

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

GREICY DUARTE

**EFICÁCIA DA CICLOSPORINA MANIPULADA NO CONTROLE DA
DERMATITE ATÓPICA EM CÃES**

(Efficacy of compounded cyclosporine in the control of atopic dermatitis in dogs)

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2015

GREICY DUARTE

**EFICÁCIA DA CICLOSPORINA MANIPULADA NO CONTROLE DA
DERMATITE ATÓPICA EM CÃES**

(Efficacy of compounded cyclosporine 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, da Escola de Ciências Agrárias e Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

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

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2015

TERMO DE APROVAÇÃO
(Responsabilidade da Secretaria do PPGCA)

(Entregue pela secretaria)

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vi
FORMATO DA DISSERTAÇÃO	vii
RESUMO GERAL	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE APÊNDICES	xv
LISTA DE ANEXOS	xvi
CAPÍTULO 1	1
CICLOSPORINA NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES	1
1 REVISÃO DA LITERATURA	1
2 AGENTES FARMACOLÓGICOS SISTÊMICOS PARA TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES	6
2.1 Anti-histamínicos	6
2.2 Glicocorticóides	7
2.3 Imuno-biológicos no tratamento da dermatite atópica	10
2.3.1 Maleato de oclacitinib	10
2.3.2 Dupilumab	12
2.4 Inibidor da calcineurina	12
2.4.1 Ciclosporina A (CsA)	12
2.4.1.1 Mecanismo de ação	13
2.4.1.2 Farmacocinética	14
2.4.1.3 Interações medicamentosas	16
2.4.1.4 Segurança e efeitos colaterais	17
2.4.2 Formulações da ciclosporina oral	19
2.4.3 Ciclosporina manipulada	20
2.4.4 Uso clínico da ciclosporina na dermatite atópica	21
CAPÍTULO 2	24

EFICÁCIA DA CICLOSPORINA MANIPULADA NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES (<i>Canis lupus familiaris</i>)	24
1 INTRODUÇÃO	24
2 OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo geral	27
2.2 Objetivos específicos	27
3 MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1 Comitê de ética.....	27
3.2 Seleção dos animais	28
3.3 Delineamento experimental.....	28
3.4 Critérios de inclusão	28
3.5 Critérios de exclusão	29
3.5.1 Exclusão de animais pós-início do ensaio (Perda amostral)	29
3.6 Grupos experimentais	29
3.6.1 Grupo ciclosporina manipulada (G1)	30
3.6.1.1 Protocolo de estudo.....	30
3.6.2 Grupo glicocorticóides (G2).....	32
4. Análise estatística	33
5 RESULTADOS	34
5.1 Dados epidemiológicos	34
5.2 Resultados da eficácia da ciclosporina manipulada.....	34
5.2.1 Avaliação da segurança do uso da ciclosporina manipulada.....	39
5.3 Resultado da eficácia do grupo prednisolona.....	40
5.3.1 Efeitos colaterais com a terapia corticoide	41
5.4 Comparação entre os animais dos grupos 1 e 2	41
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÃO	48
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
APÊNDICES	60
ANEXOS	61

“A dúvida é o princípio da sabedoria”
Aristóteles.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha família, e as oportunidades oferecidas desde a escolha da minha profissão, vocês são a ponte para obtenção das minhas metas.

Aos meus pais Cleusa e Mário pelo amor incondicional, e por estarem ao meu lado sempre que necessário não importando a distância. Sem vocês nada seria possível, vocês são meu exemplo. Dedico mais esta conquista a vocês. Muito obrigada mãe, muito obrigada pai. Ao meu irmão Diego, pelo companheirismo e pelos telefonemas só para se certificar que eu não estaria precisando de algo e dizer que está disponível para o que der e vier.

Ao meu noivo Rodrigo, pelas noites em claro, pelo companheirismo, exemplo de ética e conduta profissional, pelo amor e compreensão compartilhados ao longo desses anos e a presença inspiradora em mais esta conquista.

Ao meu orientador Marconi, sem você nada disso seria possível. Pela paciência, preocupação nos momentos de angústia, pelo caráter retilíneo e inspiração diária. Você é realmente um mestre em docência e sabedoria.

A PUC, e seus integrantes que fazem com que todo um trabalho se torne possível devido ao esforço coletivo de Residentes, Professores, Funcionários de todas as áreas, em especial a Carol Nocera por sua prontidão e amizade.

Aos meus amigos, pelo auxílio nesta caminhada, e alguns por compreender minha ausência em muitos momentos, especialmente a Érica, Grazi, Dévaki e Bruna.

Aos que me auxiliaram na execução deste projeto: as PIBIC's Bruna Bacilla e Juliana Nogueira, as profissionais da Dermatovet Polly, Suzana, Elaine. Ao Adriano Souza Neto pelas orientações importantíssimas. A DrogaVet e toda sua equipe, especialmente a Sandra pelo apoio.

Agradeço as minhas inspirações de quatro patas, Brenda, Luna e Hope que diariamente me proporcionam amor incondicional e tornam meus dias mais felizes.

Muito obrigada a todos que direta ou indiretamente torcem pelo meu sucesso.

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação é composta por capítulos, a normatização aplicada nos mesmos foi de acordo com as normas de Vancouver Modificada.

O capítulo 1 trata-se de revisão de literatura, abordando os fatores intrínsecos da dermatite atópica em cães, e opções de controle medicamentoso dessa afecção.

O capítulo 2 refere-se ao projeto intitulado: Avaliação da eficácia da ciclosporina manipulada no controle da dermatite atópica em cães (*Canis lupus familiaris*).

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

RESUMO GERAL

Em cães a dermatite atópica (DA) é uma dermatopatia crônica de caráter inflamatório e pruriginoso, associada à predisposição genética. Os sinais clínicos estão associados com direcionamento de imunoglobulinas do tipo E (IgE) a alérgenos ambientais desencadeando uma hiper-reatividade cutânea e refletindo na apresentação clínica da doença. O diagnóstico é clínico, e presumido pelos critérios estabelecidos por Favrot (2010). O controle da DA é multifatorial, abrange minimização de agentes precipitadores de prurido, reestruturação da barreira cutânea com uso de hidratantes tópicos, e o controle do prurido primário são imprescindíveis no manejo clínico. Medicações orais são utilizadas com o objetivo de minimizar os sinais da DA, os glicocorticoides apresentam alta eficácia no controle do prurido e redução da inflamação, em contrapartida responsável por efeitos colaterais multissistêmicos com o uso prolongado. A ciclosporina, um inibidor da calcineurina é a medicação de eleição para minimizar prurido e controlar lesões em longo prazo, com efeitos colaterais mínimos. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da ciclosporina manipulada no controle do prurido e lesões associadas à dermatite atópica em cães. Foram selecionados 24 cães independente de gênero, raça e idade, diagnosticados com DA baseados nos critérios de Favrot. Estes foram divididos em dois grupos: 1. Grupo Ciclosporina manipulada formado por 14 cães, que receberam ciclosporina manipulada, sem flavorizantes na dose de 5 mg/kg/vo/24h em jejum prévio de 2 horas, juntamente com prednisolona na dose de 0,5 mg/kg/vo/24h durante sete dias, seguido de 0,5 mg/kg/vo, a cada 48 horas por mais sete dias. Após 14 dias, foi mantida a monoterapia com ciclosporina por 76 dias, totalizando 90 dias de tratamento. 2. Grupo glicocorticoide, composto por 10 cães, que receberam prednisolona (0,5 mg/kg/vo/24h), durante sete dias, seguido de 0,5 mg/kg/vo/48h, por 14 dias e em seguida se manteve a dose de 0,5 mg/kg/vo/72h durante 69 dias, totalizando 3 meses de tratamento. Os cães foram submetidos à avaliação para obtenção de escores pela escala de CADESI-03 e de prurido pela escala de RYBNICEK nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 de tratamento. A eficácia foi analisada pelo teste de Mann Whitney para as comparações entre os grupos, e Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn's para comparações dentro dos grupos. No grupo 1, houve redução dos sinais clínicos, nos dias 60, 75 e 90 de tratamento ($p < 0,01$) em relação ao dia zero do tratamento. Foi observada uma redução inicial do prurido até o dia 15 ($p < 0,01$) e posteriormente no dia 60, 75 e 90 ($p < 0,001$). Quando se compararam os dois grupos em relação à involução lesional, uma resposta significativa estava presente nos dias 60 e 90 de observação ($p < 0,01$). Em relação ao escore de prurido, este diminuiu de forma significativa no grupo 1 em relação ao grupo 2 a partir do dia 60 e se manteve até os 90 dias de tratamento. Efeitos colaterais se limitaram a êmese em 3/14 (21,42%) cães, que foi autolimitante. A ciclosporina manipulada se mostrou eficaz no controle das lesões e prurido associados à dermatite atópica em cães.

Palavras-chave: CADESI-03. Prurido. Prednisolona. Atopia. Ciclosporina manipulada.

ABSTRACT

In dogs atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory and pruritic skin disease, associated with genetic predisposition. Clinical signs are commonly associated with immunoglobulins type E (IgE) targeting of to environmental allergens triggering a cutaneous hyperreactivity and reflecting on the clinical presentation of the disease. The diagnosis is clinical, and presumed by Favro's criteria (2010). The control of DA is multifactorial, encompasses minimization of the pruritus, precipitators agents, restructuring the skin barrier with use of moisturizers topics, and control of primary pruritus are essential in the clinical management. Oral medications are used in order to minimize the DA signals, glucocorticoids have high efficacy in controlling the pruritus and reduce inflammation, in turn responsible for multisystem side effects with prolonged use. Cyclosporine, a calcineurin inhibitor is the preferred medication to minimize itching and lesions in the long term control, with minimal side effects. The objective of this study was to evaluate the efficacy of compounded cyclosporine manipulated to control the pruritus and lesions associated with atopic dermatitis in dogs. A total of 24 dogs regardless of gender, breed and age, diagnosed with AD based on Favro's criteria. These were divided into two groups: 1. Group Compounded cyclosporine consists of 14 dogs that received compounded cyclosporine without flavoring at a dose of 5 mg / kg / vo / 24h fasting for 2 hours with prednisolone at the dose of 0, 5 mg / kg / vo / 24 for seven days followed by 0.5 mg / kg / orally every 48 hours for seven days. After 14 days, kept monotherapy with cyclosporine for 76 days, totaling 90 days' treatment. 2. glucocorticoid group consisting of 10 dogs that received prednisolone (0.5 mg / kg / vo / 24h) for seven days followed by 0.5 mg / kg / vo / 48h for 14 days and then maintained a dose of 0.5 mg / kg / vo / 72h for 69 days, totaling 3 months of treatment. The dogs were evaluated to obtain scores by scale CADESI-03 and pruritus by RYBNICEK scale on days 0, 15, 30, 45, 60, 75 and 90 of treatment. Efficacy was analyzed by Mann Whitney test for comparisons between groups and Kruskal-Wallis followed by Dunn's test for comparisons within groups. In Group 1, reduction in clinical signs on days 60, 75 and 90 of treatment ($p < 0.01$) compared to day zero treatment. We observed an initial reduction of pruritus by day 15 ($p < 0.01$) and subsequently on day 60, 75 and 90 ($p < 0.001$). When comparing the two groups regarding lesion involution, a significant response was present in 60 and 90 days of observation ($p < 0.01$). Regarding the pruritus score, it decreased significantly in group 1 than in group 2 from day 60 and remained until 90 days of treatment. Side effects were limited to vomiting in 3/14 (21.42%) dogs, which was self-limiting. The compounded cyclosporine is effective in controlling the lesions and pruritus associated with atopic dermatitis in dogs.

Keywords: CADESI-03. Pruritus. Prednisolone. Atopy. Compounded cyclosporine.

LISTA DE ABREVIATURAS

CADESI	Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index/ Índice de Severidade e Extensão de Lesões da Dermatite Atópica
CD	Células dendríticas
Cm²	Centímetros quadrados
COX	Ciclo oxigenase
CpN	Ciclofilina
CsA	Ciclosporina A
CYP450	Citocromo P450
DA	Dermatite Atópica
DAC	Dermatite Atópica Canina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor/Fator de Estimulação dos Granulócitos e Macrófagos
Hr 1	Receptor de histamina
IFN α	Interferon α
Ig	Imunoglobulina
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
JAK	Janus Kinase
ME	Microemulsão
mL	Mililitro
mm	Milímetros
mm³	Milímetros cúbicos
Nf-ATC	Fator de ativação nuclear
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
SRD	Sem raça definida
TGF α	Fator alfa de Transformação e Crescimento
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2

TNF α Fator de Necrose Tumoral alfa
VO Via oral

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios de Favrot (2010) para diagnóstico presuntivo da Dermatite Atópica Canina.....	4
Tabela 2: Dados de epidemiológicos dos cães incluídos no estudo de eficácia com ciclosporina (CsA) manipulada.....	30
Tabela 3: Dados epidemiológicos dos cães incluídos no estudo de eficácia com prednisolona.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Topografia do padrão sintomatolésional de cães com dermatite atópica, evidenciado pelas áreas vermelhas no dermatograma.	2
Figura 2: Distribuição do prurido no cão com dermatite atópica.	3
Figura 3: Modo de ação da ciclosporina.....	14
Figura 4: Valores das medianas na análise por CADESI-03 dos cães do grupo 1 (n=14) nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.	35
Figura 5: Comparação das lesões na região perianal nos dias 0(A) e 60(B) após o uso de ciclosporina manipulada em um cão da raça Beagle, fêmea, quatro anos de idade com dermatite atópica.	35
Figura 6: Comparação das lesões na região abdominal e perivulvar nos dias 0(A) e 90(B) após o uso de ciclosporina manipulada em um cão da raça lhasa apso, fêmea, oito anos de idade, com dermatite atópica.....	36
Figura 7: Comparação das lesões na região periocular nos dias 0(A) e 90(B) após o uso de ciclosporina manipulada em um cão da raça lhasa apso, fêmea, oito anos de idade com dermatite atópica.	36
Figura 8: Número de animais do grupo 1 (eixo vertical) que apresentaram melhora na escala lesional de CADESI-03 de acordo com o intervalo de melhora (eixo horizontal) (ótimo >80%, bom 60-80%, regular 40-60% ou ruim <40%), após análise descritiva da porcentagem de melhora.	37
Figura 9: Valores das medianas na análise por RYBNICEK dos cães do grupo 1 (n=14) nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.	38
Figura 10: Número de animais do grupo 1 (eixo vertical) que apresentaram melhora na escala de prurido RYBNICEK de acordo com o intervalo de melhora (eixo horizontal) (ótimo >80%, bom 60-80%, regular 40-60% ou ruim <40%), após análise descritiva da porcentagem de melhora.	38
Figura 11: Valor de p resultante da comparação do número de linfócitos por mm ³ no dia 0 e 90 dos cães do grupo 1 (n=14).....	39
Figura 12: Valores das medianas na análise por CADESI-03 dos cães do grupo tratado com prednisolona (n=10) nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.....	40

Figura 13: Valores das medianas na análise por RYBNICEK dos cães do grupo tratado com prednisolona (n=10) nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.....	41
Figura 14: Valores das medianas na análise por CADESI dos cães (n=24) dos grupos 2 e 1 nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.	42
Figura 15: Valores das medianas na análise por RYBNICEK dos cães (n=24) do grupo tratado com prednisolona (grupo 2) e com ciclosporina manipulada associada a prednisolona (grupo 2) nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.	43

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1: Prescrição e orientações sobre o protocolo terapêutico do grupo ciclosporina.	60
---	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo A: Parecer de protocolo de pesquisa.....	61
Anexo B: Termo de consentimento de uso animal.....	62
Anexo C: CADESI-03 – Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index / Índice de Severidade e Extensão de Lesões da Dermatite Atópica.	63
Anexo D: Escore de prurido de Rybnicek.....	65
Anexo E: Certificado de análise da ciclosporina.	66

CAPÍTULO 1

CICLOSPORINA NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES

(Cyclosporine in the control of atopic dermatitis in dogs)

1 REVISÃO DA LITERATURA

A dermatite atópica em cães (DAC) é uma dermatopatia inflamatória pruriginosa, recorrente, e que apresenta alta incidência. (Olivry et al., 2010). Embora de etiologia multifatorial, sua etiopatogenia está relacionada a mutações genéticas provavelmente de caráter dominante (Sousa e Marsella, 2001), que conduzem a distúrbios da função da barreira tegumentar com diminuição na produção de ceramídeos extracelulares e de proteínas antimicrobianas, que acarretam uma desestruturação da camada córnea, defeitos na resposta imune antimicrobiana e a hiper-reatividade cutânea (Hillier, 2002; Akdis et al., 2006; Cork et al., 2006; Morar et al., 2006).

As alterações intrínsecas da barreira epidérmica favorecem a penetração transcutânea de irritantes, alérgenos ambientais, antígenos microbianos e fármacos, que se tornam alvos da resposta imunoalérgica evidenciada em indivíduos atópicos (Akdis et al., 2006; Cork et al., 2006; Homey et al., 2006; Morar et al., 2006 ; Olivry et al., 2010).

De acordo com os fatores de sensibilização e precipitação dos sinais clínicos da DAC, sua classificação foi revisada e atualmente pode ser subdividida em:

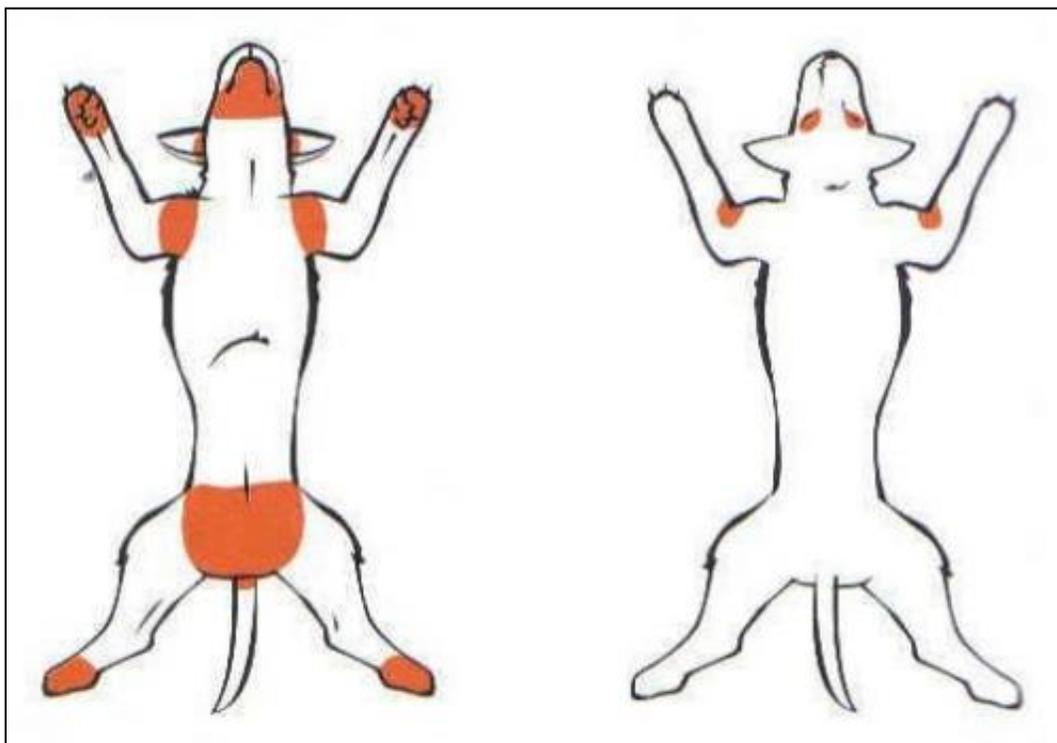
a- dermatite atópica *strictu sensu* particularmente associada a sensibilização a alérgenos ambientais;

b- dermatite atópica *like* ou *simile* em que o cão apresenta sinais idênticos a DAC, sendo que uma resposta humoral mediada por IgE alérgeno-específica não pode ser documentada;

c- dermatite atópica induzida por alimento, em que o animal apresenta melhora dos sinais da DA após exclusão dietética (Halliwell, 2006; Favrot et al., 2010; Olivry et al., 2010).

31 Em geral, cães com dermatite atópica apresentam topografia lesional distribuída
32 nos condutos auditivos e pavilhões auriculares, na face (especialmente as regiões
33 perioculares, perilabiais, mentonianas e o plano nasolabial), axilas, abdômen, região
34 inguinal, porção distal dos membros (superfícies dorso digitais e interdigitais dorsal e
35 ventral), áreas flexurais (flexuras carpianas, tíbio-társicas, flexuras anticubitais e
36 flexuras poplíteas) e a região perineal (Scott et al., 2001; Hillier, 2002; Favrot, 2009)
37 (Figura 1).

38
39 **Figura 1:** Topografia do padrão sintomatolesional de cães com dermatite atópica, evidenciado pelas
40 áreas vermelhas no dermatograma.

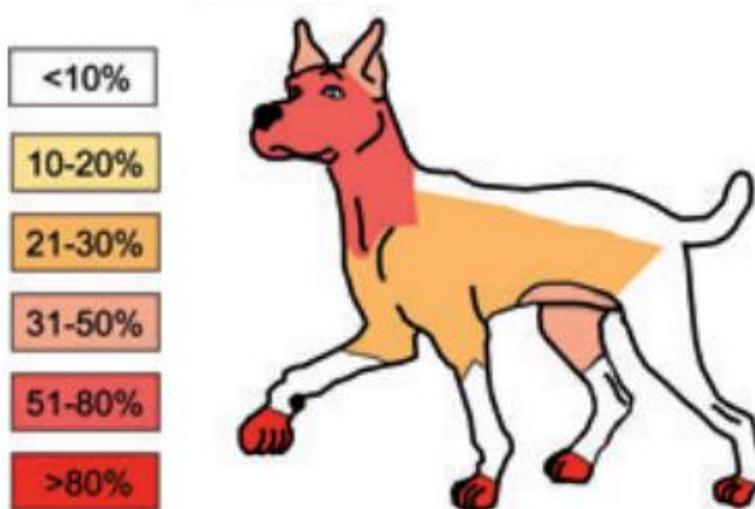


41
42 **Fonte:** Adaptado de DETHIOUX (2006).

43
44 O principal sintoma associado a doenças alérgicas e mais especificamente a dermatite
45 atópica é o prurido. Na DAC, este geralmente é primário, crônico, intenso a grave,
46 perene e diurno (Scott et al., 2001; Hillier, 2002). Segundo Bruet et al. (2012) os
47 principais sinais de prurido na DAC são esfregar a face e região cervical (12,1%), mais
48 de 80% da frequência de prurido esta localizado na porção distal dos membros, o ato
49 de coçar pode ser demonstrado de várias formas pelo paciente entre eles o ato de

50 mordiscar (57,1%), lamber (49,5%) e ou mordiscar e lamber a porção distal dos
51 membros (25,3%) (Figura 2).

52
53 **Figura 2:** Distribuição do prurido no cão com dermatite atópica. As percentagens expressam a
54 frequência das observações pruriginosas para cada área.



55
56 **Fonte:** Adaptado de: BRUET et al., 2012.

57
58 O prurido é mediado por terminações nervosas livres de fibras não mielinizadas
59 que estão localizados na junção dermo-epidérmica, e no interior da epiderme. Sugere-
60 se que na DA, o aumento da produção e liberação do fator de crescimento de fibras
61 nervosas pelas células residentes na pele, tais como queratinócitos ou mastócitos, leva
62 a um aumento intraepidérmico destas fibras, o que exacerba o prurido (Metz et
63 al.,2011).

64 Os fatores mais importantes na estimulação de prurireceptores são os
65 mediadores liberados por células residentes da pele, que desencadeiam uma sensação
66 por ligação direta a estes, ou através da liberação de outros mediadores inflamatórios
67 (Metz et al.,2011), particularmente citocinas como a interleucina-2 (IL-2) e IL-31 (Metz
68 et al.,2011).

69 A IL-31, em particular, tem sido correlacionada com o eczema alérgico e não
70 alérgico em humanos. Outras interleucinas como a IL-6 e IL-8, presumivelmente

71 também têm efeitos indutores de prurido, embora estes ainda não foram
72 completamente estabelecidos (Metz et al.,2011).

73 A citocina IL-31 é produzida por linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2) (Gonzales
74 et al., 2013), e a expressão aumentada da IL-31 desencadeia vários sinais
75 característicos da DA, que incluem aumento de infiltrado de células inflamatórias na
76 pele, prurido grave, alopecia e lesões tegumentares (Gonzales et al. 2013).

77 Um estudo conduzido por Gonzales et al. (2013) demonstrou que a IL-31
78 injetado de forma sistêmica ou localmente induziu comportamentos pruriginosos em
79 cães, e que essa citocina é elevada em um número significativo de cães com DA.

80 Fibras nervosas produzidas pelas células residentes na pele também respondem
81 a outros sinais indutores como a histamina e capsaicina, que expressam o peptídeo de
82 liberação da gastrina, o qual tem sido previamente demonstrado ter um envolvimento
83 importante na transmissão do prurido (Metz et al.,2011).

84 O diagnóstico presuntivo da DAC é clínico, e deve ser avaliada a história e sinais
85 clínicos, além da exclusão de outras dermatopatias pruriginosas (Miller et al., 2013).

86 Em 2010 Favrot et al. propuseram um conjunto de critérios que aumentaram
87 sensibilidade e especificidade do diagnóstico da DAC. Neste estudo se conseguiu uma
88 sensibilidade de 85% e 79% de especificidade em animais que cumpram 5 dos 8
89 critérios estabelecidos. Entretanto, a adição de um sexto parâmetro aumenta a
90 especificidade para 89% mas diminui a sensibilidade para 58%. (Favrot et al., 2010;
91 Muller et al., 2013) (Tabela 1).

92

93 **Tabela 1:** Critérios de Favrot (2010) para diagnóstico presuntivo da Dermatite 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 alesional).
 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.
-

94 **Fonte:** Adaptado de OLIVRY et al., (2010).

95

96 De forma geral a DAC tem sido demonstrada como uma doença que afeta
97 fortemente a qualidade de vida e bem estar de cães e seus proprietários (Linek e
98 Favrot, 2010; Metz et al., 2011) e é provavelmente a mais importante dermatopatia em
99 cães (Olivry e Bizikova, 2013).

100 O tratamento e a manutenção da qualidade de vida do paciente com dermatite
101 atópica requer utilização simultânea de múltiplas combinações farmacológicas para
102 redução da gravidade dos sinais clínicos (Olivry et al., 2003; Olivry et al., 2010; Olivry et
103 al., 2010a), além da conscientização do proprietário que é de extrema importância para
104 o sucesso do tratamento a longo prazo, já que trata-se de um doença crônica, incurável
105 e que admite controle, não cura. Isto evita frustrações por parte do proprietário e
106 consequente abandono ao tratamento (Olivry et al., 2010; Metz et al., 2011; Muller et
107 al., 2013).

108 A terapia da dermatite atópica envolve a recuperação da barreira epidérmica,
109 com o uso frequente de xampus hidratantes, emolientes e umectantes que ajudam a
110 reestabelecer a função de barreira, minimizam a xerose secundária á perda de água
111 transepidérmica e também reduzem a absorção de alérgenos ambientais e irritantes
112 (Akdis et al., 2006, Olivry et al., 2010).

113 Medidas de controle para reduzir a exposição a alérgenos ambientais como
114 pólenes, mofo e ácaros são de suma importância e incluem a manutenção dos animais
115 em locais bem arejados e iluminados, aspiração do pó doméstico periodicamente,
116 remoção de tapetes, carpetes, cortinas, evitar plantas em casa, etc. (Deboer, 2008).

117 O tratamento antimicrobiano e/ou antifúngico oral e tópico muitas vezes se faz
118 necessário em pacientes alérgicos, devido a colonização principalmente estafilocócica
119 e fúngica, que exarcebam os sinais da DA (Leung, 2000; Olivry et al., 2010), Sempre
120 que estão presentes e devidamente diagnosticadas infecções secundárias a terapia
121 sistêmica e/ou tópica deve ser instituída para reduzir a carga alérgênica (Deboer,
122 2008).

123 A realização de dietas de eliminação seguidas de teste de provocação alimentar
124 devem ser instituídas em cães com DA, já que alérgenos alimentares podem contribuir
125 para início e perpetuação dos sinais clínicos. A dieta deve ser fornecida por 6 a 10

126 semanas, recomendando-se uma única fonte de proteína, que pode ser oriunda de
127 dieta caseira ou comercial hidrolisada (Olivry et al., 2010).

128 Para alguns pacientes alérgicos é recomendada a imunoterapia alérgeno
129 específica, que consiste na administração de extratos alergênicos, de maneira gradual,
130 em indivíduos que apresentaram sensibilidade a eles, com o objetivo de reduzir ou
131 reverter o estado de hipersensibilidade e de amenizar os sintomas associados a
132 subseqüentes exposições ao alérgeno ofensor, especialmente usado quando há
133 sensibilidade para alérgenos de ácaros (Petersen, 2008; Deboer, 2008a).

134

135 **2 AGENTES FARMACOLÓGICOS SISTÊMICOS PARA TRATAMENTO DA** 136 **DERMATITE ATÓPICA EM CÃES**

137

138 A terapia da DAC deve ser sempre individualizada, e se deve analisar a
139 localização geográfica do paciente, a gravidade e duração dos sinais da DAC, idade do
140 animal, intolerância medicamentosa, além de conscientização, possibilidade financeira
141 e disponibilidade de tempo por parte do proprietário (Olivry et al., 2010; Muller et al.,
142 2013).

143 Para redução dos sinais clínicos da dermatite atópica muitas medicações são
144 comumente prescritas e muitas vezes utilizadas em associação (Metz et al. 2010;
145 Olivry et al., 2010a).

146

147 **2.1 Anti-histamínicos**

148

149 A histamina é sintetizada e liberada por diferentes células, especialmente
150 mastócitos, sendo estocada em vesículas ou grânulos, que são liberados sob
151 estimulação. A histamina pertence à classe das aminas biogênicas e é sintetizada a
152 partir do aminoácido histidina. O receptor de histamina tipo 1 (HR1) é o responsável por
153 muitos sintomas de doenças alérgicas em humanos como o prurido, rinorréia,
154 broncoespasmo e contração da musculatura lisa intestinal (Criado et al. 2010).

155 O uso de anti-histamínicos na Medicina Veterinária é comum devido a
156 extrapolação do uso em Medicina, mas não há evidência suficiente para comprovar sua
157 eficácia em cães (Olivry e Muller, 2003; Metz et al., 2010).

158 Somente 15 a 30% dos cães com dermatite atópica são beneficiados com o uso
159 de monoterapia com anti-histamínicos (Petersen, 2008). De acordo com uma revisão
160 sistemática proposta por Olivry e Muller (2003), a terfenadina, hidroxizina e clemastina
161 foram os inibidores H1 mais eficazes na redução do eritema, sendo esta uma resposta
162 individual do animal, e questionada devido à característica ansiolítica dessas
163 medicações.

164 Os anti-histamínicos do tipo 1 agem como antagonistas/ agonistas inversos dos
165 receptores tipo 1 de histamina, conhecidos como anti-histamínicos comuns a exemplo
166 da hidroxizina, difenidramina e a clorfeniramina e por assim serem não poderiam ser
167 usados para tratar crises agudas na DAC. Estes fármacos não tem tempo suficiente
168 para bloquear os receptores de histamina (liberada no início de reações alérgicas),
169 antes da sua ocupação pela histamina, deste modo não há provas conclusivas da
170 eficácia de anti-histamínicos do tipo 1, no tratamento agudo da dermatite atópica
171 canina (Olivry et al., 2010).

172 Os anti-histamínicos podem ser administrados no intuito de prevenir uma nova
173 crise, ou seja, como preventivos, para manter os receptores H1 num estado inativo.
174 Efeitos benéficos em cães foram observados com a associação de hidroxizina e
175 maleato de clorfeniramina (Olivry et al., 2010). Embora geralmente não totalmente
176 efetivos, pode-se recomendar o uso devido a segurança no tratamento, possível
177 utilização de menores quantidades de outros fármacos quando em associação. É
178 recomendado uso em associação com glicocorticóides na tentativa de redução e maior
179 intervalo na dose do imunossupressor. Efeitos colaterais ocorrem em menos de 20%
180 dos casos e o principal deles é letargia (Hill, 2007).

181

182 **2.2 Glicocorticóides**

183

184 Os glicocorticóides (GC) pertencem à classe dos hormônios esteróides. O
185 representante natural é o cortisol ou hidrocortisona. Estes são capazes de atravessar a

186 membrana lipoprotéica das células, ligando-se a receptores citosólicos e agir no interior
187 do núcleo, onde interagem com o DNA ou com outras proteínas implicadas no
188 processo de transcrição (Damiani et al., 2001).

189 Os glicocorticóides podem suprimir a inflamação pelo aumento da síntese de
190 várias proteínas anti-inflamatórias, entre elas a lipocortina-1, que tem um efeito
191 inibitório na fosfolipase A, bloqueando a produção de mediadores lipídicos, tais como
192 leucotrienos, prostaglandinas e fator ativador de plaquetas (Olivry e Sousa, 2001).

193 Os glicocorticóides inibem a transcrição de várias citocinas que são relevantes
194 na resposta inflamatória, como IL-1, IL-2, IL-6, IL-11 e, TNF- α , além das quimiocinas,
195 que atraem as células inflamatórias ao local de inflamação, como a IL-8 e eotaxina).

196 Estes também inibem a indução do gene codificador de COX-2 (Ciclo-Oxigenase
197 2) em monócitos, à transcrição de fosfolipase A2 induzida por citocinas (Damiani et al.,
198 2001; Dip et al. 2013), reduzem a ativação, proliferação e a sobrevivência de eosinófilos
199 e linfócitos T, e bloqueiam a liberação de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GSM-CSF, que
200 são importantes no recrutamento e sobrevivência de células envolvidas no processo
201 inflamatório. (Damiani et al., 2001; Olivry e Sousa, 2001).

202 Glicocorticóides possuem ação anti-inflamatória e imunomoduladora, ligando-se
203 a receptores intracelulares, ampliando e reduzindo a transcrição de determinadas
204 proteínas, resultando em apoptose de células hiperativas do sistema imune como os
205 linfócitos por exemplo (Lima, 2007).

206 Dois estudos sistemáticos do controle da dermatite atópica avaliaram os
207 glicocorticoides orais (prednisolona e metilprednisolona), os quais se mostraram
208 eficazes, mas foram usados como controles positivos e não comparados a placebos
209 (Olivry et al., 2013). Outros três ensaios clínicos randomizados com glicocorticoides
210 demonstraram a redução média em escores lesionais entre 45-83%, e de prurido entre
211 33-81%. A eficácia foi alcançada por 58-86% dos cães tratados, e houve redução de
212 50% do limiar de prurido em 42-71% (Olivry et al. 2003; Olivry e Bizikova, 2013).

213 O uso de GC orais, tais como a prednisona, a prednisolona e a
214 metilprednisolona devem ser iniciados numa dose de 0,5 mg/kg uma a duas vezes por
215 dia, podendo haver redução da medicação conforme melhora clínica, até que a dose e
216 frequência de administração seja a mais baixa possível para manter uma boa qualidade

217 de vida, e um controle adequado dos sinais clínicos com o mínimo de efeitos colaterais
218 (Olivry et al., 2010a).

219 Efeitos adversos com o uso crônico de glicocorticoides ocorrem com frequência,
220 e segundo Olivry et al. (2010a) esses eventos são reportados em 10-81% dos cães que
221 receberam corticoides orais. Estes incluem poliúria, polidipsia, polifagia, atrofia
222 tegumentar, calcificação metastática, telangiectasias, letargia, ganho de peso, retenção
223 de sódio e água, vômito, pancreatite, ulceração gastrointestinal, dislipidemias,
224 hipertensão, tromboembolismo, atrofia da musculatura apendicular, desenvolvimento
225 de infecções oportunistas e hiperadrenocorticismos iatrogênicos. (Hillier, 2002; Olivry e
226 Mueller, 2003; Akdis et al., 2006).

227 Damiani et al. (2001) transcreveram em seu artigo algumas recomendações
228 para a terapia oral com glicocorticóides quando esta for necessária:

- 229 1. A corticoterapia deve ser usada somente quando o diagnóstico foi
230 estabelecido, e quando outras formas de terapia ao paciente foram utilizadas
231 sem sucesso;
- 232 2. Considerar o prognóstico e determinar a gravidade da doença;
- 233 3. Pesar a relação risco/benefício da corticoterapia;
- 234 4. Administrar uma dose apropriada ao paciente avaliando a resposta
235 continuamente, isto é, usar a menor dose desejada para que se obtenha um
236 máximo efeito terapêutico;
- 237 5. Uma única dose de corticoide, mesmo em elevada quantidade, não acarreta
238 prejuízo ao paciente (importante em situações de emergências);
- 239 6. A corticoterapia aplicada por poucos dias (até duas semanas), geralmente é
240 isenta de complicações, exceto em doses elevadas;
- 241 7. Excetuando a insuficiência supra renal, a administração de corticoides não
242 é curativa, nem etiológica, mas apenas paliativa à custa de seus efeitos anti-
243 inflamatórios, não se recomendando fazer teste terapêutico;
- 244 8. Quando a corticoterapia se prolonga por semanas ou meses e a dose
245 administrada excede à recomendada na terapia de substituição, pode ocorrer su-
246 pressão do eixo hipotálamo-hipófise;
- 247 9. Sempre que possível utilizar corticoides em dias alternados;

248

249 **2.3 Imuno-biológicos no tratamento da dermatite atópica**

250

251 **2.3.1 Maleato de oclacitinib**

252

253 A fisiopatologia do prurido é complexa e, até recentemente, mal compreendida.

254 Uma pesquisa recente mostrou que as citocinas pruritogênicas geram um grande

255 estímulo no comportamento pruriginoso nos cães.

256 Enzimas Janus quinase (JAK), são formadas por 4 tipos (JAK-1, JAK-2, JAK-3 E

257 TYK-2), elas desempenham um papel importante na atividade de numerosas citocinas.

258 Estas enzimas estão presentes no citoplasma das células e estão seletivamente

259 associadas a porção proximal da membrana de uma variedade receptores de citocinas

260 tipo 1 e 2. Após estimulação das citocinas ocorre alteração na conformação dos

261 receptores na porção citoplasmática causando ativação dos receptores associados as

262 JAKs (Gonzales et al., 2013).

263 As enzimas Janus quinase ativadas iniciam fosforilação intracelular nos

264 receptores de citocina criando locais de ancoragem para sinalização proteica,

265 nomeados membros “STAT” (signal transducers and activators of transcription” –

266 transdutores e ativadores do sinal de transcrição). Uma vez no receptor os STATs são

267 fosforilados pelas enzimas JAKs num resíduo de tirosina, os STAT quando liberados

268 pelo receptor são dimerizados, Esses dímeros são translocados para o núcleo onde se

269 ligam a uma sequencia de DNA específica induzindo a transcrição de genes alvo.

270 Portanto as enzimas JAK desempenham um papel fundamental que permitem que

271 proteínas extracelulares tais como as citocinas, transmitam sinais para o núcleo de

272 células alvo para iniciar a resposta (Gonzales et al., 2013).

273 Numerosas citocinas são conhecidos por ativarem a família JAK de enzimas,

274 quando ligados aos seus receptores. As citocinas implicadas em doenças alérgicas

275 tegumentares que utilizam a via JAK-STAT incluem citocinas pró-inflamatórias, tais

276 como IL-2 e IL-6, bem como citocinas implicadas nas respostas alérgicas, IL-4, IL -13.

277 Mais recentemente, citocinas pruritogênicas como a IL-31 também foram envolvidas na

278 ativação de JAK-STAT, quando ligados aos seus receptores. Assim, os inibidores de

279 JAK são úteis em doenças alérgicas cutâneas que envolve atividade desregulada
280 dessas citocinas (Gonzales et al., 2013).

281 A capacidade de inibir as citocinas dependentes da JAK1 é uma característica
282 desejável para o tratamento das doenças alérgicas tegumentares em que a inflamação
283 e prurido crônicos são os sinais clínicos importantes que devem ser minimizados
284 (Cosgrove et al., 2013).

285 O Oclacitinib (Apoquel®) é um fármaco que inibe seletivamente a enzima JAK-1,
286 e foi recentemente, aprovado para o controle / tratamento do prurido associados a
287 dermatite alérgica ou tratamento de cães com DA nos Estado Unidos e União Européia.
288 (Cosgrove et al., 2013).

289 Estudo da eficácia e segurança do oclacitinib resultou em sucesso no tratamento
290 em 67% dos cães com DA, comparado a 29% dos tratados com placebo. Efeitos
291 adversos foram incomuns, sendo vômito e diarreia os mais prevalentes. Após sete dias
292 do uso da medicação foi referida redução de 65% no prurido e 64% nas lesões clínicas
293 decorrentes da dermatite atópica, e nas primeiras 24 horas após início da medicação,
294 houve redução de 44% nos escores de prurido, o que demonstra eficácia imediata no
295 controle da DAC (Cosgrove et al., 2013).

296 A eficácia e segurança do oclacitinib foi comparada a ciclosporina na involução
297 sintomatolésional e redução do prurido num experimento cego, randomizado, onde 226
298 cães foram incluídos no estudo e avaliados em vários momentos. O oclacitinib
299 apresentou rápido início de resposta na redução de prurido (58,7%) quando comparado
300 a CsA (43%) até o 28º dia de tratamento, a partir deste ponto ambos grupos
301 mantiveram com a melhora, de maneira semelhante. Da mesma forma quando
302 analisados dados obtidos por CADESI-02 o oclacitinib teve rápida resposta benéfica
303 nos 14 dias de tratamento, quando comparado a CsA, e a partir dos 28 dias de
304 tratamento a porcentagem de redução lesional foi semelhante entre os grupos. O uso
305 do oclacitinib também demonstrou menos efeitos gastrintestinais que a ciclosporina
306 (Little et al., 2015).

307

308 **2.3.2 Dupilumab**

309

310 Dupilumab é um anticorpo monoclonal desenvolvido para o tratamento de
311 doenças alérgicas e respiratórias. Esse fármaco liga-se à subunidade alfa do receptor
312 da interleucina-4 (IL-4R α). Através do bloqueio da IL-4R α , Dupilumab modula a
313 sinalização da IL-4 e IL-13, que têm sido implicados na patofisiologia de doenças
314 alérgicas (Dunn e Wechsler, 2015).

315 Ensaios clínicos de anticorpos contra citocinas associadas a Th2 demonstram
316 consistentemente uma eficácia aumentada do Dupimulab em participantes com níveis
317 elevados de eosinófilos ou outros marcadores de ativação via Th2. Estas citocinas -
318 especificamente, IL-4 e IL-13 - estão implicados na asma e doenças atópicas; eles
319 sinalizam através de dois receptores diferentes, mas que se sobrepõem, cada um
320 contendo uma subunidade alfa do receptor da IL-4. O receptor de tipo I, ativado apenas
321 por IL-4, está localizado predominantemente nos linfócitos e controla a diferenciação de
322 células Th2. O receptor de tipo II é ativado por IL-4 e IL-13, e expressado amplamente
323 entre células residentes e mielóides (Wenzel et al., 2013).

324

325 **2.4 Inibidor da calcineurina**

326

327 **2.4.1 Ciclosporina A (CsA)**

328

329 Devido a alta incidência de efeitos colaterais relacionados ao uso crônico de
330 glicocorticóides, uma opção para o tratamento da dermatite atópica em cães são os
331 inibidores da calcineurina. Dentre estes, o principal fármaco utilizado é a ciclosporina A
332 (CsA).

333 A ciclosporina A é um metabólito, polipeptídio macrolídeo cíclico, lipossolúvel,
334 derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams* (Guaguère et al., 2004).

335 Descoberta por pesquisadores do laboratório Sandoz, atual Novartis, em 1972, a
336 ciclosporina é um potente fármaco com atividade imunossupressora e
337 imunomoduladora, inicialmente descrito para uso na Medicina como terapia antirejeição

338 mormente em transplantados renais, e posteriormente no tratamento de doenças
339 autoimunes e alérgicas (Kovalik et al., 2012; Archer et al., 2014).

340 Em cães, a ciclosporina é utilizada para tratamento de doenças autoimunes,
341 imunomediadas, inflamatórias e alérgicas crônicas (Fellman et al., 2011; Kovalik et al.,
342 2012). Em dermatologia veterinária é amplamente utilizadas como terapia de
343 manutenção da dermatite atópica, fístulas perianais, adenite sebácea, complexo
344 pênfigo, paniculite nodular estéril, alopecia areata e outras morbidades (Robson e
345 Burton, 2003; Noli, 2008; Kovalik et al., 2012).

346

347 **2.4.1.1 Mecanismo de ação**

348

349 A CsA possui propriedades imunomoduladoras a partir da sua capacidade de
350 bloquear a atividade da calcineurina citoplasmática. Esta é uma proteína intracelular
351 fosfatada ativadora de fatores de transcrição nuclear, que induz genes que codificam
352 citocinas e seus receptores (Steffan et al. 2006).

353 A ligação de antígenos aos receptores CD3 da superfície de linfócitos T, leva ao
354 aumento do cálcio intracelular e ativação da calcineurina. Com isso, há ativação do
355 fator nuclear das células T ativadas (NF-AT) e expressão de genes codificadores de
356 linfocinas, incluindo a interleucina-2 (Zanini et al, 2001).

357 A ciclosporina age ligada a ciclofilina A, que é a ciclofilina predominante
358 encontrada no linfócito T. A ligação – ciclosporina-ciclofilina – forma um complexo de
359 alta afinidade pela calcineurina, e inativa a transcrição nuclear e a produção de IL-2
360 (Kovalik et al., 2012; Archer et al., 2014). (Figura 3)

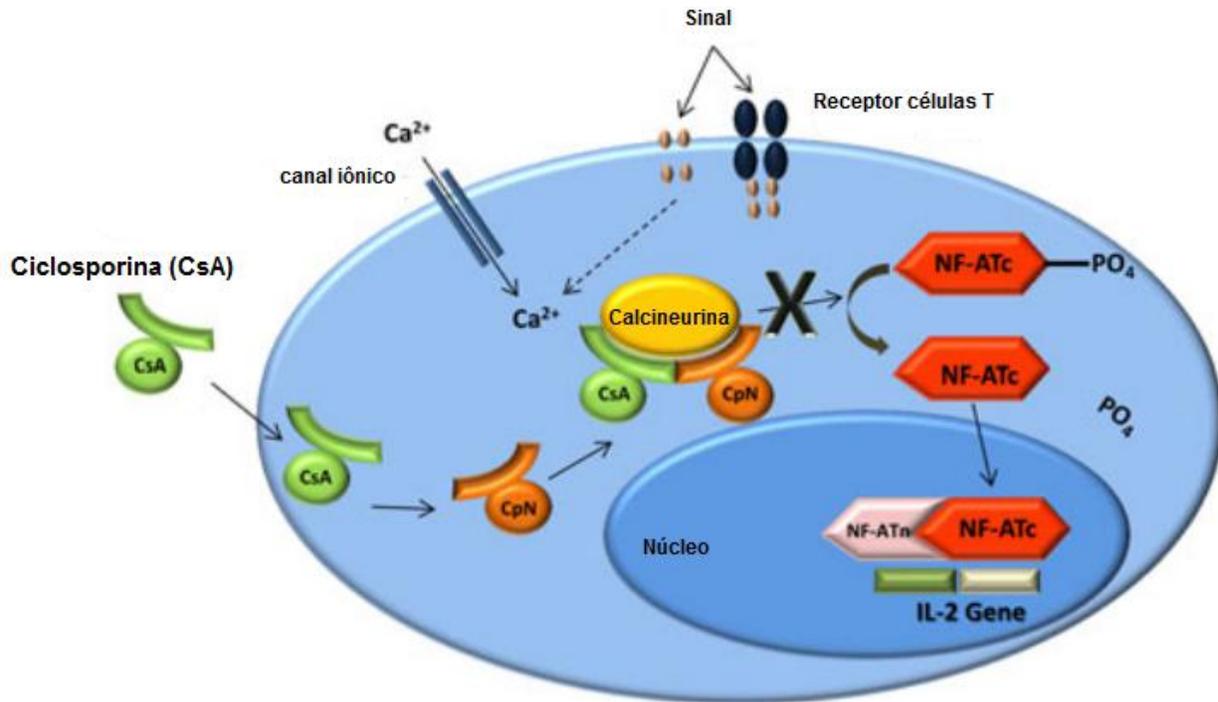
361 O bloqueio principalmente da IL-2 impede a síntese, ativação e proliferação de
362 linfócitos T, e de outras citocinas como a IL-4, IL-5, IL-13 e IL-8, interferon (IFN)- γ , fator
363 de necrose tumoral (TNF- α) e fator de crescimento de colônias macrófago-granulócito
364 (GM-CSF) (Guaguère et al., 2004).

365 A ciclosporina diminui o número e a ativação de células de Langerhans
366 epidermais, reduz a sobrevivência e resposta secretória de mastócitos, diminui a
367 sobrevivência dos eosinófilos, inibe a infiltração celular dependente de mastócitos e a

368 IgE nos sítios inflamatórios e reduz a secreção de citocinas por queratinócitos
369 (Guaguère et al., 2004; Steffan et al., 2004; Khattri et al., 2014).

370

371 **Figura 3:** Modo de ação da ciclosporina: Antígeno se liga ao receptor de superfície CD3 do linfócito T,
372 levando ao aumento do fluxo de cálcio intracelular e ativação da calcineurina que é
373 responsável por ativar o fator de transcrição nuclear (NF-ATc) que codifica citocinas como a
374 IL2. A ciclosporina (CsA) se liga a ciclofilina (CpN) no citoplasma, formando um complexo de
375 alta afinidade (CsA + CpN) pela calcineurina, esse complexo inibe a calcineurina
376 bloqueando assim a transcrição e codificação de citocinas intranucleares.



377

378 **Fonte:** Modificado de ARCHER et al. 2014.

379

380 Sucintamente, pode-se dizer que a CsA bloqueia a ativação e replicação dos
381 linfócitos T ao inibir reversivelmente a transcrição de linfocinas por meio de fatores
382 citoplasmáticos de transcrição gênica (Zanini et al., 2001).

383

384 2.4.1.2 Farmacocinética

385

386 A farmacocinética da CsA tem sido estudada extensivamente em cães, e
387 observa-se muita similaridade com os dados já corroborados em humanos.

388 O fármaco é absorvido principalmente no intestino delgado por difusão passiva,
389 através do citocromo P450 dependente da atividade da proteína transportadora
390 intestinal p-glicoproteína (P-gp) e do metabolismo da CsA pelas isoenzimas CYP3A4 e
391 CYP3A5 (Steffan et al. 2004; Guaguère et al., 2004; Kovalik et al., 2012; Archer et al.,
392 2014).

393 Uma formulação microemulsificada (ME) foi desenvolvida para melhorar a
394 absorção e oferecer uma biodisponibilidade de até 35% em cães (Guaguère et al.,
395 2004).

396 Do ponto de vista farmacêutico, as microemulsões (ME) podem ser definidas
397 como emulsões transparentes, nas quais um óleo ou um fármaco lipofílico é disperso
398 num meio aquoso (ou vice-versa), contendo um tensoativo, associado ou não a um co-
399 tensoativo apropriado, gerando um sistema termodinamicamente estável.
400 Considerando que as ME possuem ótima capacidade de solubilização de substâncias e
401 têm sido usadas para aumentar a estabilidade, solubilidade e a biodisponibilidade de
402 fármacos (Oliveira et al., 2004). O estudo de novos sistemas de liberação de fármacos,
403 particularmente as ME, tem sido muito relevante na área farmacêutica, porque pode
404 proporcionar alternativas terapêuticas modernas, farmacologicamente mais eficientes e
405 com efeitos colaterais reduzidos (Oliveira et al., 2004).

406 A ciclosporina, um peptídeo cíclico com 11 aminoácidos, com forte efeito
407 imunossupressor, foi formulada como uma microemulsão completa, pré-concentrada,
408 na qual o tensoativo tem a função de reduzir a variação da absorção da ciclosporina,
409 resultante das modificações do fluxo de bile. Em presença de água a ME forma um
410 sistema homogêneo, opticamente transparente, cujas gotículas da fase interna são
411 menores do que 100 nanômetros, causando um aumento significativo na absorção da
412 ciclosporina (Oliveira et al., 2004).

413 Segundo alguns autores, a recomendação para administração da ciclosporina é
414 de duas horas antes ou duas horas após a alimentação, explicado pelo fato de o
415 alimento retardar e diminuir a absorção do fármaco em até 22%, e conduzir a um
416 aumento da variabilidade farmacocinética, principalmente no caso da forma
417 microemulsificada da solução (Steffan et al., 2004; Archer et al., 2014).

418 Entretanto, um estudo desenvolvido por Thelen et al. (2006), não demonstrou
419 influência do alimento na resposta clínica, nem na frequência de efeitos adversos da
420 ciclosporina microemulsificada (Atopica®, Novartis).

421 A CsA tem uma forte afinidade pelas células vermelhas do sangue e por
422 lipoproteínas plasmáticas, sendo que mais de 50% fármaco está conjugada aos
423 eritrócitos. Na circulação a ciclosporina é amplamente distribuída aos tecidos,
424 acumulando-se principalmente na pele, fígado, rins e tecido adiposo (Archer et al.,
425 2014).

426 Na pele, a concentração em testes laboratoriais da ciclosporina é 10 vezes
427 maior que a encontrada em análises sanguíneas de animais e humanos. Em contra
428 ponto, a CsA tem baixa passagem pela barreira hematoencefálica, e sua concentração
429 é 10 a 100 vezes menor no líquor que no sangue (Guaguère et al., 2004).

430 A metabolização da ciclosporina ocorre principalmente no fígado (80%), e em
431 menor proporção nos intestinos pelo citocromo P450 e pelos rins (Steffan et al., 2004;
432 Kovalik et al., 2012; Archer et al., 2014).

433 Devido a estrutura molecular complexa da CsA as reações de biodegradação da
434 molécula envolvem basicamente hidroxilação e dimetilação, e o metabólito padrão
435 deste processo possui atividade imunossupressora semelhante em cães e humanos,
436 outros metabólitos estão presentes e têm pouca atividade *in vitro* (Steffan et al., 2004).

437 O pico de concentração sanguínea em cães ocorre aproximadamente 1-2 horas
438 após a administração da CsA na forma microemulsificada. Esses níveis diminuem
439 rapidamente devido à rápida meia-vida do fármaco (Archer et al., 2014), em torno de
440 8,6 horas (entre 5-11 horas) (Guaguère et al., 2004; Kovalik et al., 2012).

441 A excreção da CsA é principalmente por via biliar (96%), com uma fração mínima de
442 excreção renal nos cães (1-6%) (Steffan et al., 2004; Guaguère et al., 2004; Kovalik et
443 al., 2012).

444

445 **2.4.1.3 Interações medicamentosas**

446

447 Em cães, a metabolização da CsA pode interferir ou sofrer interferência de
448 diversos fármacos por competição pelo citocromo P450 - CYP3A (Zanini et al., 2001;

449 Nuttall et al., 2009).

450 Muitos fármacos que interagem com a CsA são descritos para humanos, mas
451 em cães ainda não são documentadas. Duas classes de fármacos têm sido estudadas
452 por estes efeitos, os antifúngicos imidazólicos como o cetoconazol, itraconazol e
453 fluconazol, e fármacos bloqueadores do receptor histamina 2 (H2), como a cimetidina
454 (Guaguère et al., 2004).

455 Interação com antifúngicos imidazólicos são relevantes devido ao uso frequente
456 destes no tratamento de infecções fúngicas secundárias da dermatite atópica.

457 O cetoconazol é um inibidor importante do metabolismo da CsA devido a
458 competição pelo citocromo P450, e a administração do cetoconazol na dose de 5-
459 10mg/kg permite uma redução de 50-70% na dose da ciclosporina utilizada, o que
460 aumenta de forma significativa sua concentração sanguínea. Nesses casos a dose da
461 ciclosporina deve ser diminuída para evitar efeitos colaterais e toxicidade (Steffan et al.,
462 2004; Guaguère et al., 2004; Kovalik et al., 2012).

463 A cimetidina é um inibidor potente das enzimas microssomais hepáticas. Em
464 cães, a cimetidina pode atrasar (mas não diminuir) absorção de CsA administrada por
465 via oral sem modificação sobre a farmacocinética da CsA (Palmeiro, 2013).

466 Fischer et al. (2002) também demonstraram que uma associação de vitamina E
467 solúvel em água pode aumentar a biodisponibilidade da CsA na forma de emulsão com
468 óleo vegetal, mas não na forma de microemulsão.

469 Além de interações medicamentosas Archer et al. (2014) citaram que afecções
470 sistêmicas também podem influenciar no metabolismo da ciclosporina, como o
471 diabetes, e procedimentos cirúrgicos como a pancreatemia, que aumentaram os
472 níveis séricos deste fármaco. Por outro lado, a hepatectomia parcial diminuiu os níveis
473 séricos da medicação.

474

475 **2.4.1.4 Segurança e efeitos colaterais**

476

477 Os efeitos colaterais relacionados ao tratamento com a ciclosporina em cães são
478 incomuns, e estão relacionados mais frequentemente a distúrbios gastrintestinais, que

479 ocorrem geralmente no primeiro mês de tratamento, e de modo geral são alterações
480 brandas e autolimitantes.

481 Vômitos são frequentes nos primeiros dias de tratamento. Fezes amolecidas e
482 ou diarreia, anorexia e perda de peso acontecem em menos de 1% dos cães
483 (Guaguère et al., 2004; Kovalik et al., 2012).

484 Em amplo estudo da análise da segurança da ciclosporina ultramicromizada, os
485 principais efeitos colaterais foram vômito (31%), diarreia (20%), otite externa
486 persistente (7%), infecção do trato urinário (4%) e, menos frequente, anorexia, letargia
487 e, hiperplasia gengival (Archer et al., 2014).

488 Em outra publicação, alterações dermatológicas associadas ao uso de
489 ciclosporina foram incomuns, e incluíam hirsutismo, papilomatose cutânea,
490 hiperqueratose de coxins, infecções bacterianas e fúngicas oportunistas (Archer et al.,
491 2014).

492 De acordo com Steffan et al. (2006), essas reações adversas são geralmente
493 discretas e não exigem intervenção medicamentosa sintomática. Raramente, a terapia
494 com CsA precisa ser interrompida por conta de efeitos adversos brandos.

495 Contrastando com a semelhante farmacocinética existente entre cães e
496 humanos, a segurança do fármaco é diferente entre as espécies. Nos humanos, a
497 hipertensão arterial, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, imunossupressão e aumento da
498 suscetibilidade ao aparecimento de neoplasias têm sido observados e estudados
499 (Guaguère et al., 2004).

500 Segundo Yazbek (2010), a frequência de efeitos adversos, foi considerada alta
501 (52,4 a 85,7%) durante os 60 dias de tratamento com ciclosporina, em que nos
502 primeiros 15 dias de terapia, 18 (85,7%) de 21 cães apresentaram distúrbios
503 gastrintestinais como vômitos, tenesmo, diarreia, disorexia, e distúrbios tegumentares
504 como hirsutismo. Os efeitos adversos diminuíram após o trigésimo dia de tratamento.
505 Esses dados vêm de encontro com aqueles referidos por Steffan et al., (2005).
506 Segundo os autores, 268 cães com dermatite atópica foram avaliados e,
507 aproximadamente 60% dos efeitos colaterais, ocorreram no primeiro mês de tratamento
508 com a CsA e, o restante, de maneira esporádica nos três meses que se seguiram.

509

510 **2.4.2 Formulações da ciclosporina oral**

511

512 A ciclosporina é uma grande molécula lipofílica que deve ser solubilizada antes
513 da absorção intestinal. Comercialmente está disponível em dois tipos de formulações.
514 Uma como óleo vegetal com uso aprovado somente na farmacopéia humana
515 (Sandimmun®) com variável biodisponibilidade oral. A mais recente formulação é uma
516 preparação microemulsificada aprovada pelo FDA para uso em cães, a microemulsão
517 Neoral® em cápsulas, que em contato com fluidos aquosos resulta numa absorção
518 mais consistente e previsível, tendo sua biodisponibilidade oral melhorada em até 50%
519 quando comparada a formulação com óleo vegetal (Archer et al., 2014).

520 Na forma de óleo vegetal, a absorção é influenciada fortemente pela secreção
521 biliar, que é responsável pela emulsificação da solução, processo que pode reduzir em
522 75-80% a absorção (Archer et al., 2014).

523 Já a CsA microemulsificada não sofre tanta influência da secreção biliar, mas
524 em humanos pode ser retardada pela presença de alimento. Assim, para estes
525 recomenda-se jejum (Guaguère et al., 2004).

526 Devido a pronunciada variação na biodisponibilidade do Sandimmun®, este não
527 é recomendado para uso em cães, e somente a versão veterinária da microemulsão
528 Neoral, na forma de cápsulas gelatinosas de 10, 25, 50 e 100 mg (Atopica®, Novartis
529 Saúde Animal, Suíça), e 25, 50 e 100 mg (Atopex®, Cipla, Índia) estão aprovados para
530 uso em cães e gatos em alguns países (Archer et al., 2014).

531 Nos países em que a ciclosporina veterinária não esta licenciada para uso em
532 cães, muitos veterinários prescrevem uma formulação genérica humana da ciclosporina
533 microemulsificada (Equoral®, Teva laboratório), como alternativa (Kovalik et al., 2011).

534 Esta formulação genérica, administrada diariamente na dose de 5mg/kg por via
535 oral, sempre duas horas antes ou depois da alimentação, se mostrou bioequivalente
536 em cães. Kovalik et al. (2011) avaliaram o uso desta medicação no tratamento da
537 dermatite atópica em cães, e demonstraram uma redução das lesões cutâneas e do
538 prurido semelhante ao uso da prednisolona.

539

540

541 **2.4.3 Ciclosporina manipulada**

542

543 Um único estudo com ciclosporina manipulada testou a acurácia e precisão de
544 compostos de ciclosporina na forma de cápsula e solução, comparado ao controle
545 positivo das formulações de ciclosporina disponíveis no mercado (Atopica®, e outras 3
546 soluções genéricas humanas). Como conclusão foi observado que o composto desvia a
547 concentração de bula em até 10%, e ressalta que a biodisponibilidade e eficácia clínica
548 da ciclosporina manipulada não são conhecidas e não foram testadas (Umstead et al.,
549 2012).

550 A manipulação da ciclosporina é baseada na associação de excipientes e faz-se
551 necessário o alto conhecimento técnico destes para que a formulação seja não
552 somente eficaz, mas também com qualidade apropriada e segura para o paciente
553 (Villanova e Sá, 2009).

554 Os excipientes como solventes, cossolventes e veículos podem representar 90%
555 ou mais das formas farmacêuticas líquidas. Basicamente, a formulação da ciclosporina
556 manipulada se baseia em um veículo oleoso, presença de um tensoativo e do solvente.

557 A ciclosporina comercial é um fármaco lipossolúvel, por isso a formulação da
558 ciclosporina manipulada é composta por veículo oleoso, para auxiliar o processo de
559 absorção e aumento da biodisponibilidade. Caso o veículo fosse aquoso, a ciclosporina
560 poderia não ser absorvida adequadamente e formar micelas nos fluidos biológicos. Os
561 agentes lipofílicos, comumente empregados na emulsificação são óleos fixos de origem
562 vegetal, submetidos a purificação, como triglicérides de cadeia longa (o óleo de rícino,
563 de amendoim, milho, algodão, soja, oliva, menta, gergelim), e seus respectivos óleos
564 vegetais hidrogenados. Outro integrante da fórmula manipulada são os tensoativos,
565 que aumentam a superfície de contato entre a interfase sólido/líquida (partículas do
566 fármaco/fluidos biológicos), e reduzem a tensão superficial entre eles. A adição do
567 tensoativo somente deve ocorrer em formulações em que o ativo apresente baixa
568 solubilidade em água. Nesses casos, a velocidade de dissolução é etapa limitante na
569 absorção. Exemplos de tensoativos utilizados são o lauril sulfato de sódio (LSS) e o
570 docusato de sódio (Villanova e Sá, 2009).

571 O outro componente da fórmula é o solvente, que permite a dispersão de outra
572 solução em seu meio, auxilia na estabilidade da emulsão e na dispersão das partículas
573 da ciclosporina na forma de pó, para formar a solução emulsificada (Villanova e Sá,
574 2009).

575

576 **2.4.4 Uso clínico da ciclosporina na dermatite atópica**

577

578 Pesquisas comparando a ciclosporina em suas diversas apresentações
579 comerciais e doses de administração, com placebos e glicocorticoides, são cada vez
580 mais exploradas na medicina veterinária, na busca por uma alternativa para o controle
581 medicamentoso da DAC.

582 A eficácia da ciclosporina foi primeiramente demonstrada por Fontaine e Olivry
583 (2001) em um estudo com 14 cães com dermatite atópica tratados com 5mg/kg por dia,
584 durante 14 dias, nesse período a monoterapia com CsA se mostrou benéfica em 13/14
585 cães e os efeitos colaterais foram mínimos e inconstantes.

586 Subsequentes estudos contribuíram para disseminação do uso da ciclosporina
587 no controle da dermatite atópica em cães (Olivry et al., 2002; Steffan et al., 2003;
588 Guaguère et al. 2004; Steffan et al., 2005; Nuttal et al., 2011; Steffan et al., 2006;
589 Kovalik et al., 2011; Dib et al., 2013).

590 Entre os estudos clínicos que estabelecem a atividade da ciclosporina no
591 tratamento da DA em cães, Olivry et al. (2002), compararam a CsA na dose de 5mg/kg
592 e 2,5mg/kg ao placebo, obtendo-se melhora significativa em 42 dias no grupo tratado
593 com 5mg/kg dia em 61% dos cães, relatado pelo médico veterinário e pelo proprietário.

594 Steffan et al. (2005) também conduziu um estudo experimental com a
595 ciclosporina na dose de 5mg/kg/dia por 28 dias, comparando com placebo, e obteve
596 resposta significativa. Esses trabalhos compartilham a afirmação de que a ciclosporina
597 foi mais efetiva que o placebo no controle da dermatite atópica canina.

598 Quando comparada à prednisolona na dose de 0,5mg/kg/dia, houve redução das
599 lesões e do prurido após seis semanas de uso do glicocorticoide de forma similar ao
600 grupo que recebeu a ciclosporina (Olivry et al., 2002).

601 Semelhança na eficácia entre o uso de ciclosporina e ao de metilprednisolona,
602 na dose de 0,75mg/kg/dia, com reduções de dosagem durante o estudo, foi observado
603 ao final de quatro meses em cães com DA (Steffan et al., 2003).

604 Nuttal et al. (2011), compararam o efeito da ciclosporina a 5mg/kg/dia ao efeito
605 do aceponato de hidrocortisona a 0,0587%, aplicado em 100 cm² do paciente atópico
606 por dia, durante 84 dias, e verificaram que o grau de redução das lesões e prurido
607 foram semelhantes entre os grupos, com significativa diminuição nos dois grupos.

608 Estudo recente avaliou o uso da ciclosporina genérica humana (Equoral®) em
609 13 cães com dermatite atópica, comparado a sete cães com DA, nos quais foi
610 administrado prednisolona. Ambos grupos demonstraram redução significativa nos
611 sinais clínicos, sem diferença estatística entre estes (Kovalik et al., 2011).

612 Uma revisão sistemática e meta-análise da eficácia e segurança da ciclosporina
613 de ensaios clínicos foi revisado por Steffan et al. (2006). Nesse estudo 799 cães, sendo
614 que em 672 (84%) foi administrado a ciclosporina, 160 (20%) receberam placebo, 74
615 (9%) receberam glicocorticóides orais e 23 (3%) anti-histamínicos, num período de
616 duas semanas a seis meses. Quando se comparou a eficácia da ciclosporina em
617 relação ao placebo, avaliando-se 160 cães tratados com placebo e 163 com CsA, a
618 diferença de média ponderada em percentagem de melhoria nos escores lesionais foi
619 de 80/163 (49%) dos cães com CsA, e aqueles com placebo foi de 20/160 (13%)
620 (Steffan et al., 2006). Na sequência, foi comparado a eficácia entre 132 cães de vários
621 grupos tratados CsA (64% dos indivíduos), e 74 (36%) dos que receberam
622 glicocorticóides orais, destes, a percentagem de melhoria no escore lesional foi de 2%
623 em prol dos glicocorticoides. Em relação a redução do prurido, a percentagem de cães
624 com redução maior ou igual a 50% foi de 38% com CsA e 49% com glicocorticoides
625 orais. Após 4 meses de duração do tratamento, 66% tiveram redução dos escores
626 lesionais maiores ou iguais a 50% com a ciclosporina e 58% com a metilprednisolona
627 por via oral. Redução maior ou igual 50% nos escores de prurido foi de 40% com CsA
628 e 42% com metilprednisolona. O grupo de estudos concluiu que a CsA oral foi mais
629 eficaz do que o placebo na redução dos sinais da DA em cães. Em contraste, a eficácia
630 da CsA ao glicocorticóides administrados por via oral (prednisolona / metilprednisolona)
631 foi comparável, tanto em termos de melhora dos sinais clínicos quanto do prurido em

632 cães. Na dose de 5mg/kg A CsA demonstrou ser um tratamento seguro a curto prazo
633 de cães com dermatite atópica (Steffan et al, 2006).

CAPÍTULO 2

EFICÁCIA DA CICLOSPORINA MANIPULADA NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES

(Efficacy of compounded cyclosporine in the control of atopic dermatitis in dogs)

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória pruriginosa, crônica e recorrente, de alta incidência em cães (Olivry et al. 2010). Embora de etiologia multifatorial, sua etiopatogenia está relacionada à mutações genéticas que geram distúrbios da função de barreira tegumentar, defeitos na resposta imunológica antimicrobiana e hiper-reatividade cutânea a alérgenos ambientais, antígenos microbianos, irritantes primários e trofoalérgenos (Hillier, 2002; Akdis et al., 2006; Cork et al., 2006; Homey et al., 2006).

Segundo Jaeger et al., (2010), pressupõe-se que a DA acometa entre 3 a 15% da população canina, com maior ocorrência em animais de raças definidas, adultos jovens, e de ambos os gêneros sexuais (Hill, 2009).

O principal sintoma associado à dermatite atópica é o prurido. Este geralmente é crônico, primário, intenso a grave, perene, diurno e pode apresentar intensificações sazonais (Hillier, 2002; Muller et al., 2013).

Em geral, cães com dermatite atópica apresentam topografia sintomatológica distribuídas nos condutos auditivos e pavilhões auriculares, na face (especialmente as regiões periorbitais, perilabiais, mentonianas e o plano nasolabial), axilas, abdômen, região inguinal, porção distal dos membros (superfícies dorso e interdigitais dorsal e ventral), áreas flexurais (flexuras carpianas, tíbio-társicas, anticubitais e poplíteas) e a região perineal (Hillier, 2002; Favrot, 2009; Muller et al., 2013).

Outra marcante característica do prurido na dermatite atópica é sua resposta, em 81% das vezes à terapia glicocorticoide (Hillier, 2002). Estes bloqueiam a liberação de ácido aracdônico e a formação de eicosanóides (prostaglandinas, leucotrienos,

665 tromboxanos e prostaciclina), inibem a transcrição de citocinas, quimiocinas, do fator
666 de proliferação vascular, de moléculas de adesão e de fatores de crescimento
667 epiteliais. Além disso, os glicocorticoides diminuem a ativação das células de langerhans,
668 dos linfócitos T e estabilizam a membrana dos mastócitos (Rhen e Cidlowski, 2005;
669 Farias, 2007).

670 Apesar da eficácia dos corticoides no tratamento do prurido em cães com
671 dermatite atópica, seus efeitos não são sustentáveis, e é comum a recidiva dos
672 sintomas clínicos quando estes são descontinuados, o que pode induzir ao seu uso
673 contínuo e com doses mais elevadas pelo médico veterinário e, algumas vezes, o uso
674 sem prévia recomendação médica pelos proprietários (Del Rosso e Friedlander, 2005).

675 Efeitos colaterais relacionados à corticoterapia sistêmica foram observados em
676 30 a 80% dos animais, e podem variar entre atrofia tegumentar, calcificação
677 metastática, telangiectasias, poliúria, polidipsia, polifagia, letargia, ganho de peso,
678 retenção de sódio e água, vômito, pancreatite, ulceração gastrintestinal, dislipidemias,
679 hipertensão, tromboembolismo, atrofia da musculatura apendicular, desenvolvimento
680 de infecções oportunistas, dentre outros (Hillier, 2002; Del Rosso e Friedlander, 2005;
681 Olivry e Mueller, 2003; Rhen e Cidlowski, 2005; Akdis et al., 2006; Petersen, 2008;
682 Muller et al., 2013).

683 Devido a alta incidência de efeitos colaterais relacionados a corticoterapia, uma
684 opção no tratamento da dermatite atópica são os inibidores da calcineurina. Dentre
685 estes, o principal representante é a ciclosporina A (CsA), um polipeptídeo cíclico,
686 lipossolúvel, derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams* (Guaguère et al., 2004).

687 A ciclosporina inibe a calcineurina, que é uma proteína citoplasmática presente
688 em diversas células, incluindo linfócitos e células dendríticas. A calcineurina, atua como
689 um fator de transcrição de interleucinas inflamatórias, tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF-
690 alfa (Novak e Bieber, 2005).

691 A ausência de IL-2 impede a síntese, ativação e proliferação de linfócitos T e de
692 outras citocinas, incluindo IL-4, IL-5, IL-3 e IL-8, interferon (IFN)- γ e GM-CSF. A
693 ciclosporina também exerce efeitos no fator de necrose tumoral (TNF)- α , diminui o
694 número e a ativação de células de Langerhans epidermais, reduz a sobrevivência e
695 resposta secretória de mastócitos, diminui a sobrevivência dos eosinófilos, inibe a

696 infiltração celular dependente de mastócitos, a IgE nos sítios inflamatórios e reduz a
697 secreção de citocinas por queratinócitos (Guaguère et al., 2004; Day, 2008).

698 Esta não inibe a secreção de IgA, IgG e IgM em cães, como ocorre em outras
699 espécies, não altera a imunidade humoral, e não afeta de forma significativa os níveis
700 séricos de IgE alérgeno- específico e testes intradérmicos (Clarke et al., 2002).

701 O fármaco administrado por via oral, como uma formulação a base de óleo
702 vegetal, apresenta biodisponibilidade entre 20-27% em cães. Já na forma de
703 microemulsão, pode chegar a 35% (Guaguère et al., 2004).

704 Seu pico de concentração depende principalmente da atividade da proteína
705 transportadora intestinal p-glicoproteína (P-gp) e do metabolismo das isoenzimas. Sua
706 metabolização ocorre, principalmente, no fígado e intestino pelo citocromo P450, e sua
707 eliminação ocorre principalmente através da bile, com mínima excreção renal em todas
708 as espécies (Guaguère et al., 2004; Steffan et al., 2004).

709 O tratamento com a ciclosporina em cães, na dose de 5 mg/kg a cada 24 horas
710 por via oral, tem sido associado à diminuição significativa do prurido e da inflamação
711 relacionados à dermatite atópica em 40 a 86% dos casos (Olivry e Mueller, 2003;
712 Radowicz e Power, 2005), e por conduzir a melhora da qualidade de vida e
713 minimização do uso de corticosteroides (Leung, 2000; Fontaine e Olivry, 2001; Hillier,
714 2002; Olivry et al., 2002; Guaguère et al., 2004; Radowicz e Power, 2005).

715 A eficácia da ciclosporina depende um período de 3 a 4 semanas, sendo pouco
716 adequada para o tratamento das crises agudas de DA (Olivry et al. 2010). Segundo
717 Yamada et al. 2001, os efeitos da CsA começam a ser observados ao redor da
718 segunda semana de tratamento, e a resposta máxima é obtida entre a sexta e oitava
719 semanas (Yamada et al., 2001).

720 Olivry et al. (2003) observaram redução do prurido e lesões da pele após quatro
721 semanas de tratamento. Em metade dos cães, a dose de ciclosporina pode ser
722 reduzida após melhora de 50% dos sinais clínicos, com o aumento dos intervalos entre
723 as administrações. Além do mais, seu uso crônico não foi associado a efeitos colaterais
724 significativos e perda de eficácia (Olivry et al. 2010).

725 Em medicina veterinária, a ciclosporina está disponível, na forma de
726 microemulsão (ME) em cápsulas gelatinosas de 10, 25, 50 e 100 mg (Atopica®,

727 Novartis Saúde Animal, Suíça) e 25, 50 e 100 mg (Atopex®, Cipla, Índia) (Guaguère et
728 al., 2004; Steffan et al., 2004).

729 No mercado brasileiro, a ciclosporina só está presente na farmacopéia humana
730 como Sandimmun®. Esta é onerosa, apresenta menor absorção e biodisponibilidade
731 no organismo de cães, além de ser de difícil acesso aos proprietários.

732 Uma alternativa é o uso da ciclosporina manipulada, a qual apresenta menor
733 custo, é prontamente encontrada e melhor adaptada em relação à dose e formulações
734 farmacêuticas aos cães, entretanto, sua biodisponibilidade e eficácia não foram ainda
735 criticamente avaliadas.

736

737 **2 OBJETIVOS**

738

739 **2.1 Objetivo geral**

740

741 Avaliar a eficácia da ciclosporina manipulada no controle do prurido crônico e na
742 diminuição dos sinais clínicos dos cães com dermatite atópica.

743

744 **2.2 Objetivos específicos**

745

746 a) Avaliar a viabilidade da administração da ciclosporina manipulada na forma de
747 solução oral para cães.

748 b) Avaliar a ocorrência de efeitos colaterais, clínicos e laboratoriais, associadas à
749 ciclosporina manipulada utilizada no tratamento da DAC.

750

751 **3 MATERIAL E MÉTODOS**

752

753 **3.1 Comitê de ética**

754

755 O protocolo experimental do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética
756 para Uso de Animais (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR),
757 sob o registro de número 802 (Anexo A).

758 Todos os proprietários foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, sobre
759 a dermatite atópica, as opções de tratamento disponíveis, e sobre a possibilidade de
760 êxito e efeitos colaterais associados ao uso de ciclosporina.

761 Somente foram incluídos no estudo, os animais de proprietários que anuíram
762 com todos os procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento do uso
763 animal (TCUE) (Anexo B).

764

765 **3.2 Seleção dos animais**

766

767 No presente estudo foram incluídos 24 cães diagnosticados com dermatite
768 atópica, acompanhados na Unidade Hospitalar para Animais de Companhia da
769 Pontifícia Universidade Católica do Paraná (UHAC-PUCPR), em São José dos Pinhais-
770 PR, e nas clínicas Life Centro Veterinário, em Balneário Camboriú-SC, e Dermatovet,
771 especializada em dermatologia e alergologia veterinária, situada em Curitiba-PR.

772

773 **3.3 Delineamento experimental**

774

775 Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo, com amostra de conveniência,
776 aleatorizado com controle positivo.

777

778 **3.4 Critérios de inclusão**

779

780 Somente foram incluídos no estudo, cães independente da raça, gênero sexual
781 e faixa etária, com diagnóstico de DA, cujo prurido não minimizou de forma significativa
782 com o controle adequado de infecções secundárias (piodermite, malasseziose) e
783 ectoparasitos, com a minimização do contato com irritantes primários e após o
784 estabelecimento de uma dieta com proteína original por quatro a oito semanas,
785 descartando dermatite atópica induzida por alimentos.

786 O diagnóstico de DA em cães foi realizado após a exclusão de outras
787 dermatopatias pruriginosas e que obedeciam ao menos seis de oito dos critérios
788 estabelecidos por Favrot et al., (2010), abaixo especificados:

- 789 - Aparecimento dos sintomas clínicos antes de três anos de idade;
790 - Cães domiciliados a maior parte do tempo;
791 - Histórico de prurido crônico, perene e primário (*sini materia*);
792 - Prurido responsivo à terapia com corticoides;
793 - Lesões nas porções distais dos membros torácicos;
794 - Lesões em condutos auditivos e porção côncava da orelha;
795 - Ausência de lesões nas bordas dos pavilhões auriculares;
796 - Ausência de lesões em região lombossacral.

797

798 **3.5 Critérios de exclusão**

799

800 Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos:

- 801 - Animais que necessitaram receber outras terapias medicamentosas
802 antimicrobianas ou anti-inflamatórias de forma regular;
803 - Animais portadores de doenças sistêmicas, que necessitaram de tratamento
804 contínuo (diabetes, hiperadrenocorticismo, epilepsia, nefropatas, hepatopatas); fêmeas
805 gestantes ou lactantes.

806

807 **3.5.1 Exclusão de animais pós-início do ensaio (Perda amostral)**

808

- 809 - Cães de proprietários que não aderiram corretamente ao protocolo;
810 - Animais que apresentaram distúrbios clínicos em decorrência do emprego da
811 ciclosporina manipulada, e que necessitaram de tratamento suporte, ou que
812 desenvolveram comorbidades durante o ensaio.
813 - Como perda amostral houve um total de 04 cães.

814

815 **3.6 Grupos experimentais**

816

817 Os 24 cães incluídos no estudo foram subdivididos em dois grupos. Foi
818 predeterminado antes da triagem dos cães que os primeiros 14 cães com DA que
819 obedecessem aos critérios de inclusão, independente gravidade dos sintomas clínicos,

820 iriam para o grupo que receberia ciclosporina manipulada (Grupo 1), e os 10 últimos
821 cães iriam para o grupo que receberia prednisolona (Grupo 2).

822

823 3.6.1 Grupo ciclosporina manipulada (Grupo 1)

824

825 Grupo G1 - Composto por 14 cães com dermatite atópica, que receberam
826 Ciclosporina¹, na dose de 5 mg/kg, a cada 24 horas, por via oral, durante 90 dias.
827 A ciclosporina sempre foi administrada com o animal em jejum de no mínimo duas
828 horas (Tabela 2).

829

830 **Tabela 2:** Dados de epidemiológicos dos cães incluídos no estudo de eficácia com ciclosporina (CsA)
831 manipulada na dose de 5mg/kg, a cada 24 horas por via oral.

Cão N°	Sexo	Raça	Idade	Período de avaliação (meses)	Local de avaliação
1	Fêmea	Lhasa Apso	9 anos	Fevereiro - maio	Curitiba
2	Fêmea	Beagle	5 anos	Dezembro – fevereiro	Curitiba
3	Macho	Lhasa Apso	2 anos	Novembro – janeiro	São José dos Pinhais
4	Fêmea	SRD	2 anos	Janeiro – março	São José dos Pinhais
5	Fêmea	Poodle	11 anos	Janeiro – março	Curitiba
6	Fêmea	Poodle	6 anos	Fevereiro - abril	Balneário Camboriú
7	Fêmea	Shih-Tzu	7 anos	Abril - junho	São José dos Pinhais
8	Fêmea	Poodle	12 anos	Abril - junho	Curitiba
9	Fêmea	Beagle	9 anos	Abril - junho	Curitiba
10	Macho	SRD	2 anos	Abril - junho	Curitiba
11	Fêmea	Lhasa Apso	2 anos	Maio - julho	Balneário Camboriú
12	Macho	Yorkshire	3 anos	Junho - agosto	São José dos Pinhais
13	Fêmea	Poodle	4 anos	Julho - setembro	Balneário Camboriú
14	Fêmea	Chow chow	1 ano	Maio - julho	São José dos Pinhais

Fonte: Autor.

832

833

¹A **Ciclosporina** foi manipulada na farmácia de manipulação veterinária DrogaVet de Curitiba. Os medicamentos utilizados no experimento foram cedidos pela DrogaVet®.

834

835 **3.6.1.1 Protocolo de estudo**

836

837 Todas as medicações foram fornecidas gratuitamente e de forma individualizada
838 para cada animal pelo pesquisador.

839 Também foi fornecido ao proprietário um receituário das medicações utilizadas e
840 orientações básicas de administração (Apêndice 1).

841 No primeiro momento, os proprietários responderam a um questionário com
842 anamnese detalhada sobre histórico do animal, início e evolução do problema
843 dermatológico, tratamentos utilizados previamente e resposta a estas terapias,
844 frequência de contato com irritantes, alimentação pregressa e atual, rotina de banhos,
845 contactantes, rotina e manejo do cão. Foi recomendado aos proprietários que os
846 banhos fossem realizados com xampu neutro, ou hidratante devendo ser evitado
847 banhos com antissépticos e/ou antifúngicos.

848 Em seguida, os animais foram submetidos ao exame clínico para avaliação
849 sintomatológica baseada na escala de CADESI-03 (Canine Atopic Dermatitis Extent
850 and Severity Index), estabelecida por Olivry et al. em 2007, através da qual a gravidade
851 e a extensão de 62 áreas corporais dos cães foram avaliadas e classificadas com nota
852 de zero a cinco em cada área, podendo chegar a uma pontuação total de 1240 pontos
853 (Anexo C).

854 A avaliação da intensidade do prurido foi realizada com base na escala
855 padronizada por Rybnicek em 2009 (Anexo D), na qual o escore do prurido foi
856 classificado de 1 a 10, de acordo com o que é presumido pelo proprietário, e suas
857 respostas ao inquérito clínico. Inicialmente questionava-se a nota para o prurido de 0-
858 10, em seguida o proprietário era confrontado com o significado de cada nota, para
859 obtenção mais fidedigna do escore.

860 O insumo Ciclosporina A é apresentada em pó cristalino, branco, com
861 procedência chinesa. Esta era armazenada em recipiente hermeticamente protegida da
862 luz, mantida em temperatura entre 15-30° e umidade menor ou igual a 70%.

863 O teor da ciclosporina é de 99,3%, a perda por dessecação é de 0,9%, presença
864 de metais pesados menor que 0,002%, impureza individual de 0,3% e total de 1,2%. Os

865 solventes residuais são acetona 0,19%, etanol 0,01% e ácido acético 0,20%. Sendo
866 assim o insumo da ciclosporina A atende as especificações de análise e foi aprovada
867 para ser utilizada na manipulação (Anexo E).

868 Os quatorze cães do Grupo 1 foram tratados com ciclosporina manipulada sem
869 flavorizantes, junto com prednisolona em comprimidos, na dose de 0,5 mg/kg, a cada
870 24 horas, durante sete dias.

871 Após esse período, a prednisolona foi ministrada a cada 48 horas, por mais sete
872 dias, em associação com a ciclosporina, e em seguida, teve seu uso interrompido,
873 sendo os cães mantidos com monoterapia com ciclosporina manipulada, por um
874 período adicional de 76 dias, até se completar três meses de avaliação.

875 As avaliações do prurido e sinais clínicos foram realizados, sob os critérios
876 estabelecidos, nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 de avaliação.

877 Para a avaliação dos efeitos colaterais com o uso da ciclosporina manipulada foi
878 avaliada a ocorrência de efeitos gastrentéricos como náuseas, vômitos e diarreia,
879 erupção tegumentar medicamentosa, alterações urinárias, hiperplasia gengival e
880 aparecimento de infecções oportunistas.

881 Amostras sanguíneas foram colhidas dos animais e submetidas à análise
882 hematómica, uréia, creatinina, alaninoamino transferase, fosfatase alcalina, albumina,
883 glicemia, colesterol e triglicérides, nos dias 0 e 90 do estudo.

884

885 **3.6.2 Grupo prednisolona (Grupo 2)**

886

887 Os dez cães com dermatite atópica do Grupo 2 receberam prednisolona²
888 manipulada na dose de 0,5mg/kg a cada 24 horas, por via oral durante sete dias. Logo
889 após foi administrado prednisolona 0,5mg/kg a cada 48 horas por 14 dias e, em
890 seguida, esta foi mantida na dose de 0,5mg/kg a cada 72 horas durante 69 dias
891 (Tabela 3).

892 Os critérios de avaliação foram semelhantes ao grupo da ciclosporina
893 manipulada, assim como a avaliação clínica e laboratorial dos efeitos colaterais.

894 **Tabela 3:** Dados epidemiológicos dos cães incluídos no estudo de eficácia com prednisolona na dose de
 895 0,5mg/kg por via oral a cada 24 horas por 7 dias, depois a cada 48 horas por 14 dias e
 896 posteriormente a cada 72 horas durante 69 dias.

Cão N°	Sexo	Raça	Idade	Período de avaliação (meses)	Local de avaliação
1	Fêmea	Shih-Tzu	2 anos	Maio - julho	São José dos Pinhais
2	Fêmea	Shih-Tzu	5 anos	Maio - julho	São José dos Pinhais
3	Macho	Beagle	5 anos	Junho - agosto	Curitiba
4	Fêmea	Poodle	6 anos	Junho - agosto	Balneário Camboriú
5	Fêmea	Labrador	4 anos	Setembro - novembro	Balneário Camboriú
6	Fêmea	Shih-Tzu	6 anos	Setembro - novembro	Balneário Camboriú
7	Fêmea	Daschshund	10 anos	Agosto - outubro	Balneário Camboriú
8	Fêmea	Poodle	2 anos	Setembro - novembro	Balneário Camboriú
9	Fêmea	Shih-Tzu	2 anos	Setembro - novembro	Balneário Camboriú
10	Macho	SRD	4 anos	Outubro - dezembro	Balneário Camboriú

897 **Fonte:** Autor.

898

899 **4. Análise estatística**

900

901 Os índices de CADESI-03 e RYBNICEK foram analisados separadamente e,
 902 uma análise descritiva do percentual de melhora entre o dia 0 e 90, foi utilizada para
 903 demonstrar a eficácia média da ciclosporina.

904 Adotou-se resposta considerada ótima quando a melhora na remissão das
 905 lesões e do prurido foi superior a 80%, boa quando a melhora estava entre 60-80%,
 906 moderada entre 40-60% e discreta ou ruim, quando a evolução do tratamento foi menor
 907 que 40%

908 Para análise dos dados foi utilizado o teste de normalidade D'Agostino &
 909 Pearson, seguido do teste de Mann Whitney para as comparações entre os grupos, e o
 910 teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn's para comparações dentro do grupo.

911 Os dados foram expostos em medianas e o nível de significância utilizado foi
 912 5%.

913 Para análise dos exames laboratoriais foi realizado teste t pareado e adotou-se
 914 significância de 5% ($p \leq 0,05$).

915 Para todas as análises, foi utilizado o software GraphPad Prism 5.0 for Mac, San
 916 Diego, EUA.

²A **Prednisolona** foi manipulada na farmácia de manipulação veterinária DrogaVet de Curitiba. Os medicamentos 33 utilizados no experimento foram cedidos pela DrogaVet.

917 **5 RESULTADOS**

918

919 **5.1 Dados epidemiológicos**

920

921 Dos 24 animais que participaram do protocolo experimental, 21/24 (87,5%) eram
922 de raça específica. Dentre estes, 6/24 (25%) eram Poodles, 5/24 (20,83%) Shih tzu,
923 3/24 (12,5%) eram Beagle e Lhasa apsos e 1/24 (7,4%) das raças Yorkshire, Chow-
924 chow, Daschshund e Labrador. Dos 24 cães 3/24 (12,5%) eram sem raça definida
925 (SRD).

926 Em relação ao gênero sexual, 19/24 (79,16%) eram fêmeas, e destas 16/19
927 (84,21%) eram ovariosalpingohisterectomizadas, e as 3/19 (15,78%) remanescentes
928 foram não ovariosalpingohisterectomizadas. Em relação aos machos, estes
929 representaram 5/24 (20,83%) dos cães avaliados. Destes, todos eram
930 orquiectomizados.

931 Dos 24 animais, 23/24 (95,83%) eram intradomiciliados, e a mediana de peso
932 dos 24 cães foi de 7,45kg, com idade mediana de cinco anos.

933 No presente estudo oito cães 8/24 (3,33%) apresentaram piodermite ao longo do
934 ensaio quando no grupo 1 proprietários referiram quadro mais brando da infecção
935 bacteriana e prurido discreto. Malasseziose e pulicose foi diagnosticada em 4/10 cães
936 (40%) do grupo 2.

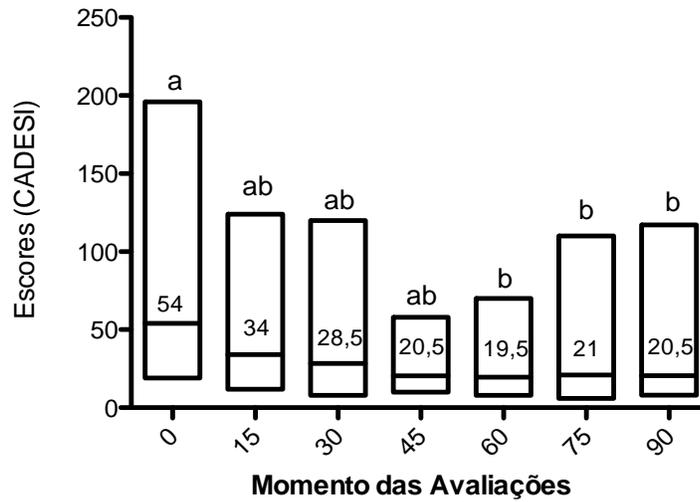
937

938 **5.2 Resultados da eficácia do grupo 1**

939

940 Em relação à eficácia, após o início do protocolo terapêutico com a ciclosporina
941 manipulada associada a prednisolona nos 14 primeiros dias do ensaio, foi observado
942 uma melhora dos sinais clínicos estatisticamente significativa ($p \leq 0,01$) ilustradas nas
943 figuras 5, 6 e 7, registrada através do índice de CADESI-03, nos dias 60, 75 e 90 de
944 tratamento, em relação ao momento inicial do tratamento (dia zero) (Figura 4). A
945 administração da medicação com auxílio de seringa e bico dosador do frasco com
946 ciclosporina foi de fácil manuseio e administração devido ao baixo volume da
947 medicação.

948 **Figura 4:** Valores das medianas na análise por CADESI-03 dos cães do grupo 1 (n=14) nos dias 0, 15,
949 30, 45, 60, 75 e 90.



As linhas dentro dos blocos representam as medianas.

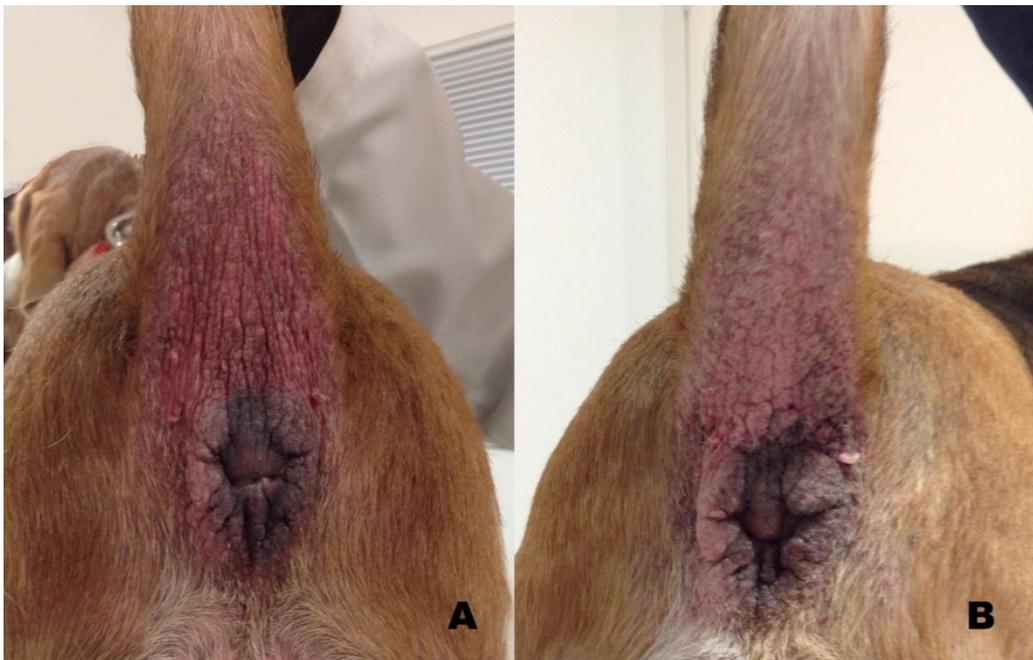
$p < 0,01$ Letras diferentes entre momentos avaliados; $p > 0,05$ Letras iguais entre momentos avaliados.

950
951

Fonte: Autor.

952

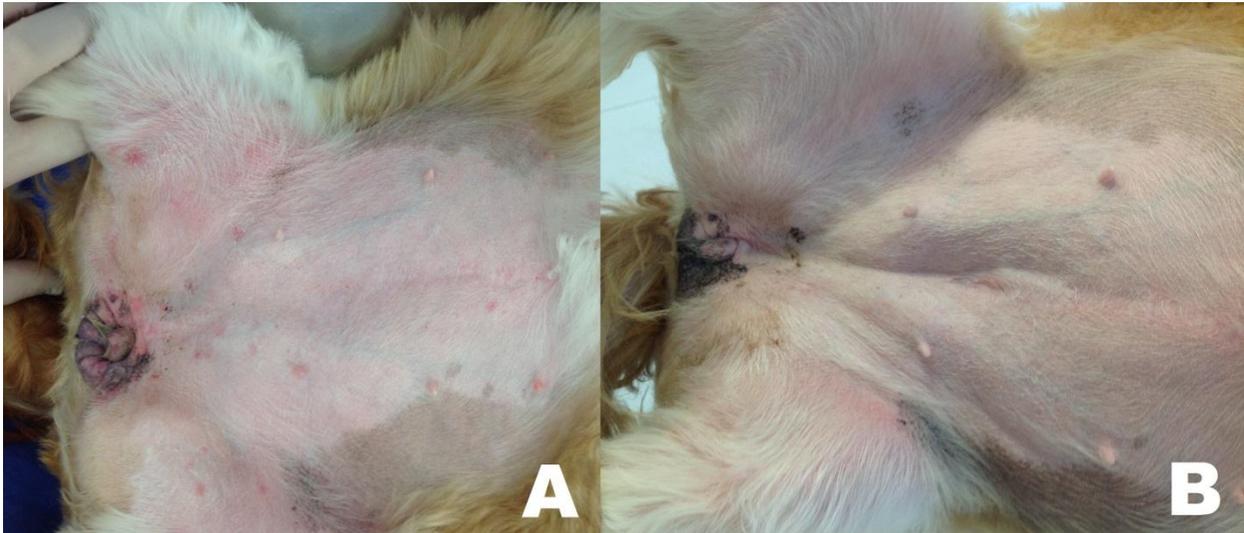
953 **Figura 5:** Comparação das lesões na região perianal nos dias 0(A) e 60(B) após o uso de ciclosporina
954 manipulada em um cão da raça Beagle, fêmea, quatro anos de idade com dermatite atópica.
955 Observar diminuição do eritema e da liquenificação (B).



956
957

Fonte: Autor.

958 **Figura 6:** Comparação das lesões na região abdominal e perivulvar nos dias 0(A) e 90(B) após o uso de
959 ciclosporina manipulada em um cão da raça lhasa apso, fêmea, oito anos de idade, com
960 dermatite atópica. Observar diminuição do eritema e lignificação perivulvar (B).



961
962 **Fonte:** Autor.

963
964 **Figura 7:** Comparação das lesões na região periorcular nos dias 0(A) e 90(B) após o uso de ciclosporina
965 manipulada em um cão da raça lhasa apso, fêmea, oito anos de idade com dermatite
966 atópica. Observar diminuição do eritema e da liquenificação periorcular (B).

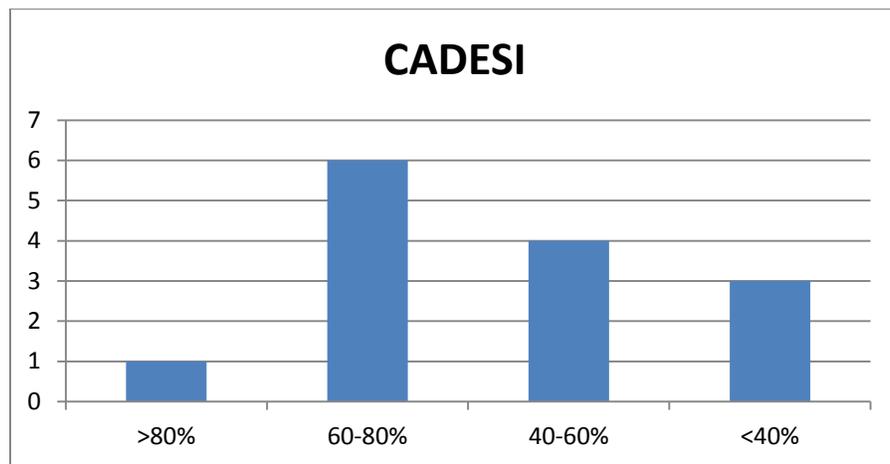


967
968 **Fonte:** Autor.

969 A eficácia média dentre os animais do grupo 1 (n=14) foi de 55,97%. A melhora
970 sintomatológica foi considerada ótima em 1/14 (7,14%) cães, boa em 6/14 (42,85),
971 moderada em 4/14 (28,57) animais e discreta ou ruim em 3/14 (21,42) ao final de 90
972 dias (Figura 8).

973

974 **Figura 8:** Número de animais do grupo 1 (eixo vertical) que apresentaram melhora na escala lesional de
975 CADESI-03 de acordo com o intervalo de melhora (eixo horizontal) (ótimo >80%, bom 60-
976 80%, regular 40-60% ou ruim <40%), após análise descritiva da porcentagem de melhora.



977

978 **Fonte:** Autor.

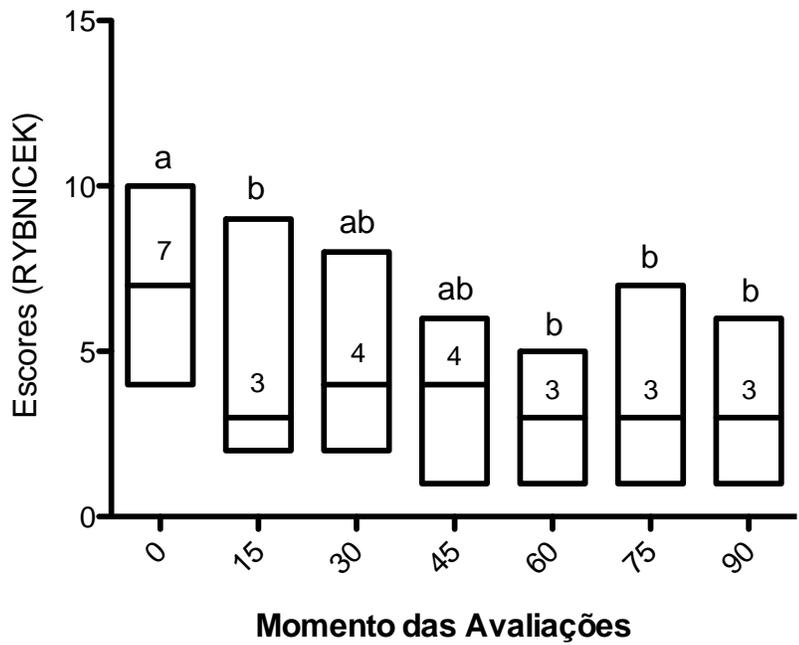
979

980 Em relação ao prurido, uma redução do escore de prurido, segundo os critérios
981 de Rybnicek no dia 15 de tratamento ($p < 0,01$) foi observada. Posteriormente, obteve-se
982 nova redução significativa deste nos dias 60, 75 e 90 de tratamento ($p \leq 0,001$)
983 comparado ao momento inicial das avaliações (Figura 9).

984 A eficácia média da remissão do prurido no grupo 1 (n=14) no intervalo avaliado
985 (dia 0 em relação ao dia 90) foi de 55,84%. A resposta média foi ótima em 3/14
986 (21,42%) cães, boa em 3/14 (21,42%), moderada em 5/14 (35,71%) e discreta 3/14
987 (21,42%) cães (Figura 10).

988

989 **Figura 9:** Valores das medianas na análise por RYBNICEK dos cães do grupo 1 (n=14) nos dias 0, 15,
 990 30, 45, 60, 75 e 90.



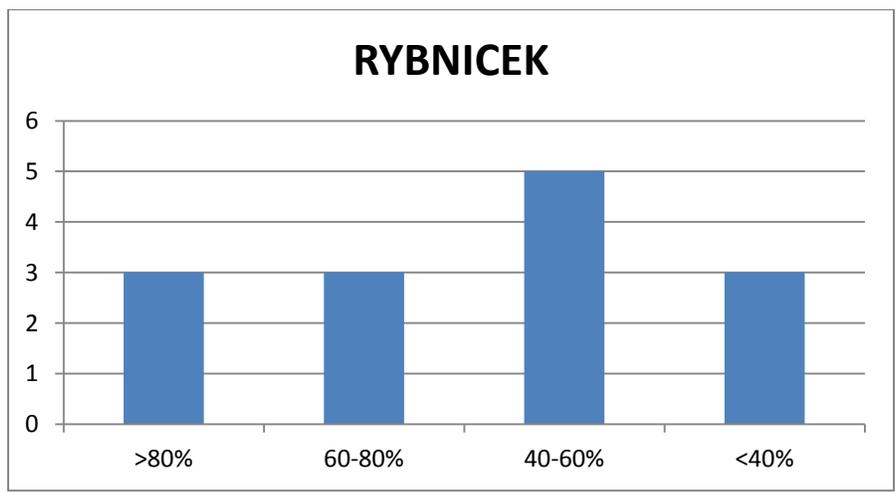
As linhas dentro dos blocos representam as medianas.
 $p < 0,01$ Letras diferentes entre momentos avaliados; $p > 0,05$ Letras iguais entre momentos avaliados.

991
 992

Fonte: Autor.

993

994 **Figura 10:** Número de animais do grupo 1 (eixo vertical) que apresentaram melhora na escala de prurido
 995 RYBNICEK de acordo com o intervalo de melhora (eixo horizontal) (ótimo >80%, bom 60-
 996 80%, regular 40-60% ou ruim <40%), após análise descritiva da porcentagem de melhora.



997

998

Fonte: Autor.

999 **5.2.1 Avaliação da segurança do grupo 1**

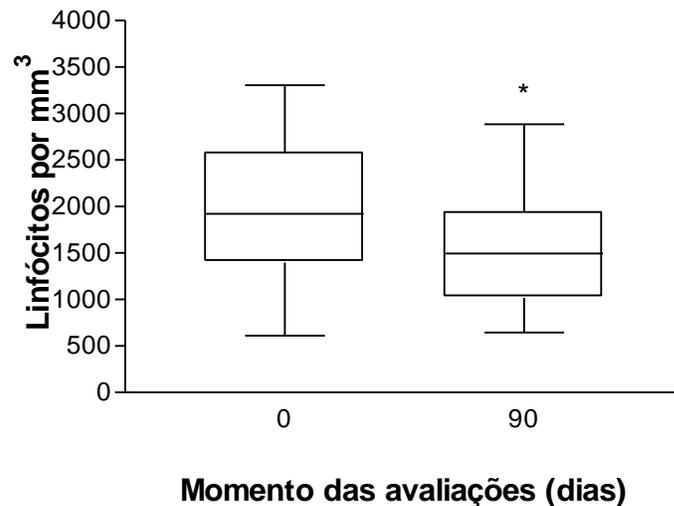
1000

1001 O efeito adverso foi observado somente na primeira semana de início da terapia
1002 com a ciclosporina manipulada e foi exclusivamente êmese em 3/14 (21,42%), que teve
1003 duração máxima de quatro dias, sem a necessidade de intervenção terapêutica ou
1004 qualquer terapia suporte.

1005 Estatisticamente, não houve diferenças significativas nas análises bioquímicas e
1006 de eritrograma dos pacientes avaliados. No leucograma foi observada diferença
1007 significativa pontual na comparação do dia 0 e 90 somente em linfócitos conforme
1008 demonstrado na figura 11, mas este se manteve dentro dos parâmetros limítrofes para
1009 a espécie.

1010

1011 **Figura 11:** Valor de p resultante da comparação do número de linfócitos por mm^3 no dia 0 e 90 dos cães
1012 do grupo 1 (n=14).



1013

1014 * $p= 0,0198$

1015

1016 As linhas dentro dos blocos representam as medianas.

1017

Fonte: Autor.

1018

1019 **5.3 Resultado da eficácia do grupo prednisolona (Grupo 2)**

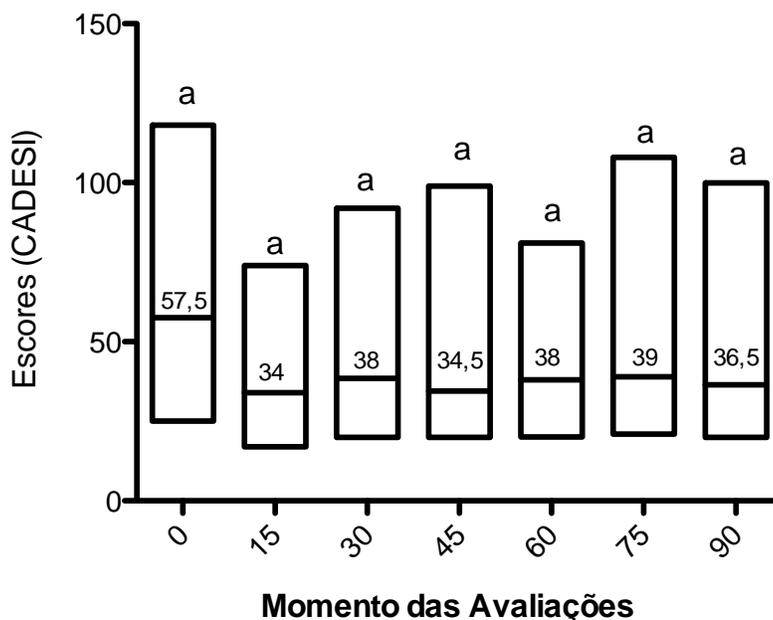
1020

1021 Em relação aos sinais clínicos avaliados por CADESI-03, não houve diferença
1022 estatisticamente relevante na comparação entre os animais nos vários momentos de
1023 tratamento ($p>0,05$) (Figura 12).

1024 Em relação ao prurido, um valor significativo na redução deste foi observado no
1025 dia 45 de tratamento e, novamente, no dia 90, comparando-se ao momento inicial das
1026 observações (Figura 13).

1027

1028 **Figura 12:** Valores das medianas na análise por CADESI-03 dos cães do grupo tratado com
1029 prednisolona (n=10) nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.



As linhas dentro dos blocos representam as medianas.

$p<0,01$ Letras diferentes entre momentos avaliados; $p>0,05$ Letras iguais entre momentos avaliados.

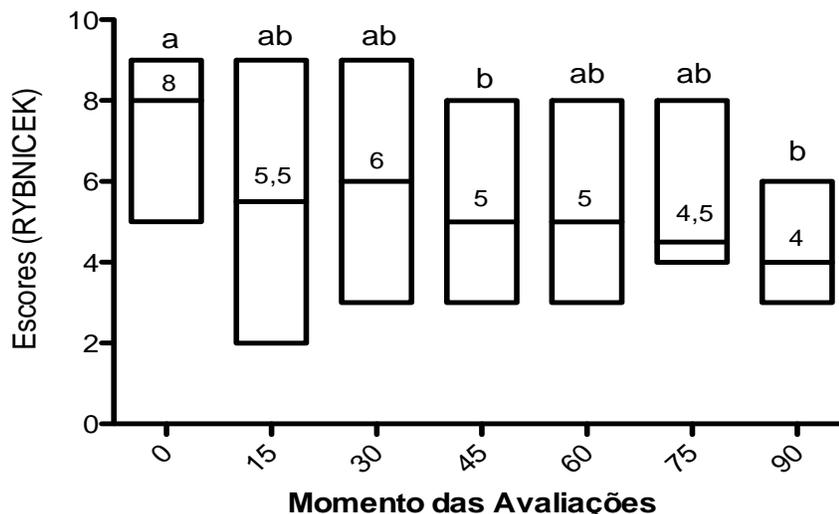
1030

1031

Fonte: Autor.

1032

1033 **Figura 13:** Valores das medianas na análise por RYBNICEK dos cães do grupo tratado com
1034 prednisolona (n=10) nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.



As linhas dentro dos blocos representam as medianas.
 $p < 0,01$ Letras diferentes entre momentos avaliados; $p > 0,05$ Letras iguais entre momentos avaliados.

1035
1036

Fonte: Autor.

1037

1038 **5.3.1 Efeitos colaterais com a terapia corticoide**

1039

1040 Com administração da prednisolona, polifagia foi referida em 4/10 (40%) cães,
1041 polidipsia foi relatada em 1/10 (10%) dos pacientes. Durante as reavaliações era feito
1042 exame clínico e questionado ao proprietário sobre demais sistemas. Não houve
1043 referência a outro tipo de adversidade.

1044 Os exames laboratoriais destes cães estavam dentro dos parâmetros de
1045 referência para a espécie.

1046

1047 **5.4 Comparação entre os animais dos grupos 1 e 2**

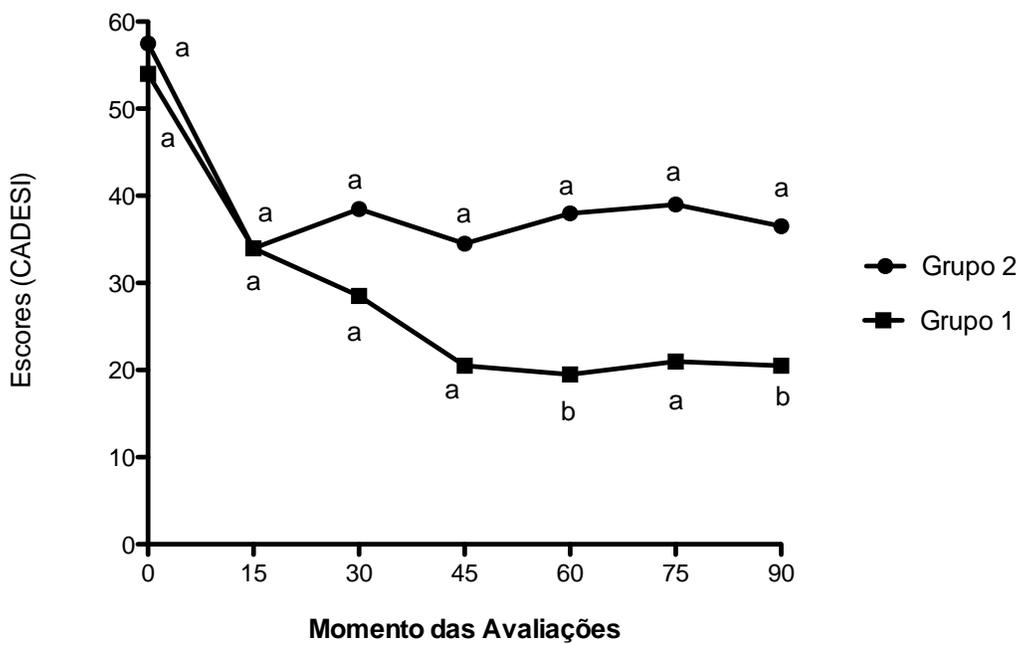
1048

1049 No momento zero das avaliações os grupos 1 e 2 são estatisticamente
1050 homogêneos em relação ao CADESI-03 e Rybnicek.

1051 Os valores de mediana dos dois grupos foram comparados em relação à
1052 melhora dos sinais clínicos nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 segundo CADESI-03.

1053 Resposta com diferença significativa ($p < 0,01$) foi observada nos dias 60 e 90 de
1054 tratamento com o grupo 1, em relação aos animais do grupo 2 (Figura 14).

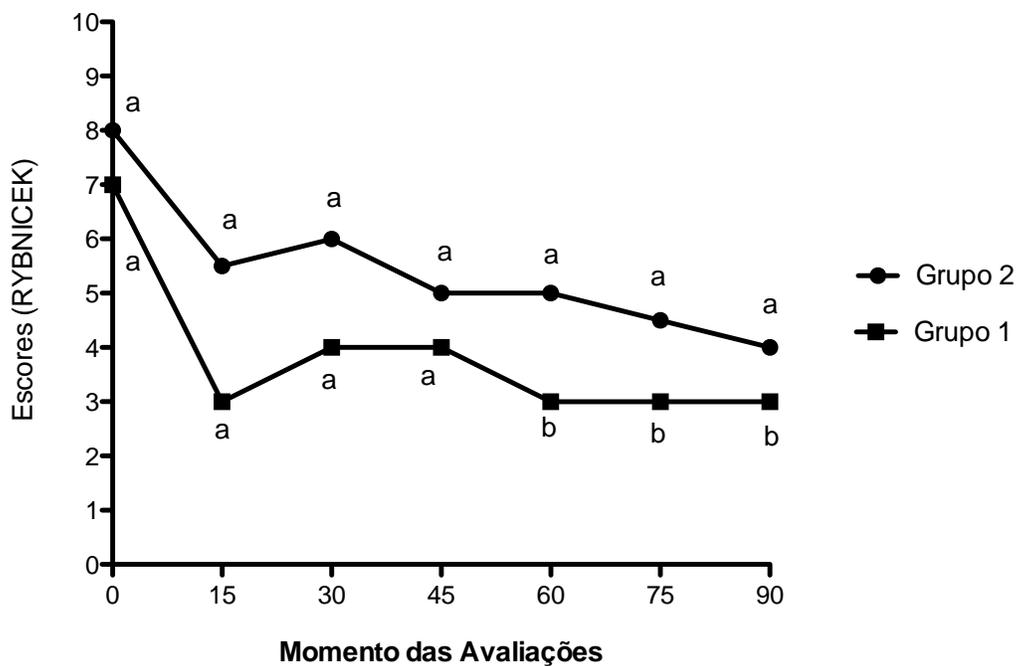
1055 **Figura 14:** Valores das medianas na análise por CADESI dos cães ($n=24$) dos grupos 2 e 1
1056 nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.



$p < 0,01$ Letras diferentes entre os grupos avaliados; $p > 0,05$ Letras iguais entre os grupos avaliados.

1057
1058 **Fonte:** Autor.
1059
1060 Em relação à comparação dos valores de mediana dos dois grupos
1061 experimentais em relação ao escore de prurido, houve diferença significativa ($p < 0,01$) a
1062 partir de 60 dias, a qual se manteve até os 90 dias de tratamento, no grupo 1 (Figura
1063 15).

1064 **Figura 15:** Valores das medianas na análise por RYBNICEK dos cães (n=24) do grupo tratado com
1065 prednisolona (grupo 2) e com ciclosporina manipulada associada a prednisolona (grupo 1)
1066 nos dias 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90.



p<0,01 Letras diferentes entre os grupos avaliados; p>0,05 Letras iguais entre os grupos avaliados.

1067

1068

Fonte: Autor.

1069 **6 DISCUSSÃO**

1070

1071 No presente estudo, dentre os pacientes avaliados, apenas um era
1072 extradomiciliado e três não apresentavam raça específica. Estes dados são
1073 correlacionados com dois dos critérios estabelecidos por Favot, em que diz que a DAC
1074 prevalece em raças definidas, e animais intradomiciliados, acredita-se que estes se
1075 expõem mais frequentemente aos fatores extrínsecos de sensibilização ou indutores de
1076 inflamação.

1077 Há divergência entre autores pela predisposição da doença em relação ao
1078 gênero sexual. Power (2005), Steffan et al. (2005), Favrot et al. (2010) não observaram
1079 distinção entre macho e fêmeas. Já Lucas (2007) e Yazbek (2010) referiram o
1080 acometimento de fêmeas em maior número em seus ensaios. No presente estudo foi
1081 observada uma maior frequência de fêmeas, porém, esta observação pode estar
1082 relacionada a uma preferência de proprietários.

1083 Conforme pesquisa proposta por Umstead et al., 2012, os compostos
1084 manipulados não devem desviar sua concentração além de 10% para mais ou para
1085 menos. A formulação manipulada da ciclosporina não desviou sua concentração, e
1086 obedeceu aos critérios de manipulação dentro do limite aceitável no presente estudo.

1087 Os pacientes tratados com a ciclosporina manipulada receberam a medicação
1088 em jejum prévio de duas horas, conforme recomendado por Guaguère et al., 2004;
1089 Steffan et al., (2004) e Archer et al., (2014), já que a alimentação pode interferir na sua
1090 biodisponibilidade pelo fato do produto testado ser uma emulsão, acredita-se que o
1091 jejum pode favorecer a absorção e consequente eficácia da preparação manipulada.

1092 Como a ciclosporina inicia seu efeito terapêutico a partir da quarta semana de
1093 administração (Archer et al., 2104), seu uso foi combinado com prednisolona, fato que
1094 pode justificar a melhora significativa do prurido nos primeiros 15 dias de tratamento.

1095 Entretanto, a melhora do prurido se manteve de forma significativa, mesmo após
1096 a retirada do corticoide, mormente nos dias 60 e 90, o que denota que a ciclosporina
1097 tem pico de efeito após oito semanas de uso (Yamada et al., 2001), e este efeito foi
1098 sustentável durante o período de estudo. A ação antiprurítica pode ser explicada pelo
1099 modo de ação da ciclosporina, que age diretamente no linfócito T bloqueando sua

1100 síntese, proliferação e ativação, conseqüentemente bloqueia a liberação de citocinas
1101 envolvidas diretamente (Guaguère et al., 2004).

1102 Em relação aos sinais clínicos, uma melhora significativa só foi observada após
1103 60 dias de uso da ciclosporina. Esta observação denota a importância do prurido no
1104 desenvolvimento das lesões. O fato do prurido na dermatite atópica ser primário, os
1105 sinais tegumentares geralmente são secundários e controlados apenas após este
1106 primeiro ser controlado à longo prazo, como visto no neste trabalho.

1107 A biodisponibilidade da ciclosporina manipulada não é conhecida, mas acredita-
1108 se que esta tenha tido uma boa absorção, já que os resultados do presente estudo
1109 foram satisfatórios. Por se tratar de um veículo oleoso e fornecido na forma de
1110 emulsão, pode ser semelhante a apresentação comercial do medicamento humano
1111 Sandimmun® da Novartis.

1112 É sabido que as formulações de ciclosporina aprovadas para uso veterinário e
1113 que possuem uma melhor biodisponibilidade são as de fórmulas microemulsificadas,
1114 que ainda não está disponível para manipulação.

1115 A emulsão oral de ciclosporina manipulada fornecida aos animais foi
1116 confeccionada de forma individualizada, e sem flavorizantes e/ou conservantes para
1117 evitar possíveis reações adversas, mesmo assim houve uma boa aceitação, tanto por
1118 parte do proprietário pela praticidade de administração, quanto para o paciente, devido
1119 ao pequeno volume de solução requerido para atingir a dose de 5mg/kg.

1120 Efeitos colaterais são de grande importância e preocupação quando se depara
1121 com uma doença que necessita de tratamento prolongado, e que admite somente
1122 controle. Com a ciclosporina manipulada, o único efeito colateral observado foi êmese,
1123 o qual foi visto em 21% dos cães. Archer et al., (2014) verificaram frequência de 31%
1124 de vômito em animais em tratamento com ciclosporina, já Yazbek (2010) observou até
1125 85,7% de efeitos adversos principalmente gastrentéricos no primeiro mês de
1126 administração do Sandimmun Neoral®. Souza Neto (2012) testou o Atópica® em 12
1127 cães com DAC e verificou uma frequência de 16,67% de êmese nos cães tratados com
1128 esta medicação.

1129 Stheffan et al., (2006) referem que esses episódios geralmente não requerem
1130 terapia medicamentosa, o que foi corroborado nos cães avaliados, nos quais os

1131 episódios duraram no máximo quatro dias, não influenciaram na qualidade de vida do
1132 paciente e foram autolimitantes.

1133 As causas para o vômito não são bem estabelecidas. Especula-se que a
1134 intolerância individual, adaptação à molécula da ciclosporina e também a influência de
1135 ácidos biliares estejam envolvidos (Souza Neto, 2012).

1136 Yazbek (2010) observou colateralidades em 52,4 a 85,7% dos cães durante os
1137 60 dias de tratamento com o Sandimmun Neoral[®]. Aos 15 dias de terapia 18/21
1138 (85,7%) apresentavam efeitos adversos e esse número foi reduzido aos 60 dias de
1139 terapia, com 52,4% dos cães apresentando colateralidades principalmente do trato
1140 gastrointestinal refletidos na forma de êmese, tenesmo, diarreia e disorexia. Analisando
1141 os dados apresentado por Yazbek (2010), e confrontando com os observados no grupo
1142 1 deste experimento podemos afirmar que a ciclosporina manipulada foi mais segura e
1143 apresentou menos efeitos colaterais comparados ao Sandimmun Neoral[®].

1144 Hirsutismo e hiperplasia gengival não ocorreram com a administração da
1145 ciclosporina manipulada, já que estes são sinais que geralmente ocorrem com o uso
1146 crônico da medicação comercial e com doses elevadas de 20-30mg/kg (Guaguère et
1147 al., 2004) O hirsutismo é de difícil avaliação uma vez que a minimização do prurido
1148 pode auxiliar na repilação. Na dose de 5 mg/kg por 90 dias estas alterações não
1149 ocorreram reforçando sua baixa incidência de efeitos adversos.

1150 A concentração da ciclosporina pode ser alterada devido a variações individuais,
1151 em humanos dependendo dos efeitos adversos a dose deve ser alterada
1152 individualmente, o Sandimmun Neoral[®] por ser uma microemulsão tem maior
1153 biodisponibilidade e maior absorção podendo ter mais efeitos colaterais quando
1154 comparado a sua formulação a base de óleo, onde a biodisponibilidade é mais variável
1155 e pode possuir mais interferências. Então deve se ajustar individualmente a dose para
1156 o nível mais baixo e eficaz de acordo com a tolerabilidade.

1157 No presente trabalho, oito cães 8/24 (33,33%) apresentaram piodermite ao longo
1158 do ensaio. Archer et al., (2014) referem a piodermite como colateralidade pouco
1159 frequente já que os animais tratados com a CsA são menos propensos a piodermite
1160 mesmo em um tratamento crônico devido a seu efeito imunomodulador. Este fato pode
1161 ser explicado pelo fato do fármaco influenciar e diminuir em diferentes níveis a

1162 expressão de citocinas responsáveis pelo prurido, como a IL31 e a IL2 (Gonzales et al.
1163 2013).

1164 A presença de piodermite pode ter ocorrido naturalmente no decurso da
1165 dermatite atópica, já que esses cães atópicos apresentam desestruturação da camada
1166 córnea com diminuição de ceramídeos intercelulares e peptídeos antimicrobianos.
1167 Fatores estes que podem favorecer quadros bacterianos e levedúricos comuns em
1168 cães tratados principalmente com protocolos a base de glicocorticoides. Entretanto,
1169 segundo os proprietários, os animais com piodermite durante o tratamento com a
1170 ciclosporina manipulada apresentaram quadros mais brandos da infecção bacteriana, e
1171 o prurido foi referido como muito discreto, mesmo quando a infecção bacteriana
1172 superficial estava presente.

1173 No momento zero de avaliação os grupos ciclosporina e prednisolona eram
1174 estatisticamente homogêneos em relação ao CADESI-03 e Rybnicek. O grupo tratado
1175 com prednisolona apresentou melhora do prurido, contudo não de forma significativa
1176 quando em comparação com o grupo 2.

1177 O fato de a medicação ser fornecida como monoterapia, de forma espaçada
1178 após o 7º dia do programa, e ser administrada na dose de 0,5mg/kg, a cada 72 horas a
1179 partir do 14º dia de tratamento, pode ter favorecido a menor eficácia observada no
1180 grupo tratado com corticoides.

1181 Para manter a qualidade de vida, o uso de prednisolona deve ser espaçado,
1182 entretanto como este fármaco é um corticoide de curta ação, perde a eficácia quando
1183 se aumenta o intervalo de administração, permitindo que estímulo do prurido e lesões
1184 subsequentes a ele seja reiniciado. (Olivry et al., 2010a).

1185 Outra explicação para menor eficácia da prednisolona observada no grupo 2,
1186 pode estar relacionada a intercorrências em determinados pontos do tratamento.
1187 Pulicose foi referida na reconsulta em 4/10 (40%) dos cães, e piodermite e
1188 malasseziose foram constatadas em 4/10 (40%) dos integrantes do grupo.

1189 Além disso, muitos cães do grupo 2 tinham mais de 5 anos e dermatite atópica
1190 crônica, e já faziam uso regular de corticoides, o que pode ter influenciado na
1191 diminuição de sua eficácia, já que a terapia com corticoide pode induzir a taquifilaxia

1192 orgânica, e seus índices de redução de prurido não se sustentam com seu uso
1193 contínuo (Hillier, 2002; Guaguère et al., 2004; Del Rosso et al., 2005).

1194 Outro fator a ser considerado quanto ao prurido no grupo corticoide (grupo 2) foi
1195 do acometimento de cães da raça Shih Tzu, 4/10 (40%) do total de cães deste grupo
1196 era desta raça em específico. Embora não haja estudos que comprovem variações de
1197 intensidade e gravidade da dermatite atópica em diferentes raças, nestes cães em
1198 específico foi observado que os sinais foram mais intensos e precoces, refletidos pelos
1199 maiores índices de CADESI-03 e Rybnicek.

1200 Leung e Guttman-Yassky (2014) referem que pacientes humanos que possuem
1201 mutação no gene *filagrina* apresentam sinais clínicos da DA mais exacerbados, com
1202 maior sensibilização a alérgenos, pele mais xerótica, maior propensão ao eczema
1203 atópico, além do início dos sinais clínicos mais precoces do que em pacientes atópicos
1204 que não apresentam mutação para esse gene.

1205 Estudos em cães são necessários para o entendimento da influência genética na
1206 gravidade da dermatite atópica e para podermos avaliar o quão pronunciado são os
1207 sinais clínicos resultantes da interação gene-gene e gene-ambiente nas diferentes
1208 raças.

1209

1210 **7 CONCLUSÕES**

1211

1212 O presente estudo permitiu concluir que:

1213

- 1214 • A ciclosporina manipulada na forma de emulsão foi associada com melhora dos
1215 sinais clínicos e redução do prurido de cães com dermatite atópica;
- 1216 • A ciclosporina manipulada não apresentou efeitos colaterais significativos
1217 clínicos e laboratoriais.
- 1218 • A facilidade de administração da medicação auxilia na manutenção do
1219 tratamento.

1220

1221 **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

1222

1223 A diminuição do prurido foi associada com a melhora sintomatolesional dos
1224 pacientes após o uso da ciclosporina manipulada, a qual se mostrou uma terapia
1225 satisfatória no controle da dermatite atópica em cães a partir de 60 dias de uso diário, e
1226 com mínimos efeitos colaterais. Entretanto o controle efetivo da dermatite atópica só é
1227 alcançado mediante a reparação da barreira cutânea (hidratação), controle de
1228 infecções e minimização da exposição dos cães aos fatores extrínsecos precipitadores
1229 dos sintomas clínicos, incluindo os alérgenos ambientais e irritantes primários que
1230 exarcebam o prurido, a manutenção multifatorial da doença é de suma importância
1231 para a qualidade de vida dos cães acometidos.

1232 A terapia com ciclosporina assim como com corticoide foi associada à presença
1233 de piodermite recorrente em alguns cães do experimento o que favoreceu o eczema
1234 durante o tratamento, sendo assim o uso de terapia antisséptica tópica e/ou sistêmica
1235 pulsátil contínua pode ser necessária e auxiliar nos animais que precisam utilizar estes
1236 medicamentos continuamente, ressaltando que durante o experimento não foi
1237 utilizado nenhum coadjuvante no controle de infecções.

1238 No Brasil o Sandimmun Neoral[®] - ciclosporina comercial - disponível é de difícil
1239 acesso aos proprietários e médicos veterinários, além de onerosa os efeitos adversos
1240 com sua administração em cães se mostrou paradoxalmente mais pronunciados
1241 quando comparados aos da ciclosporina manipulada que é de fácil acesso, simples
1242 administração e a única medicação de uso regular disponível no Brasil como alternativa
1243 ao uso do corticoide.

1244

1245 **9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1246 Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al.
1247 Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy
1248 of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and
1249 Immunology/ PRACTALL Consensus Report. *Journal Allergy and Clinical Immunology*.
1250 2006; 118(1):152-69

1251 Archer TM, Boothe DM, Langston VC, Fellman CL, Lunsford KV, Mackin AJ. Oral
1252 Cyclosporine Treatment in Dogs: A Review of the Literature. *Journal of Veterinary*
1253 *Internal Medicine*. 2014; 28:1–20.

1254 Arlian LG, Platts-Miils TAE. Definitively diagnosing atopic dermatitis in dogs. *Journal of*
1255 *Allergy and Clinical Immunology*. 2001; 107 (3)(Suppl 406): 406- 13.

1256 Bruet V, Bourdeau PJ, Roussel A, Imparato L, Desfontis JC. Characterization of pruritus
1257 in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in
1258 diagnosis. *Veterinary Dermatology*. 2012; 23: 487–e93.

1259 Clarke K, McCall C, Steffan J, Wassom D. The effects of cyclosporin A and oral
1260 prednisolone on flea allergen specific serum IgE and intradermal tests in experimentally
1261 sensitized laboratory Beagles. *Veterinary Dermatology*. 2003; 14: 248.

1262 Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, Macgowan A, Duff,
1263 GW, Ward, SJ, Tazi-Ahnini R. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in
1264 atopic dermatitis: Gene-environment interactions. *Journal Allergy and Clinical*
1265 *Immunology*. 2006; 118(1): 3-21.

1266 Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King
1267 VL, Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of
1268 pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary*

- 1269 Dermatology published by John Wiley & Sons on behalf of the ESVD and the ACVD.
1270 2013.
- 1271 Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Machado Filho CA. Histamina, receptores de
1272 histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. Anais Brasileiro de Dermatologia. 2010;
1273 85(2):195-210
- 1274 Damiani D, Kuperman H, Dichtchekian V, Manna TD, Setian N. Corticoterapia e suas
1275 repercussões: a relação custo–benefício. Pediatría (São Paulo). 2001; (1):71-82
- 1276 Day, MJ. Immunomodulatory therapy. In: Small Animal Clinical Pharmacology. 2nd ed.
1277 Eds JE. Maddison, SW. Page and DB. Church. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA.
1278 2008. p. 270-286.
- 1279 Deboer DJ. Atopic dermatitis – developing a management plan. North American
1280 Veterinary conference. 2008a; 375-378.
- 1281 Deboer DJ. Atopic dermatitis – Pathogenesis, Clinical Signs, and Diagnosis. North
1282 American Veterinary conference. 2008; 370-371
- 1283 Del Rosso J, Friedlander SF. Corticosteroids: Options in the era of steroid-sparing
1284 therapy. Journal of the American Academy Dermatology. 2005; 53(1): 50-58.
- 1285 Dethioux FA. A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico. Focus, edição
1286 especial. 2006: 7-56.
- 1287 Dip R, Carmichael J, Letellier I, Strehlau G, Roberts E, Bensignor E, Rosenkrantz W.
1288 Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus
1289 reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. BMC
1290 Veterinary Research. 2013; 9:173.

- 1291 Dunn RM, Wechsler ME. Anti-interleukin Therapy in Asthma. *Clinical Pharmacology &*
1292 *Therapeutics*. 2015; 97(1): 55-65.
- 1293 Farias MR. Dermatite atópica canina: da fisiopatologia ao tratamento. *Clínica*
1294 *Veterinária*. 2007; 69: 48-62.
- 1295 Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of
1296 chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*. 2010; 21(1):
1297 23-30.
- 1298 Favrot, C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. *European Journal of*
1299 *Companion Animal Practice*. 2009; 19: 219-222.
- 1300 Fellman CL, Stokes JV, Archer TM, Pinchuk LM, Lunsford KV, Mackin AJ. Cyclosporine
1301 A affects the *in vitro* expression of T cell activation-related molecules and cytokines in
1302 dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2011; 140: 175-180.
- 1303 Fischer JR, Harkin KR, Freeman LC. Concurrent administration of water-soluble vitamin
1304 E can increase the oral bioavailability of cyclosporine A in healthy dogs. *Veterinary*
1305 *Therapeutics*. 2002; 3:465–473.
- 1306 Fontaine J, Olivry T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot
1307 clinical study. *Veterinary Record*. 2001; 148(21): 662-663.
- 1308 Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib
1309 (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in
1310 allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 37:317-324.
- 1311 Guaguère E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine
1312 dermatology. *Veterinary Dermatology*. 2004; 15: 61-74.

- 1313 Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and*
1314 *Immunopathology*. 2006; 114(3-4): 207-208.
- 1315 Hill PB. Management of atopic dermatitis. In *Proceedings of the European Veterinary*
1316 *Conference: Amsterdam, the Netherlands*. 2009 23-25: 5-6.
- 1317 Hill PB. Treatment of canine atopic dermatitis: balancing the three factors. In
1318 *Practice*. 2007; 29:566-573.
- 1319 Hillier A. Allergy testing and treatment for canine atopic dermatitis. *Veterinary Medicine*.
1320 2002; 97(3): 210-224.
- 1321 Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DYM. Cytokines and chemokines orchestrate
1322 atopic skin inflammation. *Journal Allergy and Clinical Immunology*. 2006; 118(1): 178-
1323 189.
- 1324 Jaeger K, Linek M, Power HT, Bettenay SV, Zabel S, Rosychuk RAW, Mueller RS.
1325 Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five
1326 locations in three continents. *Veterinary Dermatology*. 2010; 21(1): 119-123.
- 1327 Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra, Czarnowicki T, Finney R, Gilleaudeau P,
1328 Sullivan-Whalen M, Zheng X, Xu H, Cardinale I, Strong CG, Gonzalez J, Suarez-
1329 Farinas M, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Cyclosporine in patients with atopic
1330 dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal
1331 pathology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(6): 1626-1634.
- 1332 Kovalik M, Taszkun I, Pomorski Z, et al. Evaluation of a human generic formulation of
1333 ciclosporin in the treatment of canine atopic dermatitis with in vitro assessment of the
1334 functional capacity of phagocytic cells. *Veterinary Records*. 2011; 168:537.
- 1335 Kovalik M, Thoday KL, van den Broek AHM. The use of ciclosporin A in veterinary
1336 dermatology. *The Veterinary Journal*. 2012; 193:317–325.

- 1337 Kovalik, M, Taskun I, Pomorski Z, Kozak M, Pomorska D, Szcapanik M, Wilkolek P,
1338 Palenik L, Shaw DJ, van Den Broek, AHM, Thoday KL. Evaluation of a human generic
1339 formulation of ciclosporin in the treatment of canine atopic dermatitis – A prospective,
1340 blinded study. *Veterinary Record*. 2011; 20:537
- 1341 Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis:
1342 Shifting paradigms in treatment approaches. *The Journal of Allergy and Clinical*
1343 *Immunology*. 2014; 134(4): 769-779.
- 1344 Leung DYM. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic
1345 intervention. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 105(5): 858-876.
- 1346 Lima HC. Fatos e mitos sobre Imunomoduladores. *Anais Brasileiros de Dermatologia*.
1347 2007; 82(3): 207-221.
- 1348 Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized
1349 clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the
1350 control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Veterinary Dermatology*. 2015; 26: 23–
1351 e8
- 1352 Lucas, R, Beviani, D, Pelegrini C, Cantagallo K, Mingossi RJ. Avaliação da efetividade
1353 do uso da ciclosporina na terapia de cães atópicos. *Clínica Veterinária*. 2007; 12(69):
1354 68-72.
- 1355 Metz M, Grundmann S, Stander S. Pruritus: an overview of current concepts. *Veterinary*
1356 *Dermatology*. 2010; 22:121–131.
- 1357 Miller WH, Griffin GE, Campbell KL. *Small animal dermatology*. 7th ed. Saint Louis,
1358 Missouri: Elsevier Inc.; 2013.
- 1359 Morar N, Willis-Owen SAG, Moffatt MF, Cookson WOCM. The genetics of atopic
1360 dermatitis. *Journal Allergy and Clinical Immunology*. 2006; 118(1): 24-34.

- 1361 Noli C. Extra-label use of cyclosporine. In: Continuing education programme, world
1362 congress of veterinary dermatology, Hong Kong. Proceedings of the Continuing
1363 Education Programme. 2008; 251-256.
- 1364 Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic
1365 dermatitis. *Journal American Academy Dermatology*. 2005; 53: 171-176.
- 1366 Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, Verde M, Noli C, Schmidt V, Rème C. Efficacy of a
1367 0,0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic
1368 dermatitis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary
1369 Dermatology*. 2009; 20: 191-199.
- 1370 Nuttall TJ, Knight PA, Mcaleese SM, Lamb JR, Hill PB. T-helper 1, T-helper 2 and
1371 immunosuppressive cytokines in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and
1372 Immunopathology* 2002; 87: 379-384.
- 1373 Nuttall TJ, McEwan NA, Bensignor E, Corneigliani L, Lowenstein C, Reme CA.
1374 Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral
1375 ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2011; 23: 4–e2
- 1376 Oliveira AG, Scarpa MV, Correa MA, Cera LFR, Formariz TP. Microemulsões: estrutura
1377 e aplicações como sistema de liberação de fármacos. *Química Nova*. 2004; 27(1): 131-
1378 138.
- 1379 Olivry T, Marsella, R. Iwasaki, T. Mueller, RS. Task Force on Canine Atopic Dermatitis.
1380 Evaluation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic
1381 dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2007; 18: 79-96.
- 1382 Olivry T, Bizikova P. A systematic review of randomized controlled trials for prevention
1383 or treatment of atopic dermatitis indogs: 2008-2011 update. *Veterinary Dermatology*.
1384 2013; 24:97-e26.

1385 Olivry T, Deboer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall TJ, Prélaud P.
1386 Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the
1387 International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2010;
1388 21(3): 233–248.

1389 Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions
1390 for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials.
1391 *Veterinary Dermatology*. 2010a; 21: 4–22.

1392 Olivry T, Marsella R, Maeda S, Pucheu-Haston CM, Hammerberg B. Mechanism of
1393 lesion formation in canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. In: Hillier, A.; Foster, A.
1394 P.; Kwochka, K. W. *Advances in Veterinary Dermatology* 2005; 5: 10-16.

1395 Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of
1396 the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2003; 14:
1397 121-146.

1398 Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of
1399 the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2003; 14:
1400 121–46.

1401 Olivry T, Rivierre C, Murphy KM. Maintenance of treatment of canine atopic dermatitis
1402 with cyclosporine: decreasing dosages or increasing intervals?. *Proceedings of 18th*
1403 *Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology /American*
1404 *College of Veterinary Dermatology Monterey, CA: American Academy of Veterinary*
1405 *Dermatology/ American College of Veterinary Dermatology* 2003.

1406 Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX):
1407 glucocorticoid pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001;
1408 81: 317–22.

- 1409 Olivry T, Steffan J, Fisch RD, Prélaud P, Guaguère E, Fontaine J, Carlotti DN.
1410 Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic
1411 dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002;
1412 221(3): 370-377.
- 1413 Palmeiro BS, Cyclosporine in Veterinary Dermatology. *Veterinary Clinical Small Animal*.
1414 2013; 43:153–171.
- 1415 Petersen A. Treatment of canine atopic dermatitis. In: continuing education programme,
1416 world congress of veterinary dermatology, Hong Kong. *Proceedings of the Continuing*
1417 *Education Programme*. 2008; 72-76.
- 1418 Radowicz SN, Power HT. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine
1419 atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2005; 16: 81-86.
- 1420 Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms
1421 for Old Drugs. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353(16): 1711-1723.
- 1422 Robson DC, Burton, GG. Review – Cyclosporin: applications in small animal
1423 dermatology. *Veterinary Dermatology*. 2003; 14(1): 1-9.
- 1424 Rybnicek J. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary*
1425 *Dermatology* 2009; 20(2): 115-122.
- 1426 Scott DW, Miller WH Jr., Griffin GE. *Small animal dermatology*. 6. ed. Philadelphia: W.
1427 B. Saunders Company 2001; 1528.
- 1428 Souza CA, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic
1429 factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2001; 81: 153-157.
- 1430 Souza Neto A. Estudo da eficácia e segurança da ciclosporina no controle da dermatite
1431 atópica em cães. São José dos Pinhais, Monografia (Dissertação apresentada ao

- 1432 Programa de pós Graduação em Ciência Animal da Pontifícia Universidade Católica do
1433 Paraná. 2012.
- 1434 Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy
1435 and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary*
1436 *Dermatology*. 2006; 17:3–16
- 1437 Steffan J, Parks C, Seewald W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of
1438 cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical*
1439 *Association*. 2005; 226:1855–1863.
- 1440 Steffan J, Strehlau G, Maurer M, Rohlf A. Cyclosporin A pharmacokinetics and efficacy
1441 in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and*
1442 *Therapeutics*. 2004; 27(4): 231-238.
- 1443 Thelen A, Mueller RS, Linek M, et al. Influence of food intake on the clinical response to
1444 cyclosporin A in canine atopic dermatitis. *Veterinary Records*. 2006;159:854– 856.
- 1445 Umstead ME, Boothe DM, Cruz-Espindola C, MacDonald JM, Kennis R, Angarano D.
1446 Accuracy and precision of compounded cyclosporin capsules and solution. *Veterinary*
1447 *Dermatology*. 2012; 23:431–e82.
- 1448 Villanova JCO, Sá VR. Excipientes: guia prático para padronização - formas
1449 farmacêuticas orais sólidas e líquidas. 2ed. São Paulo: Pharmabooks; 2009.
- 1450 Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, Wang L, Kirkesseli
1451 S, Rocklin R, Brian Bock B, Hamilton J, Ming JE, Radin A, Stahl N, Yancopoulos GD,
1452 Graham N, and Pirozzi G. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil
1453 Levels. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368: 2455-2466

1454 Yamada CK, Sacramento DA, Simis DRC, Bohnenstengel E. Ciclosporina e dermatite
1455 atópica: revisão bibliográfica 1993-1998. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2001;
1456 76(5): 617-624.

1457 Yazbek AVB. Avaliação da eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade
1458 de vida de cães atópicos tratados com ciclosporina. São Paulo, Monografia
1459 (Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da
1460 Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. 2010.

1461 Zanini M, Lacaz E, Neves SRC, Paschoal LHC. Emprego Clínico da Ciclosporina em
1462 Dermatologia. Anais brasileiro de Dermatologia. 2001; 76(4):361-378.

APÊNDICES

Apêndice 1: Prescrição e orientações sobre o protocolo terapêutico do grupo ciclosporina.



Projeto de pesquisa: Estudo da eficácia da ciclosporina manipulada no controle da dermatite atópica em cães

Prescrição:

Uso oral

1. **Prednisolona** ____ mg _____ 14 cápsulas

Dê 1 (uma) cápsula a cada ____ horas, durante ____ dias, depois 1 (uma) cápsula a cada ____ por mais ____ doses.

2. **Ciclosporina** solução oral ____ mg/ml _____ 20ml

Dê ____ ml a cada 24 horas (uma vez ao dia) pela manhã em jejum de 2 horas, durante 90 dias. Agitar o frasco antes de retirar a dose da medicação.

Orientações gerais:

- Será realizado exames laboratoriais para acompanhamento do animal no dia 0, dia 90 de tratamento;
- O animal deverá ser trazido para reavaliação quinzenal para pontuação das lesões e do prurido (coceira), sempre agendar os retornos com a médica veterinária responsável pelo projeto;
- Qualquer alteração durante o tratamento (vômito, diarreia, aparecimento de lesões, necessidade por qualquer motivo de outras medicações, internamento etc.) deve ser comunicado prontamente;
- Não administrar qualquer medicação além da prescrita sem autorização prévia;
- Ficar atento aos horários e forma de administração das medicações.
- Solicitar um novo frasco da medicação a Médica Veterinária 1 semana antes de terminar.

Contato: Greicy Duarte

(48) 88570137 / greicy.duarte@outlook.com

Greicy Duarte
Médica Veterinária
CRMV/SC 4409

Fonte: Autor.

ANEXOS

Anexo A: Parecer de protocolo de pesquisa.



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Núcleo de Bioética
Comitê de Ética no Uso de Animais

Curitiba, 15 de agosto de 2013.

PARECER DE PROTOCOLO DE PESQUISA

REGISTRO DO PROJETO: 802 1ª Versão

TÍTULO DO PROJETO: Avaliação da eficácia da ciclosporina manipulada no controle da dermatite atópica em cães.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marconi Rodrigues de Farias

EQUIPE DE PESQUISA:

Marconi Rodrigues de Faria, Greicy Duarte

INSTITUIÇÃO:

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

ESCOLA / CURSO:

Escola de Ciências Agrárias e Medicina Veterinária / Medicina Veterinária

ESPÉCIE DE ANIMAL	SEXO	IDADE / PESO	CATEGORIA	QUANTIDADE
Cachorro – <i>Canis Familiaris</i>	Machos e Fêmeas	Indefinido	B / Mediato	30

O colegiado do CEUA em reunião no dia 15/08/2013, avaliou o projeto e emite o seguinte parecer:

APROVADO.

PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

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.ª Dr.ª Marta Luciane Fischer

Coordenadora

Comitê de Ética no Uso de Animais.

Prof.ª Dr.ª Marta Luciane Fischer
Coordenadora Comitê de Ética
no Uso de Animais



Fonte: Núcleo de Bioética, PUCPR.

Anexo B: 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: Estudo da eficácia da ciclosporina manipulada no controle da dermatite atópica em cães (<i>Canis familiaris</i>) cujos objetivos e justificativas são: Avaliar a eficácia da ciclosporina manipulada na forma de solução oral no controle do prurido crônico e na involução sintomato-lesional em cães com dermatite atópica.	
A participação do meu animal no referido estudo será no sentido de contribuir para o melhor avaliação da eficácia da ciclosporina manipulada na redução 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 Greicy Duarte e com eles poderão manter contato pelo telefone (41) 9702-7863.	
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, ____ de _____ de 201__.	
Proprietário:	
Prof. Dr. Marconi Rodrigues Farias:	
MV. Greicy Duarte	

Fonte: Marconi Rodrigues de Farias.

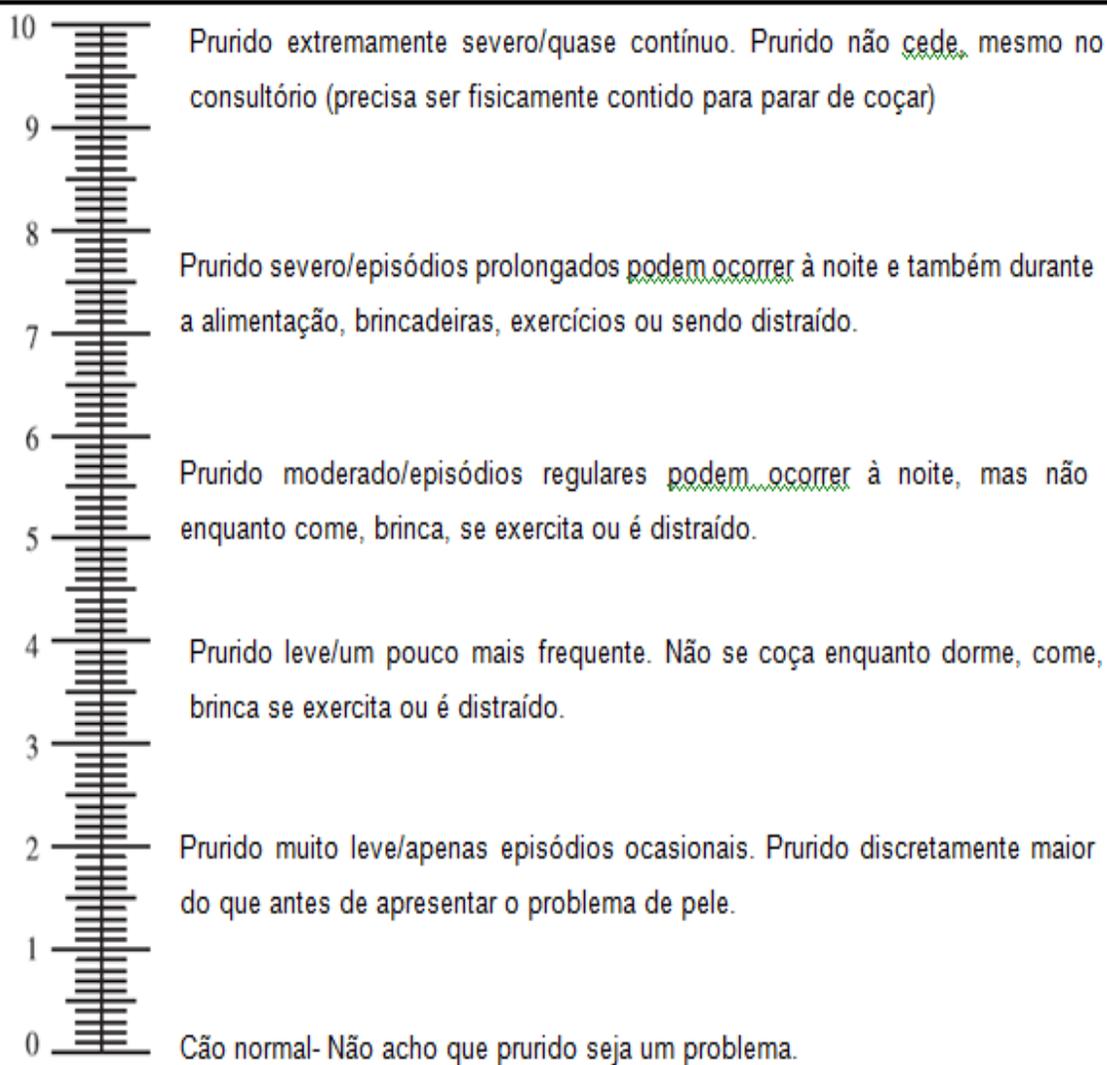
Anexo C: CADESI-03 – Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index / Índice de Severidade e Extensão de Lesões da Dermatite Atópica.

CADESI-03.Iv - © ITFCAD 2004 ÁREAS CORPORAIS				Eritema	Lignificação	Escoriações	Alopecia Auto-induzida	TOTAL
Face	Pré-auricular		1					
	Periocular		2					
	Perilabial		3					
	Focinho		4					
	Bochecha		5					
Cabeça	Dorsal		6					
Pina Auricular	Esquerdo	Côncavo	7					
		Convexo	8					
	Direito	Côncavo	9					
		Convexo	10					
Pescoço	Dorsal		11					
	Ventral		12					
	Lateral	Direito	13					
		Esquerdo	14					
Axila	Direita		15					
	Esquerda		16					
Esterno			17					
Torax	Dorsal		18					
	Lateral	Direito	19					
		Esquerdo	20					
Inguinal	Direito		21					
	Esquerdo		22					
Abdomen			23					
Lombar	Dorsal		24					
Flanco	Direito		25					
	Esquerdo		26					
Membros Anteriores	Esquerdo	Medial	27					
		Lateral	28					
		Flexor cubital	29					
		Flexor carpal	30					
	Direito	Medial	31					
		Lateral	32					
		Flexor cubital	33					
		Flexor carpal	34					

Patas Anteriores	Esquerdo	Metarcarpal palmar	35					
		Metacarpal dorsal	36					
		Falangeal palmar	37					
		Interdigital dorsal	37					
	Direito	Metarcarpal palmar	39					
		Metacarpal dorsal	40					
		Falangeal palmar	41					
		Interdigital dorsal	42					
Membros Posteriores	Esquerdo	Medial	43					
		Lateral	44					
		Flexor do joelho	45					
		Flexor do Tarso	46					
	Direito	Medial	47					
		Lateral	48					
		Flexor do joelho	49					
		Flexor do tarso	50					
Patas Posteriores	Esquerdo	Metatarsal plantar	51					
		Metatarsal dorsal	52					
		Falangeal plantar	53					
		Interdigital dorsal	54					
	Direito	Metatarsal plantar	55					
		Metatarsal dorsal	56					
		Falangeal plantar	57					
		Interdigital dorsal	58					
Perianal			59					
Perigenital			60					
Cauda	Ventral		61					
	Dorsal		62					
Graduação (cada local, cada lesão): nada: 0; leve:1; moderado: 2,3 ; severo: 4,5.			Escore total (máximo 1240)					

Fonte: Adaptado de: OLIVRY et al., 2007.

Anexo D: Escore de prurido de Rybnicek.



Fonte: Adaptado de: RYBNICEK, 2009.

Anexo E: Certificado de análise da ciclosporina.



CERTIFICADO DE ANÁLISE			
Insumo:	CICLOSPORINA A		
Origem/Procedência:	China/Brasil	Data de análise:	08/02/2014
Lote Drogavet:	CICLO-04	Lote Fabricante:	1307532
Data de Fabricação:	10/07/2013	Data de Validade:	30/06/2017
DCB:	02036	CAS:	59885-13-3
FM:	$C_{32}H_{41}N_7O_{12}$	PM:	1202,61
Condições de Armazenamento:	Conservar em recipiente hermético protegido da luz, calor e umidade. Controle da temperatura/umidade: 15 a 30 °C / ≤ 70%		
TESTES	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADOS	
Descrição	Pó cristalino branco	Pó cristalino branco	
Identificação	HPLC	Conforme	
Perda por dessecação	≤2.0%	0.9%	
Metais pesados	≤0.002%	≤0.002%	
Substâncias relacionadas	Impureza individual ≤0.7%	0.3%	
	Impureza total ≤1.5%	1.2%	
Solventes residuais	Acetona ≤0.5%	0.19%	
	Etenol ≤0.5%	0.01%	
	Ácido acético ≤0.5%	0.20%	
	Acetato de etila ≤ 0.5%	N.D.	
Teor	98.5 a 101.5%	99.3%	
Conclusão	APROVADO		
Referências: Certificado de análise do fabricante; USP35; The Merck Index 13th			


 Responsável Técnico
 Thereza Denes CRF/PR 13535

www.drogavet.far.br

Rua Dr. João Bayão, 20 - RHM - 90149-160 - Curitiba - Paraná
 Fone/Fax: 41 3018 9166 - drogavet@drogavet.far.br



Fonte: DrogaVet farmácia de manipulação veterinária, 2014.