreditado na minha capacidade profissional.

Por fim quero agradecer a todos os cães e gatos que passaram na minha vida, por me proporcionarem tanto amor e alegria. É pelo amor de vocês que estou aqui hoje, e é por vocês que quero sempre tentar melhorar profissionalmente. Em especial ao meu cachorro Cadu, que me acompanha desde a graduação e espero que possamos ficar juntos ainda por muitos anos.

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação é composta por capítulos.

O Capítulo 1 é composto pela revisão de literatura, abordando os aspectos imunopatogênicos e opções terapêuticas da dermatite atópica em cães e humanos.

O Capítulo 2 trata-se do artigo científico completo redigido a partir dos resultados obtidos no estudo.

O Capítulo 3 finaliza esta dissertação com considerações finais deste trabalho.

As referências de todos os capítulos se encontram em lista única ao final da dissertação.

RESUMO GERAL

A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença de pele inflamatória, pruriginosa e geneticamente predisposta resultante da disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunológica e inflamação crônica. O prurido contínuo, intenso e perene associado com a doença em cães resulta em lesões tegumentares auto induzidas, infecções recorrentes e diminuição da qualidade de vida do animal e de seus proprietários. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do maleato de oclacitinib manipulado e do Apoquel® em cães com dermatite atópica. Foram selecionados 31 cães independente de gênero, raça e idade, com diagnóstico presuntivo de dermatite atópica, os quais obedeciam ao menos seis dos oito critérios de Favrot. Estes foram divididos aleatoriamente em Grupo 1, composto por 23 cães, que receberam maleato de oclacitinib manipulado na forma de cápsulas, na dose de 0,5mg/kg/VO, a cada 12 horas, durante 14 dias. Após esse período, a medicação foi administrada na mesma dosagem, porém a cada 24 horas, até completar 30 dias de tratamento, e no Grupo 2, composto por oito cães, os quais foram tratados com Apoquel®, utilizado na mesma dosagem e período estabelecidos no Grupo 1. Escores lesionais foram estabelecidos pelos critérios de CADESI-4, e de prurido pela escala visual de RYBNICEK, nos dias zero, 15 e 30 de tratamento. A eficácia de cada medicação foi analisada pelo teste ANOVA de medidas repetidas e sua comparação ao longo do tratamento pelo modelo generalizado linear misto. Em ambos os grupos de tratamento, foi observado uma involução significativa do prurido ($p \leq 0,05$) nos dias 15 e 30, em relação ao dia zero. No entanto, um aumento significativo do prurido no dia 30 foi observado em relação ao dia 15 ($p \leq 0,05$). Em relação ao quadro lesional, foi observado uma redução significativa, nos dias 15 e 30 de tratamento, em relação ao momento inicial ($p \leq 0,05$). Piodermite, otite e vômito foram observados em 8,7% dos pacientes. Os resultados mostraram que o maleato de oclacitinib, na fórmula manipulada e comercial, foi bem tolerado e tem excelente eficácia imediata para cães com dermatite atópica.

Palavras-chaves: CADESI. Prurido. RYBNICEK. Genodermatose. Oclacitinib.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory, pruritic and genetically predisposed skin disease resulting from epidermal barrier dysfunction, immune dysregulation and chronic inflammation. The continuous, intense and perennial pruritus associated with the disease in dogs results in self-induced cutaneous lesions, recurrent infections and decreased animal's quality of life. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of manipulated oclacitinib maleate and Apoquel® in dogs with AD. A total of 31 dogs were selected regardless of gender, race and age, with a presumptive diagnosis of AD, which complied with at least six of the Favrot criteria. These dogs were randomly divided into Group 1, consisting of 23 dogs, which received oclacitinib maleate manipulated in capsules, at a dose of 0,5 mg.kg⁻¹, every 12 hours, for 14 days. After this period, the medication was administered in the same dosage, but every 24 hours until 30 days of treatment, and in Group 2, composed of eight dogs, which were treated with Apoquel®, used in the same protocol established in Group 1. Lesion scores were established by CADESI-4 criteria and pruritus by visual scale of RYBNICEK, on days zero, 15 and 30 of the treatment. The efficacy of the treatment was analyzed by ANOVA and its comparison over the treatment by the generalized linear mixed model. In both treatment groups, significant pruritus involution ($p \leq 0.05$) was observed on days 15 and 30, compared to the first day of the treatment. However, a significant increase in pruritus at day 30 was observed when compared to day 15 ($p \leq 0.05$). Regarding the lesions, a significant reduction was observed, on day 15 and 30 of the treatment, compared to the initial moment ($p \leq 0.05$). Skin infections, otitis and vomiting were observed in 8.7% of the patients. The results showed that oclacitinib maleate, in the both formulations, were well tolerated and had excellent immediate efficacy in dogs with AD.

Palavras-chaves: CADESI. Pruritus. RYBNICEK. Genodermatosis. Oclacitinib.

1

2

CAPITULO 1

3

1 Aspectos imunopatogênicos da dermatite atópica em cães

4

1.1 Introdução

5 A dermatite atópica em cães (DAC) é uma dermatopatia inflamatória,
6 crônica e pruriginosa que afeta animais geneticamente predispostos, com
7 prevalência de 3 a 15% na população total de cães (Hillier e Griffin, 2001a). Em
8 humanos a dermatite atópica (DA) afeta 15 a 25% das crianças e 1 a 10% dos
9 adultos no mundo (Brandt et al., 2011; Guttman-Yassky et al., 2013; Nutten S,
10 2015), e por se tratar de uma doença crônica e de caráter recorrente resulta em
11 uma diminuição importante da qualidade de vida dos pacientes (Hillier A, 2002;
12 Guttman-Yassky et al., 2013; Miller et al., 2013), além de prejuízo psíquico,
13 físico e econômico (Howell et al., 2015).

14 De acordo com a classificação da dermatite atópica em cães, podemos
15 subdividir a doença em três grupos: dermatite atópica *stricto sensu*, quando
16 associada a sensibilização a alérgenos ambientais; dermatite atópica *like* ou
17 *simile*, quando o cão apresenta sinais idênticos a DAC, porém uma resposta
18 humoral mediada por IgE alérgeno-específica não é documentada e dermatite
19 atópica *lato sensu* ou induzida por alimento, no qual o paciente deixa de
20 apresentar os sinais da doença de forma significativa após exclusão dietética
21 com uma proteína original (Favrot et al., 2010; Olivry et al, 2010; Nuttal et al.,
22 2013).

23 Em humanos, a DA é classificada segundo o ponto de vista
24 fisiopatológico em extrínseca ou intrínseca. A extrínseca ou alérgica ocorre em
25 70 a 80% dos pacientes e está relacionada à sensibilização a alérgenos
26 ambientais e alimentares e níveis séricos elevados de IgE total. A intrínseca ou
27 não alérgica ocorre em 20 a 30% dos casos, e apresenta baixos níveis de IgE e
28 ausência de detecção e sensibilização alérgica (Tokura Y, 2010).

29 Independente da classificação da doença, dois distúrbios principais se
30 inter-relacionam na DA, sendo eles a disfunção da barreira cutânea e da

31 resposta imunológica (Castro et al., 2006; Tokura Y, 2010; Marsella et al.,
32 2012; Guttman-Yassky et al., 2013).

33 Acredita-se que haja um envolvimento genético que predispõe ao
34 desenvolvimento da DAC, pois uma ampla variedade de raças como Golden
35 retriever, West highland white terrier, Springer spaniels inglês, Bull terrier,
36 Bichon frise e Tibetana terriers foram estatisticamente mais propensos a
37 apresentar a doença quando comparado a prevalência em cães mestiços. O
38 fundo genético, no entanto, é provável envolver vários genes e complexa
39 interação entre barreira da pele, sistema imune e ambiente (Marsella et al.,
40 2012; Nuttal et al., 2014.).

41 Em humanos a presença de defeitos da barreira epidérmica
42 correlaciona-se fortemente com o desenvolvimento de DA, particularmente
43 mutações no gene da filagrina (FLG), uma proteína importante na formação da
44 camada córnea, identificados em aproximadamente 30% dos pacientes com
45 DA (Howell et al., 2015). Em cães vários estudos genéticos não conseguiram
46 demonstrar uma associação entre mutação no gene da FLG e DA, exceto em
47 uma população muito limitada de Labradores retrievers britânicos (Wood et al.
48 2010).

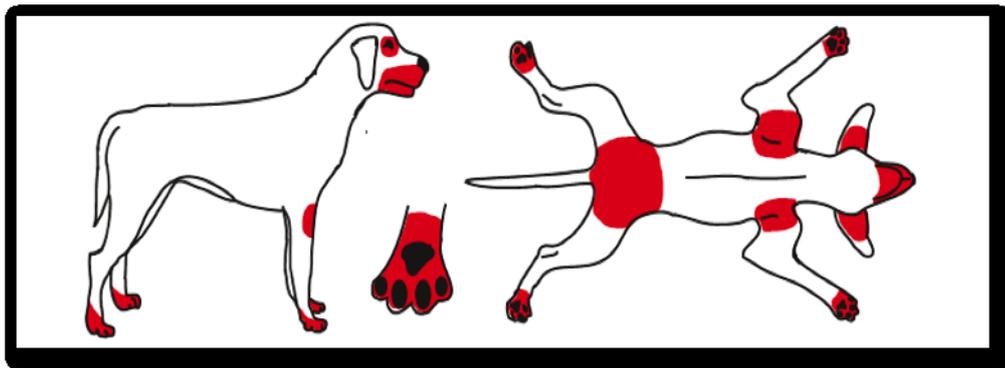
49 O reconhecimento do papel da barreira cutânea na dermatologia
50 veterinária é relativamente recente e não está claro se as anormalidades da
51 barreira cutânea são primárias ou secundárias à inflamação epidérmica.
52 Porém, há evidências de que a função da barreira cutânea também está
53 prejudicada em cães, com vários estudos demonstrando aumento da perda de
54 água transepidérmica, bem como diminuição nos níveis de ceramídeos
55 epidérmicos (Wood et al. 2010).

56 A DAC é caracterizada pelo aparecimento de prurido alesional,
57 principalmente na porção distal dos membros, em face, axilas, abdômen,
58 região inguinal, áreas flexurais, região perineal, condutos auditivos e pavilhão
59 auricular, o que conduz a otite intermitente ou persistente crônica (Favrot et al.,
60 2010; Olivry et al., 2010; Miller et al., 2013). Outros sinais incluem bléfar-
61 conjuntivite e disqueratose, caracterizada por hiperqueratose e liquenificação,
62 geralmente associado à cronicidade da doença (Olivry et al., 2010; Miller et al.,
63 2013) (Figura 1).

64 Infecções de repetição secundárias causadas por *Staphylococcus*
65 *pseudintermedius* e/ou *Malassezia pachydermatis* são frequentes em cães com
66 DA, o que exacerba os sinais clínicos e ocasiona mudança no nível ou padrão
67 global da distribuição lesional e de prurido nesses pacientes, além de favorecer
68 alterações patológicas progressivas tegumentares (Hensel et al., 2015).

69

70 Figura 1: Topografia do padrão sintomatolésional de cães com dermatite
71 atópica, evidenciado pelas áreas vermelhas no dermatograma.



72

73 Fonte: HENSEL et al. (2015)

74

75 O diagnóstico presuntivo da DAC é clínico, constituído pela junção do
76 histórico e sinais clínicos dos pacientes, além da exclusão de outras
77 dermatopatias pruriginosas (Miller et al., 2013). Em 2010, Favrot et al.,
78 propuseram um conjunto de critérios que aumentaram sensibilidade e
79 especificidade do diagnóstico da DAC. Neste estudo se conseguiu uma
80 sensibilidade e especificidade de 85% e 79%, respectivamente, em animais
81 que cumpram 5 dos 8 critérios estabelecidos. Entretanto, a adição de um sexto
82 parâmetro aumenta a especificidade para 89% mas diminui a sensibilidade
83 para 58% (Favrot et al., 2010; Miller et al., 2013) (Figura 2).

84 Figura 2: Critérios de Favrot et al., (2010) para diagnóstico presuntivo da Dermatite
85 Atópica Canina.

1. Início dos sinais clínicos antes dos três anos de idade.
2. Cães domiciliados a maior parte do tempo.
3. Histórico de prurido crônico, perene, primário e responsivo a corticoides.
4. Prurido como sinal inicial (prurido alésional).
5. Lesões nas porções distais dos membros torácicos.
6. Lesões em pavilhões auriculares.
7. Ausência de lesões em bordas de pavilhões auriculares.
8. Ausência de lesões em região lombo-sacral.

86

87

Fonte: Adaptado de OLIVRY et al. (2010).

88

89

2 RESPOSTA IMUNE NA DERMATITE ATÓPICA

90

91

92

93

94

95

96

Embora fatores etiopatogênicos não estão completamente esclarecidos, sabe-se que fatores genéticos e ambientais estão interligados na gênese dos sinais clínicos da dermatite atópica, e resultam em uma disfunção da barreira epidérmica, sensibilização e formação de anticorpos IgE, desregulação imunológica e resposta inflamatória exacerbada (Carmi-Levy et al., 2011; Marsella et al., 2012; Nutten S, 2015; Torres et al., 2015).

97

98

99

100

101

102

As alterações intrínsecas da barreira epidérmica, como mutações no gene da filagrina, diminuição na produção de ceramídeos extracelulares e de peptídeos antimicrobianos, favorecem a penetração percutânea de irritantes primários, alérgenos ambientais e antígenos microbianos e se tornam alvos da resposta imunoalérgica evidenciada em indivíduos com DA (Akdis et al., 2006; Cork et al., 2006; Homey et al., 2006; Olivry et al., 2010).

103

104

105

106

107

108

Após exposição a alérgenos, antígenos microbianos, irritantes e lesão mecânica, os queratinócitos podem sofrer apoptose e liberar TSLP (linfopoetina estromal tímica), IL-25 e IL-33. A TSLP leva a ativação e migração de células dendríticas altamente especializadas na apresentação de antígenos, e essenciais para a captação e processamento de alérgenos e apresentação às células T *naive* (Bierber T, 2010).

109

110

111

Na presença de TSLP, as células dendríticas liberam IL-1 e não expressam IL-12, o que polariza a transformação de Th0 em Th2, e inicia a produção de citocinas pró-alérgicas como IL-4, IL-5 e IL-13, além da inibição

112 da expressão de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e de citocinas Th1
113 como IFN- γ (Bierber T, 2010).

114 A produção de citocinas Th2, em particular IL-4, IL-5 e IL-13, podem ser
115 detectados na pele lesionada e não lesionada durante a fase aguda da
116 dermatite atópica. A IL-4 e IL-13 partilham a mesma subunidade do receptor IL-
117 4R α e estão implicadas na fase inicial da inflamação do tecido. Ambas
118 estimulam a sensibilização e síntese de IgE a partir da proliferação de linfócitos
119 B, além disso, expressam moléculas de adesão como VCAM-1, envolvidas na
120 infiltração de eosinófilos e diminuição da regulação de citocinas do tipo Th1.
121 IL-5 aumenta a sobrevivência de eosinófilos e leva à eosinofilia tecidual e
122 sistêmica, sendo correlacionada com a gravidade da doença (Bierber T, 2010;
123 Brandt et al., 2011; Marsella et al., 2012).

124 Outra citocina importante na imunopatogênese da DAC é a IL-31, sendo
125 relacionada como a principal interleucina causadora do prurido. Esta citocina é
126 produzida pelos linfócitos T ativados por alérgenos e/ou toxinas bacterianas,
127 principalmente linfócitos Th2. Seus receptores são encontrados em uma
128 variedade de células, como queratinócitos, macrófagos, eosinófilos e
129 mastócitos, e participam na regulação da resposta imune nesses tipos
130 celulares (Marsella et al., 2012; McCandless et al., 2014). Ishii et al. (2009) e
131 Niyonsaba et al. (2010) demonstraram em seus estudos que mastócitos
132 também são fontes produtoras de IL-31.

133 Foi constatado que receptores de IL-31 também estão presentes na
134 bainha neuronal de fibras nervosas cutâneas, o que sugere que esta citocina é
135 responsável pelos sinais pruridogênicos nos nervos periféricos e pode estar
136 relacionada com prurido primário em cães e humanos com DA (Bando et al.,
137 2006; McCandless et al., 2014).

138 Ao se ligar ao seu receptor, a IL-31 ativa a via JAK-STAT, bem como via
139 MAPK (Gonzales et al, 2013a), e funciona como uma citocina pró-inflamatória
140 envolvida no recrutamento de quimiocinas e citocinas para o local da
141 inflamação (Zhang et al., 2008b).

142 Em cães, a IL-31 foi detectada na amostra de soro de 57% dos
143 pacientes com DA, não sendo detectada em cães saudáveis, com alergia a

144 saliva da pulga e cães sensibilizados com *Dermatophagoides farine* (Gonzales
145 et al., 2013a; Pucheu-Haston et al., 2015). O mesmo estudo demonstrou que a
146 IL-31 injetada de forma sistêmica ou localmente induziu comportamentos
147 pruriginosos nesses animais (Gonzales et al., 2013a).

148 Em humanos foi demonstrando que níveis elevados de IL-31 estão
149 presentes na pele e no sangue de indivíduos com DA em comparação com
150 pessoas saudáveis, e que seu nível plasmático se correlaciona com a
151 gravidade da doença em pacientes adultos e pediátricos (Raap et al., 2008;
152 Nobbe et al., 2012).

153 No estudo de Gonzales et al. (2013a), 43% dos cães com dermatite
154 atópica não apresentaram níveis séricos detectáveis de IL-31, possivelmente
155 pelo fato desta interleucina estar concentrada nos tecidos alvo, ou a
156 desregulação desta citocina não desempenhar um papel importante na
157 etiologia da doença em todos os pacientes. Esta última interpretação é
158 consistente com o conceito de que a DA em cães é uma doença multifatorial, e
159 devido a sua complexidade, nem todos os cães exibem as mesmas alterações
160 moleculares ou celulares (Gonzales et al., 2013a).

161 O prurido é o sinal clínico mais marcante na DA em cães e humanos e,
162 além da IL-31, outro mediador recentemente relacionado com a indução do
163 prurido é o TSLP (Wilson et al., 2013). Células epiteliais são importantes fontes
164 de TSLP e sua expressão é elevada na pele lesionada de pacientes com DA
165 (Soumelis et al., 2002). Foi demonstrando que TSLP induz prurido diretamente
166 através da ativação de neurônios sensoriais cutâneos, por meio da ativação de
167 TRPA1 (Wilson et al., 2013; Werfel et al., 2016).

168 A infiltração de células T na pele afetada, assim como de células
169 dendríticas, aumenta a produção de mediadores inflamatórios, conduz a
170 apoptose de queratinócitos e a espongiose da epiderme. Em adição, as
171 citocinas Th2 diminuem a expressão de proteínas de barreira epidérmica, como
172 a filagrina e peptídeos antimicrobianos, o que compromete à barreira física
173 tegumentar e aumenta a suscetibilidade cutânea a infecções secundárias,
174 comumente observada em pacientes com DA (Werfel et al., 2016).

175 Estudos sugerem que exista um perfil bifásico de citocinas na
 176 patogênese da DA e, embora citocinas Th2 pareçam ser predominantes na sua
 177 fase aguda, no seu curso crônico da doença pode ocorrer aumento de citocinas
 178 Th1, como IFN- γ , IL-12 e TNF- α , e citocinas associadas a remodelação, como
 179 o fator transformador de crescimento β (TGF- β) (Nuttal et al., 2002; Castro et
 180 al., 2006; Brandt et al., 2011; Gittler et al., 2012; Pucheu-Haston et al., 2015)
 181 (Tabela 1).

182 Tabela 1: Perfil de citocinas em diferentes fases na Dermatite atópica em cães.

Citocinas e quimiocinas associadas com a fase aguda da DA	Citocinas e quimiocinas associadas com a fase crônica da DA
IL-4	IL-1B
IL-5	IL-2
IL-13	IL-12
IL-31	IL-31
TARC (CCI17)	INF - γ e TNF - α

183 Fonte: Adaptado de NUTTAL et al., (2013)

184 Porém, recentemente, o paradigma exclusivo de polarização de células
 185 Th2 tem sido questionada na fase inicial da doença, visto que o envolvimento
 186 de células Th17 e Th22 também tem sido documentado (Gittler et al., 2012;
 187 Guttman-Yassky et al., 2013, Howell et al., 2015).

188 Na fase aguda da doença, as células Th22 liberam IL-22 que,
 189 sinergicamente com células Th2, contribuem para diminuição da expressão de
 190 peptídeos antimicrobianos e inibição das proteínas do envelope córneo que
 191 desempenham importante função de barreira (filagrina, loricrina e involucrina),
 192 além de auxiliar na acantose epidérmica e recrutamento de células
 193 inflamatórias adicionais (Gittler et al., 2012; Guttman-Yassky et al., 2013).

194 As células Th17 produzem IL-17 e pequena quantidade de IL-22, e
 195 regulam a produção de peptídeos antimicrobianos em queratinócitos e
 196 quimiotaxia de neutrófilos (Guttman-Yassky et al., 2013).

197 O papel da IL-17 como estimulante Th2 na fase aguda da DA é uma
 198 descoberta recente (Dhingra et al., 2014). Nakajima et al. (2014) demonstraram
 199 que a IL-17 atua como um indutor de Th2 na fase aguda da inflamação em
 200 modelos murinos, porém praticamente é inexistente em lesões crônicas,

201 podendo contribuir para infecções secundárias recorrentes e reduzida
202 infiltração de neutrófilos nesta fase (Guttman-Yassky et al., 2013, Howell et al.,
203 2015).

204 Em adição as citocinas envolvidas na resposta inflamatória da DA, as
205 quimiocinas são reconhecidas por serem importantes moléculas que regulam o
206 recrutamento de linfócitos e a infiltração de células inflamatórias nos tecidos
207 nestes pacientes.

208 A quimiocina regulada pela ativação do timo (TARC/CCL17), produzida
209 por queratinócitos e células dendríticas ativadas, é reconhecida por induzir a
210 migração de linfócitos Th2 para a pele após se ligar ao seu receptor CCR4 e
211 desempenhar um importante papel na imunopatogênese da DA em cães e
212 humanos (Hijnen et al., 2004; Maeda et al., 2005; Pucheu-Haston et al., 2015).

213 Foi demonstrado também que o nível de TARC no soro é um
214 biomarcador sensível para monitorar resposta ao tratamento, e pode ser
215 considerado um alvo molecular para o desenvolvimento de novas estratégias
216 diagnósticas e terapêuticas na DA em cães (Yasukochi et al., 2014).

217 Grandes quantidades de quimiocinas como MIP-4 / CCL18, TARC /
218 CCL17, PARC / CCL18, MDC / CCL22, e CCL1 parecem fundamentais para o
219 desenvolvimento de lesões agudas e crônicas, e a MCP-4, RANTES e eotaxina
220 contribuem para a infiltração de macrófagos, eosinófilos e células-T nas várias
221 fases da doença (Homey et al., 2006; Bierber T, 2010).

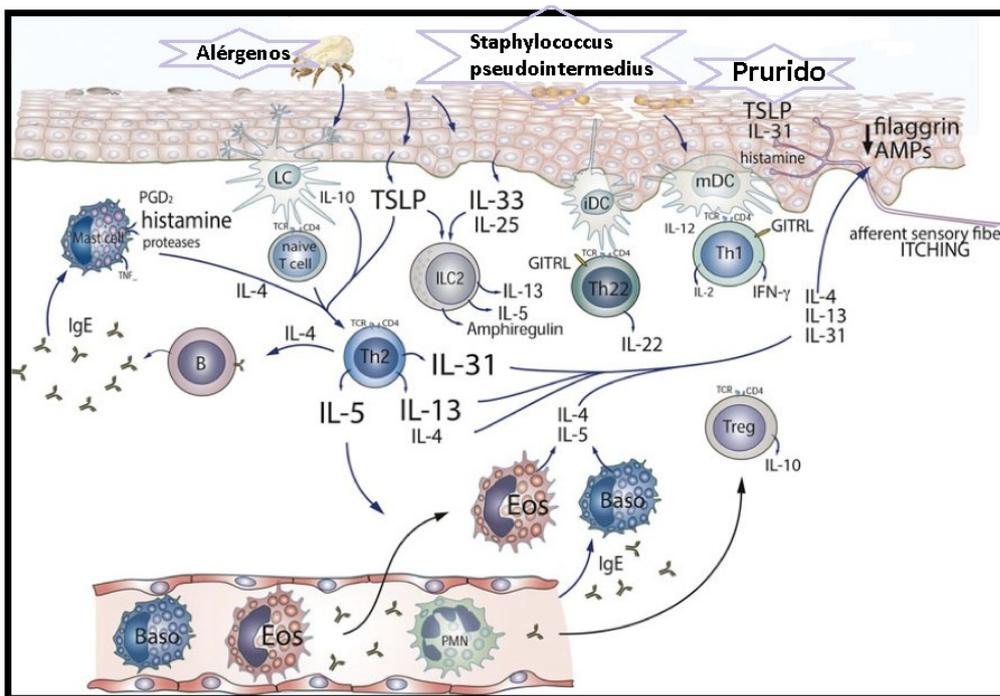
222 As células T reguladoras (Treg) também influem na patogenia da DA e
223 compreendem diversas células com atividades reguladoras das células Th1 e
224 Th2. Marcadores de superfície (CD25+ e CD4+), bem como mutações do fator
225 nuclear (Foxp3) são característicos dessas células. Tem sido mostrado que
226 mutações no Foxp3 resultam em aumento da liberação de IgE, Além disso,
227 superantígenos estafilocócicos suprimem a função das células Treg, e
228 intensificam o processo inflamatório (Bierber T, 2010).

229 Em última análise, verifica-se que a DA não pode ser explicada com um
230 único mediador, ou anticorpo, ou citocina, mas é o resultado de uma grande

231 variedade de mediadores que contribuem para o processo inflamatório final
232 (Marsella et al., 2012) (Figura 3)

233

234 Figura 3: Resumo da patogênese da DA. Inflamação está associada a um
235 desequilíbrio Th2 e suas citocinas. A medida que as células T migram para a derme e
236 epiderme, estas citocinas recrutam eosinófilos e basófilos para o local da inflamação,
237 levando a uma síntese de IgE pelas células B. Moléculas IgE se ligam a células de
238 langerhans (LC) e mastócitos, ocorre liberação de proteases e mediadores
239 inflamatórios, conduzindo ao aumento da permeabilidade vascular e infiltração de
240 células inflamatórias. Citocinas Th2, atuam adicionalmente sobre os queratinócitos e
241 alteram negativamente a produção de proteínas da barreira epidérmica e peptídeos
242 antimicrobianos, que impulsionam respostas específicas de alérgenos e danos
243 epiteliais, conduzindo a liberação de TSLP, IL-33 e IL-25. TSLP e IL-31 atuam
244 diretamente sobre os neurônios desencadeando o ciclo de prurido e levando ao
245 aumento do dano epitelial. Isso tudo leva a um microambiente que impulsiona a
246 diferenciação Th2 continuando assim um ciclo vicioso.



247

248 Fonte: Adaptado de Howell et al. (2015).

249

250

251

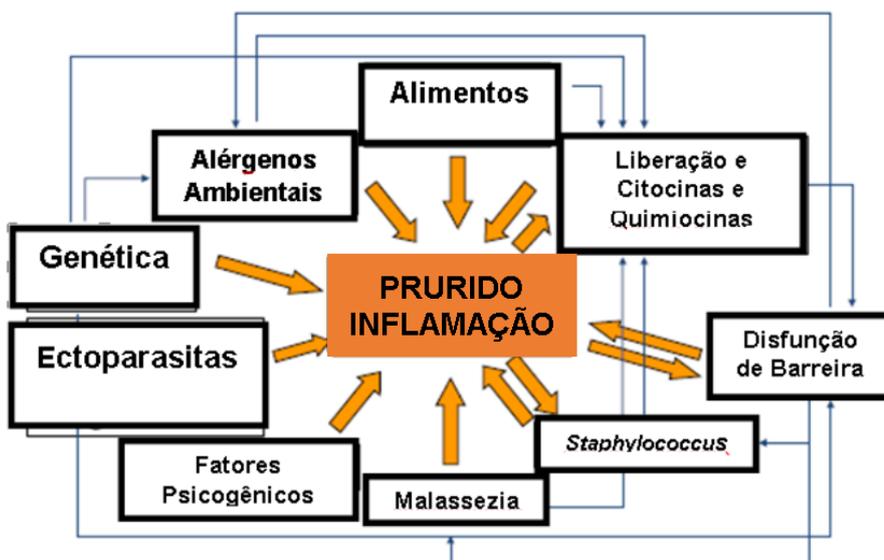
252 3 TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES

253

254 O tratamento da DA deve ser adaptada a cada indivíduo, de acordo com
255 a gravidade da doença, duração dos sintomas, idade do paciente e
256 disponibilidade de custos do proprietário (Howell et al., 2015). Além disso a
257 educação do proprietário é essencial para a gestão bem sucedida do
258 tratamento a longo prazo, visto que frustrações e despesas permanentes são
259 comumente observados (Miller et al., 2013).

260 O tratamento da dermatite atópica em cães na maioria dos casos
261 requer uma abordagem multimodal, pois vários fatores contribuem para a
262 inflamação e prurido como à sensibilização a alérgenos ambientais e/ou
263 alimentares, disfunção da barreira epidérmica, infiltração de células e
264 mediadores inflamatórios, infecções cutâneas bacterianas e fúngicas, fatores
265 psicogênicos, dano por irritantes químicos, físicos e mecânico, comorbidades
266 cutâneas e ou sistêmicas (Saridomichelakis et al., 2015) (Figura 4).

267 Figura 4: Fatores que contribuem para inflamação e prurido em pacientes com
268 Dermatite Atópica.



269

270 Fonte: Adaptado de Saridomichelakis & Olivry (2015)

271 Um dos principais objetivos terapêuticos no tratamento da DA é a
272 interrupção rápida e eficaz do prurido, para evitar maiores danos a camada
273 córnea e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os principais agentes
274 utilizados para este fim são os glicocorticoides tópicos e orais, ciclosporina
275 tópica e oral e o oclacitinib oral (Olivry et al., 2010; Cosgrove et al., 2013).

276 Além disso, terapia antimicrobiana e antifúngica na existência de
277 infecções secundárias, terapia tópica repositora de barreira e imunoterapia
278 alérgeno-específica são adjuvantes na terapia da DA (Olivry et al., 2010;
279 Cosgrove et al., 2013; Little et al., 2015).

280

281 **3.1 Reparação da Barreira Epidérmica**

282 Terapia tópica com xampus hidratantes, emolientes e umectantes é
283 indicada em todos os casos para recomposição da barreira epidérmica e
284 minimização da absorção de alérgenos ambientais e irritantes (Olivry et al.,
285 2010).

286 O sistema imune inato está ligado à função de barreira da pele, com isso
287 estratégias que melhoram a imunidade inata podem levar a reparação da
288 barreira da epiderme. Estudos preliminares demonstram que suplementos de
289 vitamina D3 regulam a produção de peptídeos antimicrobianos fornecendo
290 substrato para produção de catelicidina em pacientes com DA, o que pode
291 ajudar no controle de infecções recorrentes (Hata et al., 2008).

292 Probióticos podem restaurar a disbiose microbiana e apresentar
293 propriedades imunomoduladoras, pois podem suprimir a resposta Th2, induzir
294 liberação de IL-10 e ativação de Tregs, e ajudar na regulação de reações de
295 hipersensibilidade alérgica, porém evidências científicas que apoiam a sua
296 utilização ainda são limitadas (Rather et al., 2016).

297

298 **3.2 Dieta de exclusão**

299 Sensibilização a alérgenos alimentares é observada em até 40% dos
300 cães com DA (Hillier e Griffin, 2001b). Assim, a realização de uma dieta de
301 eliminação seguidas de teste de provocação alimentar deve ser instituída em

302 cães com DA com prurido crônico e perene, utilizando sempre uma proteína
303 original por um período de no mínimo cinco semanas e no máximo oito,
304 podendo ser oriunda de dieta caseira ou comercial hidrolisada, seguida de
305 provocação com alimentos originais uma vez que os sinais clínicos tenham
306 diminuídos durante a fase de restrição (Olivry et al., 2010; Olivry et al., 2015).

307

308 **3.3 Terapias imunomoduladoras**

309

310 Um dos principais objetivos terapêuticos na DAC é a interrupção do
311 prurido de forma rápida e sem colateralidades, para evitar maiores danos a
312 pele e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

313 Em cães, os glicocorticoides são os mais prescritos para o tratamento
314 desta condição, devido a sua eficácia imediata e alta (81%) (Hillier et al., 2002;
315 Cosgrove et al., 2013). Eles se ligam a receptores plasmáticos e agem no
316 interior do núcleo, onde interagem com o DNA ou com outras proteínas
317 implicadas no processo de transcrição (Damiani et al., 2001), o que reduz a
318 ativação, proliferação e sobrevivência de eosinófilos e linfócitos T, conduz ao
319 bloqueio da liberação de várias citocinas e quimiocinas e controlam de forma
320 eficaz a inflamação e prurido na DA aguda e crônica (Damiani et al., 2001;
321 Saridomichelakis et al., 2015).

322 Porém, apesar de ser muito eficaz, o uso crônico da corticoterapia é
323 associada a efeitos colaterais diversos como pancreatite, ulceração
324 gastrintestinal, dislipidemia, diabetes mellitus, perda da massa muscular e
325 hiperadrenocorticismos iatrogênicos, além de recidiva dos sinais clínicos quando
326 este é descontinuado. Dessa forma, eles são indicados para o tratamento
327 sintomático de curto prazo, enquanto outras opções terapêuticas são
328 identificadas e implementadas (Del Rosso e Friedlander, 2005; Cosgrove et al.,
329 2013a,b).

330 A ciclosporina tem sido usada no controle do prurido crônico em cães
331 com DA por bloquear a ação da calcineurina citoplasmática e,
332 conseqüentemente, a ativação e replicação dos linfócitos T e a síntese de
333 citocinas inflamatórias (Zanini et al., 2001).

334 Comparada com os glicocorticoides, a ciclosporina é igualmente eficaz,
335 com menos efeitos colaterais, porém apresenta início de ação mais lento e o
336 custo mais elevado, o que limita sua utilização no alívio imediato do prurido,
337 sendo assim indicado para terapia a longo prazo da DAC (Saridomichelakis et
338 al., 2015).

339 Mesmo sendo considerada segura a longo prazo, efeitos adversos como
340 náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer, geralmente na fase inicial do
341 tratamento, porém podem apresentar resolução espontânea. Outros efeitos
342 adversos incluem anorexia, perda de peso, hirsutismo, papilomatose cutânea,
343 hiperplasia gengival e, raramente, infecções bacterianas oportunistas. Esses
344 efeitos geralmente são dependentes da dose, duração do tratamento e co-
345 administração de outros imunossuppressores, o que pode conduzir a interrupção
346 do tratamento (Nuttall et al., 2014).

347 **3.4 Imunobiológicos no tratamento da dermatite atópica**

348
349 Com a compreensão específica das vias imunes e moleculares na
350 etiopatogenia da DA, como o paradigma Th1/Th2 nos processos da doença e a
351 identificação de novos subconjuntos de células T, particularmente Th17/Th22,
352 uma variedade de agentes experimentais visando uma terapia específica,
353 individualizada, segura e eficaz para o controle da DAC a longo prazo vem
354 sendo estudada (Castro et al., 2006; Guttman-Yassky et al., 2013).

355 O tratamento de doenças inflamatórias crônicas com imunobiológicos
356 tem sido amplamente estudado há quase duas décadas, desde o início de sua
357 utilização na reumatologia, onde grandes avanços foram capazes de controlar
358 doenças graves como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico,
359 psoríase, dentre outras. As terapias imunobiológicas nas doenças alérgicas
360 compreendem um vasto campo, com crescimento marcante de novos fármacos
361 em estudo e em uso clínico nos últimos anos (Howell et al., 2015).

362 Os tratamentos existentes para DA destinam-se em diminuir a
363 inflamação cutânea, mas não são específicos e apresentam inúmeros efeitos
364 colaterais. Agentes biológicos estão relacionados a uma abordagem orientada,
365 eficaz e menos tóxica para terapia sistêmica da DA a longo prazo (Guttman-
366 Yassky et al., 2013).

367 **3.5 Imunobiológicos utilizados no tratamento da dermatite atópica em**
368 **humanos**

369

370 **3.5.1 Dupilumab**

371 Dupilumab é um anticorpo monoclonal desenvolvido para doenças
372 alérgicas e respiratórias. Este fármaco bloqueia a subunidade alfa do receptor
373 da interleucina-4 (IL-4R α) e modula a sinalização de IL-4 e IL-13, que são
374 citocinas importantes na patofisiologia da DA (Guttman-Yassky et al., 2013;
375 Torres et al., 2015).

376 Em quatro ensaios clínicos de fase I e II publicados com o Dupilumab
377 em humanos, foi demonstrado melhorias em 74% dos pacientes com DA
378 moderada e grave, e foi associada a melhora no padrão lesional e de prurido
379 de forma rápida e eficaz, quando comparado ao grupo placebo, apresentando
380 um perfil de segurança favorável, visto que a frequência de efeitos adversos foi
381 igual nos dois grupos (tratado e placebo). Estão em curso estudos de fase III
382 para confirmar esses resultados promissores (Beck et al., 2014).

383

384 **3.5.2 Omalizumab**

385 Omalizumab é um anticorpo monoclonal anti IgE, que bloqueia seu
386 receptor de elevada afinidade (Fc ϵ RI). Sua utilização é atualmente aprovada
387 para o tratamento de pacientes com asma e urticária (Guttman-Yassky et al.,
388 2013; Torres et al., 2015).

389 Apesar de 80% dos pacientes com DA apresentarem a forma extrínseca
390 da doença, no qual apresentam níveis elevados de IgE, sua utilização
391 demonstrou resultados variáveis, o que sugere a existência de outros fatores
392 etiopatogênicos relacionados ao eritema e prurido nestes pacientes (Torres et
393 al., 2015).

394

395 **3.5.3 Mepolizumab**

396 Mepolizumab é um anticorpo monoclonal dirigido especificamente contra
397 IL-5, impedindo esta citocina de se ligar ao seu receptor na superfície dos

398 eosinófilos. Sua utilização está associada à diminuição da concentração de
399 eosinófilos sérica e tecidual e, conseqüentemente, com a liberação de muitos
400 mediadores pró-inflamatórios (Guttman-Yassky et al., 2013; Torres et al, 2015)

401 Apesar da redução significativa de eosinófilos no sangue e tecidos, o
402 tratamento com mepolizumab em pacientes atópicos não mostrou eficácia
403 clínica comparado ao grupo placebo, no entanto mais estudos precisam ser
404 realizados (Oldhoff et al., 2005; Torres et al., 2015).

405

406 **3.5.4 Ustekinumab**

407 Ustekinumab é um anticorpo monoclonal que se liga a subunidade p40
408 de IL-12 e IL-23, o que resulta da inibição da diferenciação de células Th0 em
409 Th1 e Th17, respectivamente (Torres et al., 2015).

410 O papel da IL-17 como estimulante Th2 na fase aguda da DA é uma
411 descoberta recente (Dhingra et al., 2014). Estudos recentes demonstraram
412 eficácia com o uso do Ustekinumab em quatro pacientes com DA grave e
413 refratária, após segunda ou terceira dose, com melhora clínica significativa
414 tanto do prurido como do padrão lesional. Estudos estão em fase II e os
415 resultados ainda não estão disponíveis (Fernández-Antón et al., 2014).

416

417 **3.5.5 Imunobiológicos em desenvolvimento**

418 Anticorpos anti-IL-22 e Anti-TSLP, ambas citocinas recentemente
419 descritas por apresentar um importante papel no desenvolvimento da DA são
420 novos alvos para terapia direcionada (Guttman-Yassky E, et al. 2013; Torres et
421 al, 2015).

422 O número de células Th22, no qual libera IL-22, estão aumentadas nas
423 fases agudas e crônicas da DA, o que indica que podem ser um alvo
424 importante para terapia nesses pacientes. Atualmente o primeiro estudo em
425 pacientes com DA moderada a grave está no processo de recrutamento
426 (Torres et al, 2015).

427 Linfopoetina estromal tímica (TSLP) é liberada por queratinócitos e
428 conduz à polarização da resposta Th2, com conseqüente liberação de citocinas

429 pró-inflamatórias. AMG é um novo anticorpo monoclonal que impede a
430 interação de TSLP com seu receptor e está em fase de estudo em 78
431 pacientes com DA, no entanto seus resultados ainda não foram disponíveis
432 (Torres et al, 2015).

433

434 **3.5.6 Anti IL-31**

435 IL-31 é uma citocina produzida por células T auxiliares ativadas e
436 mastócitos, e está envolvida na fase aguda e crônica da DA, responsável pela
437 indução do prurido em humanos, cães e camundongos. Seu receptor é
438 expresso em queratinócitos epidérmicos, bem como em gânglios de neurônios
439 sensoriais da pele (Guttman-Yassky E et al. 2013; Torres et al, 2015). Um
440 aumento na expressão de IL-31 em biopsias de pele de pacientes com DA foi
441 demonstrado (Nobbe et al., 2012).

442 A administração de Anti IL-31, a cada cinco dias, durante sete semanas
443 em camundongos, demonstrou uma melhora significativa no prurido, porém
444 não em lesões eczematizadas (Grimstad et al., 2009).

445 O primeiro estudo utilizando Anti IL-31 em humanos foi recentemente
446 publicado, no qual o anticorpo monoclonal CIM331 responsável pela inibição do
447 receptor IL-31RA foi administrado por via subcutânea, em dose única, em um
448 ensaio duplo-cego em pacientes saudáveis e pacientes com DA. A
449 administração do CIM331 foi bem tolerada em ambos os grupos, saudáveis e
450 doentes, e em pacientes com DA houve redução do prurido, dos distúrbios do
451 sono e uso tópico de hidrocortisona, o que demonstrou que pode ser uma nova
452 opção terapêutica para pacientes com DA (Nemoto et al., 2016).

453

454 **3.6 Imunobiológicos utilizados no tratamento da dermatite atópica em** 455 **cães**

456

457 **3.6.1 Anti IL-31**

458 Lokivetmab é o primeiro anticorpo monoclonal canino anti IL-31,
459 recentemente licenciado para tratamento de cães com DA, produzido pelo
460 laboratório Zoetis, disponível no mercado americano (Krautmann et al., 2016).

461 Um estudo demonstrou que a medicação foi segura e eficaz, na dose de
462 1,0 a 3,3mg/kg, administrada por via subcutânea, nos dias zero e 28, em 162
463 cães com DA, quando comparado com placebo (Michels et al., 2016).

464 Em outro estudo foi observado melhora no padrão lesional, avaliado pelo
465 CADESI-3, e do prurido, em três diferentes doses (0,125; 0,5 e 2mg/kg), por via
466 subcutânea, quando comparado ao placebo, sendo que na dose de 2mg/kg foi
467 observada melhora significativa por até dois meses após uma única aplicação
468 (Michels et al., 2016a).

469 Foi demonstrando que Lokivetmab foi bem tolerado em cães de
470 laboratório, quando administrado por via SC, mensalmente, na dose de até
471 10mg/kg, durante sete meses. Além disso, não foram observadas reações de
472 hipersensibilidade e não foi observado alterações nos resultados de patologia
473 clínica. A imunogenicidade foi encontrada em 2,5% dos cães tratados com
474 lokivetmab (Krautmann et al., 2016).

475

476 **3.6.2 Maleato de oclacitinib**

477 O oclacitinib é um ciclo-hexilamino pirrolopirimidina, sintetizado pelo
478 laboratório da Zoetis (Gonzales et al., 2014). É um inibidor seletivo Janus
479 quinase (JAK) que foi aprovado nos Estados Unidos e União Europeia para o
480 controle do prurido crônico associado a dermatite atópica em cães, devido sua
481 atividade moduladora sobre citocinas envolvidas na resposta alérgica e pró-
482 inflamatória (Collard et al., 2013).

483 As enzimas Janus quinase (JAK) estão localizadas no citoplasma das
484 células e estão associadas a receptores de citocinas na sua superfície sendo
485 responsáveis pela transdução de sinais e ativação da transcrição pela via
486 sinalizadora JAK-STAT. A família JAK é composta por quatro membros, JAK 1,
487 JAK 2, JAK 3 e tirosina quinase 2 (TYK2) e desempenham um papel importante
488 na atividade de numerosas citocinas (Gonzales et al., 2014).

489 JAK 1 está envolvido na sinalização das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-13,
490 TNF- α (Kubler P., 2014) e também IL-31 (Gonzales et al., 2013a – IL-31). JAK
491 2 está envolvido na sinalização de receptores de alguns hormônios, entre eles
492 hormônio do crescimento, prolactina, eritropoietina e citocinas envolvidas na

493 hematopoiese e sistema imune inato; JAK 3 é expressada predominantemente
494 nas células hematopoiéticas e está envolvida na sinalização de uma ampla
495 variedade de citocinas e TYK2 está envolvida principalmente na sinalização de
496 IL-10, IL-12 e interferons (Kubler P., 2014).

497

498 **3.6.2.1 Mecanismo de ação do oclacitinib**

499

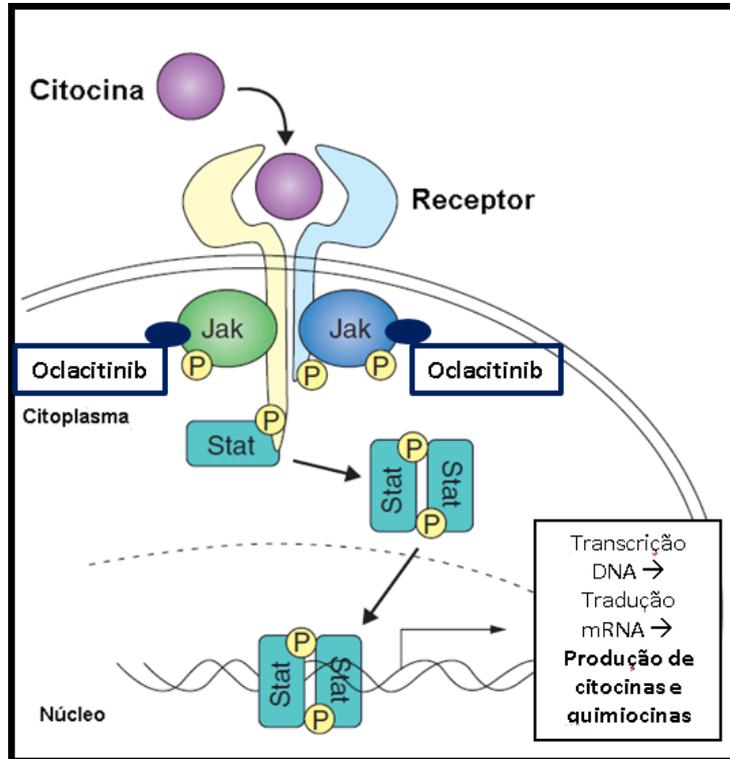
500 Oclacitinib é um inibidor seletivo JAK 1, responsável pela sinalização de
501 citocinas relacionadas à alergia e inflamação. Além disso, apresenta efeito
502 inibitório na produção de IL-31, recentemente reconhecida como uma das
503 principais citocinas associadas com o prurido em cães (Gonzales et al., 2013;
504 Gonzales et al., 2014). Este apresenta mínimo efeito sobre JAK 2 e
505 conseqüentemente sobre citocinas envolvidas na hematopoiese e resposta
506 imune inata.

507 As citocinas pró-inflamatórias e pruridogênicas se ligam nos seus
508 receptores específicos localizados na membrana celular e, após uma alteração
509 conformacional na porção citoplasmática do seu receptor, ativam uma via de
510 sinalização enzimática intracelular específica, a via JAK-STAT. Após sua
511 ativação ocorre dimerização e fosforilação do receptor JAK e, na sequência,
512 fosforilação de moléculas sinalizadoras intracelulares (STAT). Em seguida
513 ocorre translocação do STAT para o núcleo celular, onde se liga ao DNA e
514 ativa a transcrição gênica, o que inicia uma resposta biológica estimulando a
515 produção e liberação de várias citocinas e quimiocinas inflamatórias (Yamaoka
516 et al., 2004; Gonzales et al., 2014) (Figura 5).

517 O oclacitinib atua se ligando ao receptor JAK e inativando as etapas
518 subsequentes da transcrição nuclear e da produção de citocinas pró-
519 inflamatórias e pruridogênicas como IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31. Gonzales et
520 al. (2014) demonstraram em seu estudo que ele tem especificidade para
521 citocinas envolvidas na resposta imuno-alérgica, inflamação e prurido, e
522 mínimo efeito sobre citocinas envolvidas na hematopoiese e resposta imune
523 inata como GM-CSF, EPO, IL-12 e IL-23.

524

525 Figura 5: Modo de ação do oclacitinib: Citocina se liga ao seu receptor específico
 526 localizado na superfície celular, após isso ocorre fosforilação e ativação da via JAK-
 527 STAT, em seguida, ocorre translocação do sinal de transdução e ativação da
 528 transcrição (STAT) para o núcleo e por fim produção de numerosas citocinas e
 529 quimiocinas inflamatórias. O oclacitinib se liga ao receptor JAK, inibindo e bloqueando
 530 as etapas adiante na célula.



531
 532 Fonte: Modificado de Yamaoka et al., (2004).

533

534 3.6.2.2 Farmacocinética

535 Quando administrado por via oral é rapidamente absorvido, e atinge
 536 concentração plasmática em uma a três horas. Sua biodisponibilidade é de
 537 89% em cães, e sua rápida absorção permite eficácia imediata na minimização
 538 do prurido, e ação por até 24 horas após administração (Gonzales et al., 2013).

539 O estado prandial não afeta sua taxa de absorção, e não há diferença
 540 em sua farmacocinética atribuíveis ao gênero ou raça do cão (Gonzales et al.,
 541 2013).

542 3.6.2.3 Interações medicamentosas do oclacitinib

543

544 Possui alta margem de segurança quanto ao potencial para interações
 545 medicamentosas devido à mínima inibição do citocromo P450 (Gonzales et al.,
 546 2013). Uma ampla variedade de medicamentos concomitantes, incluindo

547 vacinas, antiparasitários, agentes antimicrobianos, anti-inflamatórios não
548 esteroidais, glicocorticoides tópicos e preparações dermatológicas tópicas
549 foram bem toleradas em cães (Cosgrove et al., 2015).

550

551 **3.6.2.4 Efeitos adversos e contra-indicações do oclacitinib**

552

553 Por se tratar de uma medicação imunomoduladora, sua utilização pode
554 aumentar a suscetibilidade a infecções e o desenvolvimento de dermatopatias
555 parasitárias, como demodicose. Outros sinais clínicos raramente observados
556 são anorexia, vômito e diarreia. De forma geral, a medicação foi bem tolerada
557 pelos pacientes acompanhados durante 630 dias, sendo que os sinais clínicos
558 anormais como cistite, vômito, piodermite, otite e diarreia foram resolvidos com
559 ou sem tratamento sintomático (Cosgrove et al., 2015).

560 A relação entre a utilização do oclacitinib e o aparecimento de
561 neoplasias ainda é pouco conhecida, mas existem relatos de pacientes que
562 desenvolveram mastocitomas e adenocarcinomas durante o tratamento com
563 oclacitinib, porém não se sabe se o período de utilização da medicação (238
564 dias) teria qualquer relevância para o desenvolvimento ou exacerbação da
565 neoplasia nessa população de cães, ou se a idade (geralmente animais idosos)
566 e uma história de doença alérgica tegumentar foram fatores de risco para o
567 desenvolvimento de neoplasia maligna. De qualquer forma, o monitoramento
568 de rotina de cães tratados com oclacitinib é indicado na bula do produto
569 (Cosgrove et al., 2015).

570 Nenhuma diferença significativa em pacientes tratados com oclacitinib
571 durante o período de 630 dias foram observados nos valores hematimétricos,
572 de enzimologia hepática e renal (Cosgrove et al., 2015).

573 Oclacitinib é contraindicado para cães com idade inferior a 12 meses,
574 com infecções graves, em combinações com agentes imunossupressores
575 sistêmicos como glicocorticoides e pacientes gestantes ou lactantes.

576

577

578

579 **3.6.2.5 Uso clínico do oclacitinib em cães com DA**

580

581 A dermatite atópica é uma dermatopatia inflamatória, crônica,
582 pruriginosa, relacionada à perda de função de barreira física do extrato córneo,
583 e hiper-reatividade tegumentar. O eczema atópico pode ser precipitado por
584 toxinas e alérgenos microbianos, irritantes primários, alérgenos alimentares e
585 ambientais.

586 O uso regular do oclacitinib é principalmente indicado para controle do
587 prurido crônico e perene associado à dermatite atópica quando as terapias de
588 exclusão e reestruturadoras de barreira forem incapazes de controlar seus
589 sinais clínicos.

590 Alguns estudos foram realizados com o oclacitinib para o controle de
591 dermatite atópica em cães, sendo demonstrado seu início rápido de ação, da
592 mesma forma como observado com o uso da prednisolona (Gadeyne et al.,
593 2014; Little et al., 2015). Foi demonstrado também que a eficácia do oclacitinib
594 para o controle da dermatite atópica em cães é tão boa, ou melhor, quando
595 comparada à ciclosporina, com início de ação imediato e com menores efeitos
596 gastrintestinais comparados a esta medicação (Little et al., 2015).

597 Estudos demonstraram a eficácia e segurança no uso crônico de
598 oclacitinib por até 630 dias, e foi associado a melhora significativa da qualidade
599 de vida do cão e satisfação do proprietário (Cosgrove et al., 2015).

600 Outro estudo avaliou a tolerância na utilização concomitante entre
601 oclacitinib e ciclosporina durante três semanas, não havendo efeitos colaterais
602 adversos durante o período utilizado, podendo ser indicado no início da terapia
603 com ciclosporina no lugar dos glicocorticoides (Panteri et al., 2016).

604 A administração de oclacitinib não interfere nos resultados de testes
605 sorológicos e intradérmicos, não sendo necessário suspender a medicação por
606 pelo menos 30 dias antes do teste, como acontece com os glicocorticoides
607 (Clear et al., 2015)

608

609

610

611 **3.6.2.6 Doses do oclacitinib**

612 A dose recomendada é de 0,4 a 0,6mg/kg, duas vezes ao dia durante os
613 primeiros 14 dias. Em seguida, a dose inicial de 0,4 a 0,6mg/kg deve ser
614 espaçada para uso diário durante a fase de manutenção. De acordo com
615 Gonzales (2014), nesta dosagem ocorre maximização dos efeitos sobre
616 citocinas pró-inflamatórias e pruridogênicas dependentes de JAK 1 e
617 minimização dos efeitos sobre citocinas dependentes de JAK 2, envolvidas na
618 hematopoiese e no sistema imune inato.

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

Capítulo 2

Avaliação do do maleato de oclacitinib manipulado e Apoquel® no controle da dermatite atópica em cães

Bruna Duarte Pacheco; Marconi Rodrigues de Farias

1 Introdução

A dermatite atópica em cães (DAC) é uma dermatopatia inflamatória, crônica e pruriginosa que afeta animais geneticamente predispostos, com prevalência de 3 à 15% da população total de cães (Hillier e Griffin, 2001a).

A DAC é caracterizada pelo aparecimento de prurido primário, mormente na porção distal dos membros, em face, axilas, abdômen, região inguinal, áreas flexurais, região perineal, condutos auditivos e pavilhão auricular, o que frequentemente conduz a otite intermitente ou persistente crônica (Favrot et al., 2010; Olivry et al., 2010; Miller et al., 2013).

O diagnóstico presuntivo da DAC é clínico, e alia o histórico e sinais clínicos do paciente e exclusão de outras dermatopatias pruriginosas (Miller et al., 2013). Em 2010 Favrot et al. propuseram um conjunto de critérios que aumentaram a sensibilidade e especificidade do diagnóstico presuntivo da DAC. Neste estudo se conseguiu uma sensibilidade e especificidade de 58% e 89%, respectivamente, em animais que cumpram seis dos oito critérios estabelecidos (Favrot et al., 2010; Miller et al., 2013).

Embora fatores etiopatogênicos não estejam completamente esclarecidos, sabe-se que fatores genéticos e ambientais resultam em uma disfunção da barreira epidérmica, sensibilização e formação de anticorpos IgE alérgeno específico, desregulação imunológica e inflamação tegumentar crônica (Carmi-Levy et al., 2011; Marsella et al., 2012; Nutten S, 2015; Torres et al., 2015).

Um dos principais objetivos terapêuticos em cães com DA é a interrupção do prurido de forma rápida, para evitar o auto trauma, e melhorar a qualidade de vida do cão e de seus proprietários. As citocinas desempenham papel importante na estimulação neuronal e estabelecem um ciclo vicioso de

670 prurido e lesão, o que leva à exacerbação dos sintomas cutâneos e
671 amplificação dos defeitos da barreira tegumentar em cães clinicamente
672 afetados (Collard et al., 2013). Dentre essas, destaca-se a IL-31, que possui
673 receptores em queratinócitos, macrófagos, eosinófilos e nervos periféricos, e
674 sua expressão está relacionada ao prurido em cães e humanos com dermatite
675 atópica (Marsella et al., 2012).

676 Receptores *Janus quinase* (JAK) desempenham papel central na
677 sinalização de citocinas, e estão envolvidos na transdução da sensibilização
678 alérgica, e dos sinais pró-inflamatórios e pruridogênicos de citocinas como IL-2,
679 IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31 (Marsella et al., 2012; Collard et al., 2013).

680 O oclacitinib é um inibidor biológico da *Janus Quinase* do tipo 1 (JAK-1)
681 que possui importante atividade antipruriginosa e anti-inflamatória (Collard et
682 al., 2013; Cosgrove et al., 2013a, b). Estudos realizados com o oclacitinib no
683 controle da DA em cães demonstraram rápido início de ação, similar ao
684 observado com o uso da prednisolona (Gadeyne et al., 2014; Little et al., 2015),
685 e eficácia antipruriginosa comparada à ciclosporina e aos glicocorticoides,
686 apresentando mínimos efeitos colaterais (Little et al., 2015).

687 Apesar de existirem estudos comprovando a eficácia e segurança do
688 maleato de oclacitinib em cães com dermatite atópica nos EUA e Europa, não
689 existe nenhum estudo avaliando a sua formulação manipulada e nem
690 comparando as formulações manipulada e comercial, sendo esse o objetivo do
691 presente estudo.

692

693 **2 Material e Métodos**

694 O estudo desenvolvido teve caráter longitudinal, aleatorizado, com
695 controle positivo e foi submetido e aceito pelo Comitê de Ética para uso de
696 Animais em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)
697 (Registro: 0978/2015) (ANEXO 1).

698 No presente estudo foram selecionados 31 cães com diagnóstico
699 presuntivo de dermatite atópica acompanhados na Clínica Veterinária Escola
700 (CVE) da PUCPR e na Dermatovet (clínica especializada em dermatologia e
701 alergologia veterinária), ambas localizadas em Curitiba/PR.

702 O diagnóstico de DAC foi realizado após a exclusão de outras
703 dermatopatias pruriginosas. Somente foram incluídos cães que obedeciam ao
704 menos seis dos oito critérios estabelecidos por Favrot et al. (2010), e cujo o
705 prurido não minimizou de forma significativa com controle adequado de
706 infecções secundárias, ectoparasitos, minimização do contato com irritantes
707 primários e após estabelecimento de uma dieta com proteína original por cinco
708 a oito semanas, descartando-se dermatite atópica induzida por alimentos.

709 Foram excluídos do estudo fêmeas gestantes ou lactantes, cães com
710 idade inferior a 12 meses e 3kg, cães com doenças sistêmicas graves ou
711 imunodepressoras, e que necessitassem uso de medicação contínua de
712 caráter imunossupressor.

713 Os 31 cães selecionados para o estudo foram divididos em dois grupos
714 experimentais. O Grupo 1 foi composto por 23 cães, os quais foram tratados
715 com maleato de oclacitinib manipulado na forma de cápsulas, na dose de 0,5
716 mg/kg, a cada 12 horas, por via oral, durante 14 dias. Após este período, a
717 medicação foi administrada na mesma dosagem, porém a cada 24 horas, até
718 completar 30 dias de tratamento.

719 A manipulação do oclacitinib é baseado na associação do sal maleato de
720 oclacitinib, pesado na dosagem prescrita pelo veterinário, com o excipiente
721 inerte necessário para completar o volume da cápsula. Após a pesagem,
722 ocorre a trituração, tamisação e mistura dos pós, processos responsáveis pela
723 homogeneização do ativo com o excipiente, antes de sua encapsulação. O
724 controle de qualidade é o último passo para a liberação do medicamento
725 manipulado para a dispensação e, caracteriza-se pela contagem e pesagem
726 das cápsulas para conferência de quantidade e peso médio, respectivamente.

727 O Grupo 2 (controle positivo) foi composto por oito cães, os quais foram
728 tratados com maleato de oclacitinib comercial (Apoquel®), na forma de
729 comprimidos, utilizado na mesma dosagem e período estabelecido no Grupo 1.

730 Para avaliação da eficácia, todos os cães incluídos no estudo foram
731 submetidos a exame clínico para avaliação sintomatológica baseada na
732 escala de CADESI-4 (Olivry et al., 2014) (ANEXO 3) e o grau de prurido foi
733 avaliado pela escala visual padronizada por Rybnicek et al. (2009) (ANEXO 2),
734 na qual o prurido é classificado de 1 a 10 de acordo com o que é presumido

735 pelo proprietário. As avaliações em ambos os grupos foram realizadas nos dias
736 zero, 15 e 30 de tratamento.

737 Para avaliação da segurança, todos os animais foram examinados e
738 verificada a ocorrência de efeitos gastroentéricos como náusea, vômito,
739 epigastralgia, hiporexia, anorexia, diarreia, e erupção tegumentar
740 medicamentosa, nos dias zero, 15 e 30 do estudo. Em adição, os cães foram
741 submetidos a exames laboratoriais (hemograma, avaliação sérica de ureia,
742 creatinina, alaninoamino transferase, fosfatase alcalina, albumina, globulina,
743 colesterol, triglicerídeos, glicemia e urinálise) e avaliação ultrassonográfica
744 abdominal, nos dias zero e 30 do estudo.

745 As amostras sanguíneas foram todas colhidas por venopunção jugular,
746 encaminhadas ao laboratório e submetidas à análise hematimétrica e
747 bioquímica de acordo com os padrões estabelecidos pelo laboratório de
748 análises clínicas da Clínica Veterinária Escola da PUCPR.

749 Aos proprietários foi solicitado que respondessem, após término do
750 tratamento, um questionário sobre qualidade de vida, com o intuito de avaliar o
751 impacto do tratamento com oclacitinib, na vida de tutores e de seus cães
752 (ANEXO 4).

753

754 **3 Análise estatística**

755 O teste de normalidade utilizado foi Kolmogorov-Smirnov. Para análise
756 da eficácia de cada medicação, isoladamente, foi utilizado o teste ANOVA de
757 medidas repetidas, tendo como variável explanatória a medicação testada e
758 como variável de resposta os dados ordinais das escalas de CADESI-04 e
759 Rybnicek. Para comparação da eficácia das medicações entre si, ao longo do
760 tratamento, foi utilizado modelo generalizado linear misto, considerando o
761 intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

762 Para análise dos exames laboratoriais foi realizado teste t pareado, para
763 os dados paramétricos, e teste de Mann-Whitney para os dados não
764 paramétricos. Os dados foram expostos em medias, considerando intervalo de
765 confiança de 95%, e nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

766 Em ambos modelos utilizados neste estudo, os efeitos fixos foram
767 tratamento estipulado, tempo em avaliação e a interação entre estas duas
768 variáveis. Os animais avaliados foram incluídos no modelo como efeito
769 aleatório.

770 O software utilizado foi o STATA versão 14, College Station, Texas,
771 USA.

772

773 **4 Resultados**

774

775 **4.1 Dados epidemiológicos**

776 Dentre os 31 cães que participaram do protocolo experimental, cinco
777 (16,1%) eram mestiços e 26 (83,9%) eram de raças específicas, sendo que
778 destes, sete (22,6%) eram da raça Lhasa-apso, oito (25,8%) Shi-tzu, e os
779 demais 11 cães (35,5%) eram das raças Bulldog Francês, Schnauzer,
780 Yorkshire Terrier, Beagle, Pinscher e Poodle.

781 Com relação ao gênero, 20 cães (65%) eram fêmeas e 11 (35%) eram
782 machos. Além disso, todos os animais eram domiciliados e apenas um animal
783 (4,3%) não era esterilizado. A mediana do peso foi de 6,5kg e a mediana de
784 idade foi de cinco anos.

785

786 **4.2 Avaliação da eficácia do oclacitinib manipulado**

787 Após o início do protocolo terapêutico com o maleato de oclacitinib
788 manipulado, foi observada involução significativa do prurido ($p \leq 0,05$),
789 registrada através do índice de Rybnicek, nos dias 15 e 30, em relação ao dia
790 zero. No entanto, um aumento significativo do prurido no dia 30 foi observado
791 em relação ao dia 15 de tratamento (Figura 1A).

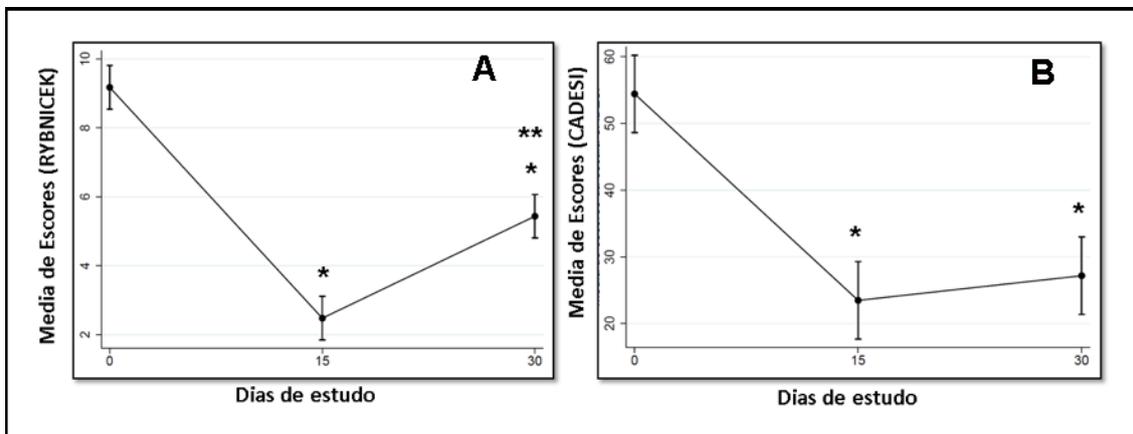
792 Em relação ao quadro sintomatolésional, baseado nos critérios de
793 CADESI-4, foi observada uma redução significativa, nos dias 15 e 30 de
794 tratamento, em relação ao momento inicial ($p \leq 0,05$) (Figura 1B).

795 A melhora sintomatolésional está registrada nas figuras 2 e 3.

796

797

798 Figura 1: A. Valores das medias na análise por Rybnicek dos cães do grupo 1 tratados
799 com oclacitinib manipulado nos dias zero, 15 e 30. B. Valores das medias na análise
800 por CADESI dos cães do grupo 1 tratado com oclacitinib manipulado nos dias zero, 15
801 e 30.



802

803 *significativamente diferente das medias observadas no dia zero ($p \leq 0,05$)

804 **significativamente diferente das medias observadas no dia 15 ($p \leq 0,05$)

805

806 Figura 2: Comparação das lesões na região periorcular, nos dias zero e 30, após o uso
807 de oclacitinib manipulado, em um cão da raça Pinscher, fêmea, seis anos de idade,
808 com dermatite atópica. Observar diminuição da liquenificação.



809

810 Fonte: Autor

811

812

813 Figura 3: Comparação das lesões na região abdominal, nos dias zero e 30, após o uso
814 de oclacitinib manipulado, em um cão da raça Shi-tzu, fêmea, dois anos de idade, com
815 dermatite atópica. Observar diminuição do eritema.



816
817
818

Fonte: Autor

819 4.3 Avaliação da eficácia do Apoquel®

820

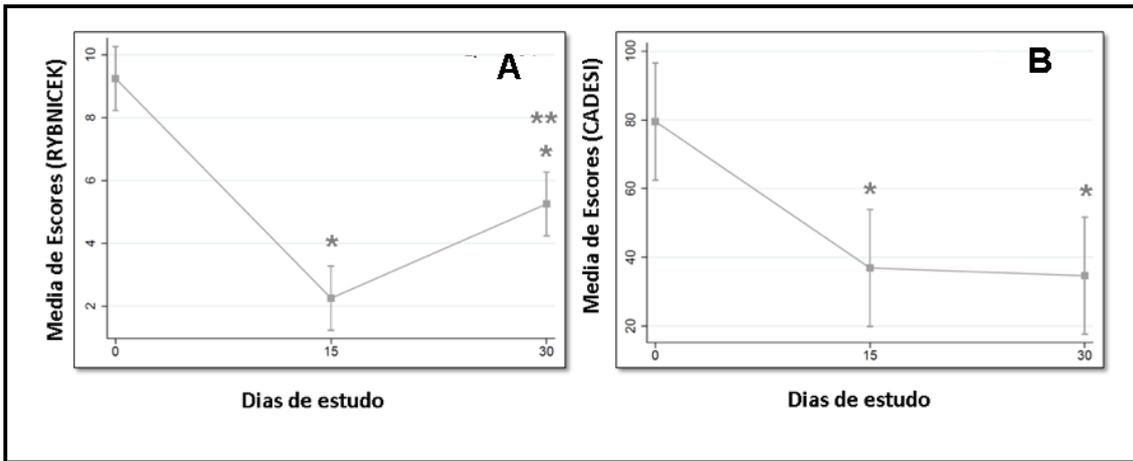
821 Após o início do protocolo terapêutico com o maleato de oclacitinib
822 comercial (Apoquel®), foi observada involução significativa do prurido ($p \leq$
823 0,05), registrada através do índice de Rybnicek, nos dias 15 e 30, em relação
824 ao dia zero. No entanto, um aumento significativo do prurido no dia 30 foi
825 observado em relação ao dia 15 de tratamento (Figura 4A).

826 Em relação ao quadro lesional, uma redução significativa do seu escore
827 ($p \leq 0,05$), segundo os critérios CADESI-4, foi observada nos dias 15 e 30 de
828 tratamento, em relação ao momento inicial (dia zero) ($p \leq 0,05$) (Figura 4B).

829 A melhora sintomatolésional está registrada nas figuras 5 e 6.

830
831
832

833 Figura 4: A. Valores das medias na análise por Rybnicek dos cães do grupo 2 tratados
834 com Apoquel® nos dias zero, 15 e 30. B. Valores das medias na análise por CADESI
835 dos cães do grupo 2, tratado com Apoquel® nos dias zero, 15 e 30.



836

837 *significativamente diferente das medias observadas no dia zero ($p \leq 0,05$)

838 **significativamente diferente das medias observadas no dia 15 ($p \leq 0,05$)

839

840 Figura 5: Comparação das lesões na região extensora digital, nos dias zero e 30, após
841 o uso de Apoquel®, em um cão da raça Yorkshire Terrier, macho, oito anos de idade,
842 com dermatite atópica. Observar repilação da região.



843

844 Fonte: Autor

845

846 Figura 6: Comparação das lesões na região peitoral, nos dias zero e 30, após o uso de
847 Apoquel®, em um cão da raça Pinscher, fêmea, onze anos de idade, com dermatite
848 atópica. Observar diminuição do eritema e repilação da região.



849

850 Fonte: Autor

851

852

853

854 **4.4 Comparação entre os grupos**

855

856 Os valores das médias dos dois grupos (oclacitinib manipulado e
857 Apoquel®) foram comparados em relação ao índice de escore de prurido
858 (RYBNICEK) e lesional (CADESI-4) nos dias zero, 15, 30 e nenhuma diferença
859 significativa entre as duas apresentações do princípio ativo foi observado,
860 durante os períodos avaliados (Figura 7).

861

862

863

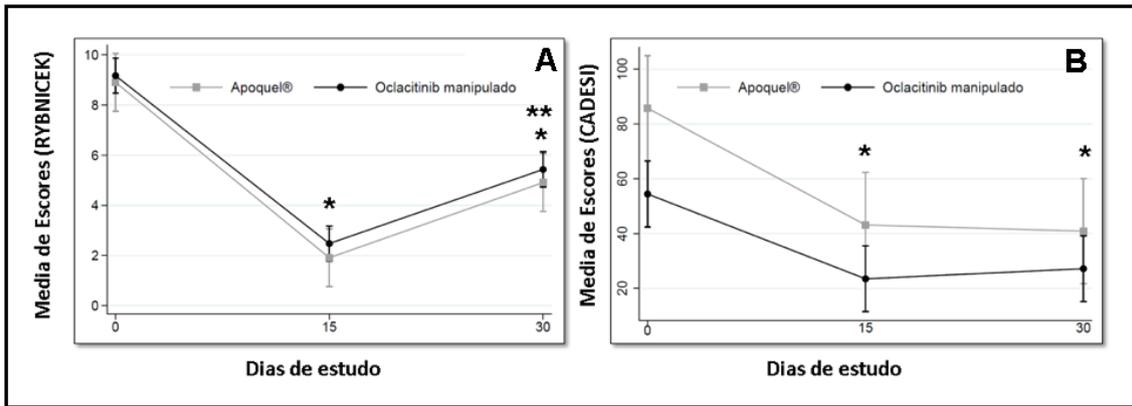
864

865

866

867

868 Figura 7: Valores das medias na análise por RIBNYCEK e CADESI dos cães dos
 869 grupos tratados com oclacitinib manipulado e Apoquel® nos dias 0, 15 e 30.



870

871 *significativamente diferente das medias observadas no dia zero ($p \leq 0,05$)

872 **significativamente diferente das medias observadas no dia 15 ($p \leq 0,05$)

873

874 Com relação ao escore de prurido, no dia 15 de tratamento, foi
 875 observado uma melhora de 78% no grupo manipulado, comparado a 75% no
 876 grupo comercial, em relação ao início do estudo (dia zero). Quando a
 877 medicação passou a ser administrada uma vez ao dia, foi observado uma
 878 melhora de 33,3% do prurido no grupo manipulado, comparado a 50% no
 879 grupo comercial (tabela 1).

880

881 Tabela 1: Media da nota do prurido e porcentagem (%) de melhora no índice de
 882 prurido (RYBNICEK) em ambos os grupos de tratamento.

	Oclacitinib manipulado		Apoquel®		
	Média	% Melhora	Média	% Melhora	
Dia zero	9	---	Dia zero	10	---
Dia 15	2	78%	Dia 15	2,5	75%
Dia 30	6	33,3%	Dia 30	5	50%

883

884 Em se tratando do escore lesional, nos dias 15 e 30 de tratamento houve
 885 redução de 55% no grupo manipulado, em relação ao dia zero, e, no grupo
 886 Apoquel®, nos dias 15 e 30 de tratamento, houve redução de 54,8% e 58,7%,
 887 respectivamente (tabela 2).

888

889

890 Tabela 2: Media da nota da lesão e porcentagem (%) de melhora no índice de lesão
 891 (CADESI-4) em ambos os grupos de tratamento.

Oclacitinib manipulado			Apoquel®		
	Mediana	% Melhora		Mediana	% Melhora
Dia zero	40	---	Dia zero	88,5	---
Dia 15	18	55%	Dia 15	40	54,8%
Dia 30	18	55%	Dia 30	36,5	58,7%

892

893

894 No grupo manipulado, a porcentagem de cães que obtiveram redução ≥
 895 50% no índice de prurido foi de 82,6% e 39,1%, nos dias 15 e 30 de
 896 tratamento, respectivamente. Já no grupo Apoquel®, a porcentagem de cães
 897 que obtiveram redução ≥ 50% no índice de prurido foi de 75% e 37,5%, nos
 898 dias 15 e 30 de tratamento, respectivamente (tabela 3).

899

900 Tabela 3: Número e Porcentagem (%) de cães com redução de prurido (RYBNICEK) ≥
 901 50% nos dias 15 e 30 de tratamento, em ambos os grupos tratados.

Oclacitinib manipulado		Apoquel®	
	n° e % cães com ≥ 50% redução prurido		n° e % cães com ≥ 50% redução prurido
Dia zero	---	Dia zero	---
Dia 15	(19/23) 82,6%	Dia 15	(6/8) 75%
Dia 30	(9/23) 39,1%	Dia 30	(3/8) 37,5%

902

903

904 Com relação a melhora do índice lesional, no grupo manipulado, a
 905 porcentagem de cães que obtiveram redução ≥ 50% foi de 60,8% e 56,5%, nos
 906 dias 15 e 30 de tratamento, respectivamente. Já, no grupo Apoquel®, a
 907 porcentagem de cães que obtiveram redução ≥ 50% foi de 62,5% nos dias 15 e
 908 30 de tratamento (tabela 4).

909

910

911

912

913 Tabela 4: Número e Porcentagem (%) de cães com redução de escore lesional
914 (CADESI-4) \geq 50% nos dias 15 e 30 de tratamento, em ambos os grupos tratados.

Oclacitinib manipulado		Apoquel®	
N° e % cães com \geq 50% redução prurido		N° e % cães com \geq 50% redução prurido	
Dia zero	---	Dia zero	---
Dia 15	(14/23) 60,8%	Dia 15	(5/8) 62,5%
Dia 30	(13/23) 56,5%	Dia 30	(5/8) 62,5%

915

916

917 **5 Avaliação da Segurança**

918

919 De acordo com as avaliações laboratoriais dos cães tratados com
920 oclacitinib manipulado e Apoquel®, os valores de eritrograma, leucograma,
921 uréia, creatinina, alaninoamino transferase, albumina, globulina, fosfatase
922 alcalina, glicemia, colesterol e triglicerídeos foram tabulados nos dias zero e 30
923 do estudo, não havendo diferenças significativas nas análises bioquímicas e
924 hematológicas destes pacientes. Dois pacientes do grupo manipulado que
925 apresentavam níveis elevados de fosfatase alcalina e colesterol, tiveram seus
926 níveis normalizados no final do tratamento.

927 Com relação aos efeitos gastrentéricos, no grupo manipulado dois
928 pacientes (8,7%) apresentaram quadros de vômitos esporádicos e um (4,3%)
929 apresentou episódio de colite hemorrágica. Já no grupo Apoquel®, um animal
930 (12,5%) apresentou episódio de vômito. De todos animais avaliados, apenas o
931 animal que apresentou colite necessitou de tratamento, realizado com
932 metronidazol 25mg/kg/VO a cada 12 horas, durante 10 dias, porém não foi
933 necessário suspender a medicação do estudo.

934 Piodermite e otite foram observados em dois pacientes (8,7%) do grupo
935 manipulado, no qual foi necessária a utilização concomitante do oclacitinib com
936 cefalexina (30mg/kg/ a cada 12 horas) no paciente com piodermite, e um
937 animal (4,3%) apresentou quadro de urticária uma hora após ser administrado
938 o oclacitinib, resolvida com a retirada da medicação (perda amostral).

939

940

941

942

943 **6 Avaliação da qualidade de vida antes e após o oclacitinib**

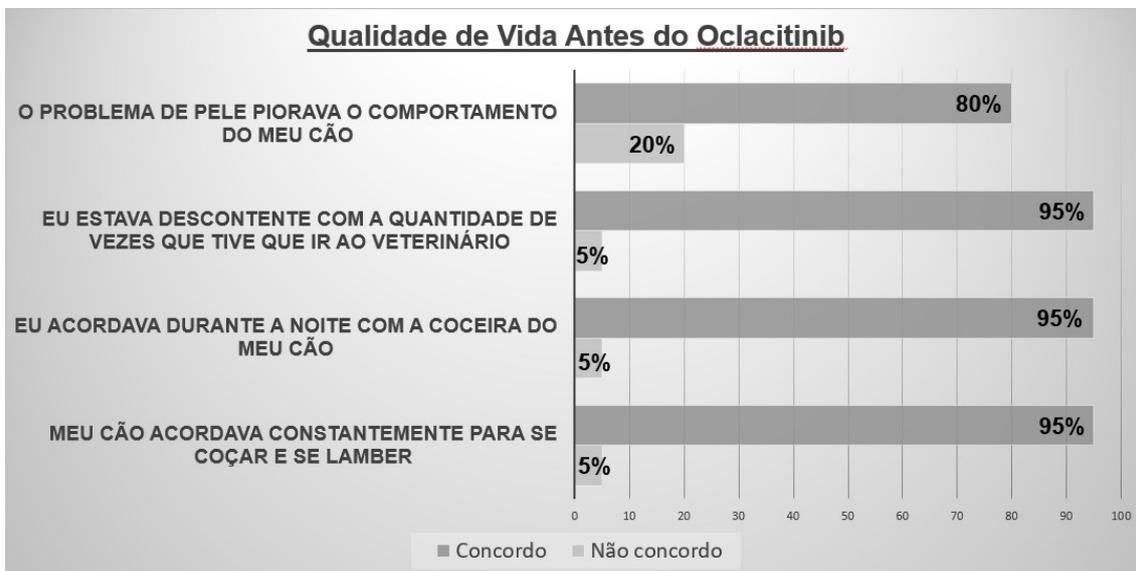
944

945 Em relação ao questionário de qualidade de vida, antes do uso do
946 oclacitinib, 25/31 (80%) dos proprietários relataram que o problema de pele
947 piorava o comportamento do cão, 30/31 (95%) estavam descontentes com a
948 quantidade de vezes que tinham que ir ao veterinário e se queixavam de
949 acordar durante a noite com o prurido do seu cão que acordava
950 constantemente para se coçar e se lambar (Gráfico 1).

951 Após o uso do maleato de oclacitinib, 28/31 (90%) dos pacientes e
952 tutores dormiam melhor, 19/31 (61,5%) dos cães estavam mais ativos e
953 brincalhões e 25/31 (80%) dos tutores afirmaram que seu cão estava mais feliz
954 (Gráfico 2)

955

956 **Gráfico 1** - Avaliação da qualidade, antes do uso do oclacitinib, realizado no final do
957 tratamento, avaliado em forma de porcentagem.



958

959 Fonte: Fonte: Autor

960

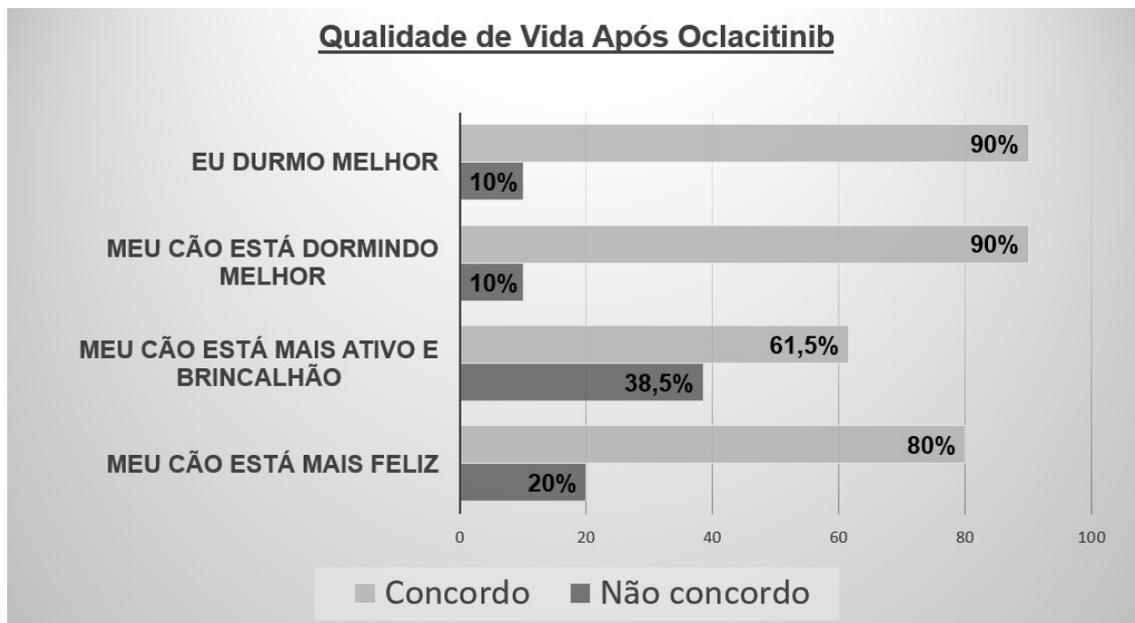
961

962

963

964

965 **Gráfico 2** - Avaliação da qualidade de vida, após o uso do oclacitinib, realizado ao
966 final do tratamento, avaliado em forma de porcentagem.



967

968 Fonte: Autor

969

970

971 **7 Discussão**

972

973 Todos os pacientes avaliados nesse estudo eram intradomiciliados e a
974 maioria apresentava padrão racial definido, semelhante ao observado por
975 Cosgrove et al. (2015) os quais observaram que 75% dos pacientes alérgicos
976 estudados apresentavam raça específica. Isso pode estar relacionado ao fato
977 de a dermatite atópica ser uma genodermatose, e animais intradomiciliados se
978 exporem mais frequentemente aos fatores extrínsecos de sensibilização ou
979 indutores de inflamação (Marsella et al., 2012).

980

981 As raças mais acometidas no presente estudo foram Lhasa-apso e Shi-
982 tzu, diferente do encontrado em outros estudos, nos quais Golden e Labrador
983 Retriever, West Highland White Terrier, Jack Russel Terrier, entre outros, foram
984 os mais prevalentes (Cosgrove et al., 2013b; Gadeyne et al., 2014). Todas
985 essas raças têm propensão genética para o desenvolvimento de dermatite
986 atópica e diferenças entre os trabalhos podem estar relacionadas a
preferências regionais por raças (Marsella et al., 2012).

987 O maleato de oclacitinib, nas duas formulações utilizadas, teve alta
988 eficácia imediata no controle do prurido em cães com DA. Esta melhora foi
989 equivalente ao observado em outros estudos, nos quais, no mesmo período foi
990 obtida redução de 67,5% (Gadeyne et al., 2014) e 63,2% (Little et al., 2015)
991 com o uso do oclacitinib comercial.

992 O prurido é mediado por terminações nervosas livres de fibras não
993 mielinizadas que estão localizados na junção dermo-epidérmica, e no interior
994 da epiderme. Os fatores mais importantes na estimulação de prurireceptores
995 são os mediadores inflamatórios, particularmente citocinas como a IL-2, IL-4 e
996 IL-31 (Metz et al., 2011). O oclacitinib atua inibindo essas citocinas,
997 particularmente a IL-31, atuando diretamente nos seus receptores em
998 terminações nervosas. Este atinge concentrações máximas em menos de uma
999 hora, e pode atuar por até 24 horas (Gonzales et al., 2013), o que explica sua
1000 alta eficácia no controle do prurido nesses cães durante os primeiros 15 dias.

1001 No presente estudo, quando a medicação passou a ser administrada
1002 uma vez ao dia, a partir do 15° dia de tratamento, foi observada piora do grau
1003 de prurido, obtendo-se um aumento significativo quando comparados os dias
1004 15 e 30 do estudo, para ambas formulações. No dia 30 a melhora do prurido,
1005 quando comparada ao dia zero, foi de 33% e 50%, no grupo manipulado e
1006 comercial, respectivamente.

1007 Acredita-se que o aumento do prurido nesse período, em que a
1008 medicação passou a ser administrada uma vez dia tenha relação com a sua
1009 meia-vida. Collard et al. (2013), demonstraram no seu estudo de
1010 farmacocinética que a meia-vida ($t_{1/2}$) do oclacitinib é de quatro horas. Visto
1011 que o conceito de meia-vida corresponde ao intervalo de tempo no qual a sua
1012 concentração plasmática se reduz à metade, após 12 horas de administração,
1013 a concentração do fármaco no organismo seria em média 12,5%, podendo ser
1014 insuficiente para controlar o prurido nesses pacientes, fato também
1015 corroborado por Gonzales et al. (2014), os quais demonstraram que 12 horas
1016 após sua administração, o oclacitinib deixa de inibir IL-4, IL-6 e IL-13 e, após 18
1017 horas, a IL-2 e IL-31. Apesar de a IL-31 ser a citocina mais relacionada com o
1018 prurido em cães, todas as citocinas citadas são fontes importantes de
1019 inflamação e prurido nesses animais, o que explica a redução da eficácia do
1020 oclacitinib após 12 horas de sua administração.

1021 Porém, apesar de ocorrer um aumento do prurido entre o 15° e o 30° dia
1022 de tratamento, os pacientes que apresentavam prurido intenso no início,
1023 passaram a apresentar um prurido leve a moderado ao final do tratamento, o
1024 que denota a eficácia do produto no controle da doença.

1025 Dessa forma é importante ressaltar que o oclacitinib é indicado no
1026 controle do prurido crônico em cães, mas não como monoterapia, sendo que o
1027 uso de repositores de barreira, restrição alimentar em alguns pacientes e
1028 controle de infecções secundárias e ectoparasitas não podem ser
1029 negligenciados.

1030 Com relação ao índice de lesão, não houve diferença significativa em
1031 ambos os grupos e períodos avaliados. Apesar da piora do prurido entre o 15^o
1032 e 30^o dia, esse aumento não induziu lesão e piorou os escores lesionais dos
1033 animais avaliados, o que denota que manutenção do prurido leve a moderado
1034 não agravou as lesões desses pacientes, no período avaliado.

1035 Os resultados observados tanto com oclacitinib comercial e manipulado
1036 no presente estudo foi similar ao descrito com a uso de prednisolona, nas dose
1037 de 0,5mg/kg a cada 48 horas (Gadeyne et al., 2014), demonstrando que a
1038 eficácia das duas medicações é semelhante, entretanto, o uso regular de
1039 corticoides é associado à poliúria, polidipsia, polifagia, esteatonecrose
1040 hepática, gastroenterocolite e hiperadrenocorticismismo iatrogênico, não sendo
1041 uma medicação segura para uso crônico. Já o maleato de oclacinib, quando
1042 indicado a cada 24 horas como terapia de manutenção tem eficácia moderada,
1043 porém seu uso crônico é seguro, e não foi associado a efeitos colaterais
1044 significativos (Cosgrove et al., 2015).

1045 Com relação a eficácia das duas formulações utilizadas, o presente
1046 estudo demonstrou que elas são igualmente eficazes no controle do prurido e
1047 sintomatolésional, não havendo diferença estatística entre elas. Entretanto,
1048 apesar de não ter sido observado diferença estatística, a formulação comercial
1049 teve uma discreta tendência a controlar melhor o prurido quando utilizado a
1050 cada 24 horas, podendo esse fato estar relacionado ao veículo utilizado na sua
1051 formulação ou na estabilidade da fórmula, fazendo que permaneça mais tempo
1052 no organismo.

1053 A medicação foi bem tolerada pela maioria dos cães incluídos no estudo,
1054 sendo que os pacientes que apresentaram vômitos esporádicos não
1055 precisaram ser retirados do protocolo, já que este foi associado à involução
1056 espontânea, assim como observado em outros estudos, no qual a presença de
1057 vômitos foi de 10%, resolvido com ou sem tratamento (Cosgrove et al., 2015).

1058 No presente estudo, a única alteração laboratorial observada, foi
1059 redução de fosfatase alcalina e colesterol, em dois pacientes, que estavam
1060 elevadas no início do tratamento e após o término os valores foram
1061 normalizados. Esses pacientes faziam uso contínuo de glicocorticoides antes
1062 de entrar no protocolo com oclacitinib, e possivelmente essa melhora foi
1063 relacionada com a sua suspensão.

1064 Diminuição transitória de leucócitos e plaquetas foram relatados em
1065 alguns cães em outros estudos, onde a medicação foi utilizada durante até 630
1066 dias (Cosgrove et al., 2015). Na dose e intervalos recomendados pela bula,
1067 Gonzales et al. (2014), em ensaios *in vitro* utilizando modelos de células
1068 humanas ou caninas, demonstraram que o oclacitinib inibe preferencialmente
1069 citocinas dependentes de JAK 1 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31), relacionadas
1070 com inflamação e prurido, com mínimos efeitos sobre citocinas dependentes de
1071 JAK 2 (IL-12, IL-23, EPO e GM-CSF), envolvidas na hematopoiese e sistema
1072 imune inato. Neste mesmo estudo não houve inibição de um painel de 38
1073 citocinas envolvidas na imunidade inata e celular, porém, seus efeitos sobre
1074 interferons I e II e TNF- α não foram avaliados, sendo que essa informação é
1075 importante para compreender os efeitos do oclacitinib sobre as neoplasias e
1076 infecções.

1077 No estudo de Cosgrove et al. (2015) foi observado que 10/247 cães
1078 (4%) desenvolveram neoplasia maligna ao longo do período de avaliação, fato
1079 não observado no presente estudo, visto que a avaliação dos pacientes foi
1080 realizada por apenas 30 dias.

1081 Com base na resposta ao inquérito de qualidade de vida (QV), os
1082 proprietários observaram melhoria na QV do seu cão e deles mesmos e se
1083 mostraram muito satisfeitos com o tratamento utilizado, o que não era
1084 observado quando utilizavam outras medicações. Esse resultado é semelhante

1085 ao observado por Cosgrove et al. (2015), demonstrando como os pacientes e
1086 seus tutores se beneficiaram com a terapia com oclacitinib.

1087 Devido ao caráter crônico e recorrente, e à gravidade das lesões
1088 observadas em pacientes com dermatite atópica, esta enfermidade não afeta
1089 somente a QV de seus portadores, mas também de seus tutores.

1090 O prurido é a principal manifestação clínica evidenciada em cães, sendo
1091 caracterizado pelos proprietários como uma sensação angustiante e aflitiva,
1092 causando sofrimento ao paciente, além de desencadear distúrbios de sono,
1093 irritabilidade, desenvolvimento de compulsões, favorecer à infecções
1094 secundárias e de caráter recorrente, o que aumenta a visita ao médico
1095 veterinário e gastos inerentes ao controle da doença, e pode comprometer o
1096 orçamento familiar. Por isso, é importante ressaltar a importância do oclacitinib
1097 na redução do prurido crônico e na melhora da QV desses pacientes.

1098

1099

1100 8 Conclusão

1101 O maleato de oclacitinib, na sua fórmula manipulada e comercial, foi
1102 bem tolerado e eficaz, porém, seu uso regular é associado com moderada
1103 eficácia terapêutica para o controle do prurido crônico e sintomatológico de
1104 cães com dermatite atópica.

1105

1106

1107

1108

1109

1110

1111

1112

1113

CAPITULO 3

1114

1115

1116 CONSIDERAÇÕES FINAIS

1117

1118 A dermatite atópica é uma doença emergente e que acomete grande
1119 parte da população canina. O principal sintoma associado a DAC é o prurido,
1120 este geralmente crônico, primário e intenso a grave. Um dos principais
1121 objetivos terapêuticos é a interrupção do prurido de forma rápida e sem
1122 colateralidades, para evitar maiores danos a pele e melhorar a qualidade de
1123 vida dos pacientes.

1124 Os tratamentos existentes destinam-se a diminuir a inflamação cutânea,
1125 mas não são específicos e apresentam inúmeros efeitos colaterais. Agentes
1126 biológicos estão relacionados a uma abordagem orientada, eficaz e menos
1127 tóxica para terapia sistêmica a longo prazo.

1128 A terapia com oclacitinib, na sua formulação manipulada e comercial, é
1129 tão eficaz quanto a terapia com glicocorticoides e apresenta menos efeitos
1130 colaterais, sendo uma opção recentemente disponível no mercado brasileiro
1131 para tratamento desta afecção. Porém, visto que os cães, quando utilizam
1132 oclacitinib na dose de manutenção diária apresentam prurido de forma
1133 moderada, é interessante ressaltar que este pode ser indicado para controle do
1134 prurido crônico em cães com dermatite atópica, mas não como monoterapia,
1135 sendo que o uso de repositores de barreira, restrição alimentar e controle de
1136 infecções secundárias e ectoparasitas não podem ser negligenciados.

1137 A medicina molecular está mudando radicalmente a visão da
1138 patogênese da dermatite atópica, e conhecimento das vias patogênicas
1139 fomentam o desenvolvimento de medicações específicas. Com isso terapias
1140 direcionadas estão atualmente em estudo com o objetivo de reduzir os
1141 sintomas clínicos e efeitos colaterais a longo prazo.

1142

1143

1144

1145

1146

1147 REFERÊNCIAS

1148

1149 Agusti-Mejias A, Messeguer F, Garcia R, Febrer I. Severe refractory atopic
1150 dermatitis in an adolescent patient successfully treated with ustekinumab.
1151 *Annals of Dermatology*. 2013; 25:368–370.

1152 Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann
1153 P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults:
1154 European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American
1155 Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Consensus Report.
1156 *Journal Allergy and Clinical Immunology*. 2006; 118(1):152-69

1157 Auxilia ST, Hill PB. Mast cell distribution, epidermal thickness and hair follicle
1158 density in normal canine skin: possible explanations for the predilection sites of
1159 atopic dermatitis? *Veterinary Dermatology*. 2000; 4(11)247-254.

1160 Bando T, Morikawa Y, Komori T, Senba E. Complete overlap of interleukin-31
1161 receptor A and oncostatin M receptor beta in the adult dorsal root ganglia with
1162 distinct developmental expression patterns. *Neuroscience*. 2006; 142 (4): 1263-
1163 71.

1164 Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Grahm NM, Bieber T, Rocklin R. Dupilumab
1165 Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. 2014; 371: 130-
1166 9

1167 Bieber T. Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology*. 2010; 22:2.

1168 Brandt EB, Umasundari S. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *Journal of*
1169 *Clinical & Cellular Immunology*. 2011; 10(2): 3

1170 Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A Modular View of Cytokine Networks in
1171 Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2011;(41):245-
1172 253.

1173 Castro APM, Solé D, Rosário Filho NA, Jacob CMA, Rizzo MCFV, Fernandes
1174 MFM, Vale SOR. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião

1175 conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e
1176 Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Revista Brasileira de
1177 Alergia e Imunopatologia. 2006; (29):6-268.
1178

1179 Clear V, Petersen A, Rosser EJ, JR Ruggiero V. Investigation of the effects of
1180 30 day administration of oclacitinib on intradermal and allergen-specific IgE
1181 serology testing in atopic dogs. North American Veterinary Dermatology Forum.
1182 2015; 15-18 (abstract).
1183

1184 Collard WT, Hummel BD, Fielder AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, Malpas
1185 PB, Stegemann MR. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus
1186 kinase inhibitor, in the dog. Journal of Veterinary Pharmacology and
1187 Therapeutics. 2013; 37, 279-285.

1188 Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, Macgowan
1189 A, Duff, GW, Ward, SJ, Tazi-Ahnini R. New perspectives on epidermal barrier
1190 dysfunction in atopic dermatitis: Gene-environment interactions. Journal Allergy
1191 and Clinical Immunology. 2006; 118(1): 3-21.

1192 Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA,
1193 Stegemannt MR. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with
1194 atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. Veterinary
1195 Dermatology. 2015. 26(3):171-9
1196

1197 Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL,
1198 King VL, Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the
1199 control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic
1200 dermatitis. Veterinary Dermatology. 2013; 24: 479–e114. (a)
1201

1202 Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JS,
1203 Stegemannt MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy
1204 and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned
1205 dogs with atopic dermatitis. Veterinary Dermatology. 2013; 24: 587–e142. (b)

1206

1207 Damiani D, Kuperman H, Dichtchekenian V, Manna TD, Setian N.
1208 Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo–benefício. *Pediatria (São*
1209 *Paulo)*. 2001; (1):71-82

1210 Dhingra, N.; Guttman-Yassky, E. A possible role for IL-17A in establishing Th2
1211 inflammation in murine models of atopic dermatitis. *Journal of Investigative*
1212 *Dermatology*. 2014; 134:2071-2074.

1213

1214 Fernández-Antón MC, Alfageme Roldán F, Ciudad Blanco C, Suárez
1215 Fernández R. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: A
1216 preliminary report of our experience with 4 patients. *Actas Dermo-Sifiliográficas*.
1217 2014; 105:312-313.

1218

1219 Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of
1220 oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and
1221 clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in
1222 Australia. *Veterinary Dermatology*. 2014; 25: 512–e86.

1223

1224 Gittler JK, Shemer A, Suárez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ,
1225 Wang CQF, et al. Progressive activation of Th2/Th22 cytokines and selective
1226 epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of*
1227 *Allergy and Clinical Immunology*. 2012; (130):6-1344-1354.

1228 Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GK, Shelly JA, et
1229 al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic
1230 dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2013. 24: 48-e12.

1231 Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M.
1232 Oclacitinib (APOQUEL) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against
1233 cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and*
1234 *Therapeutics*. 2014. 37, 317-324.

- 1235 Grimstad, O.; Sawanobori, Y.; Vestergaard, C.; Bilsborough, J.; Olsen, U.B.;
1236 Grønhøj-Larsen, C.; Matsushima, K. Anti-interleukin-31 antibodies ameliorate
1237 scratching behaviour in NC/Nga mice: A model of atopic dermatitis. *Exp.*
1238 *Dermatol.* 2009; 18, 35–43.
- 1239 Guttman-Yassky E., Dhingra N., Leung DY. New era of biologic therapeutics in
1240 atopic dermatitis. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2013; 13(4): 549-61.
- 1241 Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration
1242 of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *Journal of*
1243 *Allergy and Clinical Immunology.* 2008; 122(4): 829-831
1244
- 1245 Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis:
1246 detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinry*
1247 *Research.* 2015; 11:196.
1248
- 1249 Hensel P., Santoro D., Favrot C., Hill P., Griffin C. Canine atopic dermatitis:
1250 detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary*
1251 *Research.* 2015; 11:196.
1252
- 1253 Hijnen D, Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, Jong E, Bruijnzeel-Koomen C, et
1254 al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T
1255 cell– attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and
1256 CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *Journal of Allergy*
1257 *and Clinical Immunology.* 2004; 113(2):334-40.
1258
- 1259 Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I):
1260 incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*
1261 2001a; 81, 147-151.
1262
- 1263 Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is
1264 there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse
1265 food 744 reactions? *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 2001b; 81,
1266 227-231.

- 1267 Hillier A. Allergy testing and treatment for canine atopic dermatitis. *Veterinary*
1268 *Medicine*. 2002; 97(3): 210-224.
- 1269 Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DYM. Cytokines and chemokines
1270 orchestrate atopic skin inflammation. *Journal Allergy and Clinical Immunology*.
1271 2006; 118(1): 178-189.
- 1272 Howell MD, Parker ML, Mustelin T, Ranade K. Past, present, and future for
1273 biologic intervention in atopic dermatitis. *Allergy*. 2015. 70:887-96.
1274
- 1275 Ishii T, Wang J, Zhang W, Mascarenhas J, Hoffman R, Dai Y, et al. Pivotal role
1276 of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders.
1277 *Blood*. 2009; 113:5942–5950.
1278
- 1279 Kasutani, K.; Fujii, E.; Ohyama, S.; Adachi, H.; Hasegawa, M.; Kitamura, H.;
1280 Yamashita, N. Anti-IL-31 receptor antibody is shown to be a potential
1281 therapeutic option for treating itch and dermatitis in mice. *Br. J. Pharmacol*.
1282 2014; 171, 5049–5058.
- 1283 Koga C, Kabashia K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic
1284 role of Th17 cells for atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*.
1285 2008; 128:2625–2630
- 1286 Krautmann MJ, Miller W, Walters R, Garcia-Tapia D, King R, Figueiredo J. Long
1287 term laboratory safety study of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized,
1288 anticanine IL-31 monoclonal antibody, in normal dogs. *Veterinary Dermatology*.
1289 2016; 27: 22-e7.
1290
- 1291 Kubler Paulo. Janus kinase inhibitors: Mechanisms of action. *Australian*
1292 *Prescriber*. 2014; 37; 154-7.
- 1293 Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for
1294 prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *Journal of Allergy and*
1295 *Clinical Immunology*. 2008; 121:116-121. e11.

1296 Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrovet SB, Stegemann MR. A blinded,
1297 randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and
1298 ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Veterinary*
1299 *Dermatology*. 2015; 26: 23–e8.

1300

1301 Maeda S, Tsukui T, Saze K, Masuda K, Ohno K, Tsujimoto H, et al. Production
1302 of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine
1303 (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis.
1304 *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2005; 102; (1-2):83-92

1305

1306 Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the
1307 pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *Journal of the*
1308 *American Veterinary Medical Association*. 2012; 241:2.

1309

1310 McCandless EE, Rugg Ca, Fici GJ, Messamore JE, Aleo MM, Gonzales AJ.
1311 Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of
1312 immune, skin, and neuronal target cells. *Veterinary Immunology and*
1313 *Immunopathology*. 2014; 157;42-48.

1314 Metz M, Grundmann S, Stander S. Pruritus: an overview of current concepts.
1315 *Veterinary Dermatology*. 2010; 22:121–131.

1316 Michels GM, Ramsey D, Walsh K, Martinon O, Mahabir S, Hoevers J, et al.
1317 Blinded, randomized, placebo-controlled trial investigating three dose levels of
1318 lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal
1319 antibody, for the reduction of pruritus and associated skin lesions in dogs with
1320 atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2016; 27: 22-e7.

1321

1322 Michels GM, Walsh K, Kryda K, Mahabir S, Walters R, Hoevers J, et al. A
1323 minimally restricted blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of
1324 lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anticanine IL-31 monoclonal antibody,
1325 in client owned dogs with atopic dermatitis. 2016; Abstract 8th world congress of
1326 veterinary dermatology.

- 1327
- 1328 Miller WHJr., Griffin GE, CAMPBELL, KL. Small animal dermatology. 7. ed.
1329 Philadelphia: W. B. Saunders Company. 2013.
- 1330
- 1331 Nakajima S, Kito A, Egawa G et al. IL-17A as an inducer for Th2 immune
1332 responses in murine atopic dermatitis models. Journal of investigative. 2014;
1333 90:34–39.
- 1334
- 1335 Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S. The
1336 first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody,
1337 in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety,
1338 tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-
1339 blind, placebo-controlled study*. British Journal of Dermatology. 2016; 174:296-
1340 304.
- 1341
- 1342 Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K et al.
1343 Antimicrobial peptides human betadefensins and cathelicidin LL-37 induce the
1344 secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. J Immunol.
1345 2010; 184:3526–3534.
- 1346
- 1347 Nobbe S, Dziunycz P, Muhleisen B, Bilsborough J, Dillon SR, French LE, et al.
1348 IL-31 Expression by Inflammatory Cells is Preferentially Elevated in Atopic
1349 Dermatitis. Acta Dermato Venereologica. 2012; 92; (1): 24-8.
- 1350
- 1351 Nobbe, S.; Dziunycz, P.; Mühleisen, B.; Bilsborough, J.; Dillon, S.R.; French,
1352 L.E.; Hofbauer, G.F. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially
1353 elevated in atopic dermatitis. Acta Derm. Venereol. 2012; 92, 24–28.
- 1354 Nuttal T., Uri M., Halliwell R. Canine atopic dermatitis – what have we learned?
1355 Veterinary record. 2013; 172:201-207

- 1356 Nuttal TJ, Cavaleiro PA, McAleese SM, Cordeiro JR, Colina PB. T-helper 1, T-
1357 helper 2 e citocinas imunossupressoras em dermatite atópica canina.
1358 *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2002; 87; (3-4):379-84
1359
- 1360 Nuttall T, Reece D, Roberts, E. Life-long diseases need life-long treatment:
1361 Long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *The Veterinary*
1362 *Record*. 2014; 174 (Suppl 2): 3-12.
- 1363 Nutten S. Atopic dermatites: global epidemiology and risk factors. *Annals of*
1364 *Nutrition and Metabolism*. 2015; 66 (1): 8-16.
- 1365 Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5
1366 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment
1367 of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005; 60:693
- 1368 Olivry T, Bizikova P. A systematic review of randomized controlled trials for
1369 prevention or treatment of atopic dermatitis indogs: 2008-2011 update.
1370 *Veterinary Dermatology*. 2013; 24:97-e26.
- 1371 Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttal T, et al.
1372 Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the
1373 International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC*
1374 *Veterinary Research*. 2015; 11:210
- 1375 Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttal T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB.
1376 Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-
1377 4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in
1378 dogs. *Veterinary Dermatology*. 2014; 77:85-e25.
1379
- 1380 Oyoshi MK, Rui He, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and Molecular
1381 Mechanisms in Atopic Dermatitis. *Advances in Immunology*. 2009. 102:135-226
1382 Panteri A., Strehlau G., Helbig R., Prost C., Doucette K. Repeated oral dose
1383 tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three
1384 weeks. *Veterinary Dermatology*. 2016; 27; 22-e7.

1385 Pucheu-Haston CM, Bizikova P, Marsell R, Santoro D, Nuttall T, Eisenschenk
1386 MNC. Review: Lymphocytes, cytokines, chemokines and the T-helper 1–T-
1387 helper 2 balance in canine atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2015;
1388 26: 124-e32
1389
1390 Pucheu-Haston CM. Atopic dermatitis in the domestic dog. *Clinics in*
1391 *Dermatology*. 2015; 34(2):299-303
1392
1393 Raap U, Wichmann K, Bruder M, Stander S, Wedi B, Kapp A, et al. Correlation
1394 of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *Journal of Allergy*
1395 *Clinical Immunology*. 2008; 122: 421-3.
1396
1397 Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park Y. Probiotics and Atopic
1398 Dermatitis: An Overview. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7:507.

1399 Rybnicek J. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs.
1400 *Veterinary Dermatology* 2009; 20(2): 115-122.

1401 Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM, Melissa NC, Nuttall T, Bizikova P.
1402 Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host–micro-organism
1403 interaction. *Veterinary dermatology*. 2015; 26(2): 84-e25
1404
1405 Saridomichelakis MN, Olivry T. An update on the treatment of canine atopic
1406 dermatitis. *The Veterinary Journal*. 2015; 207: 29-37.
1407
1408 Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz, Beck L, Lebovidge J, et al. Atopic
1409 dermatitis: A practice parameter update 2012. *Journal Allergy and Clinical*
1410 *Immunology*. 2013; 131 (2): 295-9.
1411
1412 Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human
1413 epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing
1414 TSLP. *Nature Immunology*. 2002; 3:673-680

- 1415 Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *Journal of*
1416 *dermatological science*. 2010; 1-7.
- 1417 Torres AM, Velasco ML, Plaza AP. Biological treatments in atopic dermatites.
1418 *Journal of clinical medicine*. 2015; 4:593-613.
- 1419 Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yasskv E.
1420 Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic
1421 dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 138 (2): 336-49
1422
- 1423 Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The
1424 epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to
1425 induce itch. *Cell*. 2013; 155: 285-295.
1426
- 1427 Wood SH, Ollier WE, Nuttal T, McEwan NA, Carter SD. Despite identifying
1428 some shared gene associations with human atopic dermatitis the use of multiple
1429 dog breeds from various locations limits detection of gene associations in
1430 canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopatology*. 2010;
1431 138: 193-197
1432
- 1433 Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt V ET, Silvennoinen O, O'shea J. The
1434 Janus kinases (Jaks). *Genome Biology*. 2004; 5:253.
1435
1436
- 1437 Yasukochi Y, Nakahara T, Abe T, Kido-Nakahara M, Kohda F, Takeuchi S, el
1438 tal. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti
1439 inflammatory treatments. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*.
1440 2014; 32(3):240-5
- 1441 Zanini M, Lacaz E, Neves SRC, Paschoal LHC. Emprego Clínico da
1442 Ciclosporina em Dermatologia. *Anais brasileiro de Dermatologia*. 2001;
1443 76(4):361-378.

1444 Zhang Q, Puthetib P, Zhou Q, Liua Q, Gaob W. Structures and biological
1445 functions of IL-31 and IL-31 receptors. Cytokine & Growth Factor Reviews.
1446 2008. 19(5-6): 347–356. (b)

1447 Zhang X, Mosser DM. Macrophage activation by endogenous danger signals.
1448 The Journal of Pathology. 2008; 214:161-178. (a)

1449

1450

1451

1452

1453

1454

1455

1456

1457

1458

1459

1460

1461

1462

1463

1464

ANEXOS

ANEXO 1: Parecer do protocolo de pesquisa



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comitê de Ética em Pesquisa

Curitiba, 05 de Agosto de 2015.

PARECER DE PROTOCOLO DE PESQUISA

REGISTRO DO PROJETO: 0978/2015 – 1ª versão

TÍTULO DO PROJETO: Eficácia do Maleato de Oclacitinib manipulado no controle da dermatite atópica em cães

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marconi Rodrigues de Farias

EQUIPE DE PESQUISA: Marconi Rodrigues de Farias, Bruna Duarte Pacheco

INSTITUIÇÃO

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

ESCOLA / CURSO:

Escola de Ciências Agrárias e Medicina Veterinária – Medicina Veterinária

VIGÊNCIA DO PROJETO	08/2015 a 04/2016	QUANTIDADE DE ANIMAIS	30
ESPECIE/LINHAGEM	<i>Canis lupus familiaris</i> (Cães)	Nº SISBIO (Somente animais de vida livre)	Não se aplica
SEXO	M/F	ATIVIDADES (Somente animais de vida livre)	Não se aplica
IDADE / PESO	Entre 3 a 20 kg	ESPECIÉ – GRUPO TAXONÔMICOS (Somente animais de vida livre)	Não se aplica
ORIGEM DO ANIMAL	Animais de Proprietários (apresenta TCUA)	LOCAL (IS) (Somente animais de vida livre)	Não se aplica

O colegiado do CEUA certifica que este protocolo que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto homem), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794/2018 e Decreto nº 6.899/2009, e com as normas editadas pelos CONCEA (Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal) e foi **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da PUCPR em reunião de **05.08.2015**.

Se houver mudança do protocolo o pesquisador deve enviar um relatório ao CEUA-PUCPR descrevendo de forma clara e sucinta, a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEUA em qualquer tempo.

Lembramos ao pesquisador que é obrigatório encaminhar o relatório anual parcial e relatório final da pesquisa a este CEUA.

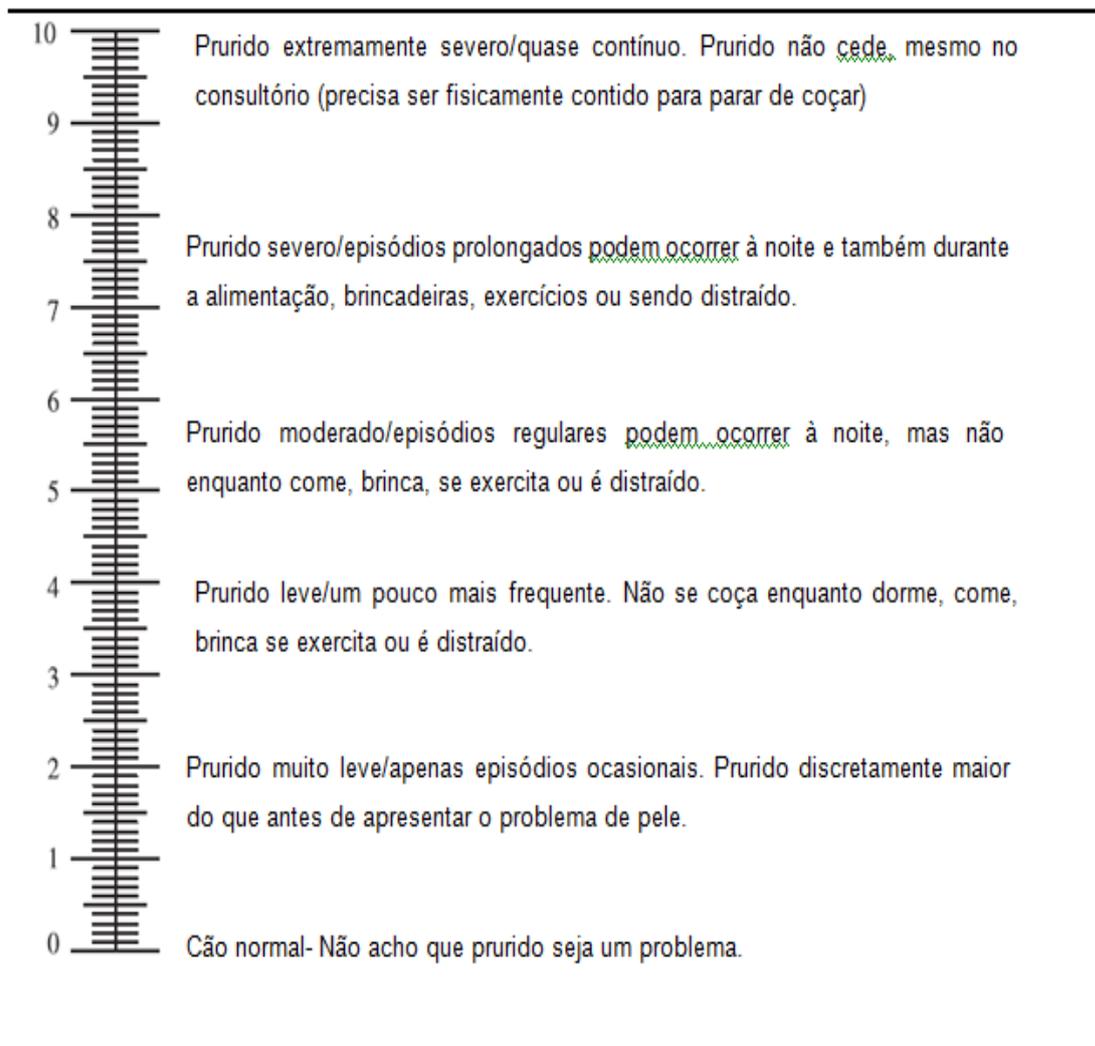
Atenciosamente,

Prof. Dra. Marta Eugiane Fischer
Coordenadora - Comitê de Ética no Uso de Animais.



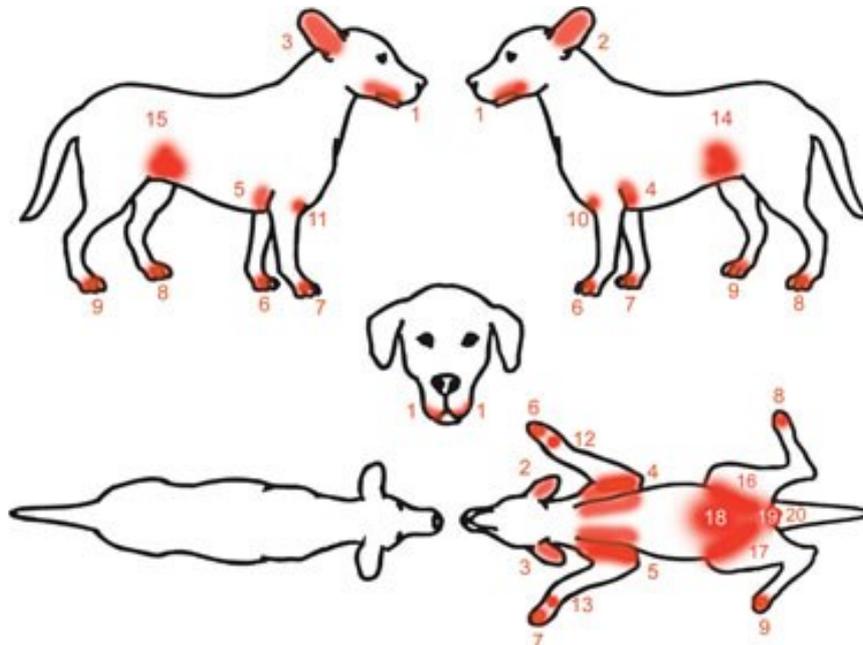
Fonte: Núcleo de Bioética, PUCPR.

ANEXO 2: Escores de prurido de RYBNICEK



Fonte: Adaptado de: RYBNICEK, 2009.

ANEXO 3: Locais do corpo avaliados na Dermatite Atópica Canina em extensão e índice de gravidade (CADESI)-4



Fonte: Olivry et al., 2014

ANEXO 4: Questionário de qualidade de vida

	Discordo Fortemente	Não Concordo	Concordo Fortemente
Aceitação da Doença			
1) Meu cão vai exigir longos cuidados durante a vida			
2) Compreendo claramente a doença do meu cão			
3) Estou constantemente a procura de novos tratamentos pra doença de pele do meu cão			
4) Vou me limitar de outras despesas para pagar o tratamento do meu cão			
Opções de Tratamento			
1) Tratamentos anteriores não resolveram a condição do meu cão e são demorados			
2) Estou confiante que o tratamento com Oclacitinib é eficaz			
Qualidade de vida antes do Oclacitinib			
1) O problema de pele piorava o comportamento do meu cão			
2) Meu cão era menos brincalhão			
3) Meu cão acordava constantemente para se coçar e se lambar			
4) Eu acordava durante a noite com a coceira do meu cão			
5) Tive que diminuir outras despesas para pagar o tratamento do meu cão			
6) Meu cão se cansava mais e tinha menos energia			
7) Eu estava descontente com a quantidade de vezes que tinha que ir ao veterinário para tratar o problema do meu cão			

Qualidade de vida após o Oclacitinib			
1) Meu cão está mais feliz			
2) Meu cão está mais ativo e brincalhão			
3) Meu cão está dormindo melhor			
4) Eu durmo melhor			

Fonte: Adaptado de Cosgrove et al. (2015)

ANEXO 5: Termo de consentimento de uso animal

TERMO DE CONSENTIMENTO DE USO ANIMAL

Eu _____,
Nacionalidade _____, estado civil _____,
idade _____, profissão _____,
endereço _____,

RG _____, permito a participação do meu animal no estudo denominado: **Avaliação do maleato de oclacitinib manipulado e Apoquel® no controle da dermatite atópica em cães**, cujos objetivos e justificativas são: Avaliar a eficácia do oclacitinib no controle do prurido e sintomatolésional na dermatite atópica em cães.

A participação do meu animal no referido estudo será no sentido de **contribuir para o melhor entendimento da participação do Maleato de Oclacitinib no controle do prurido (eczema) em cães com dermatite atópica**. Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados positivos e negativos somente serão obtidos após a sua realização.

Estou ciente de que meu animal será atendido, respeitado e receberá os cuidados necessários, como qualquer outro elemento submetido da mesma forma a procedimentos onde não estejam sendo utilizados para fins de pesquisa.

Também fui informado que posso recusar a participação do meu animal no estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que recebe o meu animal.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são **Prof. Dr. Marconi Rodrigues Farias, Mestranda Bruna Duarte Pacheco** e com eles poderão manter contato pelo telefone **(41) 95041603**.

É assegurada à assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da participação da pesquisa com o meu animal.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em permitir a participação do mesmo, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação do meu animal.

Curitiba, / /

Proprietário:

Prof. Dr. Marconi Rodrigues Farias:

MV. Bruna Duarte Pacheco:

Fonte: Marconi Rodrigues de Farias.