

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
MESTRADO EM MEDICINA E BEM-ESTAR ANIMAL

Millena Leme de Campos

ANÁLISE PROSPECTIVA DO LOKIVETMAB EM CÃES COM
DERMATITE ATÓPICA NO BRASIL

São Paulo

2020

Millena Leme de Campos

**ANÁLISE PROSPECTIVA DO LOKIVETMAB EM CÃES COM
DERMATITE ATÓPICA NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro - UNISA como requisito parcial de Mestre em Medicina e Bem-Estar Animal.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

Co-orientador: Prof. Dr. Ronaldo Lucas

São Paulo

2020

C214a Campos, Millena Leme de

Análise prospectiva do Lokivetmab em cães com dermatite atópica no Brasil / Millena Leme de Campos. – São Paulo, 2020.

85 f.

Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal) - Universidade Santo Amaro, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Moraes Filho.

Co-orientador: Prof. Dr. Ronaldo Lucas.

1. Atopia. 2. Dermatite. 3. Cão. 4. IL-31. 5. Anticorpo monoclonal. I. Moraes Filho, Jonas, orient. II. Lucas, Ronaldo, co-orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

Elaborada por Janice Toledo dos Santos – CRB 8 / 8391

Millena Leme de Campos

**ANÁLISE PROSPECTIVA DO LOKIVETMAB EM CÃES COM
DERMATITE ATÓPICA NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da
Universidade Santo Amaro – UNISA como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Medicina e Bem-Estar Animal.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

Co-orientador: Prof. Dr. Ronaldo Lucas

São Paulo, 17 de dezembro de 2020.

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Conceito Final: _____

São Paulo

2020



Programa de Pós-graduação Stricto Sensu

Medicina Veterinária - Mestrado

Ata de Dissertação

Ao **décimo sétimo dia do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte**, via Webconferência, conforme Regimento Geral e Regulamento de Pós-graduação da UNISA teve início às 10h00min, o exame de Dissertação intitulada **“Análise prospectiva do Lokivetmab em cães com Dermatite Atópica no Brasil”**. Do(a) mestrando(a) **Millena Leme de Campos**, regularmente matriculado(a) no programa de Mestrado em Medicina Veterinária. Os requisitos exigidos foram cumpridos conforme registros constantes nos arquivos da Secretaria de Pós-graduação segundo encaminhamento da Prof. Doutor Rafael Gabaret Agopian, Coordenador do Programa. Os trabalhos foram instalados pelo presidente da banca examinadora e orientador Prof. Doutor Jonas Moraes Filho, Pós-doutorado em Medicina Veterinária em Epidemiologia Experimental e Aplicada às Zoonoses pela Universidade de São Paulo, que foi constituída pelos seguintes professores: Profa. Doutora Adriana Cortez, Doutorado em Ciências Biológicas (Microbiologia) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e Prof. Doutor Guilherme de Caro Martins, Doutorado em doutorado em Ciência Animal com ênfase em dermatologia pela UFMG. A banca examinadora, tendo decidido aceitar a pesquisa, passou à arguição do(a) aluno(a). Encerrados os trabalhos, deram o parecer final conforme consta a seguir:

Prof. Doutor Jonas Moraes Filho

Parecer: APROVADO

Assinatura: _____

Profa. Doutora Adriana Cortez

Parecer: APROVADO

Assinatura: _____

Prof. Doutor Guilherme de Caro Martins

Parecer: APROVADO

Assinatura: _____

Campus Interlagos: Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo - SP

Campus Metrô Adolfo Pinheiro: Rua Isabel Schmidt, 349 - Santo Amaro, São Paulo - SP

Campus Metrô Marechal Deodoro: Rua Dr. Gabriel dos Santos, 30 - Santa Cecília, São Paulo - SP

Tel.: 11 2141.8555 | www.unisa.br



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

PARECER N.22.1/2019

Projeto de Pesquisa: "Eficácia e segurança do Lokivetmab em duas formas posológicas na terapia da Dermatite Atópica Canina brasileira"

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Jonas Moraes Filho

Curso: Medicina Veterinária

Prezado Pesquisador:

Ao se proceder à análise do processo em questão, coube a seguinte deliberação:

O Comitê de Ética em Pesquisa no Uso de Animais (**CEUA-UNISA**), seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo animais, conforme a Lei federal nº 11.794 (Lei Arouca), as resoluções do CONCEA, que estabelecem os procedimentos para o uso científico de animais no país e a Lei Estadual nº 11.977/05 que institui o Código de Proteção aos Animais do Estado de São Paulo, deliberando pela **aprovação** do Projeto **"Eficácia e segurança do Lokivetmab em duas formas posológicas na terapia da Dermatite Atópica Canina brasileira"**.

São Paulo, 11 de dezembro de 2019.

PROFA. DRA. VALERIA CASTILHO ONOFRIO

Coordenadora do Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA
UNISA - Universidade Santo Amaro

**DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O CUIDADO E A UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA FINS
CIENTÍFICOS E DIDÁTICOS – DBCA
CONCEA**

5.2.9. Relatório de projetos ou protocolos

5.2.9.1. O responsável pelo projeto ou protocolo encaminhará à CEUA, ao final do estudo, um relatório de uso de animais. O relatório deverá conter informações básicas acerca do projeto ou protocolo baseando-se nos itens descritos no Anexo I (Formulário Unificado para Solicitação de Autorização para Uso de Animais em Ensino e/ou Pesquisa) da Resolução Normativa nº 04 do CONCEA, de 18 de abril de 2012.

VI. RESPONSABILIDADES DOS PESQUISADORES E PROFESSORES

VI.1. GERAIS

6.1.1. Pesquisadores e professores são responsáveis por todas as questões relacionadas ao bem-estar dos animais utilizados e devem agir de acordo com as exigências desta Diretriz. Essa responsabilidade se inicia quando os animais são alocados para uso em um projeto e se finaliza com término do mesmo.

6.1.2. Para garantir o bem-estar dos animais utilizados, os usuários de animais (pesquisadores, professores, alunos e técnicos) devem assegurar que a qualidade da supervisão do pessoal envolvido no cuidado e manejo dos animais usados esteja de acordo com a responsabilidade e com o nível de competência do pessoal.

6.1.3. Antes do início de qualquer atividade científica ou didática envolvendo o uso de animais, os pesquisadores e professores devem enviar uma proposta à CEUA indicando que o planejamento do projeto ou protocolo se encontra de acordo com esta Diretriz, com a Lei nº 11.794 e seus instrumentos de regulamentação.

6.1.4 Pesquisadores, professores, alunos e técnicos não podem iniciar atividade científica ou didática envolvendo o uso de animais antes de obter a aprovação por escrito da CEUA, cumprindo todas as exigências solicitadas por esta.

6.1.5. Ao solicitar a aprovação para uma proposta, usuários de animais (pesquisadores, professores, alunos, técnicos) devem informar à respectiva CEUA sobre outras Instituições científicas ou didáticas participantes do projeto ou protocolo.

6.1.6. Pesquisadores, professores, alunos e técnicos envolvidos em projetos com animais devem disponibilizar meios para que possam ser contatados em casos de emergência.

6.1.7. Os pesquisadores e professores devem garantir que a escolha da espécie animal a ser utilizada encontra-se apropriada ao fim científico ou didático. Devem ser observadas as condições de padrão genético, a ausência de patógenos específicos, a documentação de padrão sanitário, os históricos nutricionais e ambientais, e outros fatores relevantes.

6.1.8. Pesquisadores, professores, alunos e técnicos devem registrar e manter todas as informações sobre o uso e o monitoramento de animais usados para fins científicos ou didáticos. Os registros devem, sempre que possível, incluir a origem e o destino dos animais, o tempo de permanência dos animais no projeto, os procedimentos realizados, o manejo dos animais e as medidas para promoção do bem-estar animal durante seu período em experimentação.

6.1.9. A aprovação da CEUA é obrigatória quando animais são utilizados para adquirir, desenvolver ou demonstrar conhecimentos e técnicas para fins científicos ou didáticos.

6.1.10. Quando animais de produção, domésticos ou de companhia forem utilizados para fins científicos ou didáticos e seus proprietários (ou terceiros) tiverem a responsabilidade pelo tratamento e cuidados diários, a descrição dessas responsabilidades do pesquisador ou professor, assim como as do proprietário do(s) animal(is) ou terceiros devem estar claramente definidas na proposta.

6.1.11. Quando cabível deve ser anexado à proposta o Termo de Consentimento – TC, assinado pelos responsáveis.

6.1.12. Nos casos em que cadáveres ou parte deles sejam oriundos de animais utilizados em experimentos, o profissional responsável pelo protocolo original deverá obter aprovação prévia da CEUA. Nos casos em que cadáveres ou parte deles tenham outra origem, o profissional responsável deve informar a procedência deles à CEUA.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar forças para seguir em frente, pois para Ele nada é impossível e nenhum dos Seus planos pode ser impedido.

À minha família por todos os ensinamentos, apoio e paciência.

Ao meu amor (Arlindo) que se manteve ao meu lado, transformando a minha caminhada mais significativa...pela companhia, pelo carinho e porque me tornou uma pessoa melhor.

Aos meus amigos pelas palavras de força; em especial às amigas Daniela, Camila e Denise pelo tempo de dedicação, sorrisos nos dias bons e, para os dias ruins, muita paciência e sabedoria.

A todos os professores envolvidos ao meu projeto. Em especial, ao Prof. Ronaldo Lucas e sua equipe pelos ensinamentos no mundo da Dermatologia Veterinária e, ao Prof. Jonas Moraes-Filho (com toda a sua humildade) por estender a sua mão, abrir minha mente e me fazer enxergar que sou capaz!

À Zoetis pela parceria e confiança.

RESUMO

A Dermatite Atópica (DA) é uma enfermidade alérgica e inflamatória de caráter crônico da pele e orelha externa de cães e gatos, ocorrendo principalmente em jovens adultos de raça definida. Lokivetmab (Cytopoint®) é um anticorpo monoclonal anti IL-31 específico em tratar manifestações clínicas da DA canina em diversos graus de severidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica dos cães com DA após aplicação do lokivetmab, através das variáveis CADESI-4, Escala analógica visual do prurido (EAV), Questionário de qualidade de vida dos cães com DA e a qualidade de vida de seus tutores (QoL), Classificação geral do tratamento proposto (Owner global assessment of treatment efficacy – OGATE) e incidência de efeitos colaterais. A pesquisa foi prospectiva com 30 dias de duração. Foram recrutados 110 animais atendidos em duas clínicas particulares localizadas no Estado de São Paulo. A dose preconizada do lokivetmab foi de 2mg/kg, administrada por via subcutânea no primeiro dia de avaliação (D0). A evolução dos pacientes foi observada no D2 e no D14 por contato telefônico/email, e no D30, presencialmente. No D0, a média da EAV foi de 7,68 (mediana de 7) e sofreu redução no D2 para 3,82 (mediana de 2) ($p < 0,001$). O CADESI-4 sofreu queda satisfatória de 36,48 no D0 para 16,31 no D2 ($p < 0,001$). Correlacionando EAV e CADESI-4, houve resultado positivo entre os deltas de variação ($p < 0,001$). O OGATE mostrou que 74,5% dos tutores classificaram o tratamento com resposta 'boa a excelente'. Ao aplicar o QoL, houve melhora já no D2, que se perpetuou durante todo o seguimento ($p < 0,001$). Dezoito cães (16,36%) apresentaram efeitos adversos leves e auto-limitantes nos primeiros dias de tratamento, sendo eles vômito, diarreia e sonolência. Lokivetmab se mostrou eficaz, seguro e com resposta rápida no controle da DA canina, uma vez que todas as variáveis analisadas apresentaram melhora significativa.

Palavras-chave: Atopia. Dermatite. Cão. IL-31. Anticorpo monoclonal.

ABSTRACT

Atopic Dermatitis (AD) is a chronic allergic and inflammatory disease of the skin and external ear of dogs and cats, occurring mainly in young adults of defined breed. Lokivetmab (Cytoint®) is an anti-IL-31 monoclonal antibody specific for treating clinical manifestations of canine AD in varying degrees of severity. The aim of this study was to evaluate the clinical evolution of dogs with AD after the application of lokivetmab, using the CADESI-4 variables, Visual analogue scale of pruritus (VAS), Questionnaire on quality of life for dogs with AD and quality of life of their tutors (QoL), General classification of the proposed treatment (Owner global assessment of treatment effectiveness - OGATE) and result of associated effects. The research was prospective with 30 days duration. 110 animals were recruited from two private clinics in the State of São Paulo. The recommended dose of lokivetmab was 2mg/kg, administered subcutaneously on the first day of evaluation (D0). The evolution of patients was observed in D2 and D14 by telephone / e-mail contact and in D30 in person. At D0, the mean VAS was 7.68 (median of 7) and decreased in D2 to 3.82 (median of 2) ($p<0.001$). CADESI-4 suffered a satisfactory drop from 36.48 in D0 to 16.31 in D2 ($p<0.001$). Correlating EAV and CADESI-4, there was a positive result among the variation deltas ($p<0.001$). OGATE revealed that 74.5% of tutors rated the treatment with a 'good to excellent' response. When applying QoL, there was an improvement in D2, which was perpetuated throughout the follow-up ($p<0.001$). Eighteen dogs (16.64%) adverse side effects and self-limiting in the first days of treatment, being vomiting, diarrhea and drowsiness. Lokivetmab is effective, safe and has a rapid response in the control of canine AD, since all the variables analyzed appear to improve.

Keywords: Atopic. Dermatitis. Dog . IL-31. Monoclonal antibody.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação quanto ao tamanho dos pacientes atópicos tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=110).....	41
Tabela 2: Médias da EAV nos quatro momentos de monitoramento dos cães com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (p<0,001).....	43
Tabela 3: Médias do CADESI-4 nos dois momentos de monitoramento dos pacientes com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (p<0,001).....	44
Tabela 4: Frequências absolutas e relativas do QoL nos quatro momentos de monitoramento dos cães atópicos tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).....	46
Tabela 5: Correlação do padrão de respostas (%) do QoL e OGATE no D30 dos cães com DA tratados com lokivetmab (n=106).....	49
Tabela 6: Distribuição de frequências dos cães com DA que desenvolveram efeitos adversos ao lokivetmab (n=108).....	50

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Frequência das raças dos pacientes atópicos submetidos a tratamento com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=110).....	42
Gráfico 2: Tratamentos prévios dos cães com DA participantes do estudo com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).....	43
Gráfico 3: Médias da EAV nos quatro momentos de monitoramento dos cães com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).....	44
Gráfico 4: Médias do CADESI-4 nos dois momentos de monitoramento dos pacientes com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).....	45
Gráfico 5: Correlação de Spearman entre EAV e CADESI-4 dos pacientes com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).....	45
Gráfico 6: Distribuição de frequências das respostas à classificação OGATE nos cães com DA submetidos ao tratamento com lokivetmab (n=106).....	48

Lista de Abreviaturas

AG	Ácidos graxos
ASIT	Allergic specific immunotherapy (ou teste de imunoterapia específica para alérgenos)
CADESI	Canine atopic dermatitis extent and severity index
COSCAD	Core outcome score for canine atopic dermatitis
DA	Dermatite Atópica
DAPE	Dermatite alérgica à picada pulgas e ectoparasitas
DT	Dermatite trofoalérgica
EAV	Escala analógica visual do prurido
HA	Hipersensibilidade alimentar
IDT	Intradermal testing (ou Teste intradérmico)
IL	Interleucina
IgE	Imunoglobulina E
JAK	Janus quinase
MABS	Monoclonal antibodies (ou Anticorpo monoclonal)
OGATE	Owner global assessment of treatment efficacy
OGS	Organização geral de saúde
QoL	Quality of life (ou Questionário de qualidade de vida)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TEWL	Transepidermal water loss (ou perda transepidérmica de água)
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoetin (ou Linfopoietina estromal tímica)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Patogenia	17
1.2 Barreira epidérmica.....	19
1.3 Prurido.....	20
1.4 Sinais e sintomas.....	21
1.5 Diagnóstico e prognóstico	22
1.6 Terapia.....	24
1.6.1 Redução da carga alergênica.....	25
1.6.2 Redução do prurido.....	26
1.6.3 Imunoterapia alérgeno-específica.....	31
 2 JUSTIFICATIVA.....	 33
 3 OBJETIVOS.....	 34
3.1 Geral	34
3.2 Específicos.....	34
 4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	 35
4.1 Critérios de inclusão.....	35
4.1.1 Critérios gerais.....	35
4.1.2 Critérios específicos.....	35
4.2 Critérios de exclusão.....	36
4.3 Metodologia	36
4.3.1 Variáveis analisadas.....	37
4.3.2 Monitoramento.....	37
4.3.3 Especificações do produto	39
4.3.6. Manejo sanitário.....	39
4.3.7 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	39
4.3.8 Observações gerais de saúde (OGS)	40
4.4 Análise Estatística.....	40

5 RESULTADOS.....	41
6 DISCUSSÃO.....	51
7 CONCLUSÃO.....	56
8 REFERÊNCIAS.....	57
9 ANEXOS	66
I (Cãopanheiro)Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	66
II (Dermatoclínica)Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70
III Questionário para avaliar a qualidade de vida dos cães com Dermatite atópica (DAC) e a qualidade de vida de seus tutores.....	74
IV Monitoramento de tratamento à distância (D2-D14).....	76
V Monitoramento de tratamento presencial (D30).....	77
9 FORMULÁRIOS	78
I Anamnese	78
II Escala da Gravidade do Prurido em cães (EAV).....	79
III Critérios de FAVROT 2010 para Dermatite Atópica canina (DAC)...	80
IV Validação da Extensão e Severidade da Dermatite Atópica Canina – CADESI-4.....	81
V Eficácia da Avaliação Global do Tratamento da Dermatite Atópica Canina pelos tutores (OGATE).....	83
10 APÊNDICE	84
I Banco de dados.....	84

1 INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica (DA) é uma enfermidade alérgica e inflamatória de caráter crônico da pele e orelha externa de cães e gatos, ocorrendo principalmente em jovens adultos de raça definida. É uma doença passível de controle, mas não de cura e é causada por distintos alérgenos denominados “atopens”. (OLIVRY *et al.*, 2010). A caracterização clínica da DA canina foi feita por Wittich em 1941 e, desde então, sua incidência tem sido crescente, afetando aproximadamente 10% da população canina (COSGROVE *et al.*, 2015).

Há muitas similaridades entre a DA canina e a humana. Estudos indicam que, em ambas as espécies, a doença é complexa e caracterizada por diferentes subtipos/fenótipos baseados em idade, cronicidade da doença, etnia (nos casos de DA humana), alteração na filagrina, status de IgE e mecanismos moleculares subjacentes. Terapias visando bloquear diferentes eixos de citocinas e outros mecanismos envolvidos na patogênese da doença vêm sendo testadas para pacientes atópicos (CZARNOWICHI *et al.*, 2019).

Cerca de dois terços dos cães afetados exibem os primeiros sinais antes dos 3 anos de idade, porém o início pode ser ainda mais precoce, como descrito em um estudo com pacientes da raça Labrador retriever, onde o acometimento foi entre 11 e 15 meses de vida. Além disso, o confinamento dos cães domiciliados, o maior número de cães de raça definida, a redução na ocorrência de quadros infecciosos e parasitários e a diversidade de alimentos comercializados são fatores que se somam para tornar o organismo animal mais exposto, levando seu sistema imune a voltar-se contra o próprio suscetível e, conseqüentemente, o surgimento da DA em indivíduos ainda mais jovens (HARVEY *et al.*, 2019).

Estudos genômicos (BARROS *et al.*, 2009; ROQUE *et al.*, 2011) em West Highland White Terriers sugerem que o gene da filagrina não está envolvido no desenvolvimento da DA, enquanto que o gene da filagrina está associado à DA em cães da raça Golden Retriever. Aparentemente, os West Highland White Terriers com DA podem ter defeitos na barreira epidérmica, mas esses defeitos podem envolver genes que diferem daqueles que mediam os defeitos da barreira da pele em outras raças de cães afetadas. Até o momento, apenas

o gene para o receptor TSLP (Thymic Stromal Lymphopoetin ou Linfopoiatina estromal tímica) parece estar envolvido na DA em cães de todas as raças estudadas. A Linfopoiatina Estromal Tímica é uma citocina produzida pelos queratinócitos após lesão epidérmica. Esta inicia as respostas das células Th2 e estimula o prurido. Uma mudança na expressão ou afinidade do receptor TSLP pode permitir que essa citocina pró-inflamatória se ligue mais firmemente, estimulando ainda mais o processo inflamatório. Outros genes potencialmente envolvidos incluem a proteína tirosina fosfatase, que modula as respostas das células T e B aos antígenos e à placofilina-2, uma proteína envolvida na adesão epidérmica. Em conjunto, as análises genômicas estão começando a revelar as bases genéticas da desregulação imunológica e do defeito da barreira identificados em cães com DA.

1.1 Patogenia

A patogênese da DA e seus sinais clínicos são complexos e podem mimetizar outras dermatoses (OLIVRY, 2004). Vários mediadores inflamatórios vêm sendo estudados para que a patogênese da DA seja esclarecida (MARSELLA; OLIVRY, 2001).

É uma enfermidade multifatorial resultante da interação entre elementos ambientais e genéticos (BREMENT, 2019). Ambos podem criar uma função alterada da barreira epidérmica e da resposta imunológica em pacientes predispostos (MARSELLA; OLIVRY; CARLOTTI, 2011). Os animais atópicos têm uma predisposição herdada a reações mediadas por IgE em resposta a vários alérgenos ambientais (CARLOTTI, 2004). Já a predisposição hereditária pode ser comprovada pela maior incidência em determinadas raças ou grupos de raças caninas, a exemplo os Terriers, Retriever, Boxer, Dálmata, Shar Pei, Springers Spaniels, Bull Terriers e Bichon Frisée (DeBOER, 2008).

Os alérgenos ambientais exibem um papel importante no desenvolvimento e piora da DA. Os principais envolvidos são pólenes (de árvores, arbustos, gramíneas), pó e poeira doméstica. Esta última consiste em um complexo de substâncias, tais como restos de fibras de tecidos, escamas de animais e de seres humanos, além de partes de insetos e ácaros de poeira

(*Dermatophagoides pteronyssimus* e *Dermatophagoides farinae*). Bolores presentes no solo ou em matéria orgânica úmida em decomposição, ácaros presentes em rações comerciais (*Acarus*, *Tyrophagus* e *Lepodoglyphus*), além de penas, lã e tabaco podem interferir nos quadros clínicos da DA (POSSEBOM *et al.*, 2016).

Os alérgenos penetram no organismo via trans ou percutânea e, de forma menos importante, por via oral (GROSS *et al.*, 2005). Na DA, a sensibilização inicial e a reexposição necessária para causar os sintomas clínicos devem ocorrer através do contato do alérgeno com a pele (CARLOTTI, 2004).

É provável que uma barreira cutânea defeituosa permita a aderência microbiana, a penetração de proteínas alergênicas e o início de respostas inflamatórias e alérgicas anormais. Inicialmente, a resposta imune é dominada por células Th2 e envolve citocinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-31. Com a cronicidade do quadro há o envolvimento de uma mistura de Th1, mediadores Th2, Th17 e Th22. Esses subconjuntos de células ajudam a mediar funções específicas que se desenvolvem em resposta às células apresentadoras de antígenos. Em geral, as células Th1 protegem contra patógenos intracelulares (por exemplo, vírus). As células Th2 são responsáveis pela produção de anticorpos, proteção contra parasitas multicelulares e são mediadoras das doenças alérgicas. As células Th17 são responsáveis pela proteção contra patógenos extracelulares, particularmente em superfícies epiteliais. Já as células Th22 promovem e regulam a inflamação e o reparo do tecido (NUTALL, 2018).

Os alérgenos, vencendo a barreira epidérmica, encontram a IgE na superfície de células de Langerhans. Estas, por sua vez, processam os antígenos e os apresentam a linfócitos T no linfonodo regional. A seguir, ocorre uma expansão da subpopulação de linfócitos Th2, que produzem interleucinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. O desequilíbrio entre a subpopulação de linfócitos T, com a produção elevada de IgE alérgeno-específica (induzida por IL-4), a subpopulação de Th1 (com produção diminuída de *Interferon gama* e, conseqüente diminuição da inibição de produção de IgE) leva como resultado a produção exacerbada de IgE específica por linfócitos B (CARLOTTI, 2004). Os infiltrados inflamatórios cutâneos observados no paciente atópico são constituídos por linfócitos T do

tipo CD4, com menor quantidade de CD8 (CARO MARTINS *et al.*, 2018). Além da IgE, várias subclasses de IgGs (na dependência do alérgeno) estão presentes na patogenia da DA, embora relatos de autores indiquem que os níveis séricos totais de IgE têm uma fraca correlação com o *status* atópico em cães (BOTONI *et al.*, 2019).

A interleucina-31 (IL-31) é uma citocina pruritogênica potente que desempenha um papel fundamental na pele de humanos e animais atópicos (CHAUDHARY, 2019). Outra interleucina que merece destaque é a IL-17, que se apresenta em maiores concentrações em pacientes com DA do que nos cães saudáveis. Esta é importante por estimular a migração neutrofílica para o local lesional, bem como estimular a produção de peptídeos antimicrobianos. A falta de correlação entre níveis da IL-17 e os escores clínicos (CADESI-4 e Escala Analógica Visual do Prurido - EAV) leva à hipótese de que essa interleucina pode interferir nos sintomas de início da DA canina, mas não na progressão da doença (CHAUDHARY, 2019).

Caninos atópicos têm sua imunidade celular alterada, o que acarreta grande suscetibilidade às infecções virais, fúngicas e bacterianas. Há evidências de que as infecções secundárias por *Staphylococcus* spp (bactéria residente na pele) e por *Malassezia* spp (levedura oportunista) não apenas contribuam para o aumento do prurido, mas também tornem os animais alérgicos à própria microbiota cutânea. Além disso, as toxinas secretadas por *Staphylococcus* spp podem ativar os linfócitos T a produzir citocinas pró-alérgicas, perpetuando ainda mais a sintomatologia da doença (DeBOER, 2008).

1.2 Barreira epidérmica

Estudos descrevem a instabilidade da função da barreira epidérmica, tanto na DA canina quanto na humana. Esta barreira, uma vez afetada, permite um aumento da penetração de agentes alérgicos, agravando os sinais clínicos nos pacientes atópicos (MARSELLA *et al.*, 2011).

Em cães com DA, a microscopia eletrônica revelou lipídios lamelares desorganizados e deficiências de lipídios intercelulares do estrato córneo, além das quantidades reduzidas de ceramidas e o aumento do teor de

colesterol (REITER *et al.*, 2009). Num outro experimento, a aplicação tópica de um complexo lipídico levou à melhoria da estrutura intercorneócita, ao aumento da produção de lipídios e ao preenchimento de espaços intercelulares com os lipídios recém-formados (PIEKUTOWKA, 2008).

Outra medida válida na avaliação de integridade da barreira cutânea é a Perda Transepidérmica de Água - TEWL (*Transepidermal Water Loss*), que indica o total da perda de líquido ocorrido. Foi encontrada correlação entre a elevação da TEWL e baixos níveis de ceramida na pele lesionada de pacientes com DA (SHIMADA, 2009). Em um rápido estudo, houve efeito benéfico da aplicação tópica de ceramidas em emulsão nas áreas lesionais mais propensas em cães atópicos, três vezes por semana durante 4 semanas (MARSELLA *et al.*, 2013). Lau-Gillard *et al.* em 2010, desenvolveu um equipamento de câmara fechada para a mensuração da TEWL (*VapoMeter®/Delfin Technologies Ltd.*), porém sua validação foi questionável devido à alta variabilidade dos resultados de acordo com as localizações cutâneas. Mesmo assim, a TEWL é ainda considerada o padrão-ouro para avaliação da integridade da barreira cutânea (SANTORO *et al.*, 2015).

Ainda pairam dúvidas sobre qual dos fatores é o mais importante para desencadear a DA: anormalidades imunológicas, fatores ambientais ou defeitos na barreira epidérmica. Independente disso, o tratamento da DA visa reduzir o prurido e as lesões de pele e, ao mesmo tempo, melhorar a integridade da barreira cutânea (MARSELLA *et al.*, 2011).

1.3 Prurido

Prurido ou coceira é o principal sintoma da DA canina. Pode manifestar-se por várias formas como: coçar, morder, lambear ou esfregar (BERNSTEIN *et al.*, 2019). Se intenso, resulta em episódios de autotraumatismo. A avaliação e a medição da intensidade do prurido são importantes para auxiliar o diagnóstico e o monitoramento da resposta ao tratamento proposto (GROSS, 2005).

A medição precisa da gravidade do prurido é difícil tanto na Medicina Humana quanto na Veterinária devido à natureza subjetiva da sensação. Não

há uma padronização aceita disponível capaz de medir o prurido em humanos. (YOUNG *et al.*, 2019). Na Medicina Veterinária a mensuração do prurido se faz pela observação do comportamento e da coceira do animal, mas com o agravante de depender da avaliação do tutor (BERNSTEIN, *et al.*, 2019).

Nas fases iniciais, o prurido se apresenta localizado afetando regiões pontuais como face, axila, orelhas (60% dos casos) ou patas (75%) (GROSS, 2005). Com a evolução da doença, o prurido aumenta de forma gradual, tornando-se perene e generalizado (DeBOER, 2008).

A escala analógica visual do prurido (EAV) foi criada e validada em 2008 por Rybníček. Trata-se de uma linha vertical com 11 graus, variando de 0 a 10, com descrições dos níveis da gravidade do sintoma. Assim, o tutor atua como um informante, indicando na EAV qual o ponto que melhor descreva o nível de prurido do seu cão alérgico.

1.4 Sinais e sintomas

A maioria dos cães afetados apresenta os primeiros sinais entre um e três anos de idade. Muito raramente, o quadro sintomático se inicia antes de seis meses ou após o sétimo ano de vida. A idade média de ocorrência é 18 meses, com variação entre dois e 96 meses. Embora alguns autores relatem maior suscetibilidade das fêmeas, tal predisposição relativa ao sexo não foi observada em trabalhos com grande magnitude (GROSS, 2005).

As lesões observadas consistem em eritema, alopecia, escoriação, liquenificação e até hiperpigmentação ou melanose. Hiperidrose pode estar presente, bem como pelame untuoso ou ressecado e de cor ferruginosa devido à alteração da atividade enzimática decorrente da contínua umidade pela saliva. O eritema da face flexural do carpo e a inflamação labial, quando presentes, são sugestivas de DA canina (DeBOER, 2008). Otite externa pode estar presente em mais de 50% dos casos, por vezes como única manifestação clínica da doença (MARSELLA, 2008).

As infecções bacterianas secundárias recidivantes podem ser observadas em 40 a 60% dos animais afetados (FAVROT *et al.*, 2010). Geralmente se apresentam como uma foliculite superficial, mas, por vezes, um quadro de

piodermite profunda pode ser encontrada. A pele inflamada do animal atópico favorece a proliferação de *Malassezia spp*, o que contribui para o agravamento do prurido e do desconforto (DEBOER, 2008).

A Força Tarefa Internacional da Dermatite Atópica Canina (*ACVD Task Force*), um comitê constituído por dermatólogos veterinários, sugeriu que reações adversas a alimentos (chamada de Dermatite Trofoalérgica – DT), possam também desencadear crises de DA em alguns pacientes, ou seja, componentes alimentares provocariam crises nos cães sensíveis, mesmo sendo consideradas como duas enfermidades distintas. Vale ressaltar que, além dos sinais clínicos típicos da DA, a DT pode manifestar-se de outras formas como urticária, prurido sem lesão ou com lesões em locais atípicos, tais como flancos, dorso, períneo e região perilabial (OLIVRY *et al.*, 2010).

O *ACVD Task Force* também desenvolveu uma escala para avaliar a morbidade da doença em cães, ou seja, uma ferramenta de mensuração da extensão e gravidade da DA, conhecida como CADESI, que já está na sua quarta versão, o CADESI-4. É um escore validado, com confiabilidade e sensibilidade satisfatórias, constituído por três lesões clássicas da DA (eritema, liquenificação e alopecia/escoriação) e pontuado de 0 a 3 em cada um dos 20 possíveis locais do corpo do animal (OLIVRY *et al.*, 2014).

1.5 Diagnóstico e prognóstico

A DA tem seu diagnóstico estabelecido por critérios clínicos que incluem: histórico compatível (definição racial, raça, idade de surgimento dos primeiros sintomas, boa resposta aos corticosteróides); sintomas e sinais compatíveis (otite externa, prurido facial e podal, lesões de autotraumatismo, feotriquia) e pela exclusão de outras causas de dermatopatias, descartadas pela anamnese, pelo exame físico, ou ainda pelos resultados de exames complementares e tentativas terapêuticas (OLIVRY *et al.*, 2010).

Favrot em 2010 delineou critérios afim de identificar os sinais preditivos do desenvolvimento futuro da DA conforme o Quadro 3.

Quadro 3: Critérios de Favrot (2010) para Dermatite Atópica Canina.

1. Aparecimento dos sinais clínicos antes dos 3 anos de idade;
2. O cão vive dentro de casa na maior parte do tempo;
3. O prurido responde ao tratamento com corticosteróides ;
4. O prurido, na fase inicial, é *sine materia* (ou seja, um prurido sem lesão);
5. Há comprometimento das patas dianteiras;
6. Os pavilhões auriculares estão afetados;
7. As margens dos pavilhões auriculares não estão afetadas;
8. A zona dorso-lombar não está afetada.

Para facilitar a identificação das doenças alérgicas em cães e seus fatores desencadeantes foi proposta uma abordagem com 4 etapas. As 4 principais causas de prurido (em ordem de dificuldade de tratamento) são infestações parasitárias, piodermites ou infecções fúngicas, hipersensibilidade alimentar (HA) ou alergia alimentar e DA. As doenças causadas por ectoparasitas e infecções cutâneas são comuns e geralmente há recidivas. Na maioria das vezes, as infestações por pulgas e *Sarcoptes scabiei* são as mais importantes; no entanto, em algumas regiões geográficas, as infestações por outros insetos, ácaros e piolhos devem ser consideradas. A piodermite estafilocócica e as infecções por fungos causadas por *Malassezia spp* são as infecções mais comuns da pele e das orelhas que requerem tratamento. A alergia alimentar deve ser considerada em cães, na presença ou ausência de sinais do trato gastrointestinal. O tratamento e o controle de infestações ectoparasitárias e infecções de pele permitirão a avaliação de qualquer coceira não resolvida. (SARIDOMICHELAKIS; OLIVRY, 2016).

Testes alimentares cuidadosamente avaliados devem ser realizados em cães com prurido não sazonal. A alergia alimentar propriamente dita, em que todos os sinais clínicos são controlados apenas pela dieta é incomum em cães. Mais comumente, a comida pode ser um dos gatilhos para a coceira e a inflamação em cães atópicos (levando à DA induzida por alimentos). Tendo excluído ou eliminado outras causas potenciais, o diagnóstico de DA pode ser feito. Um plano de manejo vitalício para cães afetados deve ser desenvolvido por ser uma doença incurável, que precisa ser adaptado a cada proprietário de cão e animal de estimação. Os objetivos do tratamento da DA são maximizar a

qualidade de vida do animal de estimação e seu tutor, apoiar e proteger o vínculo humano-animal e diminuir as crises de alergia, minimizando o custo e os efeitos adversos da medicação e a complexidade dos regimes de tratamento (OLIVRY *et al.*, 2010).

Os exames laboratoriais são de valor limitado na DA, pois habitualmente estão dentro dos parâmetros normais, assim como o histopatológico de biópsia cutânea (padrão de lesão similar às outras alergopatias) e os testes endócrinos. É muito importante o uso dos exames citológico, citobactério e citofungoscópico para determinar a eventual presença de bactérias e leveduras. O controle dessas infecções alivia o prurido de forma satisfatória em alguns animais (DEBOER, 2008).

De forma semelhante, a DA não deve ser diagnosticada através dos testes alérgicos (testes sorológicos - *in vitro* ou teste intradérmico - *in vivo*), por serem úteis na realização da Imunoterapia, sendo sua indicação restrita à pesquisa de “atopens” ao qual o animal, sabidamente alérgico, apresenta reação positiva (CUNHA *et al.*, 2016).

1.6 Terapia

A DA canina, por ser uma síndrome multifatorial, frequentemente necessita de tratamento com intervenções farmacológicas. Por se tratar de uma doença incurável, de etiopatogenia complexa, com manifestações e complicações variáveis, é imperativo que o clínico explique aos tutores todas as formas possíveis de tratamento, detalhando índices de sucesso, custos e efeitos colaterais (OLIVRY *et al.*, 2018).

Durante décadas, a eficácia das intervenções em ensaios clínicos envolvendo cães com DA se baseava em avaliações das lesões cutâneas e do prurido usando ferramentas não validadas. A fim de padronizar essa avaliação, bem como o sucesso das terapias aplicadas aos animais com DA, o Comitê Internacional de Doenças Alérgicas em Animais (*International Committee on Allergic Diseases of Animals* - ICADA) desenvolveu, ao longo de dois anos, um conjunto de critérios básicos, conhecido como COSCAD'18.

O COSCAD'18 foi projetado principalmente para análise terapêutica (e não como medida preventiva) em cães com DA crônica, não sazonal, moderada a grave. Possui três critérios de avaliação: 1) mensuração das lesões cutâneas pelo médico veterinário (Cadesi-4); 2) pontuação do prurido dada pelo tutor (EAV) e 3) avaliação geral do tratamento pela percepção do tutor (Owner Global Assessment of Treatment Efficacy - OGATE) (OLIVRY *et al.*, 2018).

1.6.1 Redução da carga alérgica

Uma variedade de condições pode causar prurido em cães e gatos, incluindo dermatites de âmbito alimentar e/ou fatores ambientais (BERNSTEIN *et al.*, 2019).

Ácaros, pólen e a poeira doméstica são as causas mais frequentes de hipersensibilidade observadas em cães e gatos, porém é impossível excluir todos os ácaros de um ambiente (DEBOER, 2008). Eles penetram com maior facilidade na pele dos animais atópicos e induzem uma importante resposta inflamatória (OLIVRY *et al.*, 2004). É importante sugerir o controle de exposição aos ácaros como medida preventiva para cães alérgicos (HARVEY *et al.*, 2019). Medidas indicadas para reduzir esse contato incluem manter as janelas fechadas, minimizar passeios e atividades durante o período de maior quantidade de pólen (período matutino), evitar contato com grama recém-aparada, manter os animais dentro de casa e higienizar as patas após os passeios. O local de permanência do paciente deve ser aspirado constantemente. Acaricidas à base de benzoato de benzila ou metopreno devem ser aplicados no piso a cada três meses. Cobertores e forração de camas devem ser lavados semanalmente com água quente. Levando-se em conta que muitos animais atópicos também são alérgicos às pulgas, é importante que se mantenha um controle rigoroso dos ectoparasitas, tanto no animal como no ambiente (LARSSON; LUCAS, 2016).

Após o diagnóstico da doença, uma dieta de eliminação deve ser feita a fim de determinar se alérgenos alimentares desempenham um papel no desenvolvimento e/ou piora da doença (FAVROT *et al.*, 2010). Nos casos de DA somada a alergias alimentares, não existe um teste científico validado que

comprove tal associação. Portanto, devem ser realizadas dietas restritas contendo proteínas inéditas ou dietas hipoalergênicas durante 8 semanas com a intenção de se observar melhora adicional (BERNSTEIN *et al.*, 2019).

1.6.2 Redução do prurido

Em humanos, as diretrizes de tratamento recomendam o uso de terapia antiinflamatória tópica associada aos medicamentos via oral nas crises de DA antes de diminuir ou interromper as terapias orais (HENSEL *et al.*, 2015). Na última década, esta tradicional "terapia reativa tardia" para tratar lesões cutâneas existentes foi complementada por um termo denominado "terapia proativa", que segue a remissão das lesões cutâneas para prevenção de suas recidivas (HENSEL *et al.*, 2015; OLIVRY; PAPS *et al.*, 2016). O paciente mantém-se em tratamento das áreas previamente afetadas com glicocorticoides tópicos ou inibidores de calcineurina, em dois dias consecutivos a cada semana, independentemente das lesões serem ou não visíveis nestas áreas (SARIDOMICHELAKIS; OLIVRY, 2016).

A principal estratégia da terapia proativa é manter o tecido cutâneo inflamatório residual subclínico que persiste após a terapia reativa para prevenir ou retardar as lesões cutâneas subsequentes. Pacientes com DA moderada a grave, essas terapias proativas com glicocorticóides tópicos ou inibidores da calcineurina reduzem o risco de recorrência dos sinais, estende o tempo de recidivas e, especialmente em casos graves, pode reduzir o custo do tratamento (SARIDOMICHELAKIS; OLIVRY, 2016).

Essa estratégia de tratamento proativo foi proposta para o tratamento da DA canina, com o uso de corticosteroides tópicos nas áreas comumente lesionadas, duas vezes por semana por tempo prolongado. As terapias tópicas, por seus poucos efeitos colaterais, quando podem ser utilizadas isoladamente, são a modalidade terapêutica ideal no controle dos animais com DA. Porém, na maioria das vezes, precisa ser acompanhada por medicamentos via oral de ação anti-inflamatória (OLIVRY *et al.*, 2016).

Foi relatado em um estudo, boa tolerabilidade e segurança com o uso de aceponato de hidrocortisona (HCA) spray nos finais de semana como terapia proativa a longo prazo apenas nos finais de semana, em cães com DA em

comparação com um spray de placebo (OLIVRY *et al.*, 2015) A aplicação tópica é uma opção para o uso apenas no local da inflamação e prurido evitando a exposição sistêmica. A remissão duradoura entre as crises de DA canina geralmente é difícil de alcançar. Dessa forma, é primordial explorar mais estratégias para prevenir as exacerbações da doença (NUTALL *et al.*, 2009).

A DA é geralmente muito responsiva à ação dos corticosteróides. O efeito é atingido rapidamente, porém essa opção terapêutica, apesar de ser de baixo custo, é a que apresenta maior índice de efeitos adversos no uso a longo prazo (PLUMB, 2002). Na ausência ou na impossibilidade de outras opções, indica-se a prednisona ou prednisolona por via oral na menor dose possível (0,5mg/kg). Após um período de indução de cerca de 10 dias, deve-se iniciar a administração em dias alternados (OLIVRY *et al.*, 2010). Esses pacientes necessitam de exames complementares (hemograma, dosagem de enzimas hepáticas, triglicérides, colesterol, glicemia e urocultura) pelo menos duas vezes ao ano, para verificar o aparecimento de efeitos colaterais.

O uso associado dos ácidos graxos (AG) com corticosteróides pode reduzir a dose dos esteróides e assim, diminuir a possibilidade de efeitos colaterais (OLIVRY *et al.*, 2016). Combinações de AG derivados de ômega 3 e ômega 6 podem apresentar algum benefício na redução de prurido em pacientes atópicos. O mecanismo de ação dos AG requer a sua incorporação nas membranas celulares e, para que esse fenômeno ocorra, são necessárias várias semanas de tratamento para visualizar melhoria. Sendo assim, é pouco provável que os AG tenham efeito benéfico nas crises agudas de DA (OLIVRY *et al.*, 2010).

As infecções cutâneas e otológicas são as razões mais frequentes pelas quais o prurido se agrava em cães com DA. A terapia antimicrobiana é indicada nos casos de infecções bacterianas ou por leveduras, em conjunto com a realização prévia dos exames citológicos e/ou culturas fúngicas (OLIVRY *et al.*, 2010). Nos quadros de otites, recomenda-se o controle inicial das infecções e posteriormente, o uso periódico de limpeza ótica com ceruminolíticos e de produtos à base de corticosteróides na prevenção de novas crises (LARSSON; LUCAS, 2016).

Além disso, antibioticoterapia ou antifúngicos sistêmicos são necessários nos casos de infecções graves ou generalizadas (OLIVRY *et al.*, 2010) por via oral e, por vezes, pelo esquema de pulsoterapia e aplicação de bacterinas (DeBOER, 2008). Na presença da Malasseziose em animais com prurido intenso, pele untuosa e com baixa resposta ao uso de corticosteróides, pode-se usar o itraconazol, pulsoterapia antimicótica em casos recidivantes, xampus à base de cetoconazol 1 a 2% ou clorexidine associado ao miconazol (DeBOER, 2008).

Formulações em xampus contendo agentes antibacterianos (clorexidina 2 a 4%, lactato de etila ou triclosano) e/ou antifúngicos (miconazol ou cetoconazol) podem ser utilizadas. Como podem secar e irritar a pele, as formulações contendo peróxido de benzoíla não são recomendadas sem que seja utilizado um hidratante tópico em seguida. Se as lesões decorrentes das infecções cutâneas bacterianas ou fúngicas forem localizadas, aconselha-se pomadas, loções e sprays com agentes antissépticos (como a clorexidina), antibióticos (tais como mupirocina, ácido fusídico, clindamicina) ou antifúngicos (a exemplo miconazol, clotrimazol, cetoconazol e terbinafina) (OLIVRY *et al.*, 2016).

Já os anti-histamínicos, devido ao seu mecanismo de ação, trazem pouco benefício na redução do prurido (OLIVRY; MULLER, 2003). Hidroxizina, difenidramina, clorfeniramina não possuem tempo hábil para bloquear os receptores da histamina. Os estudos demonstram que não há evidências conclusivas sobre a sua eficácia (OLIVRY *et al.*, 2010).

Os inibidores de calcineurina como ciclosporina, tacrolimus e pimecrolimus, atuam como anti-inflamatório por meio da inibição da produção de citocinas e da diminuição da atividade dos linfócitos T. Os resultados são tão bons quanto o uso dos corticosteróides, porém esses fármacos possuem início de ação mais lento (OLIVRY *et al.*, 2015), tornando-os impraticáveis para uma terapia autônoma no controle rápido do prurido (OLIVRY *et al.*, 2003). Deve-se aguardar cerca de quatro semanas para quantificar sua real eficácia (OLIVRY *et al.*, 2010). A aplicação tópica de tacrolimus pode gerar irritação cutânea em alguns casos de DA (BENSIGNOR, 2005).

A ciclosporina é utilizada na dose de 5mg/kg de peso corporal, por via oral diária, até que uma melhora clínica satisfatória seja observada (COSGROVE

et al., 2015). Após isso, o seu uso pode ser feito em dias alternados e, em alguns casos, a cada 3 a 4 dias como uma dose de manutenção (NAVARRO *et al.*, 2015). Uma nova opção líquida de ciclosporina via oral em animais atópicos foi recentemente aprovada na Europa e no Brasil, oferecendo um método alternativo de administração e tornando possível ajustar as dosagens individuais com mais precisão. Os efeitos colaterais da ciclosporina são bem menos graves do que àqueles observados com corticosteróides, o que torna esse fármaco uma boa alternativa no controle da DA (SOUZA NETO *et al.*, 2017).

O oclacitinib é um fármaco inibidor de Janus Kinase aprovado nos EUA, Europa, Canadá e Brasil, utilizado para o controle e tratamento do prurido e outras manifestações da DA (SCHINDLER, 2007). Esse medicamento inibe preferencialmente as citocinas cuja sinalização é mediada por JAK1 e JAK3 (ambos envolvidos na coceira e inflamação) sobre JAK2 (que é importante na hematopoiese e na imunidade inata). Oclacitinib inibe a atividade pruritogênica e pró-inflamatória de IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31 (GONZALES *et al.*, 2014). Foi aprovado para uso em cães ≥ 12 meses de idade para controle do prurido associado as doenças alérgicas da pele e os sinais associados à DA (CARMI-LEVY *et al.*, 2011). A dose usada é de 0,4 a 0,6mg/kg em intervalos de 12 horas por 14 dias e depois, a cada 24 horas por uso prolongado (WALTERS, 2015).

Os anticorpos monoclonais são uma classe distinta de agentes terapêuticos que diferem dos fármacos tradicionais. A administração de *mAbs* se tornou uma das opções de tratamento de sucesso para doenças autoimunes e outras doenças inflamatórias crônicas na medicina humana. A atratividade do tratamento com *mAbs* decorre de sua capacidade de combinar alta especificidade em relação ao seu alvo com baixos efeitos fora do alvo. Os *mAbs* são feitos por técnicas de DNA recombinante, com a maioria da sua sequência idêntica à da espécie pretendida. Como os anticorpos são baseados em proteínas, os *mAbs* usados em pacientes são projetados especificamente para garantir que sejam bem tolerados pelo hospedeiro e não induzam uma resposta imune inadequada. Dado o potencial dos *mAbs* serem reconhecidos como estranhos e induzirem hipersensibilidade ou outras respostas imunológicas (imunogenicidade), os *mAbs* humanizados não devem

ser usados em espécies veterinárias e os mAbs caninizados não devem ser usados em gatos ou outras espécies.

Na Medicina Veterinária, essa modalidade de tratamento está direcionada principalmente à osteoartrite, DA e linfomas (OLIVRY; BRAINBRIDGE, 2015). O uso de *mabs* para inibir a produção de IgE através das suas citocinas promotoras (IL-4 / IL-13), dos seus receptores ou pela própria IgE, pode ser benéfico em cães e gatos com DA ou alergias alimentares. A sensação de coceira em si poderia ser alterada, pelo menos teoricamente, pelas citocinas promotoras de coceira direcionadas a anticorpos, como IL-31, NGF, linfopoietina estromal tímica ou neuromediadores envolvidos na transmissão do prurido. Os *mabs* para animais de companhia possuem duas principais vantagens de segurança: possuem metas muito específicas para enfermidades-alvo e não têm atividade intracelular. Como resultado, há poucas reações e/ou efeitos colaterais (OLIVRY; BRAINBRIDGE, 2015).

Um mAb caninizado (ou seja, anticorpo murino geneticamente modificado para conter sequências de IgG canina) anti-IL-31 foi desenvolvido para neutralizar os efeitos da IL-31 canina (MICHELS et al., 2016). A interleucina-31 induz prurido em várias espécies, incluindo roedores, cães e primatas não humanos (LITTLE et al., 2015; CORNELISSEN et al., 2012) e produção de mediador pró-inflamatório a partir de células imunes e células da pele (SIMPSON et al., 2012). Foi confirmado como uma citocina chave no desenvolvimento de lesões cutâneas iniciais de cães com DA (GONZALES et al., 2013).

Dado o papel da IL-31 na doença cutânea pruriginosa, além do oclacitinib, outra opção terapêutica para a inibição dessa citocina é o lokivetmab (ALEO, 2006). Lokivetmab é um *mab* caninizado que se liga seletivamente e neutraliza a IL-31 (COSGROVE et al., 2015). Um importante estudo em cães relatou a neutralização da IL-31 e, conseqüentemente, do prurido por até oito semanas com apenas uma dose (FLECK et al., 2015). Outro estudo mostrou uma redução significativa do prurido por pelo menos um mês em comparação com o placebo, e o nível de duração da resposta aumentou com doses adicionais (WALTERS et al., 2015). Moyart et al., 2017, em um ensaio clínico em cães com DA, evidenciou que a administração de

lokivetmab em intervalos quinzenais reduziu o prurido e as lesões em comparação com o grupo controle. As vantagens presumidas dessa terapia incluem seu rápido início de atividade, dosagem pouco frequente, falta de restrição de idade para seu uso, segurança e compatibilidade com outros medicamentos (ALEO *et al.*, 2006; WALTERS *et al.*, 2015; MOYART *et al.*, 2017). Lokivetmab (Cytoint®, Zoetis) foi aprovado na Europa para o tratamento da DA canina com dose indicada em bula de 1mg/kg a cada 4 semanas (Zoetis INC, 2020). Já nos EUA, a dose mínima indicada foi de 2mg/kg a cada 4 a 8 semanas (Zoetis INC, 2020), semelhante à bula brasileira (Zoetis INC, 2020).

Alguns autores questionam essa variabilidade posológica. Em um estudo realizado por Michels *et al.*, 2016, foi administrada uma única dose subcutânea de lokivetmab em três grupos de animais, que foram reavaliados após 56 dias. Cada grupo recebeu diferentes doses do *mab* em comparação com o grupo controle (placebo). Os resultados mostraram que a intensidade e a duração da eficácia foram dose-dependentes. Nos grupos que receberam doses de 0,5mg/kg e 2mg/kg houve redução nos escores de prurido já nos dois primeiros dias, com remissão das lesões nos primeiros 7 dias e manutenção dessa melhoria por pelo menos 1 mês ($p < 0,05$). Porém o grupo que recebeu 0,125mg/kg não obteve resultados tão expressivos.

1.6.2 Imunoterapia alérgeno-específica

A Imunoterapia é o tratamento destinado à DA capaz de alterar o curso da doença, ou seja, modular o sistema imune do paciente. Os cães recebem aplicações de extratos de alérgenos aos quais são sensíveis (detectados pelo teste intradérmico ou testes sorológicos), em doses crescentes, a fim de diminuir ou reverter o estado de hipersensibilidade (CUNHA *et al.*, 2016).

A principal vantagem desta modalidade terapêutica é a quase ausência de efeitos colaterais. Já as desvantagens, incluem demora em iniciar a resposta, eficácia satisfatória em apenas 60% dos animais tratados e custo mais elevado em relação aos corticosteróides (LARSSON; LUCAS, 2016). Para aumentar suas chances de eficácia, é essencial que o clínico decida quais

alérgenos positivos nos testes *in vitro* ou *in vivo* serão incluídos nos frascos para aplicação. Essa decisão pode estar baseada na intensidade de reação positiva e, principalmente, na existência dos alérgenos no ambiente que o animal vive. A inclusão aleatória de alérgenos diminui a especificidade e, com certeza, a resposta terapêutica. O tratamento normalmente perdura por toda a vida do animal e os resultados favoráveis devem surgir após o quarto mês de aplicação (FISCHER; MÜLLER, 2019).

2 JUSTIFICATIVA

Diante do fato de a DA ser uma síndrome clínica de caráter crônico e de difícil controle, existe a incessante necessidade de se buscar terapias cada vez mais eficazes, com o melhor custo possível e maior tolerabilidade na utilização a longo prazo. Busca-se constantemente o equilíbrio entre esses fatores para a escolha do melhor tratamento para cada paciente, visando à adesão do tutor e, sobretudo, à qualidade de vida e bem-estar dos cães.

Lokivetmab tem sido considerado pela literatura internacional como uma opção promissora no tratamento da DA. É um anticorpo monoclonal anti IL-31, injetável, específico em tratar cães atópicos em diversos graus de severidade. Vem sendo usado nos EUA e Europa desde o final de 2015. Um estudo revelou que, 28 dias após a aplicação do lokivetmab, houve redução de 76% do prurido e das lesões relacionadas à DA canina. Proprietários nomearam o prurido como "normal" no final desse estudo (MOYART *et al.*, 2017).

Apesar de ter sido lançado no Brasil no início de 2019, ainda não há um estudo nacional descrevendo a evolução clínica e efeitos colaterais do lokivetmab (2mg/kg) em nosso país.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a evolução clínica na DA canina com o uso do lokivetmab, aplicando a dose mínima preconizada em bula (2mg/kg).

3.2 Específicos

Com o uso do lokivetmab, descrever:

- A evolução clínica das lesões através do Validação da Extensão e Severidade da DA canina (Dermatitis Extent and Severity Index – CADESI)-4;
- A evolução do prurido pela Escala Analógica Visual (EAV) do prurido;
- O bem-estar animal através do questionário de qualidade de vida dos cães com DA e na qualidade de vida de seus tutores – QoL (formulário 2);
- O surgimento de efeitos colaterais;
- A percepção geral do tratamento segundo o tutor através do Owner Global Assessment of Treatment Efficacy (OGATE) (formulário 5).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Critérios de inclusão

4.1.1 Critérios gerais

Cães de qualquer raça ou sexo com o diagnóstico de DA, preenchendo pelo menos 6 dos 8 critérios de Favrot 2010 (Quadro 3).

4.1.2 Critérios específicos

- Cães diagnosticados com HA (alimentados com dieta hipoalergênica) deverão permanecer com a mesma dieta durante todo o estudo;
- Todos os cães deverão estar livres de ectoparasitas no dia D0 e a prevenção deve ser mantida durante todo o estudo;
- Peso acima de 2kg;
- Cães já submetidos a outras terapias poderão ser incluídos no estudo, desde que sejam respeitados os limites para o início do lokivetmab, da seguinte forma: 3 dias para o uso de oclacitinib; 4 semanas para corticosteróides e ciclosporina orais e 1 semana para antibioticoterapia e/ou antifúngicos orais;
- Cães com piodermites superficiais poderão fazer uso de antibioticoterapia tópica durante 15 dias de tratamento, mesmo ao longo do estudo;
- Animais com CADESI-4 mínimo de 20 e pontuação mínima de 7 na EAV.

4.2 Critérios de exclusão

- Sinais de intolerância/alergia ao lokivetmab;
- Animais submetidos ao tratamento com Imunoterapia específica para alérgenos (ASIT);
- Histórico ou portadores de neoplasias malignas;
- Realização de tratamento com corticosteróides (sistêmico ou tópico) durante o estudo;
- Imunização com vacinas atenuadas num período menor que 2 semanas;
- Idade inferior a 1 ano;
- Fêmeas prenhes ou lactantes;
- Doenças concomitantes no decorrer do estudo e com a necessidade de tratamentos específicos.

4.3 Metodologia

O presente estudo foi aprovado e seguiu os princípios éticos da CEUA – UNISA (parecer n. 22.1 / 2019) e da Plataforma Brasil (parecer n. 3.931.822).

Trata-se de um estudo prospectivo com duração de 30 dias de seguimento.

Os cães foram provenientes das clínicas veterinárias Cãoapanheiro (Sorocaba-SP) e Dermatoclínica (São Paulo-SP), no período de maio/2019 a julho/2020. Todos foram submetidos à completa anamnese e exame físico. Os exames dermatológicos foram realizados quando houve necessidade, a exemplo do exame parasitológico de raspado de pele, citologia para pesquisa de bactérias e/ou leveduras, culturas microbiológicas ou biópsias cutâneas.

Os cães foram devidamente pesados no primeiro dia da avaliação (D0). Cada cão recebeu a dose de 2mg/kg de lokivetmab por via subcutânea e ficou em observação durante 30 minutos. Um novo contato (telefone ou email) com os tutores foi realizado após 2 e 14 dias (D2 e D14). Após 30 dias (D30), os animais retornaram à clínica para monitoramento (vide item 4.3.2).

4.3.1 Variáveis analisadas

As medidas do sucesso do tratamento foram baseadas na EAV (Escala Analógica Visual do prurido - formulário 2), CADESI-4 (Validação da extensão e severidade da DA canina - formulário 4), QoL (Questionário de qualidade de vida dos cães com DA e qualidade de vida de seus tutores - anexo 3) e o OGATE (Avaliação global do tratamento da DA canina pelos tutores - formulário 5).

A EAV é constituída por uma linha de 10 cm com marcações a 2 cm de intervalos, afim de avaliar a gravidade do prurido. A escala foi disponibilizada aos tutores, instruindo-os a colocar uma marca na linha que melhor representasse o prurido dos seus cães, procedimento realizado no D0, D2, D14 e D30.

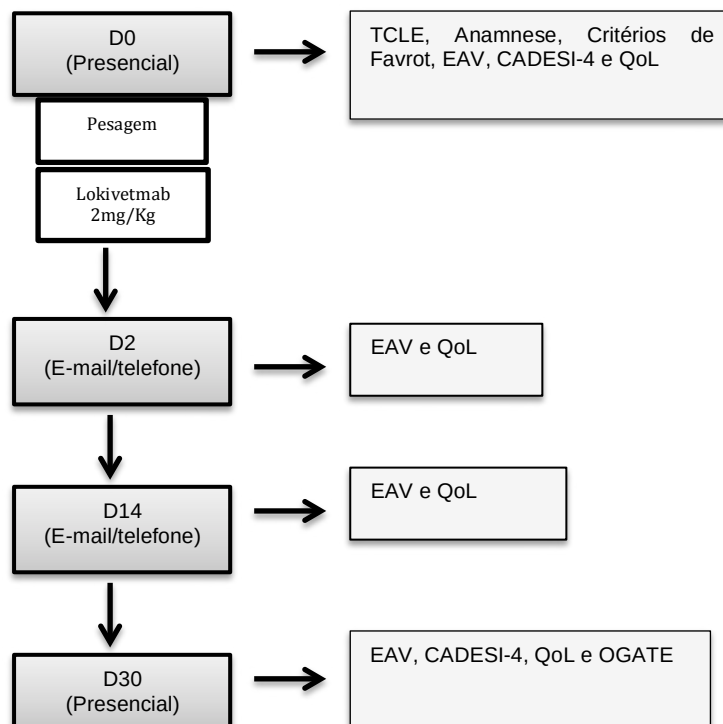
O CADESI-04 foi preenchido pelo mesmo avaliador, ou seja, Médico Veterinário responsável em ambas as clínicas participantes do estudo, afim de identificar a pontuação total referente às lesões dermatológicas dos cães atópicos no D0 e no D30.

O QoL, ou seja, o questionário de qualidade de vida composto por 8 questões, foi respondido no D0 e D30 presencialmente e, no D2 e D14 por telefone/email.

Por último, o OGATE foi preenchido no D30 a fim de capturar a percepção do proprietário sobre o benefício do tratamento proposto.

4.3.2 Monitoramento

A coleta de dados foi realizada a partir do preenchimento adequado dos formulários, nos respectivos dias de monitoramento de acordo com o fluxograma a seguir:



No D2 e no D14, a avaliação da evolução clínica foi por contato telefônico ou email. Nesses dias, os tutores receberam os formulários EAV e QoL via email para o preenchimento e, em seguida foram reencaminhados ao Médico Veterinário responsável pelo estudo. No caso do não acesso à internet, puderam também transmitir as respostas por ligação telefônica.

No D30, os formulários EAV, CADESI-4, QoL e OGATE foram preenchidos pelo tutor e Médico Veterinário no momento da avaliação presencial do paciente.

O sucesso do tratamento foi definido pela redução de 50% ou mais da pontuação de EAV e da redução de ± 2 cm da linha de base da EAV ao longo dos dias de monitoramento, em comparação ao D0. Além disso, também foi levado em consideração a diminuição de $\geq 50\%$ do CADESI-4 no D30 em relação ao D0.

4.3.3 Especificações do produto usado

Produto teste: Cytopoint[®] (Zoetis)

Preparação da dosagem: pronto para uso.

Via de administração: injetável, estéril por via subcutânea.

Apresentações: frascos de 1ml com 10mg, 20mg, 30mg, 40mg.

Quantidade de produto para o estudo: 21 frascos de 10mg, 40 frascos de 20mg, 28 frascos de 30mg e 49 frascos de 40mg.

4.3.4 Manejo sanitário

O controle de ectoparasitas foi informado na Anamnese, conforme o formulário I. Os animais participantes do estudo se encontravam devidamente vacinados e não foram submetidos a imunização com vacinas atenuadas 2 semanas antes ou depois da administração do lokivetmab.

4.3.5 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Os proprietários/tutores dos cães assinaram o TCLE (anexo I e II) para a participação dos animais, de acordo com a Clínica Veterinária envolvida no estudo. Estes ficaram cientes e assertivos com todas as etapas do estudo, assim como da importância de garantir o bem-estar dos animais e realizar o tratamento de acordo com o protocolo proposto pelo investigador. O termo assinado foi anexado às documentações finais do estudo.

4.3.6 Observações gerais de saúde (OGS)

Durante todo o período de tratamento, os tutores foram orientados pelo veterinário responsável a observar seus animais diariamente, com relação a aparência física geral e comportamental, consumo de alimentos e água, aspecto das fezes e urina. Caso houvesse alteração em qualquer um desses quesitos, eles deveriam entrar em contato com o pesquisador.

4.4 Análise Estatística

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Foi realizado cálculo no n ideal para o desenho do estudo. Em relação às variáveis quantitativas, a análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, calculou-se as frequências absolutas e relativas. Para o estudo da normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a comparação dos dados observados ao longo do monitoramento, foi utilizado o teste não-paramétrico de Friedman e de Wilcoxon (ROSNER, 1986). O software utilizado para os cálculos foi o SPSS 17.0 for Windows. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

5 RESULTADOS

Foi realizada mensuração estatística para estimativa do n ideal antes de iniciar o estudo, sendo sugeridos 105 ou mais animais.

Preencheram os critérios de inclusão 110 animais (Apêndice 1) com idade entre 1 e 16 anos (média de 6,73 anos com desvio-padrão de 3,41 anos e mediana de 7 anos). Sessenta e seis (60,0%) animais eram fêmeas e 44 (40,0%) eram machos. O peso variou de 2,50 a 39,80kg (média de 13,84kg com desvio-padrão de 9,86kg e mediana de 9,20kg). Noventa e três cães (84,55%) foram de raça definida, enquanto 17 (15,45%) sem raça definida, como mostra o Gráfico 1. A classificação dos pacientes quanto ao tamanho está listada na tabela 1.

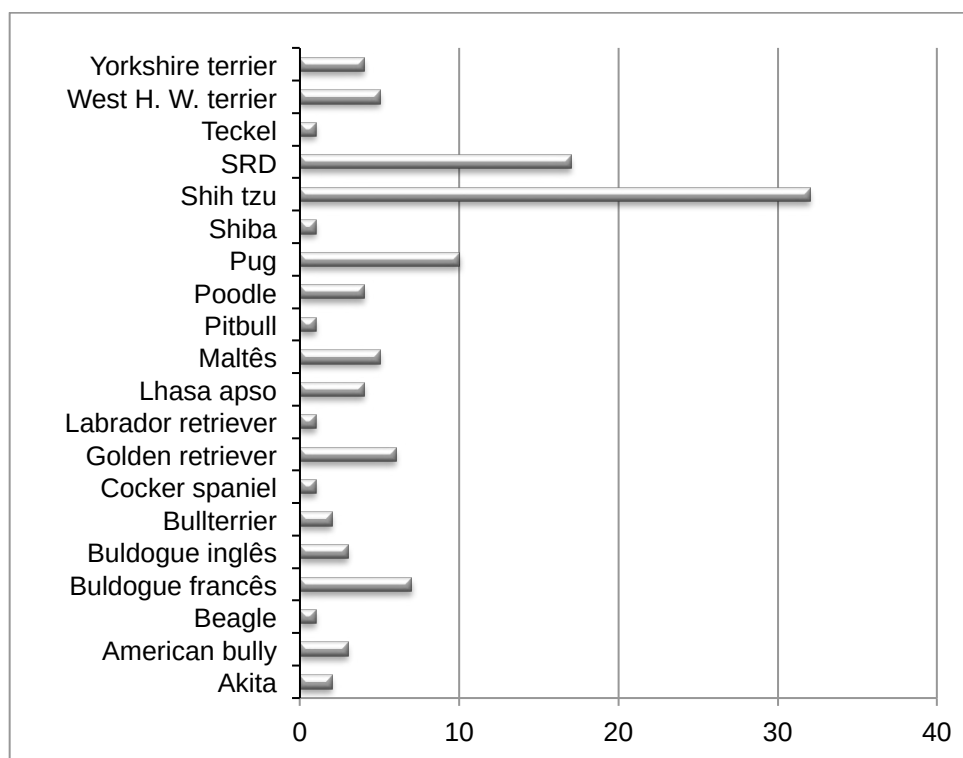
Tabela 1: Classificação quanto ao tamanho dos pacientes atópicos tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=110).

Porte do animal*	n	%
Miniatura	14	12,72
Pequeno	47	42,72
Médio	28	25,45
Grande	21	19,09
Total	110	100

* **porte do animal:** Miniatura 2-5kg, Pequeno 5,1-10kg, Médio 10,1-20kg, Grande > 20,1kg

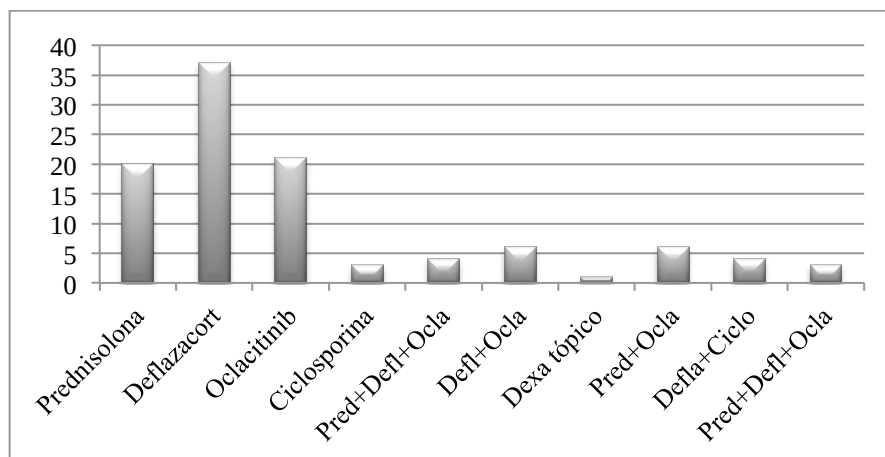
Dezessete cães (15,45%) eram mistos de raças e 93 (84,55%) de raça pura. As raças foram representadas da seguinte forma: Shih tzu (32), Pug (10), Buldogue francês (7), Golden retriever (6), West H.W.terrier (5), Maltês (5), Yorkshire terrier (4), Poodle (4), Lhasa apso (4); Buldogue inglês (3) e American bully (3). As outras raças observadas foram representadas por um ou dois cães, conforme o gráfico 1.

Gráfico 1: Frequência das raças dos pacientes atópicos submetidos a tratamento com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=110).



Dentre os animais incluídos, apenas 4 (3,6%) desprovidos de tratamento, ou seja, 106 cães (96,4%) haviam sido tratados anteriormente com outro(s) medicamento(s) antipruriginosos, porém sem sucesso satisfatório. O gráfico 2 expõe os esquemas terapêuticos aos quais os animais já haviam sido submetidos. 37, 21, 20 e 3 pacientes atópicos foram tratados com deflazacort, oclacitinib, prednisolona e ciclosporina, respectivamente. Alguns cães receberam mais do que uma terapia para o controle do prurido e inflamação, tais como: deflazacort e oclacitinib (6); prednisolona e oclacitinib (6); prednisolona, deflazacort, oclacitinib e ciclosporina (4); deflazacort e ciclosporina (4); prednisolona, deflazacort e oclacitinib (3) e apenas 1 recebeu dexametasona tópica.

Gráfico 2: Tratamentos prévios dos cães com DA participantes do estudo com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).



Pred=prednisolona; Defl=deflazacort; Ocla=oclacitinib; Ciclo=ciclosporina.

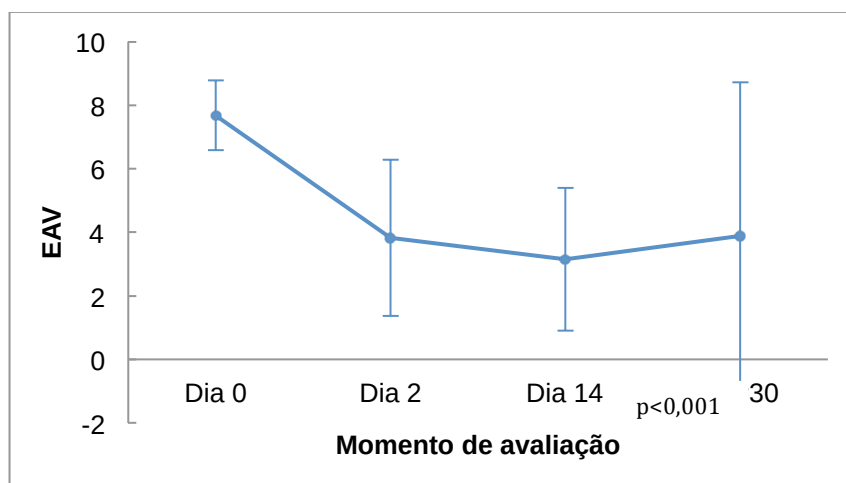
Ao longo do estudo, 4 pacientes foram excluídos. O paciente de identificação número 100 foi diagnosticado com Giardíase no D2; o de número 92 foi submetido a uma cirurgia ortopédica de emergência; o de número 64 foi retirado pelo tutor, pois apresentou efeitos adversos no D0 e o de número 101 apresentou agudização do prurido, motivo pelo qual o tutor optou por troca de medicamento.

As variações das médias e medianas da EAV ao longo dos dias de monitoramento estão representadas na tabela 2 e gráfico 3. No D0 a média da EAV foi de 7,68 e sofreu redução de cerca de 50% no D2 para 3,82, mantendo-se baixa nos D14 e D30. Quanto às medianas, também houve declínio significativo do D0 (7) em comparação ao D2 (4), que se manteve nos D14 e D30.

Tabela 2: Médias da EAV nos quatro momentos de monitoramento dos cães com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 ($p<0,001$).

Momento	N	Média	Dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
Dia 0	106	7,68	1,10	4,00	10,00	7,00	7,00	8,00
Dia 2	106	3,82	2,46	0,00	10,00	2,00	4,00	5,00
Dia 14	106	3,15	2,25	0,00	10,00	2,00	3,00	4,00
Dia 30	106	3,89	4,83	0,00	45,00	2,00	3,00	5,00

Gráfico 3: Médias da EAV nos quatro momentos de monitoramento dos cães com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).

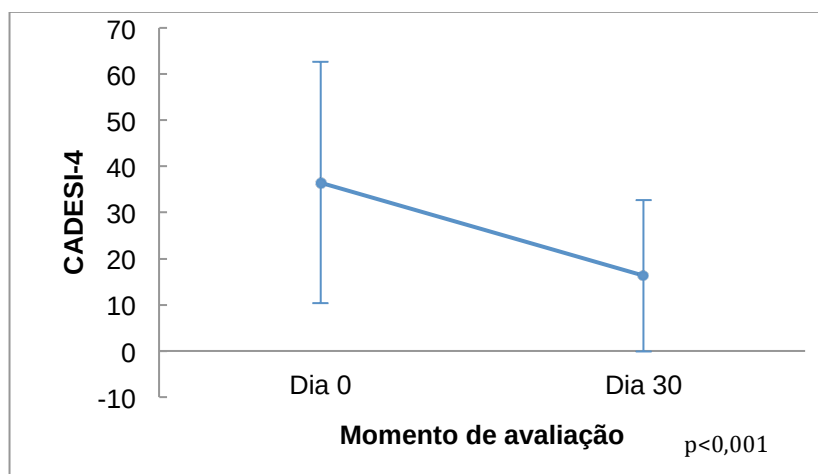


A variação das médias e medianas do CADESI-4 e seus desvios-padrão estão representadas a seguir. Na tabela 3, houve redução das medias de cerca de 50% no D30 em relação ao D0, assim como no gráfico 4, onde sofreram redução significativa com **p<0,001**. Quanto às medianas, também houve declínio significativo do D0 (25,50) em comparação ao D30 (10,50).

Tabela 3: Médias do CADESI-4 nos dois momentos de monitoramento dos pacientes com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (p<0,001).

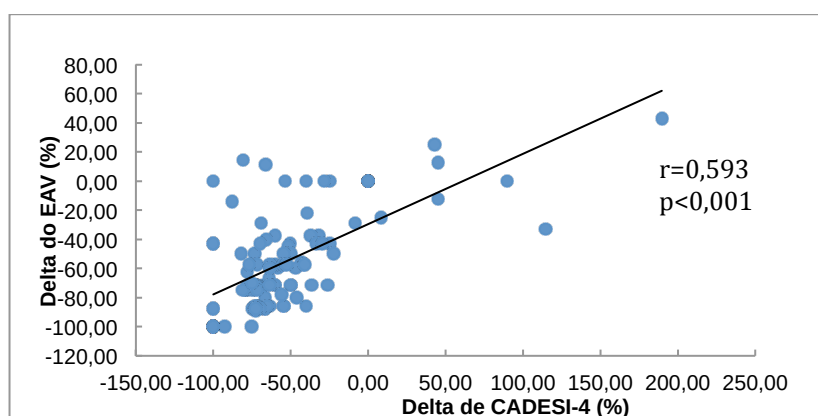
Momento	n	Média	Dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
Dia 0	106	36,48	26,12	0,00	145,00	22,00	25,50	42,25
Dia 30	106	16,31	16,42	0,00	84,00	6,00	10,50	20,00

Gráfico 4: Médias do CADESI-4 nos dois momentos de monitoramento dos pacientes com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).



Estabelecendo-se um paralelo entre a variação da EAV e CADESI-4 ao longo dos dias de monitoramento, houve correlação positiva e significativa entre os deltas de variações, conforme o gráfico 5 (r de Spearman = 0,59).

Gráfico 5: Correlação de Spearman entre EAV e CADESI-4 dos pacientes com DA tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).



A evolução do padrão de respostas dos tutores aos 8 questionamentos do QoL, nos 4 dias de monitoramento (D0, D2, D14, D30), está expressa na tabela 4. Na questão 1 (**O seu animal está se coçando?**), 56% dos tutores relataram que os cães se coçavam “bastante”. No D2, 50,9% responderam como “moderado” e, no D14 e D30, 68,9% e 61,3% responderam como “normal”. Na questão 2 (**A coceira prejudica a vida do seu animal?**), 68,9% dos tutores relataram no D0 que a coceira prejudicava “muito”. No D2, 43,4%

responderam que “não” e no D14 e D30, a maioria dos tutores (62,3% e 59,4%) manteve o “não” como resposta. Na questão 3 (**O seu animal está comendo?**) não se observou uma melhora tão expressiva quanto nos outros quesitos. Nas questões 4 e 5 (**O seu animal está brincando?** e **O seu animal está interagindo?**), aproximadamente metade dos tutores respondeu que seus animais participavam “menos” no D0, porém no D2, mais de 90% passaram a interagir normalmente com a família, mantendo-se assim no D14 e D30. Na 6ª questão (**O seu animal está dormindo?**), 16% e 57,5% dos tutores responderam no D0 “não” ou “pouco”, respectivamente, sendo que no D2, D14 e D30 a resposta “normal” ocorreu em praticamente 90% das entrevistas. Na 7ª questão (**O seu animal apresenta odor desagradável na pele/pêlo?**), 41,5% das respostas foi “alterado”, porém no D2, D14 e D30 a resposta evoluiu para “não” em 83%, 82,1% e 75,5% das entrevistas, respectivamente. Finalmente na questão 8 (**O seu animal está irritado?**), 43,4% relataram que seus animais apresentavam-se “pouco” e 31,1% “muito” irritados no D0, mas no D2, D14 e D30, passando à resposta “não” em 88,7%, 86,8% e 74,5% dos contatos, respectivamente. Em todos os quesitos houve $p < 0,001$.

Tabela 4: Frequências absolutas e relativas do QoL nos quatro momentos de monitoramento dos cães atópicos tratados com lokivetmab de maio/2019 a julho/2020 (n=106).

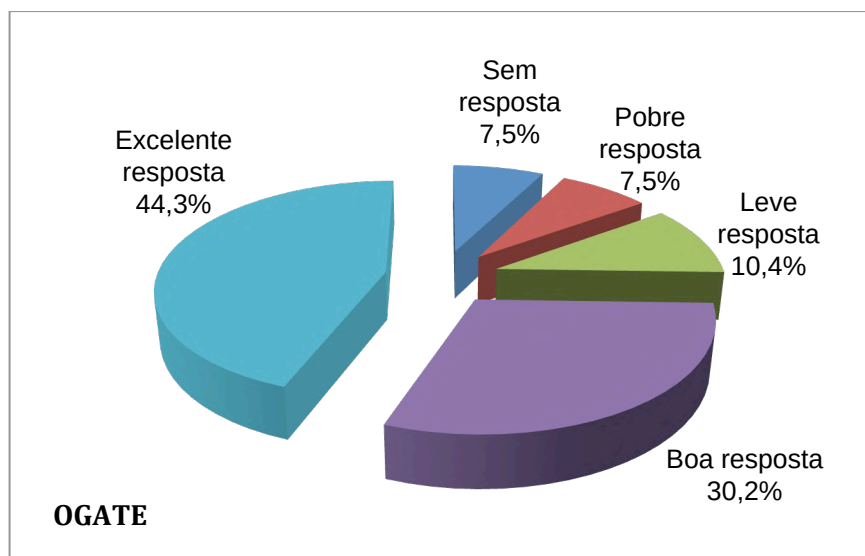
Momento	Questões			p*
	O seu animal está se coçando?			<0,001
	Bastante	Moderado	Normal	
D0	60 (56,6%)	44 (41,5%)	2 (1,9%)	
D2	9 (8,5%)	54 (50,9%)	43 (40,6%)	
D14	5 (4,7%)	28 (26,4%)	73 (68,9%)	
D30	13 (12,3%)	28 (26,4%)	65 (61,3%)	
	A coceira prejudica a vida do seu animal?			<0,001
	Muito	Pouco	Não	
D0	73 (68,9%)	29 (27,4%)	4 (3,8%)	
D2	22 (20,8%)	38 (35,8%)	46 (43,4%)	
D14	14 (13,2%)	26 (24,5%)	66 (62,3%)	
D30	18 (17,0%)	25 (23,6%)	63 (59,4%)	
	O seu animal está comendo?			<0,001
	Não	Menos	Normal	

D0	0 (0,0%)	25 (23,6%)	81 (76,4%)	
D2	5 (4,7%)	5 (4,7%)	96 (90,6%)	
D14	3 (2,8%)	3 (2,8%)	100 (94,3%)	
D30	3 (2,8%)	7 (6,6%)	96 (90,6%)	
	O seu animal está brincando?			<0,001
	Não	Menos	Normal	
D0	1 (0,9%)	51 (48,1%)	54 (50,9%)	
D2	3 (2,8%)	7 (6,6%)	96 (90,6%)	
D14	1 (0,9%)	8 (7,5%)	97 (91,5%)	
D30	1 (0,9%)	15 (14,2%)	90 (84,9%)	
	O seu animal está interagindo?			<0,001
	Não	Menos	Normal	
D0	4 (3,8%)	54 (50,9%)	48 (45,3%)	
D2	0 (0,0%)	6 (5,7%)	100 (94,3%)	
D14	1 (0,9%)	6 (5,7%)	99 (93,4%)	
D30	1 (0,9%)	13 (12,3%)	92 (86,8%)	
	O seu animal está dormindo?			<0,001
	Não	Menos	Normal	
D0	17 (16,0%)	61 (57,5%)	28 (26,4%)	
D2	1 (0,9%)	7 (6,6%)	98 (92,5%)	
D14	2 (1,9%)	10 (9,4%)	94 (88,7%)	
D30	3 (2,8%)	14 (13,2%)	89 (84,0%)	
	O seu animal está com odor na pele/pêlo?			<0,001
	Sim	Alterado	Não	
D0	19 (17,9%)	44 (41,5%)	43 (40,6%)	
D2	6 (5,7%)	12 (11,3%)	88 (83,0%)	
D14	6 (5,7%)	13 (12,3%)	87 (82,1%)	
D30	8 (7,5%)	18 (17,0%)	80 (75,5%)	
	O seu animal está irritado?			<0,001
	Muito	Pouco	Não	
D0	33 (31,1%)	46 (43,4%)	27 (25,5%)	
D2	2 (1,9%)	10 (9,4%)	94 (88,7%)	
D14	3 (2,8%)	11 (10,4%)	92 (86,8%)	
D30	7 (6,6%)	20 (18,9%)	79 (74,5%)	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Friedman.

A distribuição das frequências das respostas dos tutores à classificação OGATE está disposta no gráfico 6.

Gráfico 6: Distribuição de frequências das respostas à classificação OGATE nos cães com DA submetidos ao tratamento com lokivetmab (n=106).



A associação entre o padrão das respostas do QoL e do OGATE no D30 esta disposta na tabela 5. Na **questão 1** do QoL (**Seu animal está se coçando?**), na coluna do “excelente”, 95,7% dos casos responderam como “normal”; para o OGATE “boa”, metade respondeu “moderado” e outra metade, “normal”; quando “leve”, o maior porcentual esta em “moderado” e no caso, quando o OGATE foi “pobre” e “sem”, a maioria dos casos estão em “bastante”. Na **questão 2** (**A coceira prejudica a vida do seu animal?**), a maioria dos tutores (89,4%) que classificaram o tratamento como “excelente” no OGATE, respondeu no QoL que a coceira não prejudicava a vida do seu animal. Nas **questões 3, 5, 6 e 8** (a respeito de hábitos alimentares, sono e humor) do QoL com resposta “excelente” ao OGATE, 100% dos tutores responderam que seus cães comiam, interagiam e dormiam normalmente, além de não estarem mais irritadiços. Na **4ª questão** (**O seu animal está brincando?**) do QoL, com resposta excelente e boa ao OGATE, 97,9% e 96,9% dos tutores, consideraram seus animais como normais, respectivamente. Na **7ª questão**, com resposta excelente e boa ao OGATE, 95,7% e 81,2% relataram que seus cães não apresentaram alterações de odor da pele/pêlo. Em todos os quesitos houve $p < 0,001$.

Tabela 5: Correlação do padrão de respostas (%) do QoL e OGATE no D30 dos cães com DA tratados com lokivetmab (n=106).

Variável	Resposta ao tratamento					p*
	Sem (n=8)	Pobre (n=8)	Leve (n=11)	Boa (n=32)	Excelente (n=47)	
O seu animal está se coçando?						<0,001
Bastante	7 (87,5)	5 (62,5)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Moderado	1 (12,5)	2 (25,0)	7 (63,6)	16 (50,0)	2 (4,3)	
Normal	0 (0,0)	1 (12,5)	3 (27,3)	16 (50,0)	45 (95,7)	
A coceira prejudica a vida do seu animal?						<0,001
Muito	7 (87,5)	7 (87,5)	3 (27,3)	0 (0,0)	1 (2,1)	
Pouco	1 (12,5)	0 (0,0)	7 (63,6)	13 (40,6)	4 (8,5)	
Não	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (9,1)	19 (59,4)	42 (89,4)	
O seu animal está comendo?						<0,001
Não	1 (12,5)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Menos	4 (50,0)	1 (12,5)	1 (9,1)	1 (3,1)	0 (0,0)	
Normal	3 (37,5)	5 (62,5)	10 (90,9)	31 (96,7)	47 (100,0)	
O seu animal está brincando?						<0,001
Não	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Menos	6 (75,0)	4 (50,0)	3 (27,3)	1 (3,1)	1 (2,1)	
Normal	1 (12,5)	4 (50,0)	8 (72,7)	31 (96,9)	46 (97,9)	
O seu animal está interagindo?						<0,001
Não	1(12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Menos	7 (87,5)	3 (37,5)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Normal	0 (0,0)	5 (62,5)	8 (72,7)	32 (100,0)	47 (100,0)	
O seu animal está dormindo?						<0,001
Não	2 (25,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Menos	5 (62,5)	6 (75,0)	1 (9,1)	2 (6,3)	0 (0,0)	
Normal	1 (12,5)	1 (12,5)	10 (90,9)	30 (93,7)	47 (100,0)	
O seu animal está com odor na pele/pêlo?						<0,001
Sim	3 (37,5)	2 (25,0)	0 (0,0)	3 (9,4)	0 (0,0)	
Alterado	3 (37,5)	5 (62,5)	5 (45,5)	3 (9,4)	2 (4,3)	
Não	2 (25,0)	1 (12,5)	6 (54,5)	26 (81,2)	45 (95,7)	
O seu animal está irritado?						<0,001
Muito	5 (62,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	
Pouco	2 (25,0)	3 (37,5)	6 (54,6)	9 (28,1)	0 (0,0)	
Não	1 (12,5)	4 (50,0)	5 (45,4)	22 (68,8)	47 (100,0)	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Dezoito (16,64%) animais apresentaram efeitos adversos ao lokivetmab, sendo que 8 (7,40%) apresentaram o evento no D0, 2 (1,85%) no dia seguinte da aplicação e, 8 animais (7,40%) no D2. Os eventos foram

transitórios e autolimitantes, sem a necessidade de tratamento suporte adicional. A tabela 6 apresenta os efeitos adversos ocorridos e suas frequências.

Tabela 6: Distribuição de frequências dos cães com DA que desenvolveram feitos adversos ao lokivetmab (n=108).

Efeitos adversos	N	%
Vômito	4	3,70
Diarréia	2	1,85
Vômito+Diarréia+Sonolência	1	0,92
Vômito+Sonolencia	1	0,92
Sonolência	10	9,25
Total	18	16,64

DISCUSSÃO

Nessa casuística, dos 110 cães atópicos inseridos no estudo, 93 foram de raça definida e apenas 17 sem definição racial. Tal achado condiz com os trabalhos de Santoro *et al*, 2015 e Olivry *et al*, 2015, evidenciando que cães de raça definida, provavelmente devido a seus ancestrais consanguíneos, são mais acometidos à DA. Em concordância com um estudo nacional (Yazbek *et al*, 2010), a raça de maior frequência em nossa amostra também foi a Shihtzu (32 cães), provavelmente devido a uma preferência ou modismo por estes animais de companhia no Brasil nos últimos anos, e assim, por serem mais populosos em nosso país, também frequentam mais as clínicas veterinárias com os mais variados problemas de saúde, inclusive a DA. Mesmo assim, tivemos seis cães da raça Golden e um Labrador retriever, raças citadas por Olivry *et al*, 2015.

O peso dos animais variou de 2,50 a 39,80kg (com média de 13,84kg), sendo que 61 pacientes encontravam-se entre 2,5 e 10kg, ou seja, uma predominância de pacientes de porte miniatura (14) e pequeno (47), portanto animais caseiros, concordando com o estudo de Olivry *et al*, 2015 e pondo em evidência que há realmente uma maior predisposição dos cães intradomiciliados a desenvolverem DA.

Em relação à distribuição quanto ao sexo, esta pesquisa apresentou 60% de fêmeas. Embora estudos de Favrot *et al*, 2010 e de Olivry *et al*, 2015 vaticinem que não há predisposição a DA de acordo com o sexo, estes autores concordam que as fêmeas são as mais presentes.

A média da idade na nossa casuística foi de 6,73 anos, destoando do intervalo de 6 meses a 3 anos referido por Olivry *et al*, 2015 e Hensel *et al*, 2015. Como a DA é uma doença de difícil controle, crônica e incurável, tal discordância pode ter ocorrido devido a um número maior de animais já submetidos a vários tratamentos prévios (vide o gráfico 2), ou mesmo diagnosticados tardiamente. Esse raciocínio também pode ser baseado no fato de os únicos 4 cães que eram virgens de tratamento tinham idades de 2, 3, 3 e 10 anos respectivamente, ou seja, apenas o mais velho deles não se enquadrava na faixa etária referida pela literatura.

Vale aqui a ressalva e o reconhecimento de que, as amostras deste estudo foram compostas por animais atendidos na rotina de duas clínicas veterinárias particulares e especializadas em dermatologia. Portanto, foi realizada uma seleção amostral por conveniência e, por isso, há características demográficas que fogem da grande população de cães atópicos, ou mesmo da população canina do país inteiro, como por exemplo, a maioria ser animais de raça definida e a média da idade mais alta que o esperado. Porém, este tipo de viés não nos parece prejudicial, pois a maioria dos autores também possui rotinas semelhantes em suas clínicas, além da tendência global da humanização desses *pets*, realidade esta que acaba homogeneizando nossos resultados às demais publicações.

Uma outra crítica cabível ao método desta pesquisa seria a ausência de um grupo de controles utilizando outro fármaco ou placebo. A idéia inicial do estudo era um ensaio clínico randomizado, tendo um grupo teste (lokivetmab) e um grupo controle usuário de placebo ou corticosteróide – por serem as opções de efeitos mais conhecidos para a comparação. Porém, ficamos diante de um dilema ético, uma vez que trataríamos de animais com $EAV \geq 7$ pontos e $CADESI-4 \geq 20$, isto é, animais com alto grau de prurido e lesões. Dessa forma, seria muito difícil sugerir a um tutor que, “dependendo do sorteio, seu animal poderia usar um placebo”, e desconsideramos essa possibilidade. A outra opção, utilizar corticosteróides no grupo de controles, implicaria em assumir o risco de cometer iatrogenias, principalmente pelo fato de nossa amostra ser constituída por animais adultos, com longo histórico de uso de prednisolona e/ou associações, uma vez que almejamos por fármacos com alívio rápido do prurido e com poucos efeitos colaterais, como os *mabs*, justamente para substituir ou evitar o uso dos esteróides sistêmicos.

Ainda em relação ao método do estudo, é importante também explicar sobre a escolha dos 30 dias de segmento. Em primeiro lugar, a bula do Cytopoint® lançado no Brasil aponta para uma eficácia de 30 dias, baseada nos estudos americanos e europeus. Mediante a escolha de uma amostra de animais com quadro mais severo de DA ($EAV \geq 7$ e $CADESI-4 \geq 20$), houve a curiosidade clínica pelo pesquisador em comprovar esse tempo de cobertura antipruriginosa do fármaco, já que a maioria das outras opções terapêuticas não consegue ser tão duradoura assim. Outro fator que pesou na decisão por

escolher os 30 dias de segmento foi a adesão à pesquisa por parte dos tutores. Sabe-se que as perdas de segmento de pacientes/proprietários nos estudos prospectivos sempre são expressivas, acarretando evasão de dados que, não raro, comprometem os resultados almejados. Por isso, optamos por restringir esse acompanhamento a um mês, com 4 momentos de avaliação, dois deles presenciais, e logramos a satisfatória perda de segmento de apenas 4 cães, sendo que nenhum deles se perdeu por uma razão que não fosse clínica.

Utilizamos a dose preconizada na bula do Cytopoint® lançada no nosso país de 2mg/kg, mas no decorrer da pesquisa, diante de resultados que nos impressionavam positivamente, surgiu a real curiosidade de se observar qual seria a evolução com uma dosagem menor, como apontado pela bula européia e pelo trabalho de Michels *et al.*, 2016. Certamente, estudos futuros nos guiarão para a melhor posologia nos cães do Brasil.

Na DA, o tempo para o início do efeito antipruriginoso da medicação é um fator de extrema importância. No D0, a média da EAV foi de 7,68 e sofreu redução para 3,82 no D2, mantendo-se estável no decorrer dos demais 30 dias, com significância estatística. Ou seja, dois dias após a aplicação de lokivetmab, houve uma redução de aproximadamente 50% ou de ≥ 2 cm da EAV dos cães de nossa casuística. Aleo *et al.*, 2016 já destacava a redução do prurido em 24h, e ainda com dose inferior a 2mg/kg do lokivetmab.

De forma semelhante, houve redução satisfatória das médias do CADESI-4 de 36,48 no D0 para 16,31 no D2, mantendo-se com pontuação baixa ao longo dos 30 dias, concordando com a maioria dos autores (Aleo *et al.*, 2016, Moyart *et al.*, 2017, Michels *et al.*, 2016).

Uma outra peculiaridade na avaliação do CADESI-4 foi a grande variabilidade na sua pontuação entre os animais, mesmo quando comparados no mesmo dia de monitoramento, o que ficou expresso em nossos resultados pelos desvios padrão aferidos no D0, que foi 26,12, e no D30, 16,42. Isso nos mostra que o aspecto clínico das lesões observadas pelo veterinário variava muito de um animal para o outro, evidenciando as diferenças de gravidade da DA e de acometimento cutâneo de cada um. Ressaltamos que um dos critérios de inclusão era o CADESI-4 ≥ 20 , ou seja, apesar da

heterogeneidade da avaliação das lesões, nenhum dos pacientes apresentava quadro cutâneo que pudéssemos chamar de leve ou brando.

Ao se traçar a correlação de Spearman entre EAV e CADESI-4, houve resultado positivo e significativo entre os deltas de variação, indicando que à medida que o prurido melhorava, as lesões cutâneas também melhoravam. Provavelmente este fenômeno ocorra devido a um efeito anti-inflamatório indireto do lokivetmab que, apesar de bloquear especificamente a IL-31 (pruriginosa) e não outros agentes da cascata inflamatória, sua atuação na diminuição do auto-traumatismo do ato de coçar-se reduz a inflamação. Este aspecto terapêutico do lokivetmab também foi ressaltado por Moyart *et al.*, 2017.

Os eventos adversos pelo uso do lokivetmab observados nessa casuística foram leves e, portanto, não houve necessidade de intervenção adicional medicamentosa. Dentre os dezoito (16,64%) animais que apresentaram algum tipo de reação, 8 (7,40%) apresentaram o evento no D0, 2 (1,85%) no dia seguinte e 8 (7,40%) no D2. Foram eles: vômito, diarreia e sonolência. Dos 4 pacientes excluídos ao longo da pesquisa, apenas 1 foi por diarreia e vômitos intensos no D0, a pedido do tutor. Michels *et al.*, 2016, no seu experimento comparativo de doses do lokivetmab, descreve esses efeitos adversos com a aplicação de doses repetidas por qualquer proteína. Apesar do baixo percentual de casos, nossa casuística indica que tais reações podem ocorrer mesmo com uma única dose de lokivetmab.

O OGATE é uma ferramenta relevante na avaliação da adesão e do sucesso do esquema terapêutico. Em nossa amostra, 74,5% dos tutores classificaram o tratamento com resposta “boa a excelente”, indicando um elevado índice de satisfação. 7,5% dos proprietários classificaram o tratamento como “pobre” e outros 7,5% como “sem melhora”, isto é, uma somatória de 15% de insatisfeitos. Diante da grande maioria que respondeu positivamente e da grande melhoria clínica dos animais descritos nas outras variáveis, acreditamos que estes 15% de insatisfeitos represente um número esperado no contexto da casuística, principalmente pelo fato de o OGATE ser constituído por uma resposta única e muito subjetiva. Os autores participantes do COSCAD'18 também advertem das limitações e subjetividade do método; por isso, o OGATE fornece apenas uma percepção da eficácia do tratamento

(Olivry *et al.*, 2018).

Talvez, mais importante que a percepção da eficácia terapêutica, é a avaliação pelo tutor do impacto que a DA e o tratamento realizado causaram na qualidade de vida do animal, feita por um questionário específico e detalhado para este fim. Por isso, nessa pesquisa, aplicamos o QoL em todos os contatos realizados com os proprietários, nos D0, D2, D14 e D30, acompanhando a evolução de cada caso. Ao analisarmos a tabela 4, ficam evidentes dois principais fenômenos: no D0 a insatisfação do tutor perante a qualidade de vida do seu animal e, a partir do D2, a rápida melhora após o tratamento em praticamente todas as questões, com significância ($p < 0,001$), diferença estatística e manutenção das melhorias ao longo dos 30 dias.

Estabelecemos ainda uma correlação entre o OGATE (5 possíveis respostas) e o QoL (3 possíveis respostas), representada na tabela 5. Apesar da relação de 5:3 respostas gerar dissipação da tabela, o que se observou foi um diferencial na distribuição das questões do QoL em relação à resposta geral ao tratamento pelo OGATE, com significância estatística ($p < 0,001$), evidenciando que a percepção de melhora proporcionada pelo tratamento acompanhou a melhora na qualidade de vida dos cães, na avaliação dos tutores.

CONCLUSÃO

O lokivetmab, na dose de 2mg/kg, mostrou-se eficaz no controle dos sinais e sintomas da DA canina, dados evidenciados pela melhoria do prurido e das lesões clínicas (redução significativa da pontuação da EAV e do CADESI-4, respectivamente), além do aumento da qualidade de vida (visualizada pelo QoI), com baixa incidência de efeitos colaterais e alta satisfação do tutor (OGATE).

6 REFERÊNCIAS

ACKERMAN, L. Canine allergic disorders. In: NESBITT, G.H.; ACKERMAN, L. Canine and feline dermatology: Diagnosis and Treatment. **Veterinary Learning Systems**, p. 110-120, 1998.

ALEO, M.; MAHABIR, S.; BAINBRIDGE, G. *et al.* Comparison of effects of Lokivetmab *versus* prednisolone on intradermal testing in *Dermatophagoides farinae* sensitized beagles (Abstract). **Veterinary Dermatology**, v. 27, p. 74, 2006.

BARROS, R.J., O'LEARY, CA, KYAW-TANNER, M. *et al.* Haplotype sharing excludes canine arthologous Filaggrin locus in atopy in West Highland White Terriers. *Animal Genetics*, v. 40(5), p. 793-794, 2009.

BENSIGNOR, E.; OLIVRY, T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 16, p. 52-60, 2005.

BERNSTEIN, J.A. *et al.* Hair and saliva analysis fails to accurately identify atopic dogs or differentiate real and fake samples. **Veterinary Dermatology**, v. 30, p. 105-e28, 2019.

BREMENT, T.; LALY, M.J.; CAMBARROS, D.; GUILLEMAILLE, D.; BOURDEAU, P.J.; BRUET, V. Reliability of different sets of criteria in diagnosing canine atopic dermatitis applied to a population of 250 dogs seen in a veterinary teaching hospital. **Veterinary Dermatology**, v. 30, p. 188e-59, 2019.

BOTONI *et al.* Comparison of demographic data, disease severity and response to treatment, between dogs with atopic dermatitis and atopic-like dermatitis: a retrospective study. **Veterinary Dermatology**, v. 30, p. 10-e4, 2019.

CARLOTTI, D.N. Allergen specific hyposensitization and other means of treating canine atopic dermatitis. **Proceedings of the 5th world congress of veterinary dermatology**, p. 132-141, 2004.

CARMI-LEVY, I.; HOMEY, B.; SOUMELIS, V.A. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 41, p. 245-253, 2011.

CARO MARTINS, G.; OLIVEIRA, O.A., JUNIOR, M. *et al.* Clinical-pathological and immunological biomarkers in dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 205, p. 58-64, 2018.

CHAUDHARY, S.K.; SINGH, S.K.; KUMARI, P.; KANWAL, S.; SOMAN, S.K.; CHOUDHURY, S.; GARG, S.K. Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, 2019.

CORNELISSEN, C., LÜSCHER-FIRZLAFF, J., MALTE BARON, J. *et al.* Signaling by IL-31 and functional consequences. **European Journal of Cell Biology**, v. 91, p. 552-566, 2012.

COSGROVE, S.B.; CLEAVER, D.M.; KING, V.L. *et al.* Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. **Veterinary Dermatology**, v. 26, p. 171-179, 2015.

CUNHA, V.; LIMA, M.; FARIAS, M. Diagnostic accuracy of serum assays for mite sensitivity in dogs with atopic dermatitis sensu stricto. **Veterinary Dermatology**, v. 27, p. 48, 2016.

CZARNOWICHI, M.D.; HE, H.; KRUEGER, J.G.; GUTTMAN-YASSKY, E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. **Journal of Allergy Clinical Immunology**, v.143, p. 1-11, 2019.

DEBOER, D.J. Atopic dermatitis – Pathogenesis, clinical signs and diagnosis. **North American Veterinary conference**, p. 370-371, 2008.

FAVROT, C. *et al.* A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 23-31, 2010.

FLECK, T.J.; BAMMERT, T.J.; SHELLY, J. *et al.* Identification and characterization of ZTS-00103289, a monoclonal antibody neutralizing IL-31-mediated pruritus in beagle dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 27, p. 478e129, 2015.

FISCHER, N.M.; MÜLLER, R.S. Allergen Specific Immunotherapy in Canine Atopic Dermatitis: an Update. **Veterinary Dermatology**, v. 8, p. 297-302, 2019.

GONZALES, A.J., HUMPHREY, W.R., MESSAMORE, J.E. *et al.* Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine and functional consequences. **Veterinary Dermatology**, v. 24, p. 48-53, 2013.

GONZALES, A.J., BOWMAN, J.W., FICI, G.J. *et al.* Oclacitinib (Apoquel) is a novel Janus Kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, p. 317-324, 2014.

GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K. **Perivascular disease of dermis**. In: 2005. GROSS TL, IHRKE PJ, WALDER EJ, AFFOLTER VK. *Skin diseases of the dog and cat*. 2.ed. Oxford:Blackwell Publishing, p. 200-237, 2005.

HARVEY, N.D.; SHAW, S.C.; CRAIGON, P.J.; BLOTT, S.C.; ENGLAND, G.C.W. Environmental risk factors for canine atopic dermatitis: a retrospective large-scale study in Labrador and golden retrievers. **Veterinary Dermatology**, v. 30, p. 396-e119, 2019.

HENSEL, P., SANTORO, D., FAVROT, C. et al. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. **BMC Veterinary Research**, v.11, p. 196-209, 2015.

LARSSON, C.E.; LUCAS. R. (Org.). **Tratado de Medicina externa: Dermatologia Veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, p. 513-514, 2016.

LAU-GILLARD, P.J.; HILL, P.B.; CHESNEY, C.J *et al.* Evaluation of a handheld evaporimeter (VapoMeter) for the measurement of transepidermal water loss in healthy dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 136-145, 2010.

LITTLE, PR., KING, VL., DAVIS, KR. et al. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 26, p. 23-30, 2015.

MARSELLA, R. Approach to the allergic dog. In: Continuing education programme, **World Congress of Veterinary Dermatology, Hong Kong**. Proceedings of the Continuing Education Programme, p.66-71, 2008.

MARSELLA, R.; GENOVESE, D. GILMER, L.; AHRENS, K.; GATTO, H.; NAVARRO, C. Investigations on the Effects of a Topical Ceramides-Containing Emulsion (Allerderm Spot on) on Clinical Signs and Skin Barrier Function in Dogs with Topic Dermatitis: a Double-Blinded, Randomized, Controlled Study. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 11, n. 2, p. 110-116, 2013.

MARSELLA, R.; OLIVRY, T. The ACDV task force on canine atopic dermatites (VII): mediators of cutaneous inflammation. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, p. 205-213, 2001.

MARSELLA, R.; OLIVRY, T.; CARLOTTI, D. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**. v. 22, p. 239-248, 2011.

MICHELS, G.M. *et al.* A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of Lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owner dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 27, p.478 e-129, 2016.

MOYART, H.; BRUSSEL, L.F.; BOROWKI, S.; ESCALADA, M.; MAHABIR, S.P.; WALTERS, R.R.; STEGEMANN, M.R. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of Lokivetmab compared in client-owned dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 28, p. 593-e145, 2017.

NAVARRO, C.; CRASTES, N.; BENIZEAU, E.; MGAHIE, D. Voluntary acceptance and consumption of two oral Ciclosporin formulations in dogs: two randomised, controlled studies. **Irish Veterinary Journal**, v. 68, p. 2-8, 2015.

NUTALL, T.; MUELLER, R.S.; BENSIGNOR, E. *et al.* Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone Aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 20, p. 191-198, 2009.

OLIVRY, T.; MULLER, R.S. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 14, p. 121-146, 2003.

OLIVRY, T. Pathogenesis of canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. **Veterinary Dermatology**, v. 15 (suppl.), p.1-19, 2004.

OLIVRY, T.; FOSTER, A.P.; MUELLER, R.S. *et al.* Interventions for atopic dermatitis in dogs: A systematic review of randomized controlled trials. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 4-22, 2010.

OLIVRY, T.; DEBOER, D.J.; FAVROT, C.; JACKSON, H.A.; MULLER, R.S.; NUTALL, T.; PRELAUD, P. Treatment of canine dermatitis: 2010 clinical

practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 233-248, 2010.

OLIVRY, T.; BRAINBRIDGE, G. Advances in Veterinary Medicine: Therapeutic Monoclonal Antibodies for Companion Animals. **Clinical Notes**, p.1-4, 2015.

OLIVRY, T.; DEBOER, D.J.; FAVROT, C.; JACKSON, H.A.; MUELLER, R.S.; NUTTALL, T.; PRELAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). **BMC Veterinary Research**, v.11, p.210, 2015.

OLIVRY, T., MAYHEW, D., PAPS, JS. et al. Early activation of Th2/Th22 inflammatory and pruritogenic pathways in acute canine atopic dermatitis skin lesions. **Journal Invest Dermatology**, v.136, p. 1961-1969, 2016.

OLIVRY, T.; BENSIGNOR, E.; FAVROT, C.; GRIFFIN, C.; HILL, P.; MUELLER, R.S.; PLANT, J.D.; WILLIAMS, H.C. Development of a core outcome set for therapeutic clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis (COSCAD'18). **BMC Veterinary Research**, v.14, p. 238, 2018.

PIEKUTOWKA, A.; PIN, D.; REME, C.A.; GATTO, H.; HAFTEK, M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v. 138, n. 4, p. 197–203, 2008.

PLUMB, D.C. Glucocorticoid agents, general information. **Veterinary drug handbook**. Iowa State Press. Ames: Blackwell Publishing, 4 ed., p. 387-389, 2002.

PRELAUD, P.; GUAGUÈRE, E.; ALHAIDARI, Z. et al. Re-evaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. **Revue de Médecine Vétérinaire**, v. 149, p. 1057-1064, 1998.

POSSEBOM, J.; CUNHA, V.; LIMA, M.; FARIAS, M. Serological identification of low molecular weight allergens from domestic mites associated with canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 27, p. 49-50, 2016.

REITER, R.L.; TORRES, S.M.; WERTS, P.W. Characterization and quantification of ceramides in the non-lesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 4, p. 260–266, 2009.

ROQUE, JB., O'LEARY, CA., KYAW-TANNER, M. et al. PTPN22 polymorphisms may indicate a role for this gene in atopic dermatitis in West Highland White Terriers. **BMC Research Notes**, v. 4, p. 571-577, 2011.

ROSNER, B. **Fundamentals of Biostatistics**. Boston: PWS Publishers, 2 ed.; p. 584, 1986.

RYBNICEK, J.; LAU-GILLARD, P.J.; HARVEY, R.; HILL, P.B. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. **Journal compilation ESVD and ACVD**, v. 20, p. 115-122, 2008.

SARIDOMICHELAKIS, MN., OLIVRY, T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. **Veterinary Journal**, v. 207, p. 29-37, 2016.

SANTORO, D.; MARSELLA, R.; PUCHEU-HASTON, C.M et al. Review: pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host–microorganism interaction. **Veterinary Dermatology**, v. 26, p. 84-e25, 2015.

SOUZA NETO A, FARIAS MR, PIMPÃO CT, QUITZAN JG, ANATER A. Eficácia da ciclosporina no controle da dermatite atópica em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.37(7), p.729–733, 2017.

SCHINDLER, C.; LEVY, D.E. DECKER, T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. **Journal of Biological Chemistry**, v. 482, p. 20059-20063, 2007.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. Skin immune system and allergic skin diseases. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**, 6 ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co., P. 432-666, 2001.

SHIMADA, K.; YOON, J.S.; YOSHIHARA, T.; IWASAKI, T.; NISHIFUJI, K. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5-6, p. 541–546, 2009.

SIMPSON, EL., BIEBER, T., GUTTMAN-YASSKY, E. et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. **The New England Journal of Medicine**, v.375, p. 2335-2348, 2016.

WALTERS, R.; BOUCHER, J.P.; PAQUETTE, J.A. *et al.* Laboratory dose titration efficacy study of ZTS-00103289, a caninized anti-IL-31 monoclonal antibody in a canine model of IL-31-induced pruritus. **Veterinary Dermatology**, v. 26, p. 145, 2015.

WILLEMSE T.A. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. **Journal of Small Animal Practice**, v.27, n.11, p.771-778, 1986.

YAZBEK, A., & LARSSON, C. E. Avaliação da eficácia da ciclosporina no tratamento de cães atópicos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, 49(5), 360-366. 2012.

YOUNG, A.J. *et al.* Canine Pruritus Visual Analog Scale: how does it capture owners' perception of their pet's itching level? **Veterinary Dermatology**, v. 30, p. 377 e-111, 2019.

Zoetis: bula europeia Cytopoint® [Internet]: Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cytopoint-epar-product-information_pt.pdf Disponível em: Acesso em 14 de nov. 2020.

Zoetis: bula americana Cytopoint® [Internet]: Disponível em: <https://www.zoetisus.com/products/dogs/cytopoint/assets/resources/2019/cytopoint-approved-package-insert.pdf> Acesso em 14 de nov. 2020.

Zoetis: bula brasileira Cytopoint® [Internet]: Disponível em: <https://www.zoetis.com.br/produtos-e-servicos/animais-de-companhia/cytopoint/assets/cytopoint-bula.pdf> Acesso em 14 de nov. 2020.

8 ANEXOS

I - (Cãopanheiro) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Titulo: ANÁLISE PROSPECTIVA DO LOKIVETMAB EM CÃES COM DERMATITE ATÓPICA NO BRASIL

Patrocinador do estudo: Zoetis do Brasil

Seleção do animal:

Após a consulta e diagnóstico da Dermatite Atópica e aprovação do tutor em particular do estudo (assinatura do presente termo e autorização do tratamento), inicia-se o estudo. A primeira consulta será denominada como Dia Zero (D0).

Tratamento:

Os cães serão devidamente pesados no primeiro dia da avaliação (D0). Logo após a pesagem, cada cão receberá a dose de 2 a 4mg/kg de Lokivetmab por via subcutânea. No dia da aplicação, os cães ficarão em observação durante 30 minutos e retornarão para monitoramento mensal (ou seja, no D30), após o início do tratamento com o Lokivetmab.

Para a avaliação dos cães no presente estudo, as medidas do sucesso do tratamento serão baseadas através da Escala Analógica do Prurido – EAV (formulário 1), Cadesi-4 (formulário 2), QoL (formulário 3) e o OGATE, de acordo com o COSCAD'18. O preenchimento adequado auxiliará na análise da evolução/percepção/resposta ao tratamento.

Esses formulários serão entregues aos tutores para o preenchimento no dia D0. Excepcionalmente no D2 e no D14, a avaliação da melhora do paciente será por contato telefônico pelo Médico Veterinário responsável, onde preencherá o formulário de acordo com a resposta do tutor. No D30, os formulários EAV, Cadesi-04, QoL e OGATE serão preenchidos pelo tutor e Médico Veterinário, no momento da avaliação presencial do paciente.

Retornos:

O Médico Veterinário responsável pelo tratamento do animal realizará o monitoramento do tratamento a distância, entrando em contato por telefone com o tutor no dia D2 (48hs após a aplicação) e no D14 (14 dias após a aplicação) afim de monitorar como os animais estão respondendo ao tratamento e certificar-se que o animal se encontre bem. No D30, o retorno será presencial.

Efeitos colaterais:

Até o presente momento não há efeitos colaterais com o uso do medicamento.

Em caso de evento adverso:

O tutor entrará em contato imediatamente com o Médico Veterinário responsável, através dos telefones (15) 3329-3999 / (15) 99629- 3999 disponíveis de segunda a sexta-feira das 9 às 18hs.

Riscos e Benefícios:

O risco em realizar o tratamento é baixo. Porém alguns animais podem apresentar reações individuais e poderão precisar de medicação suporte. O benefício é que o Lokivetmab é específico para tratamento na Dermatite Atópica, para o controle do prurido e o efeito que pode perdurar até 7 semanas, segundo estudos internacionais. Além disso, proporciona bem-estar e qualidade de vida, tanto ao animal quanto para o tutor.

Fornecimento do Produto:

O patrocinador do estudo doará/fornecerá a primeira dose do produto para o tratamento, sem custos ao tutor. Caso algum animal necessite continuar com o tratamento, as doses adicionais serão cobradas do tutor e o tratamento deverá ser continuado sempre de acordo com a prescrição do Médico Veterinário.

Declaração:

Eu, abaixo assinado, compreendo o propósito do estudo, conforme explicado a mim pelo Médico Veterinário Responsável.

Concordo em cumprir com os requisitos especificados, referente ao tratamento e manejo do animal e autorizo que o Médico Veterinário entre em contato comigo ao longo do estudo para monitorar as condições do meu animal.

Da mesma forma, me comprometo a:

- Realizar os tratamentos seguindo as instruções do Médico Veterinário que foram informados na primeira consulta;
- Comparecer aos retornos estipulados pelo Médico Veterinário responsável para que possam ser feitas as avaliações e monitoramento da evolução do tratamento;
- Informar precisamente ao Médico Veterinário sobre o progresso ou piora do quadro clínico;
- Observar diariamente o animal afim de avaliar a melhora da coceira, bem como surgimento de efeitos colaterais (como dor no local da aplicação, letargia, alteração do apetite, entre outros).

Direitos do proprietário/tutor:

Sua autorização para inclusão do seu animal nesse estudo é voluntária. Seu animal poderá ser retirado do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause prejuízo a ele.

A confidencialidade dos dados será preservada.

Os membros do CEUA (Comissão de Ética no Uso dos Animais) e a Plataforma Brasil poderão solicitar suas informações, e nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulatórias.

Este TCLE deve ser assinado em duas vias, sendo uma para o tutor e outra para o investigador principal do estudo.

Proprietário

Nome completo: _____

Endereço: _____

Data ____/____/____

Assinatura: _____

Médico Veterinário Responsável

Nome completo: _____

Endereço: _____

Data ____/____/____

Assinatura: _____

Testemunha

Nome completo: _____

Endereço: _____

Data ____/____/____

Assinatura: _____

II - (Dermatoclínica) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título: ANÁLISE PROSPECTIVA DO LOKIVETMAB EM CÃES COM DERMATITE ATÓPICA NO BRASIL

Patrocinador do estudo: Zoetis do Brasil

Seleção do animal:

Após a consulta e diagnóstico da Dermatite Atópica e aprovação do tutor em particular do estudo (assinatura do presente termo e autorização do tratamento), inicia-se o estudo. A primeira consulta será denominada como Dia Zero (D0).

Tratamento:

Os cães serão devidamente pesados no primeiro dia da avaliação (D0). Logo após a pesagem, cada cão receberá a dose de 2 a 4mg/kg de Lokivetmab por via subcutânea. No dia da aplicação, os cães ficarão em observação durante 30 minutos e retornarão para monitoramento mensal (ou seja, no D30), após o início do tratamento com o Lokivetmab.

Para a avaliação dos cães no presente estudo, as medidas do sucesso do tratamento serão baseadas através da Escala Analógica do Prurido – EAV (formulário 1), Cadesi-4 (formulário 2), QoL (formulário 3) e o OGATE, de acordo com o COSCAD'18. O preenchimento adequado auxiliará na análise da evolução/percepção/resposta ao tratamento.

Esses formulários serão entregues aos tutores para o preenchimento no dia D0. Excepcionalmente no D2 e no D14, a avaliação da melhora do paciente será por contato telefônico pelo Médico Veterinário responsável, onde preencherá o formulário de acordo com a resposta do tutor. No D30, os formulários EAV, Cadesi-04, QoL e OGATE serão preenchidos pelo tutor e Médico Veterinário, no momento da avaliação presencial do paciente.

Retornos:

O Médico Veterinário responsável pelo tratamento do animal realizará o monitoramento do tratamento a distância, entrando em contato por telefone

com o tutor no dia D2 (48hs após a aplicação) e no D14 (14 dias após a aplicação) afim de monitorar como os animais estão respondendo ao tratamento e certificar-se que o animal se encontre bem. No D30, o retorno será presencial.

Efeitos colaterais:

Não há efeitos colaterais com o uso do medicamento.

Em caso de evento adverso:

O tutor entrará em contato imediatamente com o Médico Veterinário responsável, através dos telefones (11) 2971-3356 / (11) 2978-4780 disponíveis 24horas.

Riscos e Benefícios:

O risco em realizar o tratamento é baixo. Porém alguns animais podem apresentar reações individuais e poderão precisar de medicação suporte. O benefício é que o Lokivetmab é específico para tratamento na Dermatite Atópica, para o controle do prurido e o efeito que pode perdurar até 7 semanas, segundo estudos internacionais. Além disso, proporciona bem-estar e qualidade de vida, tanto ao animal quanto para o tutor.

Fornecimento do Produto:

O patrocinador do estudo doará/fornecerá a primeira dose do produto para o tratamento, sem custos ao tutor. Caso algum animal necessite continuar com o tratamento, as doses adicionais serão cobradas do tutor e o tratamento deverá ser continuado sempre de acordo com a prescrição do Médico Veterinário.

Declaração:

Eu, abaixo assinado, compreendo o propósito do estudo, conforme explicado a mim pelo Médico Veterinário Responsável.

Concordo em cumprir com os requisitos especificados, referente ao tratamento e manejo do animal e autorizo que o Médico Veterinário entre em

contato comigo ao longo do estudo para monitorar as condições do meu animal.

Da mesma forma, me comprometo a:

- Realizar os tratamentos seguindo as instruções do Médico Veterinário que foram informados na primeira consulta;
- Comparecer aos retornos estipulados pelo Médico Veterinário responsável para que possam ser feitas as avaliações e monitoramento da evolução do tratamento;
- Informar precisamente ao Médico Veterinário sobre o progresso ou piora do quadro clínico;
- Observar diariamente o animal afim de avaliar a melhora da coceira, bem como surgimento de efeitos colaterais (como dor no local da aplicação, letargia, alteração do apetite, entre outros).

Direitos do proprietário/tutor:

Sua autorização para inclusão do seu animal nesse estudo é voluntária. Seu animal poderá ser retirado do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause prejuízo a ele.

A confidencialidade dos dados será preservada.

Os membros do CEUA (Comissão de Ética no Uso dos Animais) e a Plataforma Brasil poderão solicitar suas informações, e nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulatórias.

Este TCLE deve ser assinado em duas vias, sendo uma para o tutor e outra para o investigador principal do estudo.

Proprietário

Nome completo: _____

Endereço: _____

Data ____/____/____

Assinatura: _____

Médico Veterinário Responsável

Nome completo: _____

Endereço: _____

Data ____/____/____

Assinatura: _____

Testemunha

Nome completo: _____

Endereço: _____

Data ____/____/____

Assinatura: _____

III - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DOS CÃES COM DERMATITE ATÓPICA (DA) E A QUALIDADE DE VIDA DE SEUS TUTORES (QoL)

Animal: _____ Data do estudo ____/____/____

Proprietário: _____

*O objetivo do questionário será estimar o impacto da doença de pele na qualidade de vida dos animais, seus tutores e membros da família antes, durante e após o tratamento.

1. O seu animal esta se coçando?
0 – Sim, bastante
1 – Sim, moderado
2 – As vezes, mas é uma coceira normal
2. Você acha que a coceira prejudica a vida do seu animal?
0 – Prejudica muito
1 – Prejudica pouco
2 – Não prejudica
3. O seu animal esta comendo?
0 – Ele não esta comendo
1 – Ele esta comendo menos, pois pára de comer para se coçar
2 – Ele come normalmente
4. O seu animal esta brincando?
0 – Ele não esta brincando

1 – Ele brinca menos
2 – Está brincando normalmente
5. O seu animal esta interagindo com a família e com os outros animais?
0 – Não, ele esta isolado
1 – Ele está interagindo menos
2 – Sim, ele interage normalmente com a família e outros animais
6. O seu animal esta dormindo?
0 – Ele não dorme para se coçar
1 – Ele esta dormindo menos, pois acorda para se coçar
2 – Ele dorme normalmente
7. O seu animal esta apresentando odor desagradável na pele/pêlo?
0 – Sim, odor é bem desagradável
1 – Houve uma leve alteração no odor
2 – Não, ele não apresenta odor desagradável
8. O seu animal esta irritado?
0 – Sim, e muito
1 – Sim, e pouco
2 – Não

IV – MONITORAMENTO DO TRATAMENTO À DISTÂNCIA (D2 - D14).

Animal: _____ Raça: _____

Proprietário: _____

* O responsável (Médico Veterinário investigador) pelo estudo entrará em contato com o tutor via telefone, nos dias D2 (48hs após a aplicação do Lokivetmab) e D14 (14 dias após a aplicação do Lokivetmab) para monitorar a evolução do tratamento.

Dia do estudo	Data	Comentários	Registrado por
D2	____/____/____		

Dia do estudo	Data	Comentários	Registrado por
D14	____/____/____		

V – MONITORAMENTO DO TRATAMENTO PRESENCIAL (D30)

Animal: _____ Raça: _____

Proprietário: _____

* O responsável (Médico Veterinário investigador) pelo estudo receberá o tutor e o canino, presencialmente na clínica, no dia D30 (ou seja, no trigésimo dia após a aplicação do Lokivetmab) afim de monitorar/analisar a evolução do tratamento.

Dia do estudo	Data	Comentários	Registrado por
D30	____/____/____		

Observações:

9 FORMULÁRIOS

I - ANAMNESE

Animal: _____ Raça: _____ Sexo: _____

Tutor: _____ Data de nasc _____ / _____ / _____

1. Animal apresenta prurido? Sim Não
2. Classificação do prurido: Agudo Crônico
3. O prurido iniciou antes ou depois do aparecimento de lesões dermatológicas? Antes Depois
4. A manifestação do prurido é sazonal ou não? Sim Não
Qual época do ano é mais prevalente ? _____
5. Qual é a dieta fornecida ao animal?
Ração solida Ração úmida Alimento natural
Petiscos Pet Comida caseira
6. Qual habitat do animal? Área externa Área interna
7. Animal tem acesso à rua/passeios? Sim Não
8. Frequência de banhos: Semanais Quinzenais Mensais Outros: _____
9. Controle de ectoparasitas: Sim Não Frequência: _____
10. O animal apresenta sinal indicativo de alergia à alergenios ambientais?
Sim* Não *Se sim, quais: espirros conjuntivite tosse
11. O animal tem contato com outros animais? Esses contactantes apresentam sinais clínicos? Sim Não Quais sintomas? _____
12. Os humanos que apresentam contato com o animal também apresentam sinais clínicos? Sim* Não *Quais: _____
13. O animal já foi tratado anteriormente? Qual a reação ao tratamento?
Sim* Não
*Se sim, qual eficácia do tratamento? Eficaz Parcialmente eficaz Não houve melhora

Realizado por (M.V.) _____ Data: _____ / _____ / _____

II - ESCALA DA GRAVIDADE DO PRURIDO NOS CÃES (EAV)

Animal: _____ Data do estudo ____ / ____ / ____ Horário: _____

Escore identificado pelo tutor: _____**(escala de 0 a 10)**

10 - Prurido extremamente intenso/quase contínuo. O prurido não para independentemente do que está acontecendo, mesmo no consultório (necessita ser fisicamente contido para não se coçar).

0 – Cão normal – o prurido não é encarado como um problema.

Responsável: _____

Realizado por (M.V.) _____ Data: ____ / ____ / ____

III - CRITÉRIOS DE FAVROT PARA DERMATITE ATÓPICA CANINA (DAC)

Animal: _____ Data do estudo ____ / ____ / ____ Horário: _____

Escore identificado pelo tutor (pontuação): _____

CrITÉrios de Favrot 2010
1. Aparecimento dos sinais clÍnicos antes dos 3 anos de idade Sim Não
2. O cãO vive dentro de casa, na maior parte do tempo Sim Não
3. O prurido responde ao tratamento com glicocorticoides Sim Não
4. O prurido, na fase inicial, é <i>sine materia</i> (ou seja, prurido sem lesãO) Sim Não
5. Tem as patas dianteiras afetadas Sim Não
6. Tem os pavilhões auriculares afetados Sim Não
7. As margens dos pavilhões auriculares nãO estãO afetados Sim Não
8. A zona dorso-lombar nãO esta afetada Sim Não

A combinaçãO de cinco critÉrios satisfatÓrios tem uma sensibilidade de 85% e especificidade de 79% para diferenciar cães com Dermatite AtÓpica (DA) com prurido crônicaO recorrente sem DA. A adiçãO de um sexto parâmetro aumenta a especificidade para 89% mas diminui a sensibilidade para 58%.

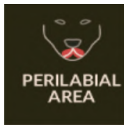
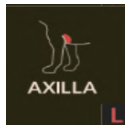
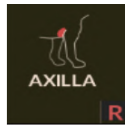
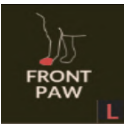
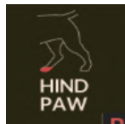
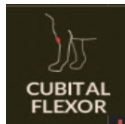
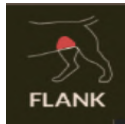
Favrot et al., 2010.

Responsável:

Realizado por (M.V.) _____ Data: ____ / ____ / ____

IV - VALIDAÇÃO DA EXTENSÃO E SEVERIDADE DA DERMATITE ATÓPICA CANINA (CADESI - 4)

Animal: _____ Data do estudo ____ / ____ / ____ Horário: _____

	Região perilabial	Orelha esquerda	Orelha direita	Axila esquerda	Axila direita
					
Eritema					
Liquenificação					
Alopecia/Escoriações					
	Pata dianteira esquerda	Pata dianteira direita	Pata traseira esquerda	Pata traseira direita	Cúbito esquerdo
					
Eritema					
Liquenificação					
Alopecia/Escoriações					
	Cúbito direita	Metacarpo-palmar esquerda	Metacarpo-palmar direita	Flanco esquerdo	Flanco direito
					

Eritema					
Liquenificação					
Alopecia/Escoriações					
	Região inguinal esquerda	Região inguinal direita	Abdômen	Região perineal	Região ventral da cauda
					
Eritema					
Liquenificação					
Alopecia/Escoriações					
Total					

As lesões serão avaliadas em 4 scores: 0 = ausência de lesão; 1 = presença de lesões suaves; 2 = presença de lesões moderadas;
3 = presença de lesões severas.

Total geral: _____

Responsável: Realizado por (M.V.) _____ Data: ____ / ____ / ____

V - EFICÁCIA DA AVALIAÇÃO GLOBAL DO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA CANINA PELOS TUTORES - (OWNER GLOBAL ASSESSMENT EFFICACY - OGATE)

Animal: _____ Data do estudo ____/____/____ Horário: _____

OGATE captura a percepção do proprietário sobre o benefício do tratamento proposto, um parâmetro de maior importância, pois isso teria implicações na adesão ao tratamento, regime prescrito e a qualidade de vida do paciente e seu tutor.

Olivry *et al.* BMC Veterinary Research (2018)

Como você classificaria a resposta geral ao tratamento?

(selecione apenas uma das cinco respostas a seguir)

- 0 – não houve resposta.
- 1 – houve uma pobre resposta.
- 2 – houve uma leve resposta.
- 3 – houve uma boa resposta.
- 4 – houve uma excelente resposta.

Resposta identificada pelo tutor: _____

Responsável:

Realizado por (M.V.) _____ Data: ____/____/____

10 APÊNDICE

I – Banco de Dados

IDENTIFICACAO	EAV D0	EAV D2	EAV D14	EAV D30	CADESI D0	CADESI D30	EFEITOS ADVERSOS	QUANDO	QUAL	OGATE
1	7	3	3	4	28	21	1	.	.	3
2	9	0	0	0	27	2	1	.	.	4
3	7	7	7	2	121	61	1	.	.	3
4	7	6	3	1	126	36	1	.	.	4
5	10	8	2	0	145	36	1	.	.	4
6	7	0	4	2	94	33	1	.	.	3
7	9	10	9	10	119	40	2	DO	diarréia	0
8	7	10	7	7	20	15	1	.	.	1
9	7	2	2	2	25	8	1	.	.	4
10	8	5	4	4	61	11	2	.	.	3
11	8	3	4	0	95	0	1	.	.	4
12	7	5	8	7	82	38	2	D1	sonolência	2
13	7	6	3	2	22	6	1	.	.	4
14	7	7	6	3	74	43	1	.	.	3
15	7	8	5	8	36	7	2	D0	sonolência	1
16	8	6	4	7	49	71	2	D1	vômito	1
17	8	5	4	6	36	39	1	.	.	1
18	8	7	4	2	27	6	1	.	.	4
19	9	9	10	6	34	73	1	.	.	0
20	7	5	5	7	22	22	2	D0	sonolência	3
21	7	5	0	4	127	63	1	.	.	3
22	7	4	2	2	25	7	1	.	.	4
23	8	5	2	4	36	28	1	.	.	4
24	10	0	0	0	36	0	2	D0	sonolência	4
25	8	10	5	5	22	15	2	D0	sonolência	3
26	9	7	7	5	52	25	1	.	.	2
27	9	0	5	3	50	18	1	.	.	2
28	7	1	1	1	22	8	1	.	.	2
29	8	5	6	8	42	30	1	.	.	2
30	8	8	10	10	21	30	1	.	.	1
31	7	0	3	2	27	20	1	.	.	4
32	7	4	0	1	44	20	1	.	.	4
33	7	5	5	0	23	0	1	.	.	4
34	8	0	0	3	23	5	1	.	.	3
35	10	7	7	10	29	55	1	.	.	1
36	8	3	2	1	24	6	1	.	.	4
37	7	2	2	1	30	8	1	.	.	4
38	8	2	2	1	36	12	1	.	.	4
39	8	2	2	2	30	8	1	.	.	4
40	7	4	6	7	22	0	2	D2	sonol e vômito	4
41	8	4	3	5	20	8	1	.	.	2
42	7	1	2	2	22	6	2	D0	sonolência	4
43	8	5	3	1	30	10	1	.	.	4
44	9	5	5	7	23	14	2	D0	sonolencia	2

45	10	2	2	4	24	10	1	.	.	4
46	7	5	4	4	36	0	1	.	.	3
47	7	4	2	2	22	14	1	.	.	4
48	7	5	5	10	29	84	2	D0	sonolência	0
49	10	0	0	45	0	0	1	.	.	4
50	8	5	3	5	67	42	1	.	.	1
51	7	2	4	2	49	11	1	.	.	4
52	5	5	4	3	32	11	1	.	.	3
53	4	4	3	2	52	14	1	.	.	4
54	9	3	4	4	35	20	1	.	.	4
55	7	1	0	1	30	18	1	.	.	3
56	8	6	3	2	78	16	1	.	.	4
57	7	6	4	4	43	13	1	.	.	3
58	5	2	2	2	45	24	1	.	.	3
59	10	1	1	2	43	23	1	.	.	4
60	8	5	4	2	59	12	1	.	.	3
61	8	7	3	1	39	0	1	.	.	4
62	6	0	3	0	58	0	1	.	.	4
63	7	5	6	4	46	0	1	.	.	3
64	8	.	.	.	.	.	2	D0	vômito, diarréia	.
65	10	7	1	2	24	8	1	.	.	3
66	7	0	0	3	20	8	1	.	.	3
67	7	2	1	2	20	8	1	.	.	4
68	7	2	1	2	27	6	1	.	.	4
69	7	1	1	2	20	8	2	D2	sonolência	4
70	8	1	1	4	20	10	1	.	.	3
71	7	4	2	2	45	12	1	.	.	4
72	7	4	2	4	24	16	1	.	.	3
73	7	2	0	1	28	8	1	.	.	4
74	8	4	4	4	22	10	1	.	.	3
75	7	2	3	4	20	14	1	.	.	3
76	7	4	2	3	21	6	1	.	.	3
77	8	5	5	8	20	20	1	.	.	0
78	7	4	2	3	22	8	1	.	.	3
79	7	3	3	5	26	8	1	.	.	2
80	7	4	2	2	20	10	2	.	.	4
81	9	4	6	9	20	20	2	D2	sonolência	0
82	7	8	3	3	22	10	2	D2	diarreia	3
83	8	5	2	9	20	29	1	.	.	1
84	7	5	4	5	24	22	1	.	.	2
85	7	1	0	1	26	9	1	.	.	3
86	7	1	0	1	22	6	1	.	.	3
87	7	3	0	6	24	3	1	.	.	2
88	7	2	2	3	21	10	1	.	.	3
89	8	2	0	1	20	6	1	.	.	4
90	8	4	3	1	23	0	1	.	.	4
91	8	3	3	2	24	6	1	.	.	4
92	7	0	2	.	20	.	1	.	.	.
93	9	3	2	1	22	6	1	.	.	4

94	8	3	2	2	21	6	1	.	.	4
95	8	3	3	1	22	6	1	.	.	4
96	10	4	4	4	22	8	1	.	.	3
97	7	5	4	3	22	13	1	.	.	3
98	7	5	4	0	22	0	1	.	.	4
99	9	2	5	9	20	20	2	D2	vomito	0
100	7	.	.	.	20	.	2	D2	vomito	.
101	8	8	.	.	32	.	1	.	.	.
102	7	2	4	7	28	28	1	.	.	0
103	7	0	0	1	22	10	1	.	.	4
104	8	1	1	2	32	6	1	.	.	3
105	10	3	3	3	24	6	1	.	.	4
106	7	3	7	7	20	12	1	.	.	2
107	9	2	2	2	25	11	2	D2	vomito	4
108	7	1	1	2	22	8	1	.	.	4
109	9	5	2	9	20	20	1	.	.	0
110	7	7	6	3	52	12	1	.	.	3