

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**TESE**

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO OCLACITINIB NO  
CONTROLE DO PRURIDO EM FELINOS COM DERMATITE ALÉRGICA À  
PICADA DE PULGAS**

**Natália Lôres Lopes**

**2021**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO OCLACITINIB NO  
CONTROLE DO PRURIDO EM FELINOS COM DERMATITE ALÉRGICA À  
PICADA DE PULGAS**

**Natália Lôres Lopes**

*Sob a Orientação do Professor*

**Julio Israel Fernandes**

Tese submetida como requisito parcial  
para obtenção do grau de **Doutor em  
Medicina Veterinária**, no Curso de Pós-  
Graduação em Medicina Veterinária,  
Área de Concentração em Ciências  
Clínicas

Seropédica, RJ

Fevereiro de 2021

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**NATÁLIA LÓRES LOPES**

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Medicina Veterinária, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Ciências Clínicas.

TESE APROVADA EM 05/02/2021.

Conforme deliberação número 001/2020 da PROPPG, de 30/06/2020, tendo em vista a implementação de trabalho remoto e durante a vigência do período de suspensão das atividades acadêmicas presenciais, em virtude das medidas adotadas para reduzir a propagação da pandemia de Covid-19, nas versões finais das teses e dissertações as assinaturas originais dos membros da banca examinadora poderão ser substituídas por documento(s) com assinaturas eletrônicas. Estas devem ser feitas na própria folha de assinaturas, através do SIPAC, ou do Sistema Eletrônico de Informações (SEI) e neste caso a folha com a assinatura deve constar como anexo ao final da tese / dissertação.

---

**JULIO ISRAEL FERNANDES (Dr.), UFRRJ**  
Orientador

---

**ANDRE LUIZ RODRIGUES ROQUE (Dr.), FIOCRUZ**

---

**CAROLINA FRANCHI JOÃO (Dr.), UFU**

---

**RÉGINA HELENA RUCKERT RAMADINHA (Dr.), UFRRJ**

---

**DANIEL DE ALMEIDA BALTHAZAR (Dr.), UFRRJ**



Emissão em 2021

TERMO Nº 98/2021 - PPGMV (12.28.01.00.00.00.51)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

*(Assinado digitalmente em 08/02/2021 11:19 )*

**DANIEL DE ALMEIDA BALTHAZAR**

PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR

DepartCF (12.28.01.00.00.00.51)

Matrícula: 217373

*(Assinado digitalmente em 08/02/2021 18:59 )*

**JULIO ISRAEL FERNANDES**

PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR

DepartCF (12.28.01.00.00.00.51)

Matrícula: 853119

*(Assinado digitalmente em 08/02/2021 16:28 )*

**ANDRÉ LUIZ RODRIGUES ROQUE**

ASSISTENTE EXTERNO

CPF: 271.534.388-09

*(Assinado digitalmente em 08/02/2021 18:24 )*

**CAROLINA FRANCHI JOÃO CARDILLI**

ASSISTENTE EXTERNO

CPF: 864.864.788-03

*(Assinado digitalmente em 08/02/2021 09:31 )*

**REGINA HELENA RUCKERT RAMADINHA**

ASSISTENTE EXTERNO

CPF: 415.478.765-07

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://signs.ufrrj.br/documentos/> informando seu número:  
98, ano: 2021, tipo: TERMO, data de emissão: 08/02/2021 e o código de verificação: 05d0db15ed

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

LL864a      Lopes, Natália Lôres, 1988-  
a      Avaliação da segurança e da eficácia do oclacitinib  
no controle do prurido em felinos com dermatite  
alérgica à picada de pulgas / Natália Lôres Lopes. -  
rio de janeiro, 2021.  
98 f.: il.

Orientador: Julio Israel Fernandes.  
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio  
de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Veterinária, 2021.

1. Medicina Veterinária. 2. Dermatologia  
Veterinária. 3. Gatos. 4. Prurido. 5. Oclacitinib. I.  
Fernandes, Julio Israel, 1979-, orient. II  
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária III.  
Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me guiado durante todo os momentos;

A minha filha Sophie, por toda alegria, amor e por me fazer querer ser uma pessoa melhor a cada dia;

Ao meu noivo André por toda a paciência, apoio e incentivo durante todo esse período,

Aos meu pais, Margareth e João, por todo o apoio desde sempre, sem eles não teria chegado até aqui,

Ao meu Orientador prof. Julio Israel Fernandes, por todos esses anos de orientação desde a residência, pelos ensinamentos e oportunidades, por estar sempre disponível e por ser um grande exemplo de profissional e pessoa;

Aos meus amigos Dayane Caicó (“migs” e madrinha da Sophie), Marília Alves, Flávia Clare e Daniel Hainfellner por terem tornado esses anos de doutorado mais leves e divertidos e pelos inúmeros “partiu almoço” e “partiu café”;

Ao Diefrey Campos, Jéssica Chaves, Cristiano Veiga, Manuela Gomes, Marília Alves, Mariana Revoredo e Ciro Eugênio por toda a ajuda durante todo esse período. Sem vocês não teria sido possível executar esse trabalho e a todos os animais que participaram desse projeto.

Ao professor Fabio Barbour Scott por ter disponibilizado o LQEPV para a realização desse trabalho e a todos do LQEPV;

Ao M.V. Alexandre Merlo e a Zoetis pelo apoio;

A equipe do setor dermatologia da UFRRJ, residentes, mestrandos, doutorandos e estagiários, por todo aprendizado e momentos que compartilhamos conhecimentos;

A UFRRJ por ter sido minha segunda casa por todos esses anos de Rural, por ter me possibilitado todos esses anos de crescimento profissional e pessoal, por ter me dado a minha família;

Ao meu gato Pedro the cat, mais um presente da Rural;

O trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001.

## RESUMO

LOPES, Natália Lôres. **AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO OCLACITINIB NO CONTROLE DO PRURIDO EM FELINOS COM DE DERMATITE ALÉRGICA À PICADA DE PULGAS.** 2021. 82p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ,2021.

O prurido é um dos sinais clínicos mais comuns na dermatologia veterinária e um dos principais em felinos portadores de dermatite alérgica à picada de pulgas. Corticosteroides e ciclosporina são os fármacos atualmente mais utilizados como terapia antipruriginosa, porém podem desencadear diversos efeitos adversos. O oclacitinib, inibidor da Janus Kinase (JAK-1), tem sido utilizado para o controle de prurido em cães de forma eficaz e segura, com poucos efeitos adversos. Em felinos poucos estudos estão disponíveis, com divergências entre as doses e regime de administração e não há estudo de segurança para a espécie. Os objetivos do estudo foram: (i) verificar a segurança do Oclacitinib no uso em felinos; (ii) determinar a eficácia do Oclacitinib no tratamento de felinos portadores de dermatite alérgica a picada de pulgas (DAPP). Para determinar a segurança do uso do Oclacitinib em felinos foram utilizados 30 gatos, alocados em três grupos (oclacitinib 1 mg/kg por via oral a cada 12 horas, oclacitinib 2 mg/kg por via oral a cada 12 horas e grupo placebo que recebeu comprimidos de amido por via oral a cada 12 horas). O tratamento teve duração de 28 dias. Os animais passaram por avaliação clínica e coleta de sangue para hemograma, bioquímica sérica (gamaglutamil transferase (GGT), alamina aminotransferase (ALT), aspartato transferase (AST), fosfatase alcalina (FA), uréia, creatinina, bilirrubinas, glicose, frutosamina, colesterol, triglicerídeos, proteínas totais e albumina) nos dias -2; +3; +7; +14; +21 e +28 e ultrassonografia abdominal com coleta de urina por cistocentese para urinálise nos dias -2, +14 e +28. O oclacitinib foi bem tolerado nos pacientes tratados e apenas foram observados vômito em dois animais e fezes amolecidas em outros dois gatos dos dez animais do grupo 2 mg/kg. Nenhuma alteração hematológica significativa foi observada. Os marcadores hepáticos e renais se mantiveram normais durante todo o estudo e apesar de ter sido observado um aumento significativo nos níveis de frutosamina nos dois grupos tratados, os valores se mantiveram dentro dos valores de

normalidade. Não houve diferença significativa na média dos valores obtidos para densidade urinária, pH, ou na relação proteína creatinina urinária. Para determinar a eficácia do oclacitinib no tratamento de felinos portadores de dermatite alérgica à picada de pulgas foram incluídos 7 gatos com o diagnóstico da referida dermatopatia tratados com oclacitinib 1 mg/kg por via oral a cada 12 horas durante 7 dias. Os animais foram avaliados quanto a intensidade de prurido através da escala visual análoga de prurido (VAS) nos dias -1, +1, +3 e +7. Na aplicação da escala VAS para avaliação do prurido foi observado uma diminuição dos valores médios nos dias +1, +3 e +7 em relação ao dia -1, essa diferença foi significativa somente nos dias +3 e +7. Foi possível concluir que o oclacitinib foi bem tolerado em gatos nas doses de 1 mg/kg e 2 mg/kg e mostrou ser seguro quando administrado a cada 12 horas durante 28 dias e ser mais uma opção viável para o controle de prurido em gatos. Em gatos com DAPP, foi capaz de diminuir do prurido na dose de 1 mg/kg a cada 12 horas.

Palavras-chave: Gatos, prurido, pulgas, oclacitinib

## ABSTRACT

LOPES, Natália Lôres. **SECURITY AND EFFICIENCY EVALUATION OF ORAL OCLACITINIB CONTROLLING PRURITUS IN CATS WITH FLEA BYTE HYPERSENSITIVITY.** 2021. 82p. Thesis (Doctorate in Veterinary Medicine). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ,2021.

Pruritus is one of the most common clinical signs in veterinary dermatology and one of the main signs in cats with flea bite hypersensitivity. Corticosteroids and cyclosporin are the currently most used drugs as antipruritic treatment, but they can lead to several side effects. Oclacitinib, a janus kinase inhibitor, has been effective and safe in controlling pruritus in dogs, with very few side effects. In cats only few studies are available with divergences between dose and administration regime and there is no safety study available in this specie. The aims of the study were: (i) verify the safety of oral oclacitinib in cats. (ii) to determine the efficacy of oral oclacitinib in cats diagnosed with flea bite hypersensitivity. To determine the safety of oclacitinib, 30 cats were included and allocated in three groups (1 mg/kg oral oclacitinib every 12 hours, oral oclacitinib 2 mg/kg every 12 hours and placebo group, receiving oral starch pills every 12 hours. Treatment lasted 28 days. The cats underwent through clinical evaluation and blood samples were obtained for hematology and serum chemistry analysis, including alanine aminotransferase, albumin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, cholesterol, creatinine, fructosamine, gamma glutamyl transpeptidase, glucose, total bilirubin, total protein, triglycerides, and urea. Abdominal ultrasounds were performed to evaluate gastrointestinal, renal, and urinary tract status. Urine samples were collected by cystocentesis on days -2, 14, 28, and 42. Oclacitinib was well tolerated in treated patients and only were observed vomiting in two animals and soft stools in two of the tem cats in 2 mg/kg group. Any significant haematology alteration was observed. Renal and hepatics enzymes remained normal through all the study and although it was observed a sigificant increase in frutosamine levels in both treated groups, values remained within the reference levels. There was no significant difference in mean values obtained for urinary density, pH or creatinina/protein ration. To evaluate efficacy in cats with flea bite hypersensitivity, seven cats were included and recieved oral oclacitinib at a dose of 1mg/kg twice a day for 7 days. Animals were evaluated for the intensity of pruritus through scale VAS on days -1,+1, +3 and +7. Using the VAS scale to evaluate pruritus it was observed a decrease in mean values on days +1,+3,+7 when compared to day -1 in oclacitinib treated group, but only significant on days +3 and +7. It was possible to conclude that oclacitinib was well

tolerated in cats at doses of 1 mg/kg and 2 mg/kg and appeared to be safe when administered twice daily for 28 days. Oclacitinib could be one more viable option to control pruritus in cats. In addition, in cats with flea bite hypersensitivity, oclacitinib was able to reduce pruritus with a dose of 1 mg/kg every 12 hour.

Key words: cats, pruritus, flea, oclacitinib

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO .....	01
2.REVISÃO DE LITERATURA .....	02
2.1.Prurido .....	03
2.2.Manifestação Clínica e Avaliação do Prurido .....	04
2.3.Diagnóstico e Diagnósticos Diferenciais do Prurido .....	06
2.3.1 Dermatite alérgica à picada de pulgas .....	09
2.4. Terapia Antipruriginosa em Felinos .....	11
2.4.1.Oclacitinib .....	13
3.MATERIAL E MÉTODOS .....	16
3.1. CAPÍTULO I – SEGURANÇA DO USO DO OCLACITINIB EM GATOS .....	17
3.1.1. Autorização Comitê de ética .....	17
3.1.2. Animais e localização do estudo .....	17
3.1.3. Delineamento experimental .....	17
3.1.4. Análise Estatística .....	21
3.2. CAPÍTULO II- AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO OCLACITINIB NA DERMATITE ALÉRGICA À PICADA DE PULGAS .....	21
3.2.1. Autorização Comitê de ética .....	21
3.2.2. Animais e localização do estudo .....	21
3.2.3. Indução da dermatite alérgica a picada de pulgas .....	22
3.2.4. Avaliação do prurido .....	22
3.2.5. Delineamento experimental .....	23
3.2.6. Análise Estatística .....	25
CAPÍTULO I – SEGURANÇA DO USO DO OCLACITINIB EM GATOS.....	26
1. Artigo: A BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF THE SAFETY OF OCLACITINIB IN CATS .....	27
CAPÍTULO II- AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO OCLACITINIB NA DERMATITE ALÉRGICA À PICADA DE PULGAS.....	46

.1. Artigo: Eficácia do oclacitinib em gatos com dermatite alérgica à picada de pulgas.....	47
CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato transferase
CEUA-IV	Comitê de ética no uso de animais do Instituto de Veterinária
DAPP	Dermatite alérgica a picada de pulgas
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutil transferase
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
JAK	Janus Kinase
NFNFHD	<i>Non-flea, non-food hypersensitivity dermatitis</i>
STATS	Transdutores de sinal e ativadores de transcrição
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
VAS	Escala visual análoga de prurido

## LISTA DE FIGURAS

### Revisão de Literatura

Figura 1. Escala visual análoga de prurido utilizada em cães (adaptado de RYBNÍČEK et al., 2008) ..... 06

Figura 2. Fluxograma para obtenção de diagnósticos diferenciais do prurido em felinos (adaptado de NOLI; COLOMBO, 2020) ..... 08

### Material e Métodos

Figura 1. Inspeção da cavidade oral de felino fêmea participante do estudo de segurança do oclacitinib em gatos..... 18

Figura 2. Coleta de sangue da veia cefálica de felino macho utilizando-se escalpe e seringa de 5 ml participante do estudo de segurança do oclacitinib em felinos..... 19

Figura 3. Exame ultrassonográfico de felino fêmea participante do estudo de segurança do oclacitinib em felinos..... 20

Figura 4 Coleta de urina por cistocentese guiada por ultrassonografia de felino fêmea participante do estudo de segurança do oclacitinib em gatos ..... 20

Figura 5. Gravações dos gatis através de câmeras instaladas para acompanhamento da presença de prurido em felinos participantes do estudo de eficácia do oclacitinib em gatos ..... 23

Figura 6. Retirada manual das pulgas de felino participante do estudo de eficácia do oclacitinib em gatos com dermatite alérgica à picada de pulgas no dia +3 de experimento utilizando-se o método de comb ..... 24

Figura 7. Cronograma de experimentação referente ao delineamento experimental para avaliar a eficácia do oclacitinib no controle do prurido em gatos com dermatite alérgica à picada de pulgas ..... 24

### Capítulo II

Figura 1. Cronograma de experimentação referente ao delineamento experimental para avaliar a eficácia do oclacitinib no controle do prurido em gatos com dermatite alérgica à picada de pulgas ..... 53

Figura 2. Felino portador de dermatite alérgica à picada de pulgas apresentando sinais clínicos. A) úlcera indolente; B) Escoriação e alopecia localizada na cabeça ..... 54

Figura 3. Imagem capturada das câmeras utilizadas para acompanhamento por vídeo da frequência de prurido de dois gatos participantes do estudo. .... 55

## **LISTA DE TABELAS**

### **Revisão de Literatura**

Tabela 1. Tabela 1. Principais fármacos utilizados para o controle do prurido de felinos ....	12
---	----

### **Capítulo I**

Tabela 1. Clinical findings observed in cats in treated with oral oclacitinib or placebo .....	43
--	----

Tabela 2. Hematology mean values observed in cats treated with oral oclacitinib or placebo.	44
---	----

Tabela 3. Serum chemistry mean values observed in cats treated with oral oclacitinib or placebo .....	45
---	----

### **Capítulo II**

Tabela 1. Escala Visual Análoga do Prurido para avaliação de grau de prurido em felinos com dermatite alérgica a picada de pulga tratados com oclacitinib .....	56
---	----

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Artigo publicado no periódico BMC Veterinary research, intitulado “A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of oclacitinib in cats” .....	72
Anexo 2. Documento comprobatório CEUA para o estudo de segurança do oclacitinib em gatos .....	81
Anexo 3. Documento comprobatório CEUA para o estudo de eficácia do oclacitinib em gatos	82

## 1. INTRODUÇÃO

O número de gatos nos lares brasileiros vem aumentando atualmente e tornam-se mais frequentes os cuidados dos tutores. Com isso ocorre um aumento dos atendimentos dessa espécie nas clínicas veterinárias, dentre elas, consultas dermatológicas. O prurido é o sinal clínico mais comum na dermatologia veterinária. Representa uma parte essencial do mecanismo de defesa do corpo e pode alterar a qualidade de vida do indivíduo por gerar desconforto. Algumas substâncias podem atuar como mediadores do prurido, como a interleucina 31. Essa citocina se liga ao seu receptor e induz a sensação de prurido.

Diversas dermatopatias podem cursar com prurido, dentre elas as de etiologia alérgica, como a dermatite alérgica à picada de pulgas (DAPP), a mais comum em gatos. Alérgenos presentes na saliva da pulga estão correlacionados com a fisiopatogenia da doença. A manifestação clínica desta dermatopatia pode ser a presença de pápulas, dermatite miliar, dermatoses eosinofílicas e por ser pruriginosa, a ocorrência de escoriações e alopecia.

Além do controle de pulgas, o controle do prurido também é importante no tratamento da DAPP. Os corticosteroides são amplamente utilizados para esta finalidade, porém o uso pode levar a diversos efeitos adversos, como diabetes mellitus e hiperadrenocorticismismo iatrogênico em felinos. Recentemente, o oclacitinib, um inibidor da Janus Kinase (JAK), enzima que pode transmitir a sensação de prurido quando ligada a interleucina 31, tem se mostrado eficaz no controle do prurido em cães e com poucos efeitos adversos, se mostrando uma droga segura, inclusive a longo prazo. Pode ser considerada uma boa opção para casos em que o uso de corticosteroides é contraindicado. Em felinos há poucos relatos disponíveis demonstrando sua eficácia e nenhum sobre a segurança do uso nessa espécie. Os trabalhos disponíveis sugerem o uso de uma dose maior em gatos do que em cães.

O objetivo deste trabalho foi demonstrar a segurança do oclacitinib em gatos nas doses de 1 mg/kg e 2 mg/kg por via oral a cada 12 horas durante 28 dias assim como avaliar a eficácia desta droga no controle do prurido em gatos portadores de dermatite alérgica à picada de pulgas.

## **Revisão de Literatura**

## 2.REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Prurido

Prurido, o sinal clínico mais comum na dermatopatologia veterinária, pode ser definido como sensação desagradável que provoca o desejo de arranhar-se (SCOTT et al., 2001; MILLER et al., 2013) e intenso desconforto e sofrimento ao animal (LARSSON; LUCAS, 2016). Ele representa uma parte essencial do mecanismo de defesa integral do corpo. Próximo a dor, serve como um sistema de alarme para remover efetivamente substâncias nocivas da pele (METZ; GRUNDMANN, 2011).

O prurido pode causar impacto na qualidade de vida do paciente (METZ; GRUNDMANN, 2011). Em um estudo com cães diagnosticados com dermatite atópica, que é uma dermatopatia pruriginosa, avaliou-se a influência da doença na qualidade de vida de tutores e seus cães, incluindo a correlação da presença e intensidade do prurido com esta dermatopatia pruriginosa (LINEK; FAVROT, 2010).

O prurido pode ser classificado em agudo ou crônico. O agudo é uma sensação fisiológica que ajuda a localizar e remover substâncias da pele ou espantar insetos, já o crônico é definido como uma condição patológica que irá prejudicar a qualidade de vida do paciente (METZ; GRUNDMANN, 2011). O mecanismo patofisiológico envolvido no prurido crônico ainda é insuficientemente compreendido, mas o seu entendimento é importante para o desenvolvimento de tratamentos alvo-específicos (METZ; STÄNDER 2010).

Diversos fatores como, por exemplo, ácaros, fármacos, alérgenos, entre outros podem desencadear o prurido (LARSSON; LUCAS, 2016), que é mediado por terminações nervosas livres localizadas na junção dermoepidérmica (METZ; GRUNDMANN, 2011; LARSSON; LUCAS, 2016). Algumas substâncias atuam como mediadores, como a histamina, proteases, mediadores lipídicos, neuropeptídios, opióides e várias citocinas (METZ; GRUNDMANN, 2011), dentre elas a interleucina 31 (IL-31) (GONZALES et al. 2013), secretada por linfócitos na pele (MILLER et al., 2013).

Foi identificado que a IL- 31 é preferencialmente produzida por células do tipo T helper 2 (DILLON et al., 2004). Quando liberada, se liga aos seus receptores, receptor de IL31 e receptor

oncostatin M, em nervos sensoriais e induz a sensação de prurido (FURUE et al., 2017). Esses receptores foram detectados em ratos e humanos por PCR quantitativo no cérebro, medula óssea, traqueia, timo e pele (DILLON et al., 2004). Na epiderme são expressos pelos queratinócitos (FURUE et al., 2017). A enzima Janus Kinase (JAK), que possui quatro membros (JAK 1, JAK2, JAK3 e TYK2) atua na atividade de diversas citocinas (GONZALES et al., 2014). Estas podem ativar a JAK e também a família dos transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATS) que formam uma via requerida em muitas respostas imunes (STARK et al., 2018). Vários receptores de citocinas dependem da associação e ativação da JAK na porção citoplasmática do receptor para transmitir sinais para o núcleo e induzir as alterações necessárias dentro da célula (GONZALES et al., 2014). A IL-31 ativa a via JAK-STAT (GONZALES et al., 2013) ativando JAK 1 e 2 (GONZALES et al., 2014).

A IL-31 também foi identificada em cães (GONZALES et al., 2013), tendo como fonte também os linfócitos T e o seu receptor é expressado em monócitos, queratinócitos e gânglios da raiz dorsal de cães (McCANDLES et al., 2014). A IL-31 tem sido correlacionada com a fisiopatogenia da dermatite atópica (GONZALES et al., 2013; MARSELLA et al., 2017). Foi observado que em cães ela é produzida após a exposição dos linfócitos Th2 polarizados a alérgenos e endotoxinas bacterianas (McCANDLES et al., 2014). Cães com dermatite atópica apresentam maiores concentrações de IL-31 circulante do que cães saudáveis (CHAUDHARY et al., 2019). Em gatos foi observado em um modelo experimental que a IL-31 pode induzir o prurido (FLECK et al., 2013). Recentemente em um modelo experimental foi demonstrado que o uso de anticorpos anti IL-31 em felinos foi eficaz no controle do prurido induzido por IL-31 (FLECK et al., 2019).

## **2.2. Manifestação Clínica e Avaliação do Prurido**

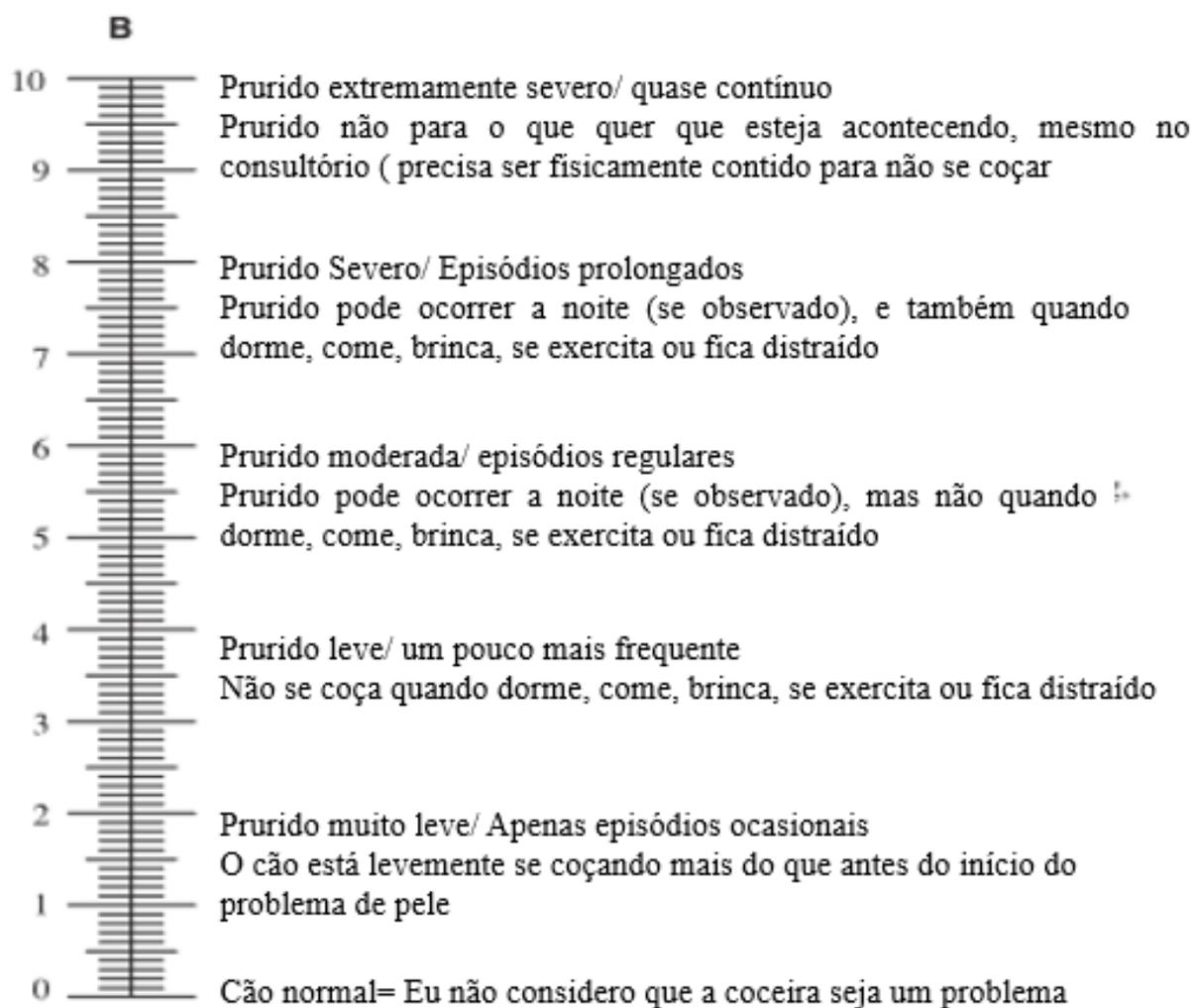
O prurido nos animais pode se manifestar não somente como ato de se coçar propriamente dito, mas também como mordiscar, como lambedura, fricção ou o ato de se limpar excessivamente (MILLER et al., 2013). Em felinos, a lambedura foi observada como a manifestação de prurido mais frequente, acometendo 100% dos gatos com alopecia (SANTOS, 2013). Nessa espécie, a observação da ocorrência de prurido pode ser dificultada pelos hábitos naturais da espécie de promover lambedura dos pelos como hábito de higiene (GUAGUERE; PRÉLAUD, 1999). O gato

possui o hábito de lambe as patas e “lavar” a face bem como passar a língua na superfície do pelo repetidamente, e foi observado que após a higiene da face as áreas mais acometidas foram membros pélvicos, seguido do dorso, região cervical, tórax, região ano genital e cauda (ECKSTEIN; HART, 2000). A lambedura foi observada como a manifestação de prurido com maior frequência em gatos e o ato de se coçar foi o segundo mais frequente (SANTOS, 2013).

A presença, localização e grau do prurido são critérios importantes para o diagnóstico diferencial de muitas dermatopatias (MILLER et al., 2013), assim como a observação dos sinais clínicos correlacionados como auto trauma, lambedura, avulsão pilar, mordiscamento, irritabilidade, inquietação, perda total ou parcial do pelame, presença de lesões elementares, entre outros (LARSSON; LUCAS, 2016).

O gato com prurido pode apresentar padrões de lesões que podem ocorrer de forma individual ou ao mesmo tempo, sendo eles: o prurido de cabeça e pescoço, dermatite miliar, alopecia auto induzida e as dermatoses eosinofílicas (NOLI; COLOMBO, 2020). As dermatoses eosinofílicas constituem um grupo de lesões que podem afetar a pele, as junções mucocutâneas e a cavidade oral, sendo elas a úlcera indolente, placa eosinofílica e o granuloma eosinofílico, que ocorrem separadamente ou em conjunto no paciente (MILLER et al., 2013). Esse grupo de lesões não constituem um diagnóstico definitivo, mas sim padrões lesionais que podem ocorrer na maioria dos casos devido a uma doença alérgica de base (NOLI; COLOMBO, 2020). Outro padrão de lesão observado é a dermatite miliar, caracterizada por uma dermatite papular com crostas associadas e são também observadas através da palpação da pele do paciente (MILLER et al., 2013). Em decorrência do prurido, os gatos podem ocasionar lesões auto induzidas, como as escoriações (NOLI; COLOMBO, 2020). Hobi et al. (2011) observaram que 94 % de gatos com dermatite alérgica não induzida por pulgas apresentaram pelo menos um desses padrões lesionais, sendo que em 46% ocorreu mais de um padrão e o mais observado foi o prurido de cabeça e pescoço (95,59%).

A intensidade do prurido pode ser escalonada como moderada, intensa ou mutilante (LARSON; LUCAS, 2016) e algumas escalas foram desenvolvidas para quantificar a intensidade do prurido em cães como a escala visual análoga de prurido com descrições graduadas de 10 cm (Figura 1) (HILL et al., 2007; RYBNÍCEK et al., 2008).



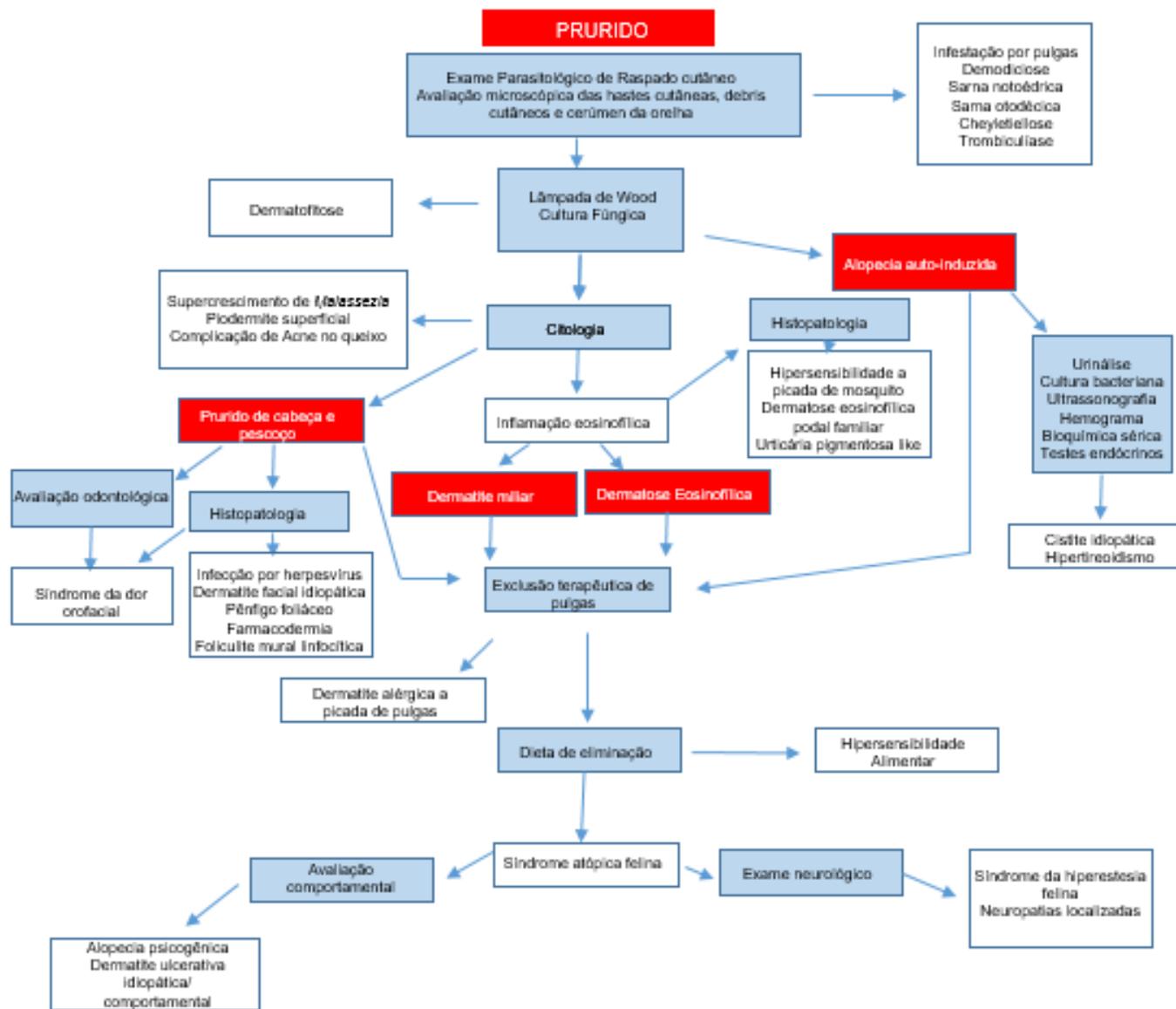
**Figura 1.** Escala visual análoga de prurido utilizada em cães (Adaptado de RYBNÍCEK et al., 2008)

### 2.3. Diagnóstico e Diagnósticos Diferenciais do Prurido

Os diagnósticos diferenciais das causas de prurido estão divididos em categorias: parasitárias, alérgicas, inflamatórias e neurogênicas (MILLER et al., 2013). Dentre as principais causas de dermatopatias pruriginosas em felinos estão a hipersensibilidade ao ácaro *Otodectes*,

erupção por drogas, síndrome da hipereosinofilia, infecção por dermatófitos, escabiose felina, demodicose, pênfigo foliáceo e dermatite facial idiopática do persa (FOSTER, 2008). Enquanto as de origem alérgica podem ser a dermatite alérgica à picada de pulgas (DAPP), a hipersensibilidade alimentar e a dermatite alérgica não induzida por pulgas ou alimentos (GUAGUERE; PRÉLAUD, 1999).

O diagnóstico da dermatite alérgica não induzida por pulgas ou alimentos é baseado na exclusão de outras doenças que cursam com prurido como a infestação por outros ectoparasitas (pulgas, *Otodectes cynotes*, *Notoedris cati*, *Demodex gatoi*, *Neotrombicula sp*), infecções fúngicas como a dermatofitose e a malassezíase e infecções bacterianas. Deve-se ainda diferenciar de outras dermatoses como a psicogênica, doenças virais, mastocitose ou mastocitomas e dermatoses eosinofílicas (HOBI et al., 2011). Em filhotes, ectoparasitoses e dermatofitoses são diagnósticos diferenciais comuns, enquanto nos adultos as doenças alérgicas e imuno-mediadas devem ser pesquisadas e nos mais velhos o hipertireoidismo, o supercrescimento de *Malassezia sp*, investigar doenças sistêmicas e síndrome paraneoplásica (NOLI; COLOMBO, 2020). Os diagnósticos diferenciais do prurido em gatos e como se obter o diagnóstico estão dispostos na figura 2.



**Figura 2.** Fluxograma para obtenção de diagnósticos diferenciais do prurido em felinos (Adaptado de NOLI; COLOMBO, 2020).

### 2.3.1 Dermatite alérgica à picada de pulgas (DAPP)

A hipersensibilidade a picada de pulgas é considerada a mais comum em felinos em áreas endêmicas de pulgas (MILLER et al., 2013), sendo a subespécie mais prevalente *Ctenocephalides felis felis* (NOLI, 2009). Em um estudo com 502 gatos de diversas áreas geográficas, 29% dos casos de gatos apresentaram desordens relacionadas a hipersensibilidade, número esse maior do que a hipersensibilidade alimentar e a dermatite alérgica não induzida por pulgas ou alimentos (HOBI et al., 2011). De 20 casos de gatos com dermatite alérgica, sete estavam relacionados a DAPP (O'DAIR et al., 1996), já em Portugal foi observado que a DAPP consistiu na segunda dermatopatia alérgica mais comum, sendo a síndrome atópica a mais comum e por último a hipersensibilidade alimentar (SILVA et al., 2009).

-A DAPP costuma ser mais comum em meses quentes em alguns países, porém nos tropicais não se observa esse fato devido ao clima sem temperaturas baixas tão marcantes (MENCALHA, 2019). Não há predisposição racial, por sexo ou idade (NOLI; COLOMBO, 2020), porém já foi observado que os felinos com DAPP apresentaram idade média de 1,5 anos (SILVA et al., 2009).

Substâncias alergênicas como polipeptídios, aminoácidos e compostos aromáticos presentes na saliva da pulga estão correlacionados com a fisiopatogenia da doença (LARSSON; LUCAS, 2016), que cursa com hipersensibilidade imediata (tipo I) e celular (tipo IV) (MILLER et al., 2013). A hipersensibilidade a proteínas salivares, que depositadas na epiderme durante a alimentação da pulga, induz a um edema local e infiltrado celular que constituem uma pápula eritematosa formada no local (NOLI; COLOMBO, 2020).

Em cães, os níveis de IgE, o número de eosinófilos e a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 são maiores nos alérgicos em relação aos saudáveis (WUERCSEH et al., 2006). Ainda que seja uma dermatopatia tão comum, poucos estudos foram realizados em gatos para investigar a sua patogênese (MILLER et al., 2013). O desenvolvimento de DAPP em gatos não foi associado a presença de IgE anti saliva de pulga (KUNKLE et al., 2003), porém, em um estudo, todos os gatos com DAPP apresentaram resposta ao teste intradérmico imediato, e desses, três de sete animais

apresentaram reação 24 e 48 horas após. Também foi observado que cinco dos sete desenvolveram reação imediata no local de picada de pulgas e em quatro desses cinco as lesões persistiram 24 e 48 horas (LEWIS, 1999). É provável que a DAPP seja dependente do grau de hipersensibilidade do hospedeiro, a carga total de pulgas e a quantidade de antígenos de pulga injetados durante a alimentação da pulga no hospedeiro (SIAK; BURROWS, 2013).

Uma população de pulgas não controlada pode provocar prurido, trauma auto induzido e anemia e em alguns indivíduos levar a DAPP, uma condição mais séria (CARLOTTI; JACOBS, 2000). A manifestação clínica desta dermatopatia consiste em uma dermatite papular altamente pruriginosa, podendo ter o padrão de dermatite miliar e as dermatoses eosinofílicas. Em decorrência do intenso prurido podem ocorrer o desenvolvimento de escoriações e alopecia. As lesões podem ocorrer em regiões de cabeça e pescoço e em distribuições mais generalizadas, ter lesões evidentes na região lombossacral dorsal, caudomedial das coxas, abdômen ventral e flanco (MILLER et al., 2013). Em um estudo comparando a DAPP com a dermatite alérgica não induzida por pulgas ou alimentos foi observado que gatos com DAPP apresentaram mais frequentemente dermatite miliar e menos frequentemente dermatoses eosinofílicas e também obtiveram a região caudo-dorsal, cauda, flanco e dorso como regiões mais acometidas (HOBI et al., 2011).

Dentre os diagnósticos diferenciais estão as doenças pruriginosas como as outras alérgicas, escabiose, psicodermatoses e também a dermatofitose (MENCALHA, 2019). A melhor maneira de identificar a alergia a picada de pulgas é primeiramente tratar todas as infecções secundárias e possíveis doenças parasitárias (NOLI, 2009) assim como a utilização de um pente fino para procurar pulgas e suas fezes, porém elas nem sempre são encontradas devido ao hábito de lambadura dos felinos, que podem eliminá-las em poucas horas (NOLI; COLOMBO, 2020) Dessa forma, a demonstração de pulgas e seus dejetos auxilia, mas não é fundamental para o diagnóstico e uma ótima opção é verificar a resposta após intensivo controle de pulgas (SALZO, 2016).

O tratamento desta dermatopatia deve incluir o controle de pulgas e o uso de corticosteroides para reduzir a inflamação e o prurido (MILLER et al., 2013; SALZO, 2016), uma redução rápida no número total de pulgas e a redução do tempo de alimentação da pulga, são pontos chave para o controle dos sinais clínicos da DAPP (SIAKE; BURROWS, 2013). O controle ambiental também é de extrema importância tendo em vista que o estágio de desenvolvimento das pulgas, dos ovos a fase de pupa, ocorra no ambiente e não no hospedeiro (NOLI; COLOMBO,

2020) e dessa forma apenas 5 % das pulgas são encontradas nos animais, sendo os outros 95 % correspondentes aos outros estágios de vida das pulgas (MENCALHA, 2019).

Atualmente diversos fármacos estão disponíveis para o controle de pulgas em felinos em formulações tópicas como o fipronil em spray (PAYNE et al., 2001) e a selamectina (McTIER et al., 2000) que vêm sendo utilizados com eficácia ao longo dos anos. O spinosad é uma medicação administrada por via oral segura e eficaz amplamente utilizada no controle de pulgas (FRANC et al., 2014). Mais recentemente os fármacos do grupo das isoxazolininas têm sido apontados como eficazes e seguros em uso tópico nessa espécie. Uma única administração da isoxazolinina fluralaner promoveu um controle de pulgas eficaz por 12 semanas (RANJAN et al., 2018) e uma formulação spot-on contendo sarolaner associado à selamectina também se mostrou eficaz e com duração de 5 semanas (BECSKEI et al., 2017), já o afoxolaner foi experimentalmente seguro e eficaz no controle de pulgas por via oral após uma única dose (MACHADO et al., 2019).

#### **2.4. Terapia Antipruriginosa em Felinos**

Diversas medicações são listadas como eficazes para o controle de prurido em felinos e estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1.** Fármacos disponíveis para o controle do prurido de felinos.

<b>Fármacos</b>	<b>Dose e frequência</b>	<b>Efeitos adversos</b>
<b>Antipruriginosos</b>		
<b>Prednisolona</b>	2 mg/kg VO SID	Diabetes mellitus Hiperadrenocorticismo iatrogênico Síndrome da fragilidade cutânea Insuficiência cardíaca congestiva Diarreia Depressão
<b>Ciclosporina</b>	5-10 mg/kg VO SID	Vômito Diarreia Hiperplasia de gengiva Hipersalivação Hepatopatia
<b>Oclacitinib</b> (Uso extra-bula)	0,7-1,2 mg/kg VO BID	Vômito
<b>Maropitant</b> (Uso extra-bula)	2 mg/kg VO SID	Sialorreia

A ciclosporina é indicada para controle de distúrbios de hipersensibilidade em felinos como a dermatite atópica e dermatose eosinofílica, porém pode levar de 4 a 8 semanas para atingir o benefício clínico satisfatório e sua utilização pode ter efeitos colaterais como sinais

gastrointestinais (vômito e diarreia), hiperplasia de gengiva, hipersalivação, hepatopatia, entre outros (KOSH et al., 2012; WISSELINK; WILLEMSE, 2009; KING et al., 2012). Essa droga também já foi associada com a agudização de toxoplasmose em gatos (LAST et al., 2004; BARRS et al., 2006). Recentemente foi sugerida a administração da ciclosporina por via subcutânea como uma alternativa a administração por via oral, porém foram observadas lesões cutâneas associadas ao local de aplicação (KOSH et al., 2018).

O uso de corticosteroides tem sido amplamente utilizado no controle de dermatopatias pruriginosas. Em gatos o uso de prednisolona no lugar de prednisona é preferível pois ela atinge uma concentração plasmática maior (CENTER et al., 2013). Seu uso a longo prazo pode levar a diversos efeitos adversos como em cães. Nos gatos, o mais comum é a diabetes mellitus, mas também pode ocorrer hiperadrenocorticismos iatrogênicos, síndrome da fragilidade cutânea, insuficiência cardíaca congestiva, diarreia e depressão (KOSH et al., 2012). Portanto, seria contraindicado para felinos portadores de enfermidades como diabetes e hiperadrenocorticismos. Quando comparada a prednisolona com a dexametasona, foi observado que esta última pode ser um indutor mais potente de um estado pré-diabético ou diabético (LOWE et al., 2009). O uso tópico de corticosteroides na forma de aceponato de hidrocortisona também se mostrou eficaz no controle de prurido em felinos (SCHMIDT et al., 2012), sendo uma opção para casos com lesões localizadas.

O uso do anti-histamínico cetirizina para o tratamento da dermatite alérgica não induzida por pulgas ou alimentos não demonstrou diferença estatística, não sendo recomendado o seu uso (WILDERMUTH et al., 2013)

Atualmente a eficácia de novas opções de controle do prurido tem sido avaliada, como o maropitant (MAINA; FONTAINE, 2018) e o oclacitinib (ORTALDA et al., 2015, NOLI et al., 2019).

#### 2.4.1 Oclacitinib

O oclacitinib é um inibidor da Janus Kinase (JAK) (FLECK et al., 2012), uma enzima que pode transmitir a sensação de prurido quando ligada a interleucina 31. Tem-se demonstrado que

este fármaco pode inibir a ligação da IL-31 aos receptores JAKs, reduzindo significativamente o prurido em cães (LARSON; LUCAS, 2016). Este fármaco possui ação mais potente inibindo JAK-1 e a função de citocinas dependentes de JAK-1 que são correlacionadas a alergia (IL-2, IL-4, IL-6 e IL-13) além da IL-31 (GONZALES et al., 2014).

Sua eficácia em cães com atopia tem sido demonstrada (COSGROVE et al., 2013a; COSGROVE et al., 2013b; COSGROVE et al., 2015) e em cães atópicos sensibilizados com IgE alérgeno-específica, o oclacitinib pôde atrasar o desenvolvimento de lesões no local de aplicação (MARSELLA; AHRENS, 2018). Em caninos com dermatite alérgica à picada de pulgas a administração na dose de 0,4 mg/kg BID por 14 dias rápida e significativamente reduziu o prurido, o eritema e as lesões (WHEELER et al., 2012). Em um estudo sobre a sua farmacocinética em cães demonstrou-se que com doses de 0,4 a 0,6 mg/kg atingiu uma absorção rápida e quase completa, baixo *clearance* e sem diferença entre machos, fêmeas, se em jejum ou alimentado, e entre beagles ou sem raça definida (COLLARD et al., 2013).

Quando comparada sua eficácia em cães com a da prednisolona ambos foram rápidos, efetivos e seguros no controle do prurido (GADEYNE et al., 2014) e, porém, quando confrontada com a ciclosporina, foi observado que o oclacitinib teve um início de ação mais rápido e menor frequência de efeitos adversos gastrointestinais (LITTLE et al., 2015). O uso concomitante do oclacitinib e da ciclosporina por três semanas demonstrou ser bem tolerado em cães (PANTERI et al., 2016).

Crosgrove e colaboradores (2015) demonstraram em um estudo com média de duração de 401 dias que o uso do oclacitinib a longo prazo foi seguro, eficaz e melhorou a qualidade de vida de cães. Também já foi observado que o uso desse fármaco por 180-230 dias não foi correlacionado com a ocorrência de bacteriúria em cães (SIMPSON et al., 2017).

Em um modelo experimental observou-se que a IL-31 induz o prurido em felinos assim como nos cães, e a administração do oclacitinib na dose de 0,4 mg/kg e 1 mg/kg uma hora antes da administração desta interleucina reduziu o prurido respectivamente em 63 e 62 %. Porém quando oclacitinib foi administrado na menor dose, 12 horas antes da IL-31 ocorreu falha no bloqueio do prurido (FLECK et al., 2013).

Em felinos com dermatite alérgica não induzida por pulgas ou alimentos, o oclacitinib foi utilizado na dose de 0,4 a 0,6 mg/kg duas vezes ao dia por duas semanas e posteriormente uma vez,

por mais 14 dias e foi demonstrado que suprimiu o prurido e os sinais clínicos relacionados a dermatite alérgica e foi sugerido que uma dose mais alta ou outro regime de administração pudessem melhorar a resposta (ORTALDA et al., 2015). Uma dose maior de 0,7 a 1,2 mg/kg administrada por via oral a cada 12 horas por quatro semanas se mostrou eficaz, mas quatro de 14 gatos tratados obtiveram aumento nos marcadores renais (NOLI et al., 2019).

A dose de 1 mg/kg, também foi utilizada em um felino com mastocitose duas vezes ao dia por 31 dias com resolução do quadro e sem efeitos adversos (FRANK et al., 2014). Recentemente foi realizado um estudo sobre a farmacocinética desta droga em gatos e observou-se que é semelhante a que ocorre no cão, porém a absorção e eliminação ocorrem mais rapidamente, indicando que nessa espécie doses maiores que nos cães ou intervalos mais curtos de administração seriam mais recomendados (FERRER et al., 2019). Em gatos com asma experimental a dose de 0.5 mg/kg ou 1 mg/kg a cada 12 horas por 28 dias significativamente suprimiu a inflamação nas vias aéreas e sem o desenvolvimento de efeitos adversos (CHANG et al., 2013). O Oclacitinib também foi utilizado com sucesso em um caso de dermatite idiopática ulcerativa felina na dose de 1.5 a 2.0 mg/kg por dia (LOFT; SIMON, 2015).

## **Material e Métodos**

## **3-MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1. Capítulo I- Segurança do uso do oclacitinib em gatos**

#### 3.1.1. Autorização Comitê de ética

Esse estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética no uso de animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA-IV-UFRRJ, número 4534191017).

#### 3.1.2. Animais e localização do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) da UFRRJ.

Foram incluídos 30 gatos (15 machos e 15 fêmeas), sem raça definida, com idade variando entre dois e três anos, peso 2,1 a 5,3 kg. Participaram apenas animais saudáveis, determinado através de exame físico e laboratorial antes do início do estudo. Foram incluídos apenas animais vacinados e vermifugados e excluídos aqueles que apresentassem qualquer alteração clínica ou que estivessem sob o uso de qualquer medicação.

Os gatos foram alocados em gatis individuais a partir do dia -7 para aclimação e foram alimentados com ração comercial seca a cada 12 horas e água a vontade.

#### 3.1.3. Delineamento experimental

Os animais foram alocados em 3 grupos contendo 10 animais cada (5 machos e 5 fêmeas): grupo placebo, grupo 1 mg/kg, grupo 2 mg/kg. O grupo placebo recebeu comprimidos de amido de milho a cada 12 horas durante 28 dias. Os grupos 1 mg/kg e 2 mg/kg receberam comprimidos de oclacitinib por via oral a cada 12 horas durante 28 dias, calculados de acordo com o peso de cada um.

Os pacientes foram avaliados 2 vezes ao dia quanto a ingestão de alimentos, frequência urinária e ocorrência de efeitos adversos com vômito ou diarreia durante todo o estudo. Nos dias -2, 3,7,14,21,28 e 42 os gatos foram avaliados clinicamente com ausculta cardiológica e dos pulmões, frequência cardíaca e respiratória, temperatura retal, colocação de mucosa, tempo de

preenchimento capilar, taxa de hidratação, palpação abdominal e inspeção de linfonodos e cavidade oral (Figura 1) além de serem pesados nesses mesmos dias para acompanhamento.



Figura 1. Inspeção da cavidade oral de felino fêmea participante do estudo de segurança do oclacitinib em gatos

Nesses mesmos dias também foram coletadas amostras de sangue para hemograma e bioquímica sérica contendo (figura 2), Alanina aminotransferase, albumina, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, colesterol, creatinina, frutossamina, gama glutamil transpeptidase, glicose, bilirrubina total, proteína total, triglicerídeos e ureia.



Figura 2. Coleta de sangue da veia cefálica de felino macho utilizando-se escalpe e seringa de 5 ml participante do estudo de segurança do oclacitinib em felinos

Nos dias -2, 14,28 e 42 foi realizada ultrassonografia abdominal (figura 3) para avaliação do trato gastrointestinal, urinário e renal e coleta de urina por cistocentese para urinálise (figura 4).



Figura 3. Exame ultrassonográfico de felino fêmea participante do estudo de segurança do oclacitinib em felinos



Figura 4 Coleta de urina por cistocentese guiada por ultrassonografia de felino fêmea participante do estudo de segurança do oclacitinib em gatos

#### 3.1.4. Análise Estatística

Os resultados obtidos nas análises hematológicas e de bioquímica sérica foram analisadas pelo teste Shapiro-Wilks e para análise de diferenças entre os grupos foram utilizados o teste de Kruskal Wallis seguido pelo Student- Newman-Keuls com nível de significância de 5%. O intervalo de confiança utilizado foi de 95% e o programa Biostat 5.3 foi utilizado.

### **3.2 Capítulo II- Eficácia do oclacitinib em gatos com dermatite alérgica à picada de pulgas**

#### 3.2.1 Autorização Comitê de ética

Esse estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética no uso de animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA-IV-UFRRJ, número 1308081018).

#### 3.2.2 Animais e localização do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) da UFRRJ.

Foram incluídos 7 gatos, machos e fêmeas, com idade variando entre três a cinco anos sabidamente diagnosticados previamente com dermatite alérgica a picada de pulgas. Os animais passaram por avaliação clínica prévia. Somente animais vermifugados e vacinados foram incluídos no estudo. Para identificação dos animais foram utilizados “transponders” implantados no tecido subcutâneo dos animais, entre as escápulas.

Não foram incluídos no estudo animais que receberam corticoides, ciclosporina, anti-histamínicos ou ômega 3 por um período inferior a oito semanas.

Os animais foram alocados de forma individual em gatis de alvenaria alternados, impossibilitando o contato de um felino com os outros.

### 3.2.3 Indução da dermatite alérgica a picada de pulgas

A indução da DAPP foi realizada com a sensibilização dos felinos através de exposição controlada a 50 casais não alimentados de pulgas da sub-espécie *Ctenocephalides felis felis*, que foram colocados, na região do flanco dos animais, utilizando-se um tubo contendo as pulgas que foi posicionado diretamente no animal. A infestação por pulgas foi mantida até que os animais manifestassem lesões dermatológicas associadas a ocorrência de prurido.

### 3.2.4 Avaliação do prurido

O prurido foi avaliado e quantificado através da escala visual análoga de prurido (VAS) com descrições graduadas de 10 cm, variando de zero (animal normal) a 10 (animal com prurido extremo) (HILL et al., 2007; RYBNÍCEK et al., 2008). Os animais foram monitorados por câmeras instaladas em cada gatil individualmente (figura 5) com gravações diárias para acompanhar seu comportamento e foram considerados como prurido o ato de coçar, morder, lamber, mastigar, mordiscar ou esfregar. As gravações foram analisadas durante todo o período de 24 horas pelo mesmo avaliador e registrados todos os momentos em que os animais manifestaram prurido durante os dias de avaliação. Os dados obtidos foram aplicados na escala VAS para a avaliação e quantificação do prurido nos dias -1 (um dia antes do início do tratamento), +1 (um dia após o início do tratamento), +3 (três dias após início do tratamento e dia de remoção das pulgas) e +7 (último dia de tratamento) sempre pelo mesmo avaliador. Também foi calculado o percentual de melhora do prurido, considerando 100% como a média dos valores obtidos na escala VAS no dia -1 e comparando-os com os valores médios na mesma escala nos dias de avaliação.



Figura 5. Gravações dos gatis através de câmeras instaladas para acompanhamento da presença de prurido em felinos participantes do estudo de eficácia do oclacitinib em gatos

### 3.2.5 Delineamento Experimental

Após o desenvolvimento dos sinais clínicos (dermatite miliar ou lesões do complexo eosinofílico associados ao prurido) os animais iniciaram o tratamento com o oclacitinib na dose de 1 mg/kg a cada 12 horas por via oral durante 7 dias. O delineamento experimental ocorreu da seguinte forma: No dia -1 foi realizada a padronização e avaliação da presença de lesões cutâneas e avaliação da presença de prurido com aplicação da escala VAS, no dia 0 foi iniciado o tratamento com oclacitinib, no dia +1 foi reavaliada a ocorrência de prurido e a intensidade aplicada na escala VAS. No dia +3 foi realizada a retirada manual das pulgas utilizando-se o método de comb (MARCHIONDO et al., 2013) (figura 6). Esse processo foi realizado até a certeza de eliminação de todas as pulgas. Os animais ficaram isolados em gatis individuais sem ter contato entre eles, mantidos em ambiente controlado, totalmente cercado e telado, no qual não é possível ter a presença de ectoparasitas que não estivessem presentes nos animais.



Figura 6. Retirada manual das pulgas de felino participante do estudo de eficácia do oclacitinib em gatos com dermatite alérgica à picada de pulgas no dia +3 de experimento utilizando-se o método de comb

O delineamento experimental está descrito de forma sucinta na figura 7. Os animais foram avaliados clinicamente todos os dias, sempre pelo mesmo médico veterinário.



**Figura 7.** Cronograma de experimentação referente ao delineamento experimental para avaliar a eficácia do oclacitinib no controle do prurido em gatos com dermatite alérgica à picada de pulga.

### 3.2.6 Análise Estatística

Os dados dos parâmetros de prurido (VAS) foram analisados quanto a sua distribuição (normal ou não) pelo teste de Shapiro Wilks. Para a comparação dos escores dos animais antes e após o tratamento foi realizado o teste de Wilcoxon. A análise foi efetuada pelo programa estatístico computacional Bioestat 5.0. O nível de significância considerado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## **CAPÍTULO I**

### **SEGURANÇA DO USO DO OCLACITINIB EM GATOS**

\*Artigo publicado no periódico BMC Veterinary research, (2019) 15:137

Qualis CAPES- A1, Fator de impacto -1,86

## **A BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF THE SAFETY OF OCLACITINIB IN CATS\***

Natália Lôres Lopes<sup>1</sup>; Diefrey Ribeiro Campos<sup>2</sup>; Marília Alves Machado<sup>2</sup>; Mariana Silva Revoredo Alves<sup>2</sup>; Manuela Silva Gomes de Souza<sup>3</sup>; Cristiano Chaves Pessoa da Veiga<sup>4</sup>; Alexandre Merlo<sup>6</sup>, Fábio Barbour Scott<sup>6</sup>; Julio Israel Fernandes<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Veterinary Medicine, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), [natloresvet@gmail.com](mailto:natloresvet@gmail.com)

<sup>2</sup>Veterinary Science, UFRRJ, [diefrey8@hotmail.com](mailto:diefrey8@hotmail.com), [alves.marilia@hotmail.com](mailto:alves.marilia@hotmail.com), [marianarevoredoyahoo.com.br](mailto:marianarevoredoyahoo.com.br)

<sup>3</sup>School of Veterinary Medicine, UFRRJ, [manuelagomes84@gmail.com](mailto:manuelagomes84@gmail.com)

<sup>4</sup>Veterinary Hospital, UFRRJ, [veiga@imagemveterinaria.com.br](mailto:veiga@imagemveterinaria.com.br)

<sup>5</sup> Technical and Outcomes Research Manager for Companion Animals, Zoetis Industry, [alexandre.merlo@zoetis.com](mailto:alexandre.merlo@zoetis.com)

<sup>6</sup>Animal Parasitology Department, UFRRJ, [scott.fabio@gmail.com](mailto:scott.fabio@gmail.com)

<sup>7</sup>Veterinary Medicine and Surgery Department, UFRRJ, [vetjulio@yahoo.com.br](mailto:vetjulio@yahoo.com.br)

### **Corresponding author:**

Natália Lôres Lopes, MSc, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), BR 465, Km 07, 23897-000, Seropédica, RJ, Brazil.

Phone: 55 21 997761213

E-mail: [natloresvet@gmail.com](mailto:natloresvet@gmail.com)

### **Abstract**

**Background:** Oclacitinib is a Janus kinase (JAK) 1 enzyme inhibitor and blocks JAK1-dependent cytokines and is used to control pruritus. Studies available in cats are very limited and as there is a potential role for oclacitinib in the control of pruritus in this specie, the aim of this study was to evaluate the safety and clinical effects of oral oclacitinib maleate in healthy cats.

**Results:** Thirty mixed-breed cats weighing from 2.1 to 5.3 kg each were randomly allocated to three treatment groups of 10 animals each. Cats in two groups received oclacitinib at 1 mg/kg or 2

mg/kg q 12 h orally for 28 days. Cats in the third group were given placebo tablets (cornstarch) q 12 h orally for 28 days. Oclacitinib maleate was well tolerated during the study and few adverse events were observed in treated cats. Clinical signs of toxicity were not observed in any animals treated at 1 mg/kg. Gastrointestinal clinical signs observed in the 2 mg/kg group included vomiting in two of the 10 cats and soft stools in two cats. One cat treated with placebo also exhibited soft stools. No significant differences were observed between the groups for hematologic analyses performed during the study. There was a slight increase in neutrophils and monocytes and a decrease in eosinophil mean counts in treated cats. Mean renal and liver enzymes remained normal throughout the entire study. A small, but significant increase in fructosamine levels was observed for both treated groups compared with placebo; however, values remained within the normal reference range. There were no significant difference between treated groups and the placebo group for urine specific gravity, pH, or urine protein to creatinine ratio mean values.

**Conclusions:** Oclacitinib maleate was well tolerated by cats at 1 mg/kg and 2 mg/kg and appeared to be safe for this species when administered orally twice daily for 28 days. More studies would be needed to demonstrate if oclacitinib maleate may be a suitable alternative to treat pruritic cats.

Keywords: Cats, clinical effects, feline, oclacitinib, pruritus, safety

## **Background**

Pruritus, the most common clinical sign observed in dermatology,<sup>1</sup> is present in hypersensitivity diseases such as allergic dermatitis. In cats, these disorders are classified as flea bite hypersensitivity, food-induced hypersensitivity dermatitis and “non-flea, non-food” hypersensitivity dermatitis (NFNFHD)<sup>2</sup>.

Treatment options for allergic dermatitis include glucocorticoids, cyclosporine, antihistamines, essential fatty acids, and immunotherapy.<sup>1,3</sup> Oral (prednisolone) and injectable glucocorticoids are available to control pruritus in cats; however, side effects, such as diabetes mellitus, Cushing’s disease, skin fragility, and diarrhea may be observed<sup>3</sup>. Methylprednisolone and

triamcinolone were reported effective and well tolerated glucocorticoids, but side effects like a significant increase in serum fructosamine and in serum albumin were observed<sup>4</sup>. It is recommended that an immediate reduction in the dosage of glucocorticoids is made. Cats in long-term treatment should be examined regularly, and urinalysis and blood chemistry testing should be performed.<sup>5</sup>

Cyclosporine also is shown to be effective in cats,<sup>6,7,8</sup> but initial improvement may only occur during the second week of treatment,<sup>5</sup> with 4 to 8 weeks needed to achieve a satisfactory clinical response.<sup>3</sup> Side effects, such as vomiting, diarrhea, loose stools, and hypersalivation related to oral cyclosporine administration were reported by some authors.<sup>6,7</sup> Recently, a subcutaneous administration of cyclosporine in allergic cats was effective and suggested as an alternative to oral administration, but the development of lesions associated with injections sites were observed as adverse effects<sup>8</sup>. This drug is also associated with the development of *Toxoplasma gondii* infection<sup>9,10</sup>.

Oclacitinib is a Janus kinase (JAK) 1 enzyme inhibitor and blocks JAK1-dependent cytokines, such as IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, and IL-31 involved in allergy, inflammation, and pruritus.<sup>11</sup> In a canine IL-31 pruritus model, anti-pruritic activity of this drug was greater than that of both prednisolone and dexamethasone.<sup>12</sup> Oclacitinib is shown to be effective in the treatment of canine atopic dermatitis.<sup>13-15</sup> Results of earlier studies demonstrated a rapid antipruritic effect by oclacitinib, with a reduction of pruritus within 24 h,<sup>13</sup> a faster onset of action than that of cyclosporine.<sup>16</sup>

Oclacitinib is well tolerated by dogs, and adverse effects included vomiting and diarrhea,<sup>14</sup> but with a lower frequency than those observed with administration of cyclosporine.<sup>16</sup> Long-term administration was shown to be safe and effective, with an outcome of improved the quality of life of dogs.<sup>15</sup>

Much less is known about feline allergic skin disease.<sup>2</sup> However, in an experimental model using IL-31-induced pruritus in cats oclacitinib given at 0.4 mg/kg or 1 mg/kg 1 h before administration of this interleukin reduced pruritus in 63% and 62% of the test animals, respectively.<sup>17</sup> In the treatment of NFNFD, oclacitinib administered at 0.4 to 0.6 mg/kg may

suppress pruritus and clinical signs related to allergic dermatitis; however, it has been suggested that a higher dose or a different dosing regimen may improve the response.<sup>18</sup> A higher dose of 1 mg/kg given twice daily for 31 days was reported to provide a good clinical response in a case of feline cutaneous mastocytosis with no adverse effects observed.<sup>19</sup> In cats with experimental asthma, oclacitinib at 0.5 mg/kg or 1 mg/kg twice daily for 28 days significantly suppressed airway inflammation and adverse clinical signs were not observed.<sup>20</sup> Oclacitinib also was successfully used in a case report of feline idiopathic ulcerative dermatitis at dosages of 1.5–2 mg/kg/day.<sup>21</sup> Dosages ranging from 0.8–1.3 mg/kg twice daily were effective in cats with NFNFHD.<sup>22</sup>

As there is a potential role for oclacitinib in the control of pruritus in cats, and studies available in this species are very limited, the aim of this study was to evaluate the safety and clinical effects of this drug in healthy cats. This was the first blinded, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the safety of oclacitinib in healthy cats to be published.

## **Results**

Mean dosages  $\pm$  standard deviation for treated oclacitinib groups were 1.02 mg  $\pm$  0.104 mg for 1 mg/kg q 12h group and 2.002 mg  $\pm$  0.076) for 2 mg/kg q 12h group.

### *Clinical signs*

Primary clinical data are summarized in Table 1. Cats in the 1 mg/kg group presented no clinical signs during the study. Vomiting occurred in two animals from 2 mg/kg group, one of which occurred only on one day; the second cat vomited on several days of observation. Transient soft stools were observed in two cats from 2 mg/kg group and one from placebo group. Fecal samples collected and analyzed from those two cats in 2 mg/kg group were positive for *Giardia* sp. A cat from placebo group developed an erythematous cutaneous lesion on day 7. All cats had normal urination, normal appetite, and food consumption throughout the study, through daily examination and characterized as normal or abnormal.

Mean body weights increased in all three groups throughout the study, ranging from 0.21 kg in the 1 mg/kg group to 0.29 kg in cats treated with placebo with no significant differences between the groups. The average respiratory rate was above the reference range; however, there were no significant differences between the groups. One cat of each group presented pale mucosa,

which was observed on only one occasion for each cat. Increased popliteal lymph node size was observed by palpation occurred in three cats, including one in the 1 mg/kg group (one day), one cat in the 2 mg/kg group (for two days) and one cat from the placebo group. Axillary lymph nodes were increased in size for one animal from placebo group on day 7. Stomatitis was observed in one cat from placebo group on day 42 (14 days post treatment). All the other clinical parameters remained within the reference range, with no significant differences between groups.

#### *Hematology, serum chemistry, and urinalysis*

Hematology data for selected sampling days are displayed in Table 2. Overall, deviations from normal reference ranges or findings of significant differences between groups treated with oclacitinib and the placebo group were minor and transient, with no trends apparent for any parameters evaluated in the hematologic profile. Mean values for red blood cell count, hemoglobin, and hematocrit were within the normal reference range for all three groups. Mean platelet counts decreased below the reference range on day 42 (mean 128 500/mm<sup>3</sup>) in the 1 mg/kg group and on days 3 (mean 118 000/ mm<sup>3</sup>) and 42 (mean 124 200/ mm<sup>3</sup>) in the placebo group; however, there were no significant differences between groups at any sampling time.

Mean white blood cell counts were within the reference range, with the exception of an increase on day 21 in all groups. There were no significant differences in white blood cell counts between groups at any sampling time. Neutrophil mean values also were within the reference range, but there was a transient significant increase on day 21 ( $p=0.007$ ) for both treated groups compared with the placebo group. Also on day 21, mean monocyte counts were significantly higher in 1 mg/kg group than in the placebo group ( $p=0.03$ ) and significantly lower in 2 mg/kg ( $p=0.03$ ); however, values were within the normal reference range. The mean lymphocyte count was within the normal reference range at all samplings for cats in all groups, with no significant differences between placebo and treated cats. A decrease in the mean eosinophil count was observed in both oclacitinib groups, and this decrease was significant between the placebo and treated groups on day 14 ( $p=0.04$ ), but the mean value remained within the normal reference range for all days.

Mean serum chemistry results for selected sampling days are shown in Table 3. As with hematologic findings, deviations from normal reference ranges or occurrence of significant

differences between groups treated with oclacitinib and the placebo group were minor and transient, with no trends apparent for any parameters evaluated in the serum chemistry profile. In 1 mg/kg group, alanine aminotransferase (days 7 and 28), total bilirubin (days 7 and 14), and direct bilirubin (day 7) were above the reference range. Alanine aminotransferase and direct bilirubin were higher than for the placebo group on day 14 and indirect bilirubin was higher than the placebo group day 7. Triglyceride levels were slightly above reference range in 1 mg/kg group on day 7 and in placebo group on day 14. Cholesterol, albumin, total protein, glucose, urea, and creatinine mean levels were normal in all groups throughout the study. There was no significant difference in mean clinical chemistry parameters between the groups, except for fructosamine on day 7 ( $p=0.03$ ), with a slight increase in both treated groups compared with placebo, but within the normal reference range.

There was no significant difference for the treated groups compared with the placebo group for urine specific gravity, pH, or urine protein to creatinine ratio (UP/C) mean values. Hyaline casts were observed in two cats of the 1 mg/kg group on day 28), in two cats of the 2 mg/kg group on days 28 and 42 and in one cat on day 42, and in one cat from the placebo group on day -2 and one cat on day 28.

Granular casts occurred in two cats in the 2 mg/kg group (one on days -2 and 14 and one on day 42) and in two cats in the placebo group (one on day 28 and one on day 42). Fatty casts were noted in one cat in the 1 mg/kg group on day 42 and in one cat in the 2 mg/kg group on day 28. All casts were present in low numbers (rare). Struvite crystals were present in three cats from the 1 mg/kg group (one cat each on days 14, 28, and 42), two cats in the 2 mg/kg group (one cat on day 28 and one on days 28 and 42), and three cats in the placebo group (two on day 14, one on 28 and one on 42). Calcium oxalate crystals were observed in one cat from 2 mg/kg group on day 28 and one from placebo on day -2. Glycosuria was not observed in any cats during the study.

### *Ultrasound*

Abdominal ultrasound showed no alteration in the stomach, intestines, or liver in any cats. Only one cat from 1 mg/kg group exhibited higher echogenicity for both kidneys on days 28 and 42. Cellularity was observed in the ultrasound of the bladder in 7 cats from each group.

## Discussion

The dosages of oclacitinib of 1 mg/kg and 2 mg/kg were chosen because the dosages used for dogs (0.4–0.6 mg/kg) were not shown to be very effective in cats,<sup>18</sup> and the higher dosage range of 0.8–1.3 appeared to be more effective in allergic cats.<sup>22</sup> There are no published studies of pharmacokinetics study of this drug in cats, and more investigations are needed to evaluate whether there is a possibility of cats having a longer half-life or less sensitivity to oclacitinib.

In this study, oclacitinib was well tolerated and with very few adverse events. Those that were recorded were minor and transient in nature. Vomiting was observed only with the higher dose (2 mg/kg) and in only two animals, one of which vomited only once. This adverse effect was previously reported in dogs with allergic skin disease receiving treatment with oral oclacitinib as well.<sup>13-15</sup> This observation was no longer evident at the end of the treatment period.

Diarrhea was previously reported to occur in dogs treated with oclacitinib.<sup>13-15</sup> Soft stools occurred in two cats from the 2 mg/kg group but was also observed in one cat from placebo group. This finding was isolated and resolved spontaneously with no need to interrupt the medication. Another factor to consider is that fecal samples obtained from those treated cats were positive for *Giardia* on the days soft stools were observed, and this parasite is commonly associated with the development of diarrhea.<sup>24</sup> Fecal samples were not collected for testing before initiation of the trial, leading to the possibility that the cats may have had the infection before the study. It is noteworthy the cats remained confined throughout the study and eventually stress may have triggered the release of cysts, in the otherwise even in asymptomatic animals<sup>25</sup>. Therefore, it is not possible to attribute this clinical sign with certainty to treatment with oclacitinib. The cats were treated for *Giardia* after the study ended.

Increased lymph node size observed in cats from both treated groups was transient and resolved spontaneously. Increased lymph node size also was observed from a cat in the placebo group. After the end of the study, the lymph nodes returned to the normal size. Therefore, this finding could not be definitely attributed to treatment with oclacitinib or clinical correlation and was attributed to a nonspecific clinical finding. The high respiratory rate observed every day of

observations and sampling in all three groups could be attributed to excitement and anxiety during the procedures. The weight gain in cats of all three groups was likely due to cage confinement during the trial and unrelated to oclacitinib administration. Clinical signs such as pyoderma, yeast infection, and otitis reported in atopic dogs that received oral oclacitinib, were probably related to the atopic dermatitis itself.<sup>13</sup> and were not observed in the treated cats during the present trial. In cats with NFNFD no adverse events were observed;<sup>18</sup> however, the dosages used in that study were the same as those used for dogs (0.4–0.6 mg/kg), which are lower than the dosages evaluated in the present study. It is important to evaluate the safety of oclacitinib in healthy cats to determine whether adverse events are likely to be due to the medication or other unrelated factors. To the author's knowledge, this is the first report of the safety of higher dosages of oclacitinib in cats after twice-daily administration for 28 days in a placebo-controlled trial.

Oclacitinib has a more potent inhibitory activity against JAK-1, but also may inhibit JAK-2,<sup>11</sup> leading to a concern that it could cause bone marrow suppression. However, a study demonstrated that oclacitinib was much less potent against erythropoietin and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor that are involved in hematopoiesis.<sup>11</sup> This could support the finding in the current trial that mean values of the red blood count, hemoglobin, and hematocrit were normal for both treated groups. Platelet mean values below the reference range in 1 mg/kg also occurred in the placebo group. Some cats in placebo and both treated groups had thrombocytopenia and platelet aggregates observed, which is a common problem in this species. Furthermore, feline platelets are prone to clumping following blood collection, making it difficult to get accurate platelet counts. The variable size of feline platelets may be misidentified as erythrocytes and true thrombocytopenia occurs rarely in cats.<sup>26,2,7</sup>

Although there was a significant increase in neutrophils and monocytes mean counts in oclacitinib-treated group on day 21, values remained within the normal reference range and were accompanied by a non-significant increase in the leukocytes numbers. These increases may be due to excitement during blood sample collection, and monocytosis may occur any time that neutrophilia occurs.<sup>24</sup> At the subsequent sampling on day 28, mean counts presented no significant difference between the groups. In contrast, dogs that received oclacitinib presented a decrease in mean white blood cell, neutrophil, and monocyte counts.<sup>13,14</sup> Mean eosinophil values were

decreased in both groups treated with oclacitinib from day 3 until last day of treatment in comparison pretreatment values, but individual values were within the normal reference range and only significantly different from the placebo group only on day 14. This decrease in eosinophil values also was observed in dogs.<sup>13,14</sup> A reduction in eosinophils counts was reported for cats treated with cyclosporine<sup>7</sup> and glucocorticoids<sup>4</sup>.

Occasional serum chemistry values above the normal reference range observed in treated and placebo group were transient and not significantly different between treated and untreated groups, with the exception of fructosamine levels, which were significantly higher in both treated groups than in the placebo group on day 7, but were still within the normal reference range and remained stable during the trial. In addition, glucose levels remained normal throughout the study. It was concluded that the casts and crystals observed in urinalysis in treated and placebo groups have no clinical relevance as they can be found in normal urine samples.<sup>28</sup> A recent study reported that 4 of 14 cats treated with oclacitinib presented a mild increase in renal parameters<sup>29</sup>, however, animals in the present study did not had any alteration in urea and creatinine values.

On the ultrasound examination, only one cat in 1 mg/kg treated group presented renal hyperechogenicity observed at the end of the study. This finding should not be considered an accurate indicator of renal disease due to its relatively high prevalence in small animals.<sup>30</sup> Furthermore, the cat in this study remained with normal levels of creatinine, urea, and UP/C. Cellularity observed in bladder ultrasonography in the animals in treated and placebo groups in this study has uncertain relevance since many normal cats may present with this finding without any clinical correlation.<sup>31</sup>

Oclacitinib was judged to be well tolerated and easy to administer by cat owners in one study.<sup>18</sup> When efficacy of this drug in dogs was compared with prednisolone, both treatments were determined to be safe, rapid, and effective in controlling pruritus.<sup>32</sup> Results of the present study provide useful data regarding the safety of oclacitinib in cats, especially in cases that other medications, including glucocorticoids are contraindicated. Future studies need to be performed to evaluate the effectiveness of both doses in pruritic cats and its long-term administration safety in this species. We recognize that oclacitinib is not currently licensed for use in cats, and this paper may include references to products and formulations that are not available or licensed in the

individual reader's own country. Furthermore, some drugs mentioned may be licensed for human use and not for veterinary use.

## **Conclusion**

Oclacitinib was well tolerated by cats at 1 mg/kg and 2 mg/kg and appeared to be a safe medication for this species to be treated twice daily for up to 28 days. More studies would be needed to demonstrate that Oclacitinib maleate may be a suitable alternative to treat pruritic cats

## **Methods**

### *Animal population*

The study was conducted at the Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology of the Federal Rural of Rio de Janeiro University as a double-blinded placebo-controlled trial with a randomized complete block design. This study was submitted and approved by the Veterinary institute Ethics Committee (CEUA/IV) (number 4534191017) and conducted in compliance with good animal management standards according to criteria defined by the ISFM - Feline-Friendly Handling Guidelines.<sup>23</sup>

The study included 30 (15 male and 15 female) healthy, mixed-breed cats ranging in age from 2 to 3 years with weights ranging from 2.1 and 5.3 kg. The animals originated from the Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology of the Federal Rural of Rio de Janeiro University available for animal experimentation. The cats were determined to be in good health on physical and clinical pathological evaluation before the initiation of the study. Only dewormed and vaccinated animals were selected to participate in the study; exclusion criteria included animals with clinically significant abnormalities and those requiring medication for any reason. Cats were housed in individual cages beginning on day -7 (start of acclimation) through to the end of the study and were fed a habitual commercial dry feline diet every 12 hours with fresh water provided *ad libitum*.

### *Study design*

Cats were randomly allocated according to sex and body weight (to avoid having to split tablets for dosing) to three treatment groups (placebo, oclacitinib maleate 1 mg/kg and oclacitinib maleate 2 mg/kg) with 10 animals in each group (5 males and 5 females). Cats in the placebo group received cornstarch tablets orally twice daily for 28 days. Cats in the 1 mg/kg and 2 mg/kg groups received oclacitinib tablets orally twice daily at 12-hour intervals for 28 days. All cats were weighed before treatment to calculate the appropriate dose. Cats were observed twice daily for general health, food consumption, urination, and signs of adverse effects, including vomiting or diarrhea throughout the entire study. Detailed clinical assessments of heart and lungs by auscultation, heart rate, respiratory rate, rectal temperature, mucous membranes, capillary refill time, hydration rate, abdomen, superficial lymph nodes, and oral cavity were performed by the same veterinarian on days -2, 3, 7, 14, 21, 28, and 42. Animals also were weighed on these days and weights were recorded. Cats that could present serious adverse effect should have the treatment stopped.

Blood samples were collected on days of clinical assessments for hematology and serum chemistry analysis, including alanine aminotransferase, albumin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, cholesterol, creatinine, fructosamine, gamma glutamyl transpeptidase, glucose, total bilirubin, total protein, triglycerides, and urea. Abdominal ultrasounds were performed to evaluate gastrointestinal, renal, and urinary tract status. Urine samples were collected by cystocentesis on days -2, 14, 28, and 42 and submitted to the laboratory for routine urinalysis by accepted methods. All laboratory testing was performed on a blinded basis.

After the study the cats returned to the Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology of the Federal Rural of Rio de Janeiro University.

### *Statistical analysis*

Following initial analysis of hematologic and serum chemistry results by the Shapiro-Wilks normality test, the Kruskal-Wallis test was used to test for differences between the groups followed by the Student-Newman-Keuls test at the 5% significance level. The confidence interval used for

the statistical analysis was 95% ( $p < 0.05$ ). Calculations were performed using the Biostat program version 5.3.

### **Abbreviations**

JAK- Janus kinase, NFNFD- Non-flea, non-food hypersensitivity dermatitis, UP/C- urine protein to creatinine ratio.

### **Ethics approval and consent to participate**

This study was submitted and approved by the Veterinary institute Ethics Committee (CEUA/IV) (number 4534191017).

### **Consent to publish**

Not applicable

### **Availability of data and materials**

The datasets used during this study are available from the corresponding author on request.

### **Competing interests**

The oclacitinib tablets were donated by Zoetis.

Alexandre Merlo is a current employee of Zoetis in Brazil.

### **Funding**

This study was financed in part by *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil* (CAPES) – Finance code 001 (donating scholarship to the author). Zoetis financed part of the study donating the oclacitinib tablets.

### **Authors' contributions**

NLL supervised, designed the study, reviewed and analyzed the results and wrote the manuscript. DRC designed the study, analyzed the results and wrote the manuscript, MAM participated in the design of the study, MRSA participated performing the hematologic and serum chemistry analysis,

MSGs participated in the design of the study, CCPV participated performing the ultrasounds, AM analyzed the results and reviewed the manuscript, FBS supervised, reviewed and analyzed the results, JIF supervised, reviewed and analyzed the results and reviewed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

### **Acknowledgements**

The author's wish to acknowledge The Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology of the Federal Rural of Rio de Janeiro University pharmacists for providing the cornstarch tablets used for placebo-treated group; Zoetis for donating the oclacitinib tablets and Kathy Newcomb for revising the manuscript.

### **Authors' information**

<sup>1</sup>Veterinary Medicine, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), [natloresvet@gmail.com](mailto:natloresvet@gmail.com). <sup>2</sup>Veterinary Science, UFRRJ, [diefrey8@hotmail.com](mailto:diefrey8@hotmail.com), [alves.marilia@hotmail.com](mailto:alves.marilia@hotmail.com), [marianarevredo@yahoo.com.br](mailto:marianarevredo@yahoo.com.br). <sup>3</sup>School of Veterinary Medicine, UFRRJ, [manuelagomes84@gmail.com](mailto:manuelagomes84@gmail.com). <sup>4</sup>Veterinary Hospital, UFRRJ, [veiga@imagemveterinaria.com.br](mailto:veiga@imagemveterinaria.com.br) <sup>5</sup>Technical and Outcomes Research Manager for Companion Animals, Zoetis, [alexander.merlo@zoetis.com](mailto:alexander.merlo@zoetis.com). <sup>6</sup>Animal Parasitology Department, UFRRJ, [scott.fabio@gmail.com](mailto:scott.fabio@gmail.com). <sup>7</sup>Veterinary Medicine and Surgery Department, UFRRJ, [vetjulio@yahoo.com.br](mailto:vetjulio@yahoo.com.br).

## References

- 1 Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7ed. St Louis: Elsevier, 2013, p. 948.
- 2 Diesel A. Cutaneous hypersensitivity dermatoses in the feline patient: a review of allergic skin disease in cats. *Vet Sci* 2017; 25: 1–10.
- 3 Kosh SN, Torres SMF, Plumb DC. Canine and Feline Dermatology Drug Handbook, 1st ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2012, 446 pp.
- 4 Ganz EC, Griffin CE, Keys DA, et al. Evaluation of methylprednisolone and triamcinolone for the induction and maintenance treatment of pruritus in allergic cats: a double-blinded, randomized, prospective study. *Vet Dermatol* 2012; 23: 387–e72.
- 5 Favrot C. Feline non-flea induced hypersensitivity dermatitis clinical features, diagnosis and treatment. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 778—784.
- 6 Wisselink MA, Willemse T. The efficacy of cyclosporine A in cats with presumed atopic dermatitis: A double blind, randomised prednisolone-controlled study. *Vet J* 2009; 180: 55–59.
- 7 King S, Favrot C, Messinger L, et al. A randomized double-blinded placebo-controlled study to evaluate an effective ciclosporin dose for the treatment of feline hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 440–e84.
- 8 Koch SN, Torres SMF, Diaz S, et al. Subcutaneous administration of ciclosporin in 11 allergic cats – a pilot open-label uncontrolled clinical trial. *Vet Dermatol* 2018; 29: 107–e43.
- 9 Last R.D, Suzuki Y, Manning T, et al. A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Vet Dermatol* 2004;15: 194–198
- 10 Barrs V.R., Martin P, Beatty JA. Antemortem diagnosis and treatment of toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Aust Vet J* 2006; 84: 30—35.
- 11 Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, et al. Oclacitinib (APOQUEL) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Therap* 2014; 37: 317--324.

- 12 Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR, et al. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Vet Dermatol* 2016; 27: 34–e1.
- 13 Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013a; 24: 479–e114.
- 14 Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013b 24: 587–e142.
- 15 Cosgrove SB, Cleaver DM, King KL, et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015; 26: 171–e35.
- 16 Little P, King P, Davis K, 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. *Vet Dermatol* 2015; 26: 23–e8.
- 17 Fleck T, Aleo M, Galvan B, et al. Oclacitinib reduces itch in a novel IL-31 induced pruritus model in the cat. In: *Proceedings of the 18th American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics Biennial Symposium, Potomac, MD, USA, 20–23 May 2013*, p. 2.
- 18 Ortalda C, Noli C, Colombo S, et al. Oclacitinib in feline nonflea, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Vet Dermatol* 2015; 26: 235–e52.
- 19 Frank RK, Galvan BA, Schoell AR, et al. Use of Oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) for treatment of cutaneous mastocytosis in a cat. In: *28th Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum, Phoenix, Arizona, USA, 9–12 April 2014*, p.170.
- 20 Chang CH, Dodam JR, Cohn LA, et al. An Experimental Janus Kinase (JAK) Inhibitor Suppresses Eosinophilic Airway Inflammation in Feline Asthma. In: *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Seattle, WA, USA, 12–15 June 2013*, p.1.

- 21 Loft KE, Simon B. Feline idiopathic ulcerative dermatosis treated successfully with Oclacitinib. In: The North American Veterinary Dermatology Conference, Nashville, TN, USA, April 2015, p. 1
- 22 Noli C, Matricoti I, Schievano C. Efficacy of oclacitinib in allergic cats: a multicenter randomized, blinded, methylprednisolone-controlled study. In: Abstracts of the 29<sup>th</sup> Annual Congress of the ECVD-ESVD, Lausanne, Switzerland, 7-9 September 2017, p. 548.
- 23 Rodan I, Sundahl E, Carney H, et al. AAFP and ISFM feline-friendly handling guidelines. J Feline Med Surg 2011; 13: 364–375.
- 24 Tams T. Handbook of Small Animal Gastroenterology. 2nd ed. St Louis: Elsevier, 2003, p.486.
- 25 Payne PA, Artzer M. The biology and control of *Giardia* spp and *Tritrichomonas foetus*. Vet Clin Small Anim. 2009; 39:993-1007.
- 26 Latimer KS. Hemostasis. In: Duncan JR and Prasse KW (eds). Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011, 523 pp.
- 27 Riond B, Waßmuth AK, Hartnack S, et al. Study on the kinetics and influence of feline platelet aggregation and deaggregation. BMC Vet Res 2015; 11: 276.
- 28 Rizzi TE, Valenciano AC, Bowles M, et al. Atlas of Canine and Feline Urinalysis. 1st ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2017, 200 pp.
- 29 Noli C, Matricoti I, Schievano C. A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis. Vet Dermatol 2019; 1-7.
- 30 Penninck D, Anjou MA. Atlas of Small Animal Ultrasonography. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2015, p.571.
- 31 Chew D, Schenck P, Dibartola SP. Urologia e Nefrologia do cão e do gato. 2nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p. 540.
- 32 Gaydene C, Little P, King VL, et al. Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. Vet Dermatol 2014; 25: 512–e86.

**Table 1. Clinical findings observed in cats in treated with oral oclacitinib or placebo**

<b>Clinical findings</b>	<b>Placebo</b>	<b>1 mg/kg</b>	<b>2 mg/kg</b>
Vomiting	0/10	0/10	2/10
Soft stools	1/10	0/10	2/10
Increased lymph node size	1/10	1/10	1/10
Cutaneous lesion	1/10	0/10	0/10

Data are expressed as the number of cats with the clinical sign over total cats in the group.

**Table 2. Hematology mean values observed in cats treated with oral oclacitinib or placebo**

Parameter	Placebo					1 mg/kg					2 mg/kg				
	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42
RBC (x10 <sup>6</sup> /μL)	9.53	9.05	9.71	9.34	9.75	9.06	8.62	9.19	9.16	9.25	9.39	9.69	9.39	9.02	9.63
Hemoglobin (g/dL)	11.81	11.64	12.55	11.66	12.10	12.18	11.78	12.27	11.66	11.94	12.38	12.75	11.97	11.60	12.40
Hematocrit (%)	39.13	36.35	40.49	38.76	39.11	38.97	37.54	39.03	39.63	38.10	40.00	39.38	40.00	38.12	39.67
WBC (/μL)	10887	12564	12640	12620	12090	12410	15760	14910	14970	14070	11160	13430	13330	11460	11010
Neutrophils	6232.5	7590	5608.6	6983.7	6390.0	7662.3	8595.5	8877.4	7804.9	9168.9	6071.6	7179.4	6823.5	5635.7	6235.8
Lymphocytes	3556.8	4615.1	5049.0	4619.1	4609.6	3546.6	5924.3	4830.4	4968.5	3737.4	3753.0	6094.1	5334.6	5002.4	3468.3
Monocytes	208.6	301.0	448.2	329.7	237.0	205.8	280.2	293.3	361.6	353.2	199.4	287.1	222.5	209.4	261.7
Eosinophils	695.2	825.70	850.2	1040.5	831.2	1257.3	960.0	908.9 <sup>a</sup>	962.4	810.5	1136.2	689.4	470.1 <sup>a</sup>	612.5	1033.3
Platelets (/μL)	161900	186100	165600	170100	124200	162900	170000	162900	161200	128500	181300	190800	155300	265700	162200

RBC, red blood cells; WBC, white blood cells

<sup>a</sup>Significantly different than placebo value at the same day (p=0.04)

Reference values: RBC-6.0-10.0; Hemoglobin- 9.5-15.0; Hematocrit- 29-45; WBC- 5.5-19.5x 10<sup>3</sup>; Neutrophils-2500-12500; Lymphocytes- 1500-7000; Monocytes- 0-850;

Eosinophils-0-1500; platelets- 150-600x10<sup>3</sup>

**Table 3. Serum chemistry mean values observed in cats treated with oral oclacitinib or placebo**

Parameter	Placebo					1 mg/kg					2 mg/kg				
	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42
Alkaline phosphatase (U/l)	33.0	30.2	27.0	27.8	35.1	28.4	25.7	27.5	32.7	32.7	33.7	34.2	33.6	32.3	36.4
ALT (U/l)	71.2	76.2	87.4	65.5	61.9	75.1	85.5	75.0	76.9	55.7	49.4	54.0	56.0	63.5	60.7
AST (U/l)	27.6	30.2	29.4	24.2	27.7	31.5	28.9	34.0	32.5	30.7	26.3	31.6	27.7	28.0	34.8
Total bilirubina (mg/dL)	0.59	1.14	1.21	0.49	0.53	0.56	1.11	0.84	0.42	0.52	0.58	0.50	0.79	0.61	0.55
Direct bilirubina (mg/dL)	0.32	0.34	0.55	0.23	0.21	0.24	0.54	0.37	0.19	0.20	0.25	0.25	0.36	0.27	0.22
Indirect bilirubina (mg/dL)	0.27	0.80	0.66	0.26	0.32	0.32	0.57	0.47	0.23	0.32	0.33	0.26	0.43	0.34	0.33
GGT (U/l)	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.00	0.2	0.0	0.0	0.2	0.1	0.0	0.1	0.0
Glucose (mg/dL)	75.6	76.4	76.0	71.5	77.3	86.0	74.9	74.6	72.2	78.0	87.5	8.7	78.0	72.0	80.9
Fructosamine (µ mol/l)	244.80	246.63	229.32	252.58	249.90	267.15	267.33*	262.98	263.55	269.82	236.57	252.45 <sup>a</sup>	240.37	238.50	261.95
Triglyceride (mg/dL)	58.6	65.8	94.0	47.0	62.8	56.2	96.8	76.3	44.4	49.7	54.7	45.2	71.2	51.2	66.8
Cholesterol (mg/dL)	105.4	110.1	116.3	102.9	108.8	102.7	111.9	116.2	101.8	107.3	106.9	121.8	131.6	112.9	111.5
Albumin (g/dL)	2.24	2.24	2.40	2.24	2.45	2.25	2.27	2.36	2.15	2.38	2.17	2.26	2.35	2.27	2.40
Total protein (g/dL)	6.44	6.54	6.86	6.58	6.87	6.70	6.83	6.93	6.23	6.76	6.38	6.51	6.50	6.31	6.63
Urea (mg/dL)	43.5	44.1	51.1	43.3	42.9	43.6	43.4	48.5	42.8	41.7	42.8	48.40	50.2	45.8	41.5
Creatinine (mg/dL)	1.25	1.23	1.29	1.36	1.24	1.42	1.30	1.39	1.39	1.34	1.35	1.41	1.36	1.42	1.39

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transpeptidase

\*Significantly different than placebo value at the same day (p=0.03)

Reference values: Alkaline phosphatase-0-62; ALT-28-76; AST-5-55; Total bilirubin-0.1-0.4; Direct bilirubin-0.04-0.3; Indirect bilirubin-0.01-0.5; GGT-1-7; Glucose-70-150;

Fructosamine- 190-400; Triglyceride-20-90; Cholesterol-82-218; Albumin-2.4-4.1; Total protein-5.9-8.5; Urea-42.8-64.2; Creatinine-0.8-1.6

**CAPÍTULO II**

**EFICÁCIA DO OCLACITINIB EM GATOS COM DERMATITE ALÉRGICA À  
PICADA DE PULGAS**

\*Artigo formatado nas normas do periódico Veterinary Dermatology para futura submissão

## **Eficácia do oclacitinib no controle do prurido em gatos com dermatite alérgica à picada de pulgas**

(EFFICACY OF ORAL OCLACITINIB IN FLEA BITE HYPERSENSITIVITY IN CATS)

LOPES, N.L.; CAMPOS, D.R.; MACHADO, M.A.; CHAVES, J.K.O.; EUGÊNIO, C. SCOTT, F.B.; FERNANDES, J.I.

### **Resumo**

Introdução- A dermatite alérgica à picada de pulgas (DAPP), bastante comum em gatos, tem como forma de tratamento o controle de pulgas e do prurido, utilizando-se para este último, medicamentos como os corticosteroides, que possuem diversos efeitos adversos. O oclacitinib tem se mostrado uma droga segura, com poucos efeitos adversos, para o controle do prurido em felinos portadores da síndrome atópica.

Objetivo-Tendo em vista que não há trabalhos disponíveis sobre o uso do oclacitinib na DAPP em gatos, o objetivo deste estudo foi avaliar a resposta do medicamento no controle do prurido em felinos portadores de DAPP.

Animais-Foram incluídos sete gatos portadores de DAPP.

Materiais e Métodos- Os gatos foram tratados com oclacitinib 1 mg/kg por via oral a cada 12 horas durante 7 dias e acompanhados quanto a presença de prurido e avaliados através da análise de câmeras instaladas nos gatis e utilizando-se a escala visual análoga de prurido (VAS).

Resultados- Foi observada uma diminuição dos valores médios de prurido através da escala VAS nos dias +1 (5,7), +3 (3,3) e +7 (4,5) em relação ao dia -1 (6,3) após o início do tratamento com oclacitinib. Essa diferença foi significativa somente nos dias +3 e +7.

Conclusão- O oclacitinib foi capaz de reduzir o prurido em gatos com pulgas. A associação do antipruriginoso com o controle de pulgas foi importante para uma resposta mais eficaz.

Palavras-chave: Felinos, gatos, pulgas, prurido, oclacitinib, dermatite alérgica a picada de pulgas, eficácia

### **Abstract**

Background- Flea bite hypersensitivity dermatitis is very common in cats and its treatment include flea and pruritus control. Drugs as corticosteroids are used but they can lead to several adverse events. Oclacitinib has been shown as a safe drug with very few adverse events.

Objective-As there is no studies available with the use of this drug in this dermatopathy, the aim of this study was to evaluate the response of oclacitinib in cats with flea bite hypersensitivity.

Animals- Seven cats diagnosed with flea bite hypersensitivity were included.

Materials and Methods- Cats were treated with oral oclacitinib 1 mg/kg q 12h for 7 days. The presence of pruritus was evaluated through video cameras in the cages and through the visual analogue pruritus scale (VAS).

Results- There was a decrease in mean values in the VAS scale to evaluate pruritus on days +1 (5,7),+3 (3,3),+7 (4,5) when compared to day -1 (6,3). This difference was significant on days +3 and +7.

Conclusion: Oral oclacitinib was able to reduce pruritus in cats diagnosed with flea bite hypersensitivity. The association of the drug with flea control was important for a most effective response.

Key words: Feline, cats, fleas, pruritus, oclacitinib, flea-bite hypersensitivity, efficacy

## Introdução

A hipersensibilidade a picada de pulgas é considerada a dermatopatia alérgica mais comum em felinos em áreas endêmicas de pulgas (MILLER et al., 2013). Substâncias alergênicas presentes na saliva da pulga estão correlacionados com a fisiopatogenia da doença (LARSSON; LUCAS, 2016) que cursa com hipersensibilidade imediata (tipo I) e celular (tipo IV) (MILLER et al., 2013), porém o desenvolvimento de dermatite alérgica a picada de pulgas em gatos não foi associada a presença de IgE anti saliva de pulga (KUNKLE et al., 2003) e há poucos estudos disponíveis sobre a doença nessa espécie (MILLER et al., 2013).

A dermatite alérgica a picada de pulgas é uma dermatopatia que tem como principal sinal clínico o prurido. Na espécie felina a observação da ocorrência de prurido pode ser dificultada pelos hábitos naturais da espécie de promover lambedura dos pelos como hábito de higiene (GUAGUERE; PRÉLAUD, 1999), dessa forma há a dificuldade tanto do tutor quanto do médico veterinário em observar se há a ocorrência dele no paciente. A observação de sinais clínicos como auto trauma, lambedura, avulsão pilar, mordiscamento, irritabilidade, inquietação, perda total ou parcial do pelame, presença de lesões elementares, entre outros (LARSSON; LUCAS, 2016), podem auxiliar no diagnóstico de dermatopatias pruriginosas, assim como a presença de padrões de lesões como o prurido de cabeça e pescoço, dermatite miliar, alopecia auto induzida e as dermatoses eosinofílicas (NOLI; COLOMBO, 2020). Escalas utilizadas para mensurar o grau de prurido podem ser utilizadas, como a escala visual análoga de prurido (VAS) validada para cães (HILL et al., 2007; RYBNÍCEK et al., 2008).

O tratamento desta dermatopatia deve incluir o controle de pulgas e o uso de corticosteroides para reduzir a inflamação e o prurido (MILLER et al., 2013; LARSON; LUCAS, 2016). O uso de corticosteroides a longo prazo pode levar a diversos efeitos adversos nos gatos, como a diabetes mellitus, hiperadrenocorticismismo iatrogênico, síndrome da fragilidade cutânea, insuficiência cardíaca congestiva, diarreia e depressão (KOSH et al., 2012). Portanto é contraindicado para felinos portadores de enfermidades como diabetes e hiperadrenocorticismismo. Com a impossibilidade de controle de prurido com corticosteroides em pacientes que apresentem

doenças que impossibilitem o uso destes há a necessidade de buscar novos fármacos que possam diminuir ou controlar o prurido nessa espécie.

O oclacitinib (Apoquel®) é um inibidor da Janus Kinase (JAK) (FLECK et al., 2012), que pode impedir a ligação da IL-31 aos receptores JAKs, reduzindo significativamente o prurido em cães (LARSON; LUCAS, 2016). Em cães com dermatite atópica vem sendo amplamente utilizado com eficácia e segurança (COSGROVE et al., 2013a; COSGROVE et al., 2013b; COSGROVE et al., 2015). Em felinos há poucos trabalhos disponíveis, porém recentemente foi realizado um estudo sobre a farmacocinética desta droga em gatos e observou-se que é semelhante ao que ocorre no cão, porém sua absorção e eliminação ocorrem mais rapidamente, indicando que nessa espécie doses maiores que nos cães ou intervalos mais curtos de administração seriam mais recomendados (FERRER et al., 2019). Em um trabalho anterior dos mesmos autores foi demonstrada a segurança do oclacitinib em doses de 1 mg/kg e 2 mg/kg a cada 12 horas por 28 dias visto que não ocorreram alterações clínicas ou patológicas significativas (LOPES et al., 2019).

Em felinos com dermatite alérgica não induzida por pulgas ou alimentos a dose de 0,7 a 1,2 mg/kg de oclacitinib administrada por via oral a cada 12 horas por quatro semanas se mostrou eficaz no controle do prurido (NOLI et al., 2019) e assim como em um caso de mastocitose cutânea com a dose de 1 mg/kg duas vezes ao dia por 31 dias obteve-se resolução do quadro e sem efeitos adversos (FRANK et al., 2014).

O Oclacitinib também foi utilizado com sucesso em um caso de dermatite idiopática ulcerativa felina na dose de 1,5-2 mg/kg por dia (LOFT; SIMON, 2015). Em cães com dermatite alérgica a picada de pulgas a administração na dose de 0,4 mg/kg a cada 12 horas por 14 dias rápida e significativamente reduziu o prurido, o eritema e as lesões (WHEELER et al., 2012).

Tendo em vista que não há trabalhos disponíveis sobre a utilização do oclacitinib no controle do prurido em felinos desencadeados pela DAPP, o objetivo deste estudo foi demonstrar a resposta terapêutica do uso do oclacitinib no controle do prurido em felinos portadores de DAPP.

## **Material e Métodos**

### **Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética no uso de animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA-IV-UFRRJ, número 1308081018) e realizado no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) da UFRRJ.

### **Manutenção dos animais e critérios de inclusão**

Foram incluídos 7 gatos, machos e fêmeas, com idade variando entre três a cinco anos sabidamente diagnosticados previamente com dermatite alérgica a picada de pulgas. Os animais passaram por avaliação clínica prévia. Somente animais vermifugados e vacinados foram incluídos no estudo. Para identificação dos animais foram utilizados “transponders” implantados no tecido subcutâneo dos animais, entre as escápulas.

Não foram incluídos no estudo animais que receberam corticoides, ciclosporina, anti-histamínicos ou ômega 3 por um período inferior a oito semanas.

Os animais foram alocados de forma individual em gatis de alvenaria alternados, impossibilitando o contato de um felino com os outros.

### **Indução da dermatite alérgica a picada de pulgas**

A indução da DAPP foi realizada com a sensibilização dos felinos através de exposição controlada a 50 casais não alimentados de pulgas da sub-espécie *Ctenocephalides felis felis*, que foram colocados, na região do flanco dos animais, utilizando-se um tubo contendo as pulgas que foi posicionado diretamente no animal. A infestação por pulgas foi mantida até que os animais manifestassem lesões dermatológicas associadas a ocorrência de prurido.

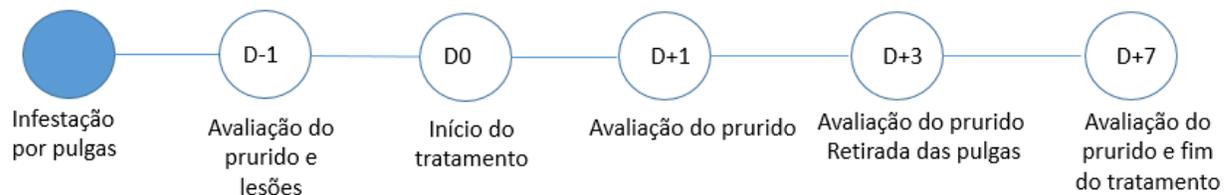
### **Avaliação do prurido**

O prurido foi avaliado e quantificado através da escala visual análoga de prurido (VAS) com descrições graduadas de 10 cm, variando de zero (animal normal) a 10 (animal com prurido extremo) (HILL et al., 2007; RYBNÍCEK et al., 2008). Os animais foram monitorados por câmeras

instaladas em cada gatil individualmente com gravações diárias para acompanhar seu comportamento e foram considerados como prurido o ato de coçar, morder, lambe, mastigar, mordiscar ou esfregar. As gravações foram analisadas durante todo o período de 24 horas pelo mesmo avaliador e registrados todos os momentos em que os animais manifestaram prurido durante os dias de avaliação. Os dados obtidos foram aplicados na escala VAS para a avaliação e quantificação do prurido nos dias -1 (um dia antes do início do tratamento), +1 (um dia após o início do tratamento), +3 (três dias após início do tratamento e dia de remoção das pulgas) e +7 (último dia de tratamento) sempre pelo mesmo avaliador. Também foi calculado o percentual de melhora do prurido, considerando 100% como a média dos valores obtidos na escala VAS no dia -1 e comparando-os com os valores médios na mesma escala nos dias de avaliação.

### **Delineamento experimental**

Após o desenvolvimento dos sinais clínicos (dermatite miliar ou lesões do complexo eosinofílico associados ao prurido) os animais iniciaram o tratamento com o oclacitinib na dose de 1 mg/kg a cada 12 horas por via oral durante 7 dias. O delineamento experimental ocorreu da seguinte forma: No dia -1 foi realizada a padronização e avaliação da presença de lesões cutâneas e avaliação da presença de prurido com aplicação da escala VAS, no dia 0 foi iniciado o tratamento com oclacitinib, no dia +1 foi reavaliada a ocorrência de prurido e a intensidade aplicada na escala VAS. No dia +3 foi realizada a retirada manual das pulgas utilizando-se o método de comb (MARCHIONDO et al., 2013). Esse processo foi realizado até a certeza de eliminação de todas as pulgas. Os animais ficaram isolados em gatis individuais sem ter contato entre eles, mantidos em ambiente controlado, totalmente cercado e telado, no qual não é possível ter a presença de ectoparasitas que não estivessem presentes nos animais. O delineamento experimental está descrito de forma sucinta na Figura 1. Os animais foram avaliados clinicamente todos os dias, sempre pelo mesmo médico veterinário.



**Figura 1.** Cronograma de experimentação referente ao delineamento experimental para avaliar a eficácia do oclacitinib no controle do prurido em gatos com dermatite alérgica à picada de pulga.

### **Análise estatística**

Os dados dos parâmetros de prurido (VAS) foram analisados quanto a sua distribuição (normal ou não) pelo teste de Shapiro Wilks. Para a comparação dos escores dos animais antes e após o tratamento foi realizado o teste de Wilcoxon. A análise foi efetuada pelo programa estatístico computacional Bioestat 5.0. O nível de significância considerado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

### **Resultados**

Dos animais inclusos no estudo quatro foram fêmeas e três machos. A idade variou de três a cinco anos e todos os gatos eram sem raça definida. Para a ocorrência de lesões nos gatos foram necessárias uma média de 2 a 3 infestações, porém esses dados não foram abordados pois o objetivo do presente estudo foi o de controle do prurido. As lesões apresentadas pelos animais foram: alopecia (5/7), eritema (2/7), escoriação (2/7), dermatite miliar (3/7) e úlcera indolente (1/7) (figura 2A) e placa eosinofílica (1/7). As lesões foram localizadas em região de cabeça (1/7) (figura 2B),

cervical (3/7), dorso (2/7), abdômen (2/7), axila (1/7), lábio (1/7) e membro (1/7), região inguinal (1/7) e cauda (1/7).



**Figura 2.** Felino portador de dermatite alérgica à picada de pulgas apresentando sinais clínicos. A) úlcera indolente; B) Escoriação e alopecia localizada na cabeça.

Na aplicação da escala VAS para avaliação do prurido através da observação de câmeras filmando os animais 24 horas por dia (conforme figura 3) foi observado uma diminuição dos valores médios nos dias +1, +3 e +7 em relação ao dia -1 após o início do tratamento com oclacitinib, conforme descrito na tabela 2. Foi observado um percentual de melhora de 9,53% no dia +1, 47, 62% no dia +3 e 28,57% no dia +7. Essa diferença foi significativa somente nos dias +3 ( $p=0,0277$ ) e +7. ( $p=0,0431$ ).



**Figura 3.** Imagem capturada das câmeras utilizadas para acompanhamento por vídeo da frequência de prurido de dois gatos participantes do estudo.

Os dados referentes as lesões e escala VAS de cada animal estão dispostas na tabela 1 e a análise estatística na tabela 1.

**Tabela 1.** Escala Visual Análoga do Prurido para avaliação de grau de prurido em felinos com dermatite alérgica a picada de pulga tratados com oclacitinib

Animal	Dia Experimental			
	D-1	D +1	D +3	D +7
1	4	4	4	3
2	5	2	0	2,5
3	6	7	6	7
4	7	4,5	4,5	5
5	6	5	4	4
6	8	8	4	2
7	8	8	2	8
<b>Média</b>	6,3	5,7	3,3	4,5
<b>Desvio Padrão</b>	1,5	2,4	2,1	2,3
<b>Mediana</b>	6	6	4	4
<b><i>p-value</i></b>	- - -	0.2012	0.0277	0.0431
<b>% diminuição do prurido</b>	- - -	9,53%	47,62%	28,57%

D-1: Dia anterior ao início do tratamento, D+1= Primeiro dia após início do tratamento, D+3= 3Terceiro dia de tratamento e dia de retirada das pulgas, D+7- Último dia de tratamento.

## DISCUSSÃO

A DAPP é considerada a dermatopatia mais comum em felinos em áreas endêmicas de pulgas (MILLER et al., 2013), como o Brasil, dessa forma um tratamento eficaz dos seus sinais clínicos se faz de extrema importância associando-se o uso de antipruriginosos como os corticosteroides com o controle de pulgas (MILLER et al., 2013; LARSSON; LUCAS, 2016). O

uso de anti-histamínicos para o controle do prurido em gatos tem relato de taxa de sucesso variando entre 20 a 73% (NOLI et al., 2014). Muitos pacientes felinos por apresentarem comorbidades possuem contraindicação para o uso de corticosteroides, dessa forma é necessária busca por outras opções terapêuticas como a avaliada no presente estudo.

As lesões apresentadas pelos gatos participantes do estudo assim como a localização das mesmas foram compatíveis com as descritas na literatura em gatos com DAPP (HOBI et al., 2011; MILLER et al., 2013). A avaliação sobre a evolução das lesões clínicas durante a após o tratamento não foi possível nesse estudo pois o período de avaliação foi muito curto (apenas 7 dias de tratamento), não sendo tempo suficiente para ocorrer melhora das lesões clínicas. Os animais deste estudo além das lesões clínicas apresentaram prurido, dessa forma o objetivo do trabalho foi avaliar a eficácia do tratamento com oclacitinib para o controle desse importante sinal clínico.

O controle do prurido é importante no tratamento dessa dermatopatia (MILLER et al., 2013; SALZO, 2016). Nesse estudo, o primeiro de conhecimento dos autores, abordando a eficácia deste fármaco em gatos com DAPP, o uso do oclacitinib se mostrou eficaz para a redução assim como o estudo realizado em cães com a mesma dermatopatia. (WHEELER et al., 2012).

Até o presente momento não há conhecimento dos autores de outro estudo com este fármaco em gatos com DAPP, porém foi observado em outras enfermidades a eficácia da dose de 1 mg/kg nessa espécie (CHANG et al., 2013; FRANK et al., 2014; NOLI et al., 2019). A melhora no controle do prurido em gatos com síndrome atópica e redução no VAS também foi observado em estudo de Noli et al. (2019). Apesar do pouco conhecimento da fisiopatogenia da DAPP em gatos e sobre a IL-31, sabe-se que experimentalmente esta citocina pode induzir o prurido nessa espécie (FLECK et al., 2013) e que o uso de anticorpos anti IL- 31 foi eficaz no controle de prurido (FLECK et al., 2019), corroborando com a possibilidade deste fármaco poder ser utilizado para o controle do prurido dessa espécie.

Quanto ao percentual de melhora do prurido na escala VAS, nenhum dia ocorreu melhora igual ou maior que 50% diferindo do estudo em cães com DAPP onde foi observado redução maior que 76% após duas semanas de tratamento (WHEELER et al., 2012). Essa diferença de resposta pode ter ocorrido devido ao tempo menor de tratamento no presente estudo, não dando tempo hábil

para atingir essa redução de prurido. Podendo ter uma demora para a dessensibilização do paciente. Os dados do presente estudo também diferem dos observados por Noli et al. (2019), no qual observou-se uma melhora de 54% no prurido de gatos com dermatite alérgica não induzida por pulgas ou alimentos após 28 dias de tratamento, mostrando que um período maior de tratamento talvez fosse necessário para ter uma resposta mais expressiva. Dois gatos apresentaram no dia +7 um aumento no prurido de acordo com a escala VAS em relação ao dia +3 apesar de não ter sido observada a presença de pulgas, poderia ter correlação com uma possível reação tardia à picada de pulgas, já que em gatos foi observada a possibilidade de reações imediatas e outras iniciarem 48 horas após (LEWIS et al., 1999), apesar da fisiopatogenia da DAPP não está totalmente elucidada em gatos, em cães foi descrito que pode ocorrer reação que também persiste por 24-48 horas e em alguns casos por até 96 horas (NOLI et al., 2014). Esse fato poderia explicar a diferença de resposta comparada aos demais trabalhos, com uma possível ocorrência de resposta mais tardia ou persistente.

É importante ressaltar que a diminuição estatisticamente significativa do prurido somente ocorreu nos dias +3 e +7 após já ter sido feita a remoção das pulgas, enquanto que nos dias anteriores enquanto ainda haviam pulgas ocorreu a diminuição do prurido, porém não significativa. Os dados demonstram a importância de que para o tratamento da DAPP é necessário o controle das pulgas associado ao controle do prurido, como descrito na literatura (MILLER et al., 2013; SALZO, 2016). Não foi possível utilizar antiparasitário para o controle das pulgas devido ao ambiente controlado que os animais habitam, dessa forma foi utilizado o método de *combs* para remoção das pulgas, método eficaz, utilizado inclusive para comparação de eficácia de formulações com vistas ao registro de produtos no Ministério da Agricultura (MAPA). Além disso os gatos foram alocados em ambiente controlado em gatis individuais, não tendo contato entre si também sendo impossibilitada a presença de pulgas no ambiente.

Nenhum animal apresentou efeitos adversos durante o tratamento, podendo dessa forma ser mais uma opção terapêutica para casos em que não a corticoterapia seja contraindicada.

## Conclusão

O oclacitinib foi capaz de reduzir o prurido em gatos com pulgas.

## Conflitos de interesse

Nenhum conflito de interesse foi declarado

## Referências Bibliográficas

COSGROVE, S.B.; WREN, J.A.; CLEAVER, D.M.; MARTIN, D.; WALSH, K.F.; HARFST, J.; FOLLIS, S.L.; KING, K.L.; BOUCHER, J.F.; STEGEMANN, M.R. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. **Veterinary Dermatology**; 24: 479–e114, 2013a.

COSGROVE, S.B.; WREN, J.A.; CLEAVER, D.M.; MARTIN, D.; WALSH, K.F.; FOLLIS, S.L.; KING, K.L.; TENA, J.K.D.; STEGEMANN, M.R.. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**; 24: 587–e142, 2013b.

COSGROVE, S.B.; CLEAVER, D.M.; KING, K.L.; GILMER, A.R.; DANIELS, A.E.; WREN, J.A.; STEGEMANN, M.R. 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–e35, 2015

FERRER, L.; CARRASCO, I.; CRISTÒFO, C.; PUIGDEMONT, A. A pharmacokinetic study of oclacitinib maleate in six cats. **Veterinary Dermatology**. p.1-6, 2019.

FLECK, T.; ALEO, M.; GALVAN, B.; PEEKSTOCK, K.; MAHABIR, S.; HUMMEL, B.; MULLINS, M.; MCCALL, B. Oclacitinib reduces itch in a novel IL-31 induced pruritus model in

the cat. **Proceedings of the 18th American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics Biennial Symposium**. Potomac. p.2, 2013.

FLECK,T.J.; BMMERT,G.; MAHABIR,S.; JAVENS, C.; GALVAN,B.; STEINNIGER,S.; GONZALES, A.; DUHAM,S. Identification and characterization of monoclonal antibodies targeting feline IL-31. Abstracts of the North American Veterinary Dermatology Forum. **Veterinary Dermatology**. p.13, 2019.

FRANK, R.K.; GALVAN, B.A.; SCHOELL, A.R.; GONZALES, A.J. Use of Oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) for treatment of cutaneous mastocytosis in a cat. **28th proceedings of the North American veterinary dermatology fórum**. Phoenix, arizona p.170, 2014.

KOSH, S.N.; TORRES, S.M.F.; PLUMB, D.C. **Canine and Feline Dermatology Drug Handbook**, 1ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2012, 446p.

KUNKLE, G.A.; McCALL;C.A.; STEDMAN, K.E.;PILNY,A.; NICKLINC.;LOGAS, D.B. Pilot study to assess the effects of early flea exposure on the development of flea hypersensitivity in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. n.5,p.287-294,2003.

LARSSON, C.E.; LUCAS, R. **Tratado de Medicina Externa- Dermatologia Veterinária**, 1ed. Interbook, 2016, 888p.

LOFT KE, SIMON B. Feline idiopathic ulcerative dermatosis treated successfully with Oclacitinib. In: The North American **Veterinary Dermatology Conference**, Nashville, TN, USA, April 2015, p. 1

LOPES, N.L., CAMPOS, D.R., MACHADO, M.A., ALVES, M.S.R., SOUZA, M.S.G., VEIGA, C.C.P., MERLO, A., SCOTT F.B. & FERNANDES, J.I. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of oclacitinib in cats. **BMC Veterinary Research**.n.15, p.137, 2019.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**, 7ed.St Louis: Elsevier, 2013, 948p.

NOLI, C.; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. **Veterinary Allergy**. 1ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2014, 448p.

NOLI, C.; MATRICOTI, I.; SCHIEVANO, C. A double-blinded, randomized, methylprednisolonecontrolled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfoodinduced hypersensitivity dermatites. **Veterinary Dermatology**. p.1-7, 2019.

WHEELER, D.W.; CIVIL J.; PAYNE-JOHNSON M.; STEGEMANN, M.R.; COSGROVE, S.B. Oclacitinib for the treatment of pruritus and lesions associated with canine flea-allergic dermatitis. **Veterinary Dermatology**. n.23 s. 1, p.38–39, 2012

### **3 CONCLUSÃO**

Foi possível concluir que o oclacitinib foi bem tolerado em gatos nas doses de 1 mg/kg e 2 mg/kg e mostrou ser seguro quando administrado a cada 12 horas durante 28 dias e ser mais uma opção viável para o controle de prurido em gatos. Em gatos com DAPP, foi capaz de diminuir o prurido na dose de 1 mg/kg a cada 12 horas.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BECSKEI, C.; CHERNI, J.A.; VATTA, A.F.; KING, V.L.; LIN, D.; RUGG, D. Efficacy and speed of kill of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner against flea infestations in cats. **Veterinary Parasitology**. v.238, p.s18-s21, 2017.

CARLOTTI, D.N.; JACOBS, D.E. Therapy, control and prevention of flea allergy dermatitis in dogs and cats. **Veterinary Dermatology**. v.11, p.83, 98, 2000.

CENTER, S.A.; RANDOLPH, J.F.; WARNER, K.L.; SIMPSON, K.W.; RISHNEW, M. Influence of body condition on plasma prednisolone and prednisone concentrations in clinically healthy cats after single oral dose administration. **Research in Veterinary Science**. v.95, p.225, 230, 2013.

CHANG CH, DODAM JR, COHN LA, ET AL. An Experimental Janus Kinase (JAK) Inhibitor Suppresses Eosinophilic Airway Inflammation in Feline Asthma. **In: Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum**, Seattle, WA, USA, 12–15 June 2013, p.1.

CHAUDHARY, S.K.; SINGH, S.K.; KUMARI, P.; KANWAL, S.; SOMAN, S.P.; CHOUDHURY, S.; GARG, S.K. Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v.30, n.5, p.383-e114, 2019.

COLLARD, W.T.; HUMMEL, B.D.; FIELDER, A.F.; KING, V.L.; BOUCHER, J.F.; MULINS, M.A.; MALPAS, P.B.; STEGEMANN, M.R. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 37, p. 279—285, 2013.

COSGROVE, S.B.; WREN, J.A.; CLEAVER, D.M.; MARTIN, D.; WALSH, K.F.; HARFST, J.; FOLLIS, S.L.; KING, K.L.; BOUCHER, J.F.; STEGEMANN, M.R. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. **Veterinary Dermatology**; v. 24, p.479–e114, 2013a.

COSGROVE, S.B.; WREN, J.A.; CLEAVER, D.M.; MARTIN, D.; WALSH, K.F.; FOLLIS, S.L.; KING, K.L.; TENA, J.K.D.; STEGEMANN, M.R.. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**. v.24, p.587–e142, 2013b.

DILLON, S F.J.R.; SPRECHER, C.; HAMMOND, A.; BILSBOROUGH, J.; ROSENFELD-FRANKLIN, M.; PRESNELL, S.R.; HAUGEN, H.S.; MAURER, M.; HARDER, B.; JOHNSTON, J.; BORT, S.; MUDRI, S. KUIJPER, J.H.; BUKOWSKI, T.; SHEA, P.; DONG, D.L.; DASOVICH, M.; GRANT; LOCKWOODS, L.; LEVIN, S,D.; LECIEL, C.; WAGGIE, K.; DAY, H.; TOPOUZIS, S.; KRAMER, J.; KUESTNER, R.; CHEN, Z.; FOSTER, D.; PARRISH-NOVAK, J.; GROSSI, J.A. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. **Nature immunology**. v.5, n.7, p. 752-760, 2004.

ECKSTEIN, R.A.; HART, B.L. The organization and control of grooming in cats. **Applied Animal Behaviour Science**. n. 68, p. 131–140, 2000

SANTOS, A.C.P. Tricograma como método de diagnóstico dermatológico para avaliar a presença de prurido em gatos. Dissertação. **Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa**. 2013. 82p.

FERRER, L.; CARRASCO, I.; CRISTÒFOL, C.; PUIGDEMONT, A. A pharmacokinetic study of oclacitinib maleate in six cats. **Veterinary Dermatology**. v.31, n.2, p.134-137, 2019.

FLECK, T.; ALEO, M.; GALVAN, B.; PEEKSTOCK, K.; MAHABIR, S.; HUMMEL, B.; MULLINS, M.; MCCALL, B. Oclacitinib reduces itch in a novel IL-31 induced pruritus model in

the cat. Proceedings of the **18th American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics Biennial Symposium**. Potomac. p.2, 2013.

FLECK,T.J.; BMMERT,G.; MAHABIR,S.; JAVENS, C.; GALVAN,B.; STEINNIGER,S.; GONZALES, A.; DUHAM,S. Identification and characterization of monoclonal antibodies targeting feline IL-31. Abstracts of the North American Veterinary Dermatology Forum. **Veterinary Dermatology**. p.13, 2019.

FRANC, M.; BOUHSIRA, E.; BÖHM, C.; WOLKEN, S.; WOLF, O.; LÖHLEIN, W.; WISEMAN, S.; HAYES, B.; SCHNITZLER, B.; FISHER, M. Evaluation of spinosad for the oral treatment and control of flea infestations on cats in Europe. **Veterinary Record Open**. v.1, p. 1-7, 2014.

FRANK, R.K.; GALVAN, B.A.; SCHOELL, A.R.; GONZALES, A.J. Use of Oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) for treatment of cutaneous mastocytosis in a cat. **28th proceedings of the North American veterinary dermatology forum**. Phoenix, arizona p.170, 2014.

FURUE, M.; YAMAMURA, Y.; KIDO-NAKAHARA, M.; NAKAHARA, T. FUKUI, Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. **Allergy**. n.73, p.29–36, 2018.

GAYDENE, C.; LITTLE, P.; KING, V.; RDWRADS, N.; DAVIS, K.; STEGEMANN, M. Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. **Veterinary Dermatology**; v.25, p. 512–e86, 2014.

GUAGUERE, E.; PRÉLAUD, P. **A practical guide to feline dermatology**. 1ed, Merial, 2000.

GONZALES, A.J.; HUMPHREY, W.R.; MESSAMORE, J.E.; FLECK, T.J.; FICI, G.J.; SHELLY, J.A.; TEEL, J.F.; BMMERT, G.F.; DUNHAM, S.A.; FULLER, T.E.; McCALL, R.B.

Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**. n.24, p.48-e12, 2013.

GONZALES, A.J.; BOWMAN, J.W.; FICI, G.J.; ZHANG, M.; MANN, D.W.; MITTON-FRY, M. Oclacitinib (APOQUEL\_) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. **Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics**. n.37, p.317—324, 2014

HILL, P.B.; LAU, P.; RYBNICEK, J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. **Journal compilation**. v.18, p.301-308, 2007

HOBİ, S.; LINEK, M.; MARIGNAC, G.; OLIVRY, T.; BECO, L.; NETT, C.; FONTAINE, J.; ROOSJE, P.; BERGVALL, K.; BELOVA, S.; KOEBRICH, S.; PIN, D.; KOVALIK, M.; MEURY, S.; WILHERM, S.; FAVROT, C. Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicentre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. **Veterinary dermatology**.n.22, p.406-413, 2011.

KOSH, S.N.; TORRES, S.M.F.; PLUMB, D.C. **Canine and Feline Dermatology Drug Handbook**, 1ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2012, 446p.

LARSSON, C.E.; LUCAS, R. **Tratado de Medicina Externa- Dermatologia Veterinária**, 1ed. Interbook, 2016, 888p.

LAST, R. D.; SUZUKI, Y.; MANNING, T.; LINDSAY, D.; GALIPEAU, L.; WHITBREAD, T.J.. A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. **Veterinary Dermatology**. v.15, p.194—198, 2004.

LINEK, M.; FAVROT, C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. **Veterinary Dermatology**. v.21, p.456-462, 2010.

LITTLE, P.; KING, P.; DAVIS, K.; COSGROVE, S.; STEGEMANN, M.R. 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–e8, 2015.

LOFT KE, SIMON B. Feline idiopathic ulcerative dermatosis treated successfully with Oclacitinib. **In: The North American Veterinary Dermatology Conference**, Nashville, TN, USA, April 2015, p. 1

LOWE, A.; GRAVES, T.K.; CAMPBELL, K.L.; SCHAEFFER, D.J. A Pilot Study Comparing the Diabetogenic Effects of Dexamethasone and Prednisolone in Cats. **Journal of American Animal Hospital Association**. v.45, p.215-224, 2009.

MACHADO , M.A.; CAMPOS, D.R.; LOPES, N.L.; BASTOS, I.P.B.; ALVES, M.S.R.; CORREIA, T.R.; SCOTT, F.B.; FERNANDES, J.I. Efficacy of afoxolaner in the flea control in experimentally infested cats. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**. v.28, n.4, p.760-763, 2019.

MAINA, E.; FONTAINE, J. Use of maropitant for the control of pruritus in non-flea, non-food-induced feline hypersensitivity dermatitis: an open-label uncontrolled pilot study. **Journal of feline medicine and surgery**. v.21, n.10 p.967-972, 2018.

MARSELLA, R.; AHRENS, K.; SANFORD, R. Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. **Veterinary Dermatology**. v.29, n.1, p.69-e28, 2017.

MARSELLA, R.; AHRENS, K. A pilot study on the effect of oclacitinib on epicutaneous sensitization and transepidermal water loss in a colony of atopic beagle dogs. **Veterinary Dermatology**. v.29, p.439-e146, 2018.

McCANDLESS, E.E.; RUGG, C.A.; FICI, G.J.; MESSAMORE, J.E.; ALEO, M.M.; GONZALES, A.J. Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**.v..157, p.42-48, 2014.

McTIER, T.I.; SHANKS, D.J.; JERNIGAN,A.D.; ROWAN,T.G.; JONES,R.L.; MURPHY,M.G.; WANG,C.; SMITH, D.G.; HOLBERT, M.S.; BLAGBURN, B.L. Evaluation of the effects of selamectin against adult and immature stages of fleas (*Ctenocephalides felis felis*) on dogs and cats. **Veterinary Parasitology**.v.91, n.3-4, p.201-212, 2000.

MENCALHA, R.N. Atlas **de Dermatologia de A a Z**, 1 ed. Curitiba, MedVep, 2019, 353, p.  
METZ, M.; STÄNDER, S. Chronic pruritus – pathogenesis, clinical aspects and treatment. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**.v.24, p.1249-1260, 2010.

METZ,M.; GRUNDMANN, S.; STÄNDER, S. Pruritus: an overview of current concepts. **Veterinary Dermatology**.v.22, p.121-131, 2011.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**, 7ed.St Louis: Elsevier, 2013, 948p.

NOLI, C.; FOSTER, A.; ROSENKRANTZ, W. **Veterinary Allergy**. 1ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2014, 448p.

NOLI, C.; MATRICOTI, I.; SCHIEVANO, C. A double-blinded, randomized, methylprednisolonecontrolled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfoodinduced hypersensitivity dermatites. **Veterinary Dermatology**. p.1-7, 2019.

NOLI, C.; COLOMBO, S. **Feline Dermatology**.1ed.Switzerland: Springer Nature Switzerland, 2020, 653p.

O'DAIR, H.; MARKWELL, P.J.; MASKELL, I.E. An open prospective investigation into aetiology in a group of cats with suspected allergic skin disease. **Veterinary Dermatology**.v.7, n.4, p.193-202, 1996.

ORTALDA, C.; NOLI, C.; COLOMBO, S.; BORIO, S. Oclacitinib in feline nonflea, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. **Veterinary Dermatology**. v.26, p.235–e52, 2015.

PANTERI, A.; STREHLAU,G.; HELBIG, R.; PROST, C.; DOUCETTE, K. Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. **Veterinary Dermatology**, v.27, p.22-e7, 2016.

PAYNE, P.A.; DRYDEN,M.W.; SMITH,V.; RIDLEY, R.K. Effect of 0.29% w/w fipronil spray on adult flea mortality and egg production of three different cat flea, *Ctenocephalides felis* (Bouché), strains infesting cats. **Veterinary Parasitology**.v.102, n.4, p.331-340, 2001.

RANJAN, S.; YOUNG, D.; SUN, F. A single topical fluralaner application to cats and to dogs controls fleas for 12 weeks in a simulated home environment. **Parasites & Vectors**.n.11, v.385, p.1-6, 2018.

RYBNÍČEK, J.; LAU-GILLARD, P.J.; HARVEY, R.; HILL, P.B. Further validation of a pruritus severity scale for use in dog. **Journal compilation**. v.20, p.115–122, 2008

SCHMIDT, V.; BUCKLEY, L.M.; McEWAN, N.A.; RÈME, C.A.; NUTALL, T.J. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in presumed feline allergic dermatitis: an open label pilot study. **Veterinary Dermatology**. v.23, n.1, p.11-6, 2012.

SIAM, M.; BURROWS, M. Flea control in cats. New concepts and the current armoury. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.15, p.31–40, 2013.

SILVA, S.; PENEDA, S.; CRUZ, R.; VALA, H. Estudo casuístico de dermatites por reação de hipersensibilidade em cães e gatos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. v.104, n.569-572, p.45-53, 2009.

SIMPSON, A.C.; SCHISSLER, J.R.; ROSYCHUK, R.A.W.; MOORE, A.R. The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: a prospective study. **Veterinary Dermatology**. v.28, p.485-e113, 2017.

STARK, G.R.; CHEON, H.; WANG, W. Responses to Cytokines and Interferons that Depend upon JAKs and STATs. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**. n.10, p.1-16, 2018.

STEFFAN, J; OLIVRY, T.; FORSTER, S.L.; SEEWALD, W. Responsiveness and validity of the SCORFAD, an extent and severity scale for feline hypersensitivity dermatitis. **Veterinary Dermatology**. v.23, n.5, p.410–e77, 2012.

WHEELER, D.W.; CIVIL J.; PAYNE-JOHNSON M.; STEGEMANN, M.R.; COSGROVE, S.B. Oclacitinib for the treatment of pruritus and lesions associated with canine flea-allergic dermatitis. **Veterinary Dermatology**. v.23, S.1, p.38–39, 2012

WILDERMUTH, K.; ZABEL, S.; ROSYCHUCK, R.A.W. The efficacy of cetirizine hydrochloride on the pruritus of cats with atopic dermatitis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover study. **Veterinary Dermatology**.v.24, p.576-e138, 2013.

## ANEXOS

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

## A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of oclacitinib in cats



Natália Lóres Lopes<sup>1\*</sup>, Dielley Ribeiro Campos<sup>2</sup>, Marília Alves Machado<sup>2</sup>, Mariana Silva Revoredo Alves<sup>2</sup>, Manuela Silva Gomes de Souza<sup>3</sup>, Cristiano Chaves Pessoa da Veiga<sup>4</sup>, Alexandre Merlo<sup>5</sup>, Fábio Barbour Scott<sup>6</sup> and Julio Israel Fernandes<sup>7</sup>

**Abstract**

**Background:** Oclacitinib is a Janus kinase (JAK) 1 enzyme inhibitor and blocks JAK1-dependent cytokines and is used to control pruritus. Studies available in cats are very limited and as there is a potential role for oclacitinib in the control of pruritus in this species, the aim of this study was to evaluate the safety and clinical effects of oral oclacitinib maleate in healthy cats.

**Results:** Thirty mixed-breed cats weighing from 2.1 to 5.3 kg each were randomly allocated to three treatment groups of 10 animals each. Cats in two groups received oclacitinib at 1 mg/kg or 2 mg/kg q 12 h orally for 28 days. Cats in the third group were given placebo tablets (cornstarch) q 12 h orally for 28 days. Oclacitinib maleate was well tolerated during the study and few adverse events were observed in treated cats. Clinical signs of toxicity were not observed in any animals treated at 1 mg/kg. Gastrointestinal clinical signs observed in the 2 mg/kg group included vomiting in two of the 10 cats and soft stools in two cats. One cat treated with placebo also exhibited soft stools. No significant differences were observed between the groups for hematologic analyses performed during the study. There was a slight increase in neutrophils and monocytes and a decrease in eosinophil mean counts in treated cats. Mean renal and liver enzymes remained normal throughout the entire study. A small, but significant increase in fructosamine levels was observed for both treated groups compared with placebo; however, values remained within the normal reference range. There were no significant difference between treated groups and the placebo group for urine specific gravity, pH, or urine protein to creatinine ratio mean values.

**Conclusions:** Oclacitinib maleate was well tolerated by cats at 1 mg/kg and 2 mg/kg and appeared to be safe for this species when administered orally twice daily for 28 days. More studies would be needed to demonstrate if oclacitinib maleate may be a suitable alternative to treat pruritic cats.

**Keywords:** Cats, Clinical effects, Feline, Oclacitinib, Pruritus, Safety

**Background**

Pruritus, the most common clinical sign observed in dermatology [1], is present in hypersensitivity diseases such as allergic dermatitis. In cats, these disorders are classified as flea bite hypersensitivity, food-induced hypersensitivity dermatitis and "non-flea, non-food" hypersensitivity dermatitis (NFFNHFD) [2].

Treatment options for allergic dermatitis include glucocorticoids, cyclosporine, antihistamines, essential fatty acids, and immunotherapy [1, 3]. Oral (prednisolone) and injectable glucocorticoids are available to control pruritus in cats; however, side effects, such as diabetes mellitus, Cushing's disease, skin fragility, and diarrhea may be observed [3]. Methylprednisolone and triamcinolone were reported effective and well tolerated glucocorticoids, but side effects like a significant increase in serum fructosamine and in serum albumin were observed [4]. It is recommended that an immediate reduction in the dosage of glucocorticoids is made. Cats in long-term treatment should be examined

\* Correspondence: [nalores@ig.com.br](mailto:nalores@ig.com.br)  
<sup>1</sup>Veterinary Medicine, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, Brazil  
 Full list of author information is available at the end of the article



regularly, and urinalysis and blood chemistry testing should be performed [3].

Cyclosporine also is shown to be effective in cats [6–8], but initial improvement may only occur during the second week of treatment [5], with 4 to 8 weeks needed to achieve a satisfactory clinical response [3]. Side effects, such as vomiting, diarrhea, loose stools, and hypersalivation related to oral cyclosporine administration were reported by some authors [6, 7]. Recently, a subcutaneous administration of cyclosporine in allergic cats was effective and suggested as an alternative to oral administration, but the development of lesions associated with injection sites were observed as adverse effects [8]. This drug is also associated with the development of *Toxoplasma gondii* infection [9, 10].

Oclacitinib is a janus kinase (JAK) 1 enzyme inhibitor and blocks JAK1-dependent cytokines, such as IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, and IL-31 involved in allergy, inflammation, and pruritus [11]. In a canine IL-31 pruritus model, anti-pruritic activity of this drug was greater than that of both prednisolone and dexamethasone [12]. Oclacitinib is shown to be effective in the treatment of canine atopic dermatitis [13–15]. Results of earlier studies demonstrated a rapid antipruritic effect by oclacitinib, with a reduction of pruritus within 24 h [13], a faster onset of action than that of cyclosporine [16].

Oclacitinib is well tolerated by dogs, and adverse effects included vomiting and diarrhea [14], but with a lower frequency than those observed with administration of cyclosporine [16]. Long-term administration was shown to be safe and effective, with an outcome of improved the quality of life of dogs [15].

Much less is known about feline allergic skin disease [2]. However, in an experimental model using IL-31-induced pruritus in cats oclacitinib given at 0.4 mg/kg or 1 mg/kg 1 h before administration of this interleukin reduced pruritus in 63 and 62% of the test animals, respectively [17]. In the treatment of NFNPHD, oclacitinib administered at 0.4 to 0.6 mg/kg may suppress pruritus and clinical signs related to allergic dermatitis; however, it has been suggested that a higher dose or a different dosing regimen may improve the response [18]. A higher dose of 1 mg/kg given twice daily for 31 days was reported to provide a good clinical response in a case of feline cutaneous mastocytosis with no adverse effects observed [19]. In cats with experimental asthma, oclacitinib at 0.5 mg/kg or 1 mg/kg twice daily for 28 days significantly suppressed airway inflammation and adverse clinical signs were not observed [20]. Oclacitinib also was successfully used in a case report of feline idiopathic ulcerative dermatitis at dosages of 1.5–2 mg/kg/day [21]. Dosages ranging from 0.8–1.3 mg/kg twice daily were effective in cats with NFNPHD [22].

As there is a potential role for oclacitinib in the control of pruritus in cats, and studies available in this species are very limited, the aim of this study was to evaluate the safety and clinical effects of this drug in healthy cats. This was the first blinded, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the safety of oclacitinib in healthy cats to be published.

## Results

Mean dosages  $\pm$  standard deviation for treated oclacitinib groups were 1.02 mg  $\pm$  0.104 mg for 1 mg/kg q 12 h group and 2.002 mg  $\pm$  0.076 for 2 mg/kg q 12 h group.

## Clinical signs

Primary clinical data are summarized in Table 1. Cats in the 1 mg/kg group presented no clinical signs during the study. Vomiting occurred in two animals from 2 mg/kg group, one of which occurred only on one day; the second cat vomited on several days of observation. Transient soft stools were observed in two cats from 2 mg/kg group and one from placebo group. Fecal samples collected and analyzed from those two cats in 2 mg/kg group were positive for *Giardia* sp. A cat from placebo group developed an erythematous cutaneous lesion on day 7. All cats had normal urination, normal appetite, and food consumption throughout the study, through daily examination and characterized as normal or abnormal.

Mean body weights increased in all three groups throughout the study, ranging from 0.21 kg in the 1 mg/kg group to 0.29 kg in cats treated with placebo with no significant differences between the groups. The average respiratory rate was above the reference range; however, there were no significant differences between the groups. One cat of each group presented pale mucosa, which was observed on only one occasion for each cat. Increased popliteal lymph node size was observed by palpation occurred in these cats, including one in the 1 mg/kg group (one day), one cat in the 2 mg/kg group (for two days) and one cat from the placebo group. Axillary lymph nodes were increased in size for one animal from placebo group on day 7. Stomatitis was observed in one cat from placebo group on day 42 (14 days post treatment). All the other clinical parameters remained within the reference range, with no significant differences between groups.

**Table 1** Clinical findings observed in cats in treated with oral oclacitinib or placebo

Clinical findings	Placebo	1 mg/kg	2 mg/kg
Vomiting	0/10	0/10	2/10
Soft stools	1/10	0/10	2/10
Increased lymph node size	1/10	1/10	1/10
Cutaneous lesion	1/10	0/10	0/10

Data are expressed as the number of cats with the clinical sign over total cats in the group

### Hematology, serum chemistry, and urinalysis

Hematology data for selected sampling days are displayed in Table 2. Overall, deviations from normal reference ranges or findings of significant differences between groups treated with oclacitinib and the placebo group were minor and transient, with no trends apparent for any parameters evaluated in the hematologic profile. Mean values for red blood cell count, hemoglobin, and hematocrit were within the normal reference range for all three groups. Mean platelet counts decreased below the reference range on day 42 (mean 128,500/ $\text{mm}^3$ ) in the 1 mg/kg group and on days 3 (mean 118,000/ $\text{mm}^3$ ) and 42 (mean 124,200/ $\text{mm}^3$ ) in the placebo group; however, there were no significant differences between groups at any sampling time.

Mean white blood cell counts were within the reference range, with the exception of an increase on day 21 in all groups. There were no significant differences in white blood cell counts between groups at any sampling time. Neutrophil mean values also were within the reference range, but there was a transient significant increase on day 21 ( $p = 0.007$ ) for both treated groups compared with the placebo group. Also on day 21, mean monocyte counts were significantly higher in 1 mg/kg group than in the placebo group ( $p = 0.03$ ) and significantly lower in 2 mg/kg ( $p = 0.03$ ); however, values were within the normal reference range. The mean lymphocyte count was within the normal reference range at all samplings for cats in all groups, with no significant differences between placebo and treated cats. A decrease in the mean eosinophil count was observed in both oclacitinib groups, and this decrease was significant between the placebo and treated groups on day 14 ( $p = 0.04$ ), but the mean value remained within the normal reference range for all days.

Mean serum chemistry results for selected sampling days are shown in Table 3. As with hematologic findings, deviations from normal reference ranges or occurrence of significant differences between groups treated with oclacitinib and the placebo group were minor and transient, with no trends apparent for any parameters evaluated in the serum chemistry profile. In 1 mg/kg group, alanine aminotransferase (days 7 and 28), total bilirubin (days 7 and 14), and direct bilirubin (day 7) were above the reference range. Alanine aminotransferase and direct bilirubin were higher than for the placebo group on day 14 and indirect bilirubin was higher than the placebo group day 7. Triglyceride levels were slightly above reference range in 1 mg/kg group on day 7 and in placebo group on day 14. Cholesterol, albumin, total protein, glucose, urea, and creatinine mean levels were normal in all groups throughout the study. There was no significant difference in mean clinical chemistry parameters between the groups, except for fructosamine on day 7

( $p = 0.03$ ), with a slight increase in both treated groups compared with placebo, but within the normal reference range.

There was no significant difference for the treated groups compared with the placebo group for urine specific gravity, pH, or urine protein to creatinine ratio (UP/C) mean values. Hyaline casts were observed in two cats of the 1 mg/kg group on day 28, in two cats of the 2 mg/kg group on days 28 and 42 and in one cat on day 42, and in one cat from the placebo group on day -2 and one cat on day 28.

Granular casts occurred in two cats in the 2 mg/kg group (one on days -2 and 14 and one on day 42) and in two cats in the placebo group (one on day 28 and one on day 42). Fatty casts were noted in one cat in the 1 mg/kg group on day 42 and in one cat in the 2 mg/kg group on day 28. All casts were present in low numbers (rare). Struvite crystals were present in three cats from the 1 mg/kg group (one cat each on days 14, 28, and 42), two cats in the 2 mg/kg group (one cat on day 28 and one on days 28 and 42), and three cats in the placebo group (two on day 14, one on 28 and one on 42). Calcium oxalate crystals were observed in one cat from 2 mg/kg group on day 28 and one from placebo on day -2. Glycosuria was not observed in any cats during the study.

### Ultrasound

Abdominal ultrasound showed no alteration in the stomach, intestines, or liver in any cats. Only one cat from 1 mg/kg group exhibited higher echogenicity for both kidneys on days 28 and 42. Cellularity was observed in the ultrasound of the bladder in 7 cats from each group.

### Discussion

The dosages of oclacitinib of 1 mg/kg and 2 mg/kg were chosen because the dosages used for dogs (0.4–0.6 mg/kg) were not shown to be very effective in cats [18], and the higher dosage range of 0.8–1.3 appeared to be more effective in allergic cats [22]. There are no published studies of pharmacokinetics study of this drug in cats, and more investigations are needed to evaluate whether there is a possibility of cats having a longer half-life or less sensitivity to oclacitinib.

In this study, oclacitinib was well tolerated and with very few adverse events. Those that were recorded were minor and transient in nature. Vomiting was observed only with the higher dose (2 mg/kg) and in only two animals, one of which vomited only once. This adverse effect was previously reported in dogs with allergic skin disease receiving treatment with oral oclacitinib as well [13–15]. This observation was no longer evident at the end of the treatment period.

**Table 2** Hematology mean values observed in cats treated with oral ocled (mb) or placebo

Parameter	Placebo							mb (mg)							
	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42	Day -2	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42
RBC (x10 <sup>12</sup> /L)	9.93	9.08	9.71	9.94	9.75	9.96	8.63	9.19	9.36	9.28	9.39	9.69	9.99	9.93	9.63
Hemoglobin (g/dL)	11.81	11.64	12.53	11.66	12.10	12.38	11.28	12.27	11.66	11.94	12.38	12.75	11.97	11.80	12.40
Hematocrit (%)	39.13	36.95	40.49	38.76	39.11	39.87	37.34	39.08	39.63	38.10	40.00	39.08	40.00	38.10	39.67
WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	10.687	13.564	13.640	13.620	12.090	12.410	15.360	14.910	14.970	14.030	11.160	13.430	13.930	11.460	11.010
Neutrophils	6232.5	7390	5408.6	6983.7	6392.0	762.3	838.3	887.4	7824.9	9168.9	6071.6	7179.4	6623.5	5631.7	6235.8
Lymphocytes	3536.8	4615.1	5049.0	4619.1	4609.6	3546.6	3924.3	4830.4	4998.5	3337.4	3753.0	6004.1	5334.6	5003.4	3406.3
Monocytes	2066	301.0	448.2	329.7	237.0	203.8	2632	2933	361.6	353.2	199.4	287.1	2725	2694	2617
Eosinophils	695.2	826.30	892.2	1042.6	881.2	1237.3	86.00	8289 <sup>a</sup>	963.4	810.3	116.2	689.4	4701 <sup>a</sup>	61.25	805.3
Platelets (x10 <sup>9</sup> /L)	1619500	186300	165000	130300	142200	622900	170000	622900	161200	128300	181300	190800	653100	265700	622700

RBC red blood cells, WBC white blood cells  
<sup>a</sup>Significantly different from placebo value at the same day (p < 0.05)  
 Reference values: RBC: 4.81-10.8; Hb: 10.8-18.8; Hct: 33.4-55.8; WBC: 6.8-17.8; Neutrophils: 50-70%; Lymphocytes: 10-20%; Monocytes: 0-10%; Eosinophils: 0-10%; Platelets: 10-140,000 x10<sup>9</sup>



Diarrhea was previously reported to occur in dogs treated with oclacitinib [13–15]. Soft stools occurred in two cats from the 2 mg/kg group but was also observed in one cat from placebo group. This finding was isolated and resolved spontaneously with no need to interrupt the medication. Another factor to consider is that fecal samples obtained from those treated cats were positive for *Giardia* on the days soft stools were observed, and this parasite is commonly associated with the development of diarrhea [23]. Fecal samples were not collected for testing before initiation of the trial, leading to the possibility that the cats may have had the infection before the study. It is noteworthy the cats remained confined throughout the study and eventually stress may have triggered the release of cysts, in the otherwise asymptomatic animals [24]. Therefore, it is not possible to attribute this clinical sign with certainty to treatment with oclacitinib. The cats were treated for *Giardia* after the study ended.

Increased lymph node size observed in cats from both treated groups was transient and resolved spontaneously. Increased lymph node size also was observed from a cat in the placebo group. After the end of the study, the lymph nodes returned to the normal size. Therefore, this finding could not be definitely attributed to treatment with oclacitinib or clinical correlation and was attributed to a nonspecific clinical finding. The high respiratory rate observed every day of observations and sampling in all three groups could be attributed to excitement and anxiety during the procedures. The weight gain in cats of all three groups was likely due to cage confinement during the trial and unrelated to oclacitinib administration. Clinical signs such as pyoderma, yeast infection, and otitis reported in atopic dogs that received oral oclacitinib, were probably related to the atopic dermatitis itself [13], and were not observed in the treated cats during the present trial. In cats with NFNFHD no adverse events were observed [18]; however, the dosages used in that study were the same as those used for dogs (0.4–0.6 mg/kg), which are lower than the dosages evaluated in the present study. It is important to evaluate the safety of oclacitinib in healthy cats to determine whether adverse events are likely to be due to the medication or other unrelated factors. To the author's knowledge, this is the first report of the safety of higher dosages of oclacitinib in cats after twice-daily administration for 28 days in a placebo-controlled trial.

Oclacitinib has a more potent inhibitory activity against JAK-1, but also may inhibit JAK-2 [11], leading to a concern that it could cause bone marrow suppression. However, a study demonstrated that oclacitinib was much less potent against erythropoietin and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor that are involved in hematopoiesis [11]. This could support the

finding in the current trial that mean values of the red blood count, hemoglobin, and hematocrit were normal for both treated groups. Platelet mean values below the reference range in 1 mg/kg also occurred in the placebo group. Some cats in placebo and both treated groups had thrombocytopenia and platelet aggregates observed, which is a common problem in this specie. Furthermore, feline platelets are prone to clumping following blood collection, making it difficult to get accurate platelet counts. The variable size of feline platelets may be misidentified as erythrocytes and true thrombocytopenia occurs rarely in cats [25, 26].

Although there was a significant increase in neutrophils and monocytes mean counts in oclacitinib-treated group on day 21, values remained within the normal reference range and were accompanied by a non-significant increase in the leukocytes numbers. These increases may be due to excitement during blood sample collection, and monocytosis may occur any time that neutrophilia occurs [23]. At the subsequent sampling on day 28, mean counts presented no significant difference between the groups. In contrast, dogs that received oclacitinib presented a decrease in mean white blood cell, neutrophil, and monocyte counts [13, 14]. Mean eosinophil values were decreased in both groups treated with oclacitinib from day 3 until last day of treatment in comparison pre-treatment values, but individual values were within the normal reference range and only significantly different from the placebo group only on day 14. This decrease in eosinophil values also was observed in dogs [13, 14]. A reduction in eosinophil counts was reported for cats treated with cyclosporine [7] and glucocorticoids [4].

Occasional serum chemistry values above the normal reference range observed in treated and placebo group were transient and not significantly different between treated and untreated groups, with the exception of fructosamine levels, which were significantly higher in both treated groups than in the placebo group on day 7, but were still within the normal reference range and remained stable during the trial. In addition, glucose levels remained normal throughout the study. It was concluded that the casts and crystals observed in urinalysis in treated and placebo groups have no clinical relevance as they can be found in normal urine samples [27]. A recent study reported that 4 of 14 cats treated with oclacitinib presented a mild increase in renal parameters [28], however, animals in the present study did not had any alteration in urea and creatinine values.

On the ultrasound examination, only one cat in 1 mg/kg treated group presented renal hyperechogenicity observed at the end of the study. This finding should not be considered an accurate indicator of renal disease due to its relatively high prevalence in small animals [29]. Furthermore, the cat in this study remained with normal

levels of creatinine, urea, and UP/C. Cellularity observed in bladder ultrasonography in the animals in treated and placebo groups in this study has uncertain relevance since many normal cats may present with this finding without any clinical correlation [30].

Oclacitinib was judged to be well tolerated and easy to administer by cat owners in one study [18]. When efficacy of this drug in dogs was compared with prednisolone, both treatments were determined to be safe, rapid, and effective in controlling pruritus [31]. Results of the present study provide useful data regarding the safety of oclacitinib in cats, especially in cases that other medications, including glucocorticoids, are contraindicated. Future studies need to be performed to evaluate the effectiveness of both doses in pruritic cats and its long-term administration safety in this species. We recognize that oclacitinib is not currently licensed for use in cats, and this paper may include references to products and formulations that are not available or licensed in the individual reader's own country. Furthermore, some drugs mentioned may be licensed for human use and not for veterinary use.

## Conclusion

Oclacitinib was well tolerated by cats at 1 mg/kg and 2 mg/kg and appeared to be a safe medication for this species to be treated twice daily for up to 28 days. More studies would be needed to demonstrate that oclacitinib malate may be a suitable alternative to treat pruritic cats.

## Methods

### Animal population

The study was conducted at the Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology of the Federal Rural of Rio de Janeiro University as a double-blinded placebo-controlled trial with a randomized complete block design. This study was submitted and approved by the Veterinary Institute Ethics Committee (CEUA/IV) (number 4534191017) and conducted in compliance with good animal management standards according to criteria defined by the ISF&I - Feline-Friendly Handling Guidelines [32].

The study included 30 (15 male and 15 female) healthy, mixed-breed cats ranging in age from 2 to 3 years with weights ranging from 2.1 and 5.3 kg. The animals originated from the Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology of the Federal Rural of Rio de Janeiro University available for animal experimentation. The cats were determined to be in good health on physical and clinical pathological evaluation before the initiation of the study. Only desexed and vaccinated animals were selected to participate in the study; exclusion criteria included animals with clinically significant abnormalities and those requiring medication

for any reason. Cats were housed in individual cages beginning on day - 7 (start of acclimation) through to the end of the study and were fed a habitual commercial dry feline diet every 12 h with fresh water provided *ad libitum*.

### Study design

Cats were randomly allocated according to sex and body weight (to avoid having to split tablets for dosing) to three treatment groups (placebo, oclacitinib malate 1 mg/kg and oclacitinib malate 2 mg/kg) with 10 animals in each group (5 males and 5 females). Cats in the placebo group received cornstarch tablets orally twice daily for 28 days. Cats in the 1 mg/kg and 2 mg/kg groups received oclacitinib tablets orally twice daily at 12 h-intervals for 28 days. All cats were weighed before treatment to calculate the appropriate dose. Cats were observed twice daily for general health, food consumption, urination, and signs of adverse effects, including vomiting or diarrhea throughout the entire study. Detailed clinical assessments of heart and lungs by auscultation, heart rate, respiratory rate, rectal temperature, mucous membranes, capillary refill time, hydration rate, abdomen, superficial lymph nodes, and oral cavity were performed by the same veterinarian on days - 2, 3, 7, 14, 21, 28, and 42. Animals also were weighed on these days and weights were recorded. Cats that could present serious adverse effect should have the treatment stopped.

Blood samples were collected on days of clinical assessments for hematology and serum chemistry analysis, including alanine aminotransferase, albumin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, cholesterol, creatinine, fructosamine, gamma glutamyl transpeptidase, glucose, bilirubin, total protein, triglycerides, and urea. Abdominal ultrasounds were performed to evaluate gastrointestinal, renal, and urinary tract status. Urine samples were collected by cystocentesis on days - 2, 14, 28, and 42 and submitted to the laboratory for routine analysis by accepted methods. All laboratory testing was performed on a blinded basis.

After the study the cats returned to the Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology of the Federal Rural of Rio de Janeiro University.

### Statistical analysis

Following initial analysis of hematologic and serum chemistry results by the Shapiro-Wilks normality test, the Kruskal-Wallis test was used to test for differences between the groups followed by the Student-Newman-Keuls test at the 5% significance level. The confidence interval used for the statistical analysis was 95% ( $p < 0.05$ ). Calculations were performed using the Biostat program version 5.3.

### Abbreviations

IAE: Intra-lesion Non-Food; NFFHD: Non-flea, non-food hypersensitivity dermatitis; UPC: Urine protein to creatinine ratio

**Acknowledgements**

The author's wish to acknowledge The Laboratory of Experimental Chemotherapy in Veterinary Parasitology of the Federal Rural of Rio de Janeiro University pharmacists for providing the contact tablets used for placebo-treated groups, Zoetis for donating the oclacortab tablets and Kathy Newcomb for revising the manuscript.

**Funding**

This study was financed in part by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Finance code 001 (donating scholarship to the author), Zoetis financed part of the study donating the oclacortab tablets.

**Availability of data and materials**

The datasets used during this study are available from the corresponding author on request.

**Authors' contributions**

ML supervised, designed the study, reviewed and analyzed the results and wrote the manuscript. DBC designed the study, analyzed the results and wrote the manuscript. MMN participated in the design of the study. MBSA participated performing the hematologic and serum chemistry analysis, MGG participated in the design of the study. CGPV participated performing the ultrasound. AM analyzed the results and reviewed the manuscript. FDS supervised, reviewed and analyzed the results. JF supervised, reviewed and analyzed the results and reviewed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

**Ethics approval**

This study was submitted and approved by the Veterinary Institute Ethics Committee (CIEUA/VI) number 4348/16(17).

**Consent for publication**

Not applicable.

**Competing interests**

The oclacortab tablets were donated by Zoetis. Alexandre Idebeto is a current employee of Zoetis in Brazil.

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Author details**

<sup>1</sup>Veterinary Medicine, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, Brazil. <sup>2</sup>Veterinary Science, UFRRJ, Seropédica, Brazil. <sup>3</sup>School of Veterinary Medicine, UFRRJ, Seropédica, Brazil. <sup>4</sup>Veterinary Hospital, UFRRJ, Seropédica, Brazil. <sup>5</sup>Zoetis Industry of Veterinary Products, São Paulo, Brazil. <sup>6</sup>Neural Pharmacology Department, UFRRJ, Seropédica, Brazil. <sup>7</sup>Veterinary Medicine and Surgery Department, UFRRJ, Seropédica, Brazil.

Received: 12 December 2018 Accepted: 29 April 2019

Published online: 05 May 2019

**References**

- Miles MH, Griffin CE, Campbell EL. Males and girls' small animal dermatology. 3rd ed. Louis: Elsevier; 2013. p. 946.
- Daniel A. Cutaneous hypersensitivity dermatoses in the feline patient: a review of allergic skin disease in cats. *Int J Vet Sci*. 2017;20:1–10.
- Koch JM, Turner SM, Plum DC. Canine and feline dermatology drug handbook, 3rd ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2012. 496 pp.
- García JE, Griffin CE, Ryan GA, et al. Evaluation of methylprednisolone and bismutholane for the induction and maintenance treatment of pruritus in allergic cats: a double-blinded, randomized, prospective study. *Int J Dermatol*. 2012;51:667–672.
- Favari C. Feline non-flea induced hypersensitivity dermatitis clinical features, diagnosis and treatment. *J Feline Med Surg*. 2012;15:778–86.
- Wisselink MM, Willemse T. The efficacy of cyclosporin A in cats with presumed atopic dermatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J*. 2005;44:71–8.
- King S, Favari C, Mesinger L, et al. A randomized double-blinded placebo-controlled study to evaluate an effective ciclosporin dose for the treatment of feline hypersensitivity dermatitis. *Int J Dermatol*. 2012;51:440–446.
- Koch JM, Turner SM, Diaz S, et al. Subcutaneous administration of ciclosporin in 11 allergic cats – a pilot open-label, uncontrolled clinical trial. *Int J Dermatol*. 2016;55:107–110.
- Lat RQ, Suzuki Y, Macking T, et al. A case of fatal systemic toxicoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Int J Dermatol*. 2009; 48:144–8.
- Barr VB, Martin P, Beatty JA. Anticancer diagnosis and treatment of toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Aust Vet J*. 2006;84:30–3.
- Gonzales A, Bowman JM, Fitts CL, et al. Oclacortab (APOQ18.5) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Therap*. 2014;37:217–24.
- Gonzales A, Fleck T, Humphrey WE, et al. IL-13-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapies. *Int J Dermatol*. 2016;55:36–41.
- Carpione SR, Wiese JA, Chaves DM, et al. Efficacy and safety of oclacortab for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2015a;54:79–8114.
- Carpione SR, Wiese JA, Chaves DM, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacortab (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2015b;54:687–6140.
- Carpione SR, Chaves DM, King BL, et al. Long-term compassionate use of oclacortab in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Int J Dermatol*. 2015;54:171–185.
- Little P, King P, Davis K, et al. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacortab and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Int J Dermatol*. 2015;54:223–46.
- Fleck T, Allen M, Galvan R, et al. Oclacortab reduces itch in a novel IL-13 induced pruritus model in the cat. In: Proceedings of the 18th American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics Annual Symposium, Potomac, MD, USA, 20–28 May 2016. p. 2.
- Onaldi C, Noli C, Colombo S, et al. Oclacortab in feline non-flea, non-food induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Int J Dermatol*. 2015;54:235–452.
- Forn B, Galvan RR, Schoell AR, et al. Use of Oclacortab (Apoquel®) Zoetis for treatment of cutaneous mastocytosis in a cat. In: 26th Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum, Phoenix, Arizona, USA, 9–12 April 2014. p.176.
- Chang CH, Dodam JR, Cohn LA, et al. Experimental Janus kinase (JAK) inhibitor suppresses eosinophilic airway inflammation in feline asthma. In: Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Seattle, WA, USA, 12–15 June 2012. p.1.
- Loff HE, Green B. Feline idiopathic alopecia dermatosis treated successfully with Oclacortab. In: The North American Veterinary Dermatology Conference, Nashville, TN, USA, April 2015. p.1.
- Noli C, Maticoni I, Schiavano C. Efficacy of oclacortab in allergic cats: a multicenter, randomized, blinded, methylprednisolone-controlled study. In: Abstracts of the 26<sup>th</sup> annual congress of the ECD-ESMO, Lausanne, Switzerland, 7–9 September 2017. p. 548.
- Tamir T. Handbook of small animal gastroenterology. 2nd ed. St Louis: Elsevier; 2011. p.496.
- Foyse FA, Atweh M. The biology and control of Giardia spp and Toxichomonas tenax. *Int Clin Small Anim*. 2006;9:999–1007.
- Lattner KG. Hemostasis. In: Duncan J, Puster KW, editors. Duncan & Puster veterinary laboratory medicine clinical pathology. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 529.
- Royd B, Bradburn AH, Hestrick S, et al. Study on the kinetics and influence of feline platelet aggregation and disaggregation. *BMC Vet Res*. 2015;11:276.
- Rizz TE, Valenciano AC, Bowles M, et al. Atlas of canine and feline urinalysis, vol. 300. 1st ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2017.
- Noli C, Maticoni I, Schiavano C. A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacortab in the management of pruritus in cats with eosinophilic non-food-induced hypersensitivity dermatitis. *Int J Dermatol*. 2016;55:1–7.
- Fernandez D, Argus MA. Atlas of small animal ultrasonography. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015. p. 571.
- Clivio C, Schenck P, DiBarbato SP. Urologia e nefrologia da cães e do gato: 2nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 546.

21. Gayle C, Little H, King M, et al. Efficacy of amitriptyline (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Int J Dermatol*. 2014;53:12–16.
22. Rodan C, Sundberg S, Carney H, et al. AQP and SRM follow-friendly handling guidelines. *J Petrow Health Supp*. 2011;13:364–75.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**BMC**, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](http://biomedcentral.com/submissions)



## ANEXO 2



**UFRRJ**  
Universidade Federal Rural  
do Rio de Janeiro

Comissão de Ética no  
Uso de Animais  
Instituto de Veterinária



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO OCLACITINIB EM GATOS", protocolada sob o CEUA nº 4534191017, sob a responsabilidade de **Júlio Israel Fernandes** e equipe; Natália Lóres Lopes; Diefrey Ribeiro Campos ; Marília Alves Machado - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 24/11/2017.

We certify that the proposal "ASSESSMENT OF OCLACITINIB SAFETY IN CATS", utilizing 30 Cats (males and females), protocol number CEUA 4534191017, under the responsibility of **Júlio Israel Fernandes** and team; Natália Lóres Lopes; Diefrey Ribeiro Campos ; Marília Alves Machado - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 11/24/2017.

Finalidade da Proposta: *Pesquisa (Acadêmica)*

Vigência da Proposta: de 01/2018 a 02/2018      Área: *Clinica Médica*

Origem: *Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ*

Espécie: *Gatos*      sexo: *Machos e Fêmeas*      idade: *1 a 3 anos*      N: *30*

Linagem: *diversas*      Peso: *3 a 6 kg*

Local do experimento: O ensaio será realizado nas dependências do Laboratório de Quimioterapia Experimental em parasitologia Veterinária (LQEPV) do Departamento de Parasitologia Animal/Instituto de Veterinária, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, localizada no Km 07 da BR 465, Município de Seropédica, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Seropédica, 29 de novembro de 2017

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva  
Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

## ANEXO 3



**UFRRJ**  
Universidade Federal Rural  
do Rio de Janeiro

Comissão de Ética no  
Uso de Animais  
Instituto de Veterinária



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "LIMAR IRRITATIVO DE Ctenocephalides felis felis PARA DEFLAGRAÇÃO DE SINAIS CLÍNICOS EM FELINOS COM DERMATITE ALÉRGICA À PICADA DE PULGAS E AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO OCLACITINIB EM GATOS COM DERMATITE ALÉRGICA A PICADA DE PULGAS", protocolada sob o CEUA nº 1308081018 (00001121), sob a responsabilidade de **Júlio Israel Fernandes** e equipe; Natália Lóres Lopes; Bruna Land Manier - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 19/12/2018.

We certify that the proposal "IRRITATIVE THRESHOLD OF Ctenocephalides felis felis FOR DEFLAGRATION OF CLINICAL SIGNS IN FELINES WITH fleabyte hypersensitivity AND EVALUATION OF THE efficacy OF OCLACITINIB IN CATS WITH fleabyte hypersensitivity", utilizing 24 Cats (males and females), protocol number CEUA 1308081018 (00001121), under the responsibility of **Júlio Israel Fernandes** and team; Natália Lóres Lopes; Bruna Land Manier - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human being), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 12/19/2018.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 01/2019 a 06/2020 Área: Clínica Médica

Origem: Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ  
Espécie: Gatos sexo: Machos e fêmeas idade: 1 a 5 anos N: 24  
Linhagem: variável Peso: 3 a 6 kg

Local do experimento: O ensaio será realizado nas dependências do Laboratório de Quimioterapia Experimental em parasitologia Veterinária (LQEPV) do Departamento de Parasitologia Animal/Instituto de Veterinária, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, localizada no Km 07 da BR 465, Município de Seropédica, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Seropédica, 19 de dezembro de 2018

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

A definir  
A definir  
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro