

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Letícia Neves Fonseca

**O USO DO OCLACITINIB NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA
CANINA: REVISÃO DE LITERATURA**

Porto Alegre

2018/1

Letícia Neves Fonseca

**O USO DO OCLACITINIB NO TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA
CANINA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Anelise B. Trindade Gerardi

Porto Alegre

2018/1

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica comum em cães, não havendo uma elucidação completa sobre a sua etiologia. É considerada uma doença multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, devido a falhas na resposta imunológica e na barreira epitelial do indivíduo. É o principal exemplo de hipersensibilidade tipo I, estando amplamente relacionada com a produção de anticorpos IgE aos alérgenos ambientais. Os sinais clínicos que afetam os pacientes com DA estão diretamente relacionados a uma disfunção inerente do sistema imune e, também, com defeitos na função da barreira cutânea, facilitando o acesso aos alérgenos e predispondo o paciente à proliferação e infecção bacterianas e fúngicas. Dentre as principais manifestações clínicas inclui-se o prurido, classificado de médio a intenso, principalmente da região do tronco (axilas, virilha), face (lábios, queixo, área periocular, orelhas) e mescam a pele das patas, especialmente os espaços interdigitais, áreas do carpo e tarso. Os principais diagnósticos diferenciais da DA canina incluem: dermatite atópica por picada de inseto, alergia alimentar, dermatites por parasitos, dermatite alérgica por contato e pioderma bacteriano e fúngico. O diagnóstico da DA, pode incluir: diagnóstico e tratamento de infecções secundárias, assim como descarte de alergia trofoalérgica, puliciose, malasseziose, entre outros; teste intradermal, considerado padrão-ouro, sorologia, que mensura os níveis de IgE circulantes no paciente e histopatologia. O tratamento é amplo, podendo ser usadas um ou mais tipos de terapias concomitantemente: terapia tópica, anti-histamínica, terapia sistêmica e/ou imunológica (que inclui o uso do oclacitinib). O oclacitinib é um inibidor seletivo da janus associated kinase (JAK) e tem como função principal o controle de prurido em cães, especialmente aqueles com dermatites e atopias alérgicas. Ele não deve ser utilizado em cães com menos de 12 meses de idade e em cães com infecções severas, podendo aumentar a susceptibilidade a infecções, como a demodicose e exacerbar condições neoplásicas, por isso, aconselha-se o monitoramento desses pacientes durante a continuidade da terapia. Há poucos relatos de reações adversas ao uso do oclacitinib na rotina clínica veterinária de cães. Ao que tudo indica, as principais reações adversas encontradas são reações gastrointestinais, como diarreia e vômitos, o que não difere significativamente do placebo e frequentemente se resolve após alguns dias do tratamento. Possui alta margem de segurança quando utilizado dentro do recomendado pela bula, tendo rápida e eficaz ação contra os sinais associados à dermatite atópica, como a inflamação, a alergia e o prurido. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica referente ao uso do oclacitinib na clínica médica de cães, elucidando seu mecanismo de ação e farmacologia, indicações, eficácia e principais reações adversas.

Palavras-chave: Atopia canina, inibidor da Janus Kinase, alergia, alergopatias, vômito, diarreia, efeitos colaterais.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a common chronic disease in dogs, and there isn't a complete elucidation about your etiology. It's considered a multifactorial disease, involving genetic and environmental factors associated with failure of immunologic response and epithelial barrier function. It's the main example of type I hypersensitivity, and is widely related to the production of IgE antibodies to environmental allergens. The symptoms related with AD is associated to an inherent dysfunction of immune system and, also, to defects on cutaneous barrier function, which facilitates access to allergens and predisposes the patient to proliferation of bacteria and fungi infections. The susceptible animals are sensitized by environmental allergens by production of the specific IgE antibody, which binds to receptors sites of mast cells. The main clinical signs found in canine DA include: mild to severe pruritus, distributed on ventral and facial regions; the patients scratch the trunk region (armpits, groin), rub the face (lips, chin, periocular area, ears) and chew the skin of paws, especially the interdigital spaces and carpal and tarsus areas. The main differential diagnoses of AD include: atopic dermatitis caused by insect bites, food allergy, parasite dermatitis, contact dermatitis and bacterial and fungal pyoderma. The diagnosis of AD includes: diagnosis and treatment of secondary diseases, as well as discard of food allergy, flea allergy, malasseziosis, and others. Intradermal is the primary test, followed by serology, which measures the IgE levels in vascular system and histopathology. The treatment is broad, and several therapies may be used concomitantly, like: topical therapy, antihistamine therapy, systemic and/or immunological therapy (which includes the use of oclacitinib). Oclacitinib is a selective inhibitor of JAK and has as main role the control of pruritus in dogs, especially those with dermatitis and allergic atopy. It cannot be used on dogs less than 12 months old and dogs with severe infections, which may increase susceptibility to infections, such as demodicosis, and exacerbate neoplastic conditions, and so, it's advisable to monitor these patients during the therapy. There are few reports about adverse reactions at veterinary clinical routine of dogs. It seems that the main adverse reactions are gastrointestinal, such as diarrhea and vomiting, which doesn't differ significantly from placebo and these reactions often resolve after a few days of treatment. It has high safety margin when used within the recommendations of the package leaflet and has quick and effective action against the signs associated with DA, such as inflammation, allergy and pruritus. The purpose of this work is a literature review regarding the use of oclacitinib in the dog's medical clinic, elucidating the mechanism of action and pharmacology, indications, effectiveness and main adverse reactions.

Keywords: Canine atopy, Janus Kinase inhibitor, allergy, vomiting, diarrhea, adverse effects.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA – Dermatite Atópica

JAK – *Janus associated kinase*

IgE – Imunoglobulina E

JAK1 – Janus Kinase 1

JAK2 – Janus Kinase 2

IL 2 – Interleucina 2

IL 12 – Interleucina 12

IL 18 – Interleucina 18

IL 33 – Interleucina 33

DTU – Doença do Trato Urinário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2 DERMATITE ATÓPICA	9
2.1 A ANATOMIA GERAL DA PELE.....	9
2.2 ETIOLOGIA	10
2.3 PATOGÊNESE	11
2.4 SINAIS CLÍNICOS	13
2.5 PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	14
2.6 DIAGNÓSTICO.....	15
2.7 TRATAMENTO.....	17
2.7.1 TERAPIA TÓPICA.....	18
2.7.2 TERAPIA ANTI-HISTAMÍNICA	19
2.7.3 TERAPIA SISTÊMICA/IMUNOLÓGICA.....	19
2.7.3.1 ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS	19
2.7.3.2 CICLOSPORINAS	20
2.7.3.3 CORTICOESTEROIDES	20
2.7.3.4 IMUNOMODULADORES.....	21
2.7.3.5 OUTROS FÁRMACOS	22
2.7.3.6 OCLACITINIB (APOQUEL).....	23
2.6 PROGNÓSTICO	23
3 OCLACITINIB.....	24
3.1 FARMACOLOGIA E MECANISMOS DE AÇÃO.....	24
3.2 PRECAUÇÕES	25
3.3 INDICAÇÕES.....	25
3.4 EFICÁCIA DO OCLACITINIB	25
3.5 PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS.....	26
4 CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma doença crônica comum em cães, não havendo uma elucidação completa sobre a sua etiologia (OLIVRY, et al., 2010). É considerada uma doença multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, devido a falhas na resposta imunológica e na barreira epitelial do indivíduo (MARSELLA et. al, 2011; MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). É o principal exemplo de hipersensibilidade tipo I, estando amplamente relacionada com a produção de anticorpos IgE aos alérgenos ambientais. O entendimento da anatomia geral da pele é importante para elucidar as causas da dermatite atópica canina (ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, 2016). As camadas do epitélio formam uma barreira cutânea de suma importância para a proteção da pele, promovendo a manutenção de entrada e saída de moléculas, assim como impedindo a desidratação e a entrada de microrganismos e outros agentes nocivos para o meio interno do organismo (ROSS & PAWLINA, 2016). O objetivo do tratamento, além da manutenção da doença em si, é também o controle das doenças secundárias que podem afetar o paciente, proporcionando, assim, maior eficácia na terapia e seus resultados (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; HNILICA & PATTERSON, 2017). As bases do tratamento incluem a hipossensibilização do agente, adjunto à terapia medicamentosa e uso frequente de produtos tópicos, onde a manutenção correta reduz a necessidade do uso de corticosteroides, responsáveis pelos maiores efeitos colaterais.

O prognóstico da dermatite atópica é considerado satisfatório se a manutenção e controle das doenças secundárias é realizada de maneira eficaz (TILLEY & SMITH, 2016). É uma doença de tratamento longo e uso de terapia medicamentosa, assim como outros tratamentos coadjuvantes, devendo o clínico e tutor estarem em sintonia para o sucesso da terapia (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; TILLEY & SMITH, 2016).

O oclacitinib, nome comercial Apoquel[®] é um inibidor seletivo da enzima *Janus Kinase 1* (JAK1), possuindo apenas um mecanismo de ação, agindo diretamente na inibição das enzimas pró-inflamatórias. É indicado no controle de prurido associado a dermatites alérgicas e controle da atopia em cães acima de 12 meses de idade (PAPICH, 2016; APOQUEL, 2016). É considerado uma medicação segura, havendo poucos relatos na literatura de reações adversas associadas ao seu uso (PAPICH, 2016; LITTLE et al, 2015; PANTERI et. al, 2015; SIMPSON et. al, 2017; FUKUYAMA et. al, 2017).

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso do oclacitinib no tratamento de dermatite atópica canina, assim como sua farmacologia e mecanismo de ação, eficácia e segurança na clínica médica de cães.

2 DERMATITE ATÓPICA

A Dermatite atópica (DA) é uma doença de caráter crônico, comum em cães e que ainda não tem sua etiologia completamente elucidada (OLIVRY, et al., 2010). Considerada multifatorial, associa fatores ambientais e genéticos, decorrentes de falha na barreira cutânea e resposta imunológica (MARSELLA et. al, 2011; MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). É um exemplo clássico de doença associada à produção de anticorpos IgE, reação de hipersensibilidade tipo I (ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, 2016).

2.1 A ANATOMIA GERAL DA PELE

A epiderme possui importante papel na proteção da superfície animal contra agentes nocivos do ambiente. A pele é formada por um arranjo complexo originado da ectoderme, crista neuronal e endoderme e está composto majoritariamente por três principais camadas: a epiderme, a derme e o subcutâneo também chamado de hipoderme (MESCHER, 2016). As principais funções da pele incluem: (1) barreira protetora entre os meios interno e externo do organismo, impedindo a desidratação, perda de eletrólitos e macromoléculas, (2) permitir mecanicamente a elasticidade e flexibilidade da pele e, portanto, dos movimentos corporais, (3) termorregulação, auxiliada pela pelagem, aporte vascular e secreção sudorípara, (4) percepções sensoriais (tato, pressão, temperatura, dor, prurido), (5) armazenamento de água, lipídeos, proteínas e minerais, (6) formação de melanina, vascularização, queratinização, (7) ação antimicrobiana e antimicótica, (8) função ativa na imunologia animal e (9) indicação de possível patologia interna ou estado de saúde do paciente (MESCHER, 2016; ROSS & PAWLINA, 2016). O entendimento básico da estrutura da barreira cutânea é importante para a elucidação das causas das desordens cutâneas que atingem os pacientes (MESCHER, 2016).

A epiderme é a camada mais externa do tecido cutâneo e pode ser dividida em cinco estruturas principais: os estratos basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo (MESCHER, 2016). O estrato basal, camada mais profunda da epiderme, tem grande capacidade mitótica e, portanto, grande capacidade regenerativa. O estrato espinhoso forma as pontes intracelulares ou projeções espinhosas. O estrato granuloso é composto de queratinócitos e possui ação na queratinização da pele. O estrato lúcido está presente apenas em regiões não pilosas e possui células ricas em queratina. Por fim, o estrato córneo é constituído pelos corneócitos e é a camada

responsável pela constituição da barreira cutânea, controlando a passagem e eliminação de moléculas e outras substâncias na superfície epitelial, assim como proteção mecânica à entrada de microrganismos (REECE & ROWE, 2017).

A derme está separada da epiderme pela chamada membrana basal, constituindo a junção dermoepidérmica. A derme é a camada considerada mais importante na manutenção do epitélio cutâneo, servindo de suporte tanto à epiderme quanto à hipoderme. Possui em sua estrutura células, fibras de colágeno, vasos sanguíneos e linfáticos, assim como nervos e músculos. A hipoderme é constituída de tecido conjuntivo e adiposo, estando localizada entre a derme e o músculo e/ou tecido ósseo adjacente (MESCHER, 2016; ROSS & PAWLINA, 2016).

As glândulas cutâneas, associadas com os folículos pilosos na derme, são muito importantes no processo de proteção física e termorregulação do epitélio. As principais glândulas são as sebáceas e as sudoríparas. As glândulas sebáceas são grandes e abundantes, localizadas especialmente nas regiões do queixo e lábios, sempre associadas a grupos de pelos (MESCHER, 2016). O produto dessas glândulas é o sebo e, juntamente com o suor, forma uma emulsão lipídica protetora sobre a superfície da pele. As glândulas sudoríparas estão distribuídas na superfície pilosa do organismo e seus condutos terminam acima das glândulas sebáceas. As chamadas glândulas sudoríparas atriquiais possuem como conduto de drenagem final as superfícies dos coxins plantares e estão sob ação do sistema nervoso, sensíveis à noradrenalina e adrenalina. Há especializações dessas glândulas, podendo se diferenciar em glândula mamária, ceruminosa e as glândulas dos sacos anais (MESCHER, 2016, ROSS; PAWLINA, 2016; REECE & ROWE, 2017).

2.2 ETIOLOGIA

O paciente com DA possui hipersensibilidade para um, alguns ou vários alérgenos, podendo estar associada a diversos fatores, como alérgenos ambientais, pioderma estafilocócica, dermatite por *Malassezia* sp., alergia alimentar, alergia a pulgas, entre outros. O reconhecimento desses fatores contribuindo para a doença em cada indivíduo é importante para o sucesso terapêutico (SHERDING & BIRCHARD, 2006).

Os sinais da doença costumam surgir dos seis meses aos seis anos de idade, entretanto, a maioria dos indivíduos com atopia apresentam os primeiros sinais entre um a três anos (HILLICA & PATTERSON, 2017; SHERDING & BIRCHARD, 2006). Não é comum sua

apresentação inicial em pacientes acima de sete anos de idade. Nos cães, afeta cerca de 10 a 15% da população (SHERDING & BIRCHARD, 2006). Os dados referentes à predisposição sexual ainda são inconsistentes, há dados que informam predileção por fêmeas, outros por machos e alguns dizem não haver predileção sexual envolvida (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). Por ter envolvimento genético, existe predisposição racial relacionada à doença, como as raças Boxer, Shar-pei, Golden Retriever, Labrador Retriever, Yorkshire Terrier. Raças com baixo risco de apresentação, incluem os Dachshund, Doberman Pinscher, Poodle, entre outras (SHERDING & BIRCHARD, 2006). A DA pode se manifestar inicialmente de acordo com a sazonalidade, mas no decorrer do desenvolvimento, a doença apresenta-se de modo não-sazonal, com possíveis exacerbações dos sinais clínicos dependendo da época do ano (SHERDING & BIRCHARD, 2006).

O mês de nascimento, dieta materna são fatores predisponentes para a manifestação da DA. Filhotes que nascem durante a primavera e verão são mais predispostos a apresentarem alergias devido ao aumento significativo na quantidade de pólenes e insetos nestas épocas e, são expostos a esses alérgenos nos primeiros meses de vida, o que contribui para o desenvolvimento da dermatite atópica (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

Em relação à dieta materna, um estudo indicou que a alimentação das mães com produtos de dieta caseira/não comerciais durante a lactação teve efeito protetivo em relação ao desenvolvimento de DA aos descendentes (SCHIESSL et. al., 2013). No tocante ao uso de probióticos, a melhora da severidade da DA nos tratamentos com probióticos parece estar associado com aumento significativo da resposta de mediadores proteicos (IFN- γ) e citocinas (T_H1) e alteração da resposta à pele e à flora intestinal (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; NUTALL, URI & HALLIWELL, 2013).

2.3 PATOGÊNESE

A patogênese da doença nos cães possui alta similaridade à mesma doença encontrada em humanos (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). É aceito que a DA é uma doença multifatorial, comumente resultado de uma interação complexa entre o ambiente e o hospedeiro (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; NUTALL, URI & HALLIWELL, 2013). Os sintomas que afetam os pacientes com DA estão diretamente relacionados a uma disfunção inerente do sistema imune e, também, com defeitos na função da barreira cutânea, facilitando o acesso aos alérgenos e predispondo o paciente à proliferação e infecção bacterianas e fúngicas

(JASMIN, 2011), segundo Asahina e Maeda (2016), a principal infecção bacteriana associada é ocasionada pela bactéria do gênero *Staphylococcus* spp. e a principal infecção fúngica é da *Malassezia* sp. (JASMIN, 2011).

Os animais susceptíveis são sensibilizados pelos alérgenos ambientais pela produção do anticorpo específico IgE, que se liga aos sítios receptores dos mastócitos. Adicionalmente, a exposição ao alérgeno por inalação e, mais importante, por absorção cutânea provoca degranulação dos mastócitos e basófilos circulantes, ocasionando a liberação de histamina, heparina, enzimas proteolíticas, citocinas, quimiocinas e outros vários mediadores químicos da inflamação (RHODES & WERNER, 2011). A produção de citocinas pelas células Th1 e Th2 parece ser determinantes nas lesões cutâneas, sendo responsáveis pelo desenvolvimento dos altos níveis de IgE, levando ao aumento da sobrevivência e maturação dos eosinófilos. Já as lesões crônicas demonstram a predominância de macrófagos e estão associadas com a presença das citocinas Th1 (IL-2, IL-12, interferon [IFN]- γ , IL-18) (ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, 2016). Asahina et. al. (2018) demonstrou que a IL-33 está envolvida na lesão cutânea crônica da DA.

Asahina; Maeda (2016) compilaram evidências sobre a patogênese da doença em cães e humanos, comparando as similaridades entre as espécies. Neste estudo, foi relatado que cães com dermatite atópica possuem alterações no conteúdo de ceramida presente na pele e anormalidades na estrutura do estrato córneo, sugerindo disfunção na barreira cutânea, similar ao que é observado em humanos com DA. Falhas nas junções proteicas epiteliais (especialmente a proteína *claudin-1*) estão reduzidas nas regiões sem lesão de animais atópicos, quando comparado aos pacientes sem a doença. Peptídeos antimicrobianos presentes na barreira cutânea parecem estar reduzidos em cães com DA, especialmente pela alta proliferação e infecções secundárias ocasionadas por *Staphylococcus* sp., contudo essa afirmação ainda deve ser analisada com estudos complementares.

Hightower et. al. (2008) apontou, através de pesquisa usando modelos animais, que a perda de água epidermal é maior em cães sensibilizados, particularmente nas regiões atópicas de predileção, mesmo em locais que não possuem lesões cutâneas prévias. Marsella et. al. (2008) demonstrou a presença de defeitos ultraestruturas no estrato córneo e na junção do estrato granuloso, estando essas alterações presentes antes da exposição do indivíduo aos alérgenos.

Fatores genéticos envolvidos na clínica de cães com atopia são estudados na medicina veterinária com foco na herança do gene responsável pela produção de IgE, contudo, nem sempre a produção de IgE tem como consequência o desenvolvimento da atopia. Tentativas de

monitoramento dos níveis de IgE no desenvolvimento clínico da atopia não são satisfatórios (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). Os níveis totais de IgE não são diferentes em relação a cães atópicos e não-atópicos. Evidências sugerem que a dermatite atópica possui predisposição poligenética e não apenas ligado a um só gene (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; NUTALL, URI & HALLIWELL, 2013). Foi demonstrado que uma grande variedade de genes diferentes são expressos em cães atópicos, incluindo os genes associados à função do anticorpo IgE, mediadores associados à inflamação e à imunidade, sinalização celular, funções da barreira cutânea, reparo oxidativo e apoptose celular (MEERYMAN-SIMPSON et.al., 2008; WOOD et. al., 2009, PLAGER et.al., 2012).

2.4 SINAIS CLÍNICOS

Os principais sinais clínicos encontrados na dermatite atópica canina incluem prurido (médio a intenso), com distribuição do prurido e das lesões predominantemente nas regiões ventral e facial; os pacientes coçam-se na região do tronco (axilas, virilha), friccionando a face (lábios, queixo, área periocular, orelhas) e mordem a pele das patas, especialmente os espaços interdigitais, áreas do carpo e tarso (RHODES & WERNER, 2011; JASMIN, 2011). As lesões primárias podem ocorrer (comumente o eritema), mas a maioria das alterações cutâneas observadas são provenientes de traumatismos induzidos pelo próprio paciente. As lesões variam de nenhuma a até pelos quebradiços ou descoloração salivar até eritema, erupções papulares, crostas, alopecia, hiperpigmentação, lignificação, aumento da oleosidade da pele ou alterações seboreicas seca e hiperhidrose (RHODES & WERNER, 2011; MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

Em aproximadamente 60% dos casos de DA, os pacientes sofrem de pioderma secundário, sendo normalmente uma foliculite. A terapia antimicrobiana auxilia na remoção do pioderma, mas em casos de DA, os pacientes permanecem com prurido nas regiões de predileção da doença e, em alguns casos, entretanto, o prurido cessa com a antibioticoterapia, representando uma manifestação subclínica da dermatite atópica (JASMIN, 2011). Segundo Chen et.al (2002), foi observado que cães com dermatite atópica podem apresentar seborreia, sendo esse sinal a mais comum manifestação em casos de infecções secundárias, tanto bacteriana quanto fúngica. O mesmo estudo indicou que, ocasionalmente, outros sinais não-cutâneos podem ser observados, como: rinite, espirro reverso, distúrbios gastrointestinais e alteração no ciclo estral. Outro sinal clínico que acomete cerca de 80% dos casos de DA incluem

otite externa, podendo ser este o único sinal evidente no exame clínico. Nestes casos, a otite inicia afetando a superfície interior do conduto auditivo externo e o canal auditivo vertical. Nos casos crônicos da otite, o canal auditivo horizontal também pode apresentar infecção secundária por fungo, principalmente *Malassezia sp.*, e/ou bactérias (JASMIN, 2011).

Um estudo realizado por Frases et.al. (2007) formulou um guia para diagnóstico de DA e indicou que cães que tiveram quatro ou mais episódios de doença tipo-atópica no período dos 15 meses de idade possuem alto risco de desenvolver DA futuramente. Da mesma maneira, indivíduos com DA têm maior risco de desenvolver outras alergias concomitantes à doença, como alergia alimentar, alergia por picada de pulga, alergia por contato e infecções secundárias, não sendo rara essa possibilidade. Essa circunstância está relacionada com apresentação clínica e manejo da doença.

Os sinais clínicos característicos da dermatite atópica não são patognomônicos, de maneira que podem ser resultado de outras doenças. Essas doenças devem ser descartadas e as complicações secundárias devem ser controladas para correto diagnóstico da DA (JASMIN, 2011).

2.5 PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Há uma série de doenças que possuem sintomas semelhantes à dermatite atópica ou que podem estar presentes concomitantemente à DA no paciente. São elas:

- Dermatite atópica por picada de inseto, especialmente por picada de pulgas. Nesta doença, é mais comum que haja lesões anteriores à coceira, ocasionado pela picada do inseto no local. A distribuição envolve a região lombar e partes posterior e interior das coxas (JASMIN, 2011)
- Alergia alimentar, sendo os sintomas bastante similares à DA. A maioria dos dermatologistas preferem adicionar uma dieta hipoalergênica como maneira de diagnosticar corretamente o paciente, mesmo as duas doenças podendo estar juntas no mesmo indivíduo. Neste caso, entretanto, a alergia alimentar pode iniciar em qualquer idade, sendo mais comum próximo ao primeiro ano de idade (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013)
- Dermatites por parasitas, incluindo sarna sarcóptica e infestação por *Cheyletiella*, *Trombicula* e pediculose (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

- Dermatite alérgica por contato. É uma enfermidade rara em cães. Neste caso, sempre há uma lesão eritematosa (mácula) e papular primária. Essas lesões estão restritas às áreas onde há menor quantidade ou ausência de pelos (HNILICA & PATTERSON, 2017).
- Pioderma bacteriano (*Staphylococcus* sp.) e fúngico (*Malassezia* sp.) (HNILICA & PATTERSON, 2017)

2.6 DIAGNÓSTICO

Para correto diagnóstico da DA, deve-se seguir três passos principais em caso de animais suspeitos. O primeiro passo é o diagnóstico e tratamento de infecções secundárias, alergia à insetos e escabiose, caso o paciente possua uma ou mais dessas enfermidades (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). Num segundo momento, deve-se fazer a confirmação de que as doenças citadas tenham sido descartadas. A determinação da continuidade do prurido é importante, pois se o prurido é sazonal e a alergia à insetos foi descartada, o animal provavelmente tem DA; caso não seja sazonal, é necessário realizar a dieta hipoalergênica para descartar alergia alimentar. O terceiro passo é, após a dieta alimentar restritiva, verificar se ainda há a presença da coceira. Caso o prurido tenha cessado enquanto a dieta hipoalergênica é continuada e, posteriormente, retorna com a dieta anterior normal, o animal possivelmente tem alergia alimentar, sendo esta a causa da coceira. Se caso o prurido tenha ocorrido de maneira leve ou parcial durante o tempo da dieta hipoalergênica, é possível que o paciente tenha ambas alergias: alimentar e atópica; caso não tenha havido resposta com a dieta, o animal provavelmente tem dermatite atópica (SHERDING & BIRCHARD, 2006).

Visto que atualmente ainda não há teste definitivo para identificação de dermatite atópica em cães, o diagnóstico é realizado através de histórico, sinais clínicos e eliminação de outras possíveis doenças primárias com sintomas clínicos similares (RHODES & WERNER, 2011; MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013) . Diversos protocolos foram formados ao longo dos anos, sendo os critérios listados por Willemse (1986) o mais aceito. De acordo com o autor, pelo menos três dos sinais mais comuns a seguir devem estar presentes no histórico clínico do paciente: prurido, envolvimento das regiões facial e/ou digital, lignificação da superfície flexora do tarso ou extensora do carpo, dermatite recidivante crônica ou cronicada, histórico familiar ou individual de atopia e predileção de raça. Ainda, há três fatores menores que devem estar presentes em no mínimo três tópicos: início dos sinais antes dos três anos de idade, eritema facial e queilite, conjuntivite bacteriana, pioderma superficial estafilocócica,

hiperidrose, reação imediata no teste cutâneo para alérgenos inalantes, aumento dos níveis de anticorpo IgE. Prelaud (1998) complementou os fatores propostos por Willemse, adicionando os critérios: cães que vivem principalmente em ambiente interno, prurido responsivo a glicocorticoides, região distal das patas afetadas, assim como orelhas (exceto as margens) e área dorsolombar não afetada. Favrot (2010) adicionou um critério importante, a presença de queilite.

O teste sorológico considerado padrão ouro para dermatite atópica é o teste intradermal, contudo, não é recomendado utilizar apenas os resultados do teste para diagnóstico definitivo, deve-se associar os passos já citados acima e correlacionar com a clínica do paciente (SHERDING & BIRCHARD, 2006; JASMIN, 2011). Para auxílio no diagnóstico, é necessário reatividade cutânea imediata (10-20 minutos) para alérgenos ambientais. Neste teste, pode haver a inclusão de antígeno de pulga para verificação da presença da alergia (JASMIN, 2011). É desaconselhado utilizar no teste a mistura dos alérgenos para evitar o falso positivo ou diminuir a reatividade, portanto, utilizar os alérgenos individualmente na pele (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). A reação cutânea é mensurada após a formação de uma pápula na superfície da pele. Os principais alérgenos encontrados no teste intradermal são provenientes de grama, de ervas, de árvores, mofo, insetos, pelos de animais e outros alérgenos de ambientes internos (HNILICA & PATTERSON, 2017). No teste intradermal, pequenas quantidades do alérgeno são injetados na região intradérmica a fim de causar reações locais, após a formação da pápula, a qual é mensurada e avaliada subjetivamente (TILLEY & SMITH, 2016). As injeções dos alérgenos devem ser administradas na região do tórax dos animais numa área de 15 x 10 cm de comprimento, área suficiente para injeção de 60 alérgenos ou mais. O controle positivo apresenta histamina e o negativo possui diluente, os quais devem ser administrados para comparação das pápulas formadas posteriormente. É importante salientar que o uso de corticosteroides durante o teste intradermal pode influenciar nos resultados do exame, portanto, deve-se suspender o uso por três semanas previamente ao teste quando usado por via oral e, por seis semanas quando usado por via parenteral. Essa diminuição da eficácia do teste também ocorre em pacientes muito estressados (JASMIN, 2011).

A sorologia, esta mensura os níveis de IgE circulantes no paciente porém não é o teste preferencial para diagnóstico de dermatite atópica. Apresenta como vantagem a menor área de tricotomia necessária para coleta de amostra em comparação ao teste intradermal, contudo, possui alta capacidade de resultar em falso-positivo, menor número de alérgenos testados, validação variável do teste e do controle de qualidade (RHODES & WERNER, 2011). O teste sorológico para IgE é um indicador com menor valor para demonstrar o *status* alérgico do

paciente e não deve ser usado para discriminação dos pacientes atópicos e normais (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

O terceiro teste acessível para dermatite atópica, podendo ou não ser usado concomitante a outros testes é a histopatologia. Neste, os resultados podem ser utilizados para descartar diagnósticos diferenciais, porém os resultados não são patognomônicos (TILLEY & SMITH, 2016). As principais alterações que podem ser encontradas em pacientes atópicos incluem: acantose, dermatite perivascular superficial mononuclear mista, metaplasia da glândula sebácea e pioderma secundário bacteriano (RHODES & WERNER, 2011; TILLEY & SMITH, 2016). A presença de neutrófilos ou células plasmáticas no tecido sugerem infecção secundária (HNILICA & PATTERSON, 2017).

2.7 TRATAMENTO

Para o tratamento correto da DA, é essencial educação do tutor antes de iniciar os protocolos, especialmente por se tratar de uma doença crônica e de tratamento a longo prazo, assim como em relação aos aspectos incuráveis da doença (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; HNILICA & PATTERSON, 2017). O objetivo do tratamento é a melhoria da qualidade de vida do paciente e do tutor, de maneira a diminuir ou evitar os principais sinais e/ou doenças secundárias presentes na patogênese da doença. É normal frustrações em relação a retorno de sinais ou custos ao tratamento, sendo, portanto, necessário diálogo entre proprietário e veterinário. Cães com atopia têm grandes riscos de desenvolver outras alergias concomitantes, como alergia alimentar ou à picada de insetos quando comparado a cães não-atópicos, sendo imperativo que o clínico trate essas outras alterações juntamente ao tratamento de DA (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). A DA é uma das doenças mais difíceis de serem controladas, especialmente para alérgenos ambientais cujos quais os cães são sempre expostos (JASMIN, 2011).

O primeiro passo para a terapia é a prevenção e tratamento das doenças infecciosas e/ou secundárias que podem estar presentes no paciente. Essa etapa é essencial para eficaz manutenção da dermatite atópica (HNILICA & PATTERSON, 2017). O sucesso da assistência clínica para DA requer uma abordagem multimodal com uma grande variedade de terapias implementadas simultaneamente. Assim, o uso de monoterapias no tratamento de dermatite atópica não se mostra eficaz para a manutenção da doença no paciente (NUTALL, URI & HALLIWELL, 2013). Cada paciente é exclusivo, então o entendimento de um protocolo único

para todos os indivíduos é impossível, visto que na maioria dos casos são necessárias diferentes abordagens até que se encontre a combinação ideal ao enfermo (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

2.7.1 TERAPIA TÓPICA

A impossibilidade de exposição do paciente ao(s) alérgeno(s) com o(s) qual(is) o paciente possui reatividade cutânea deve ser buscado sempre que possível, porém este cenário nem sempre é factível. O tratamento tópico tem grande importância para reestabelecer a superfície cutânea do paciente, eliminando a presença dos alérgenos e auxiliando na menor entrada dos agentes secundários que podem agravar os sinais clínicos e, ainda, contribuindo para diminuição de medicamentos sistêmicos que causam efeitos adversos importantes a longo prazo (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). Banhos periódicos a cada três a sete dias com produtos tópicos específicos e tratamento concomitante do conduto auditivo nos casos que tenham otite, após cada banho contribui para limpeza e retirada de pólenes e desinfeta pele e orelhas, prevenindo infecções secundárias recidivantes (HNILICA e PATTERSON, 2017). A escolha do fármaco deverá ser baseada na citologia de ambos condutos associada a cultura e antibiograma, portanto pode-se utilizar um preparadoótico contendo antifúngico e anti-inflamatório, além deste, é necessário de antemão usar uma solução de limpeza para melhor ação das medicações (JASMIN, 2011). Xampus com eficaz poder de limpeza são necessários nessa remoção dos alérgenos, assim como para limitar a sua penetração. Alguns exemplares dos xampus podem conter agentes imunomoduladores como os mono-oligossacarídeos que providenciam efeito calmante à pele, agindo diretamente sobre alguns mecanismos de inflamação presentes na superfície cutânea. O efeito calmante também pode ser alcançado com a presença de aveia coloidal na formulação (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; HNILICA e PATTERSON, 2017).

A presença de ácidos graxos essenciais, como o ácido linoleico e ceramidas pode ajudar no reestabelecimento da barreira cutânea e, em casos de infecção secundária por *Malassezia* sp. associada ou não ao *Staphylococcus* spp., substâncias antimicrobianas devem estar presentes (JASMIN, 2011), sendo o principal agente recomendado a fitoesfingosina (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). Ainda, o diálogo com o tutor é importante também para evitar outras exposições. Iniciar concomitante um programa de controle de pulgas no paciente e ambiente externo, limpezas periódicas dentro de casas como troca de filtros de ar condicionado, limpeza frequente do piso e utilização de aspiradores de pó, assim como evitar o uso de carpetes. Evitar

a presença de plantas que causem a reação cutânea em casa e reduzir a exposição ao pólen (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; HNILICA & PATTERSON, 2017).

A aplicação de glicocorticoide tópico pode diminuir significativamente o desconforto do paciente e pode ser relativamente seguro se o seu uso não for indiscriminado, desde que não usado como tratamento único e na presença de infecções secundárias uma vez que os efeitos adversos podem ser intensificados na presença desta e/ou diminuição da eficácia do produto (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). A aplicação tópica de corticoides é preferível em casos onde há uma pequena área de reação cutânea atingida, ao invés de tratamento sistêmico. Particularmente, é aconselhado o uso de aceponato de hidrocortisona, pois age localmente sem importante absorção sanguínea e possui menores efeitos colaterais quando comparado a outros agentes corticoides (JASMIN, 2011). Também está disponível *spray* de triancinolona o qual é um corticoide sintético (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

2.7.2 TERAPIA ANTI-HISTAMÍNICA

A terapia anti-histamínica pode reduzir parcial ou totalmente os sinais clínicos em vários casos (HNILICA & PATTERSON, 2017; JASMIN, 2011). Estes agentes podem ser usados sozinhos ou em conjunto com glicocorticoides ou ácidos graxos essenciais para um efeito sinérgico. Pode-se realizar testes a cada duas semanas do tratamento para diferentes anti-histamínicos para definir qual terapia é mais eficaz (HNILICA & PATTERSON, 2017). O principal agente recomendado é a hidroxizina, mas como já mencionado, outros anti-histamínicos podem funcionar melhor que outros (JASMIN, 2011). O tratamento anti-histamínico também pode ser utilizado sistematicamente, porém com menos eficácia que o tratamento com corticosteroides. Os principais agentes utilizados são hidroxizina, clorfeniramina, fexofenadina e clemastina (TILLEY & SMITH, 2016). O tratamento anti-histamínico pode proporcionar a redução ou interrupção do tratamento com corticoesteroides.

2.7.3 TERAPIA SISTÊMICA/IMUNOLÓGICA

2.7.3 1 ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS

Estes agentes podem auxiliar diretamente na restauração da barreira cutânea e podem dispor de significativa ação anti-inflamatória. A formulação ideal para melhor eficácia consiste em quantidades suficientes de n-6 e n-3, com relação de 5:1 respectivamente. Estes

suplementos, como já mencionado, possuem efeito sinérgico aos glicocorticoides e anti-histamínicos (HNILICA & PATTERSON, 2017; JASMIN, 2011). Os ácidos graxos essenciais, como o ácido eicosapentaenoico, ajudam a reduzir o prurido em 20-50% dos casos, mas é necessário 8-12 semanas de terapia para a observação dos efeitos benéficos do tratamento (HNILICA & PATTERSON, 2017).

2.7.3.2 CICLOSPORINAS

As ciclosporinas, quando utilizadas na dose de 5 mg/kg é tão eficaz quanto os corticosteroides, embora o início de ação seja mais lento, sendo necessário uma a quatro semanas de tratamento para evidência dos efeitos (JASMIN, 2011). Os cuidados necessários no tratamento de ciclosporina incluem a homeostase da glicose, podendo também aumentar os riscos de doença urinária infecciosa. Têm interação com o cetoconazol, podendo ser reduzido em 50% cada uma das medicações quando usadas em combinação (TILLEY & SMITH, 2016).

Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso das ciclosporinas incluem: vômito, diarreia, hiperplasia gengival, hipertricose e pioderma. O tratamento com ciclosporinas aumenta significativamente os custos da terapia, sendo preferivelmente utilizadas em pacientes de raças pequenas (SHERDING & BIRCHARD, 2006; ETTINGER & FELDMAN, 2010).

2.7.3.3 CORTICOESTEROIDES

Os corticosteroides devem ser utilizados por período curto e com intuito de quebrar o ciclo da coceira, são bastante eficazes no controle do prurido, contudo quase sempre resultam em efeitos colaterais (RHODES & WERNER, 2011). O tratamento com estes fármacos aumenta os riscos de infecção/infestação leve a severa de *Staphylococcus* Meticilina-resistente (MRS). É uma opção terapêutica para épocas alérgicas (HNILICA & PATTERSON, 2017). Deve ser nivelado para a dose mais baixa efetiva contra o prurido do paciente sendo a dose mínima de manutenção (RHODES & WERNER, 2011). É recomendado o uso destes agentes de preferência com regime alternado de administração (JASMIN, 2011).

É contraindicado o uso de corticosteroides injetáveis potentes e de longa ação no tratamento de alergias porque o período de ação é pequeno, cerca de três semanas, mas a ação imunossupressora e imunodepressiva tem alta duração em torno de seis a 10 semanas (HNILICA & PATTERSON, 2017). É necessário salientar que o uso de corticoides não deve

ser utilizado em caso de infecções recorrentes ou demodicose, mas caso seja necessário, agentes de curta ação são indicados (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013). Como alternativa, pode-se utilizar injetáveis de curta-ação, como dexametasona ou acetato de prednisolona, sendo mais fácil controlar e monitorar o tratamento pelo clínico em comparação com tratamentos orais. O Temaril-P é uma combinação de trimeprazina e prednisolona, é o único medicamento que provê significantes efeitos antipruriginosos em uma dose relativamente baixa do que a prednisolona. A prednisolona ou metilprednisolona via oral pode ser administrada a cada 24 ou 48 horas por no máximo sete dias (HNILICA & PATTERSON, 2017). Para diminuir a dose de glicocorticoides, é recomendada a administração de glicocorticoide tópico como xampús, *sprays* ou *leave-in*, entre outros (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

Cães tratados por um período maior do que três meses com agentes corticosteroides deverão ser monitorados frequentemente as condições hepáticas e renais visto os efeitos colaterais destes fármacos (HNILICA & PATTERSON, 2017). A eficácia do tratamento diminui ao longo do tempo, devendo-se aumentar a dose para o mesmo efeito (ETTINGER & FELDMAN, 2010).

Nos casos de atopia grave que não há mais resposta de maneira eficaz aos corticosteroides, pode-se utilizar ciclosporina como alternativa. É necessário enfatizar que qualquer tipo de tratamento não deve ser usado como substituto para averiguação mais complexa do paciente ou simplesmente como manutenção de um cão pruriginoso não diagnosticado (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de corticosteroides incluem a poliúria, polidipsia, polifagia, hepatomegalia, inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, superfície cutânea seca e, dependendo, hipertireoidismo terciário (iatrogênico) com alopecia, infecções secundárias como pioderma, demodicose e dermatofitose (ETTINGER & FELDMAN, 2010). Widmer et. al. (2018) demonstrou que, na dose típica de 5 mg/kg/dia para ciclosporina e 0,75 mg/kg de prednisolona, o uso por um mês das ciclosporinas e prednisolona não afetam a microbiota cutânea de maneira significativa, especialmente em relação aos agentes *Malassezia* sp. e Papilomavírus.

2.7.3.4 IMUNOMODULADORES

A imunoterapia, também chamada de vacina contra alergia ou imunoterapia alérgeno-específico (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013), provê aos cães respostas boas a excelentes frente a este tipo de tratamento (60-75% dos casos), mesmo que em alguns casos

seja necessária terapia medicamentosa adjunta. Contudo, seu início de efeito costuma ser longo, sendo necessários de três a cinco meses de melhoria clínica. Esse tratamento pode ser realizado por injeção ou sublingual (HNILICA & PATTERSON, 2017). Este tratamento, assim como no caso dos glicocorticoides, tem sua eficácia reduzida com o tempo, sendo necessário aumentar as doses para mesmo efeito (TILLEY & SMITH, 2016).

A escolha dos agentes encontrados na solução de administração provém dos resultados dos testes anteriormente realizados, de maneira a utilizar os alérgenos específicos para o indivíduo, assim como correlacionar com o histórico do paciente (TILLEY & SMITH, 2016). É comum a limitação do uso de no máximo 10 alérgenos na vacina, tendo o cuidado de sempre adicionar o ácaro da poeira doméstica, mesmo que a reatividade no teste intradermal seja minimamente positiva (JASMIN, 2011). É o tratamento preferido na maioria dos casos, especialmente quando se busca reduzir os efeitos colaterais no uso de corticosteroides ou quando esse tratamento não é mais efetivo e quando os sinais clínicos já perduram há mais de seis meses ao ano. Costuma reduzir 60-80% do prurido na maioria dos casos (TILLEY & SMITH, 2016). Muitos aspectos da resposta imune envolvida no prurido são alterados na presença dos agentes imunoterápicos, como produção de anticorpos, secreção de citocinas, degranulação dos mastócitos e ativação das células T (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013).

2.7.3.5 OUTROS FÁRMACOS

Os fármacos que podem ser utilizados e que possuem variável eficácia na manutenção do prurido, são os antidepressivos tricíclicos, os antibióticos e os colecalciferol.

Antidepressivos tricíclicos

O uso de antidepressivos tricíclicos são indicados para pacientes estressados e que têm como efeito a somatização desse estresse produzindo coceira (dermatite psicogênica), os efeitos ansiolíticos desses depressivos podem ajudar. O fármaco indicado é a Doxepina pela sua ação anti-histamínica potente e também a amitriptilina (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; TILLEY & SMITH, 2016; HNILICA & PATTERSON, 2017).

Antibióticos

Seu uso está relacionado ao tratamento das doenças infecciosas secundárias relacionadas com a DA e o auto-trauma, especialmente para foliculite bacteriana. A condição do paciente pode melhorar dramaticamente com antibioticoterapia, já que as infecções secundárias são as principais responsáveis por agravar os sintomas da DA.

Colecalciferol

O uso do colecalciferol sistêmico pode ser uma opção viável ao tratamento da dermatite atópica canina, como demonstrado por Klinger et.al. (2018).

Uma variedade de outros fármacos é citada na literatura e podem ser importantes adjuvantes no tratamento da atopia, incluindo: pentoxifilina (SINGH et al., 2010; SARIDOMICHELAKIS & OLIVRY, 2016), misoprostol (OLIVRY et al., 2003; SARIDOMICHELAKIS & OLIVRY, 2016), dextrometorfan (SARIDOMICHELAKIS & OLIVRY, 2016), etc.

2.7.3.6 OCLACITINIB (APOQUEL)

O oclacitinib, de nome comercial Apoquel®, é um medicamento que recentemente vem sendo utilizado na clínica de dermatite atópica canina. É um inibidor da Janus Kinase (JAK), cuja principal função é o controle do prurido em cães e possui apenas um mecanismo de ação, agindo na inibição das citocinas pró-inflamatórias (PAPICH, 2016). No capítulo subsequente há uma revisão bibliográfica sobre este medicamento.

2.6 PROGNÓSTICO

O prognóstico da dermatite atópica é boa quando a manutenção e controle da doença e das afecções secundárias é considerada (TILLEY & SMITH, 2016). Em quase a totalidade dos casos, o tratamento é longo e há a necessidade de terapia medicamentosa e outros cuidados tópicos ao paciente, requerendo, então, grande dedicação do tutor e do clínico para melhoria significativa dos sinais clínicos e, portanto, da qualidade de vida do paciente (MILLER, GRIFFIN & CAMPBELL, 2013; TILLEY & SMITH, 2016).

3 OCLACITINIB

3.1 FARMACOLOGIA E MECANISMOS DE AÇÃO

O oclacitinib (nome comercial Apoquel®) é um inibidor seletivo da *janus associated kinase* (JAK) e tem como função principal o controle de prurido em cães, especialmente aqueles com dermatites e atopias alérgicas. Possui apenas um mecanismo de ação relatado agindo diretamente na inibição das citocinas pró-inflamatórias (PAPICH, 2016; SANTOS, MENDES & MORGADO, 2017).

As citocinas pró-inflamatórias estão diretamente envolvidas na manifestação do prurido em cães e são dependentes da enzima JAK. São representantes de uma classe de proteínas secretadas, realizando a sinalização, funcionando como mensageiros químicos e participando da comunicação célula a célula. As citocinas podem afetar o metabolismo celular, através do controle do crescimento, do desenvolvimento, da diferenciação e da ativação de uma série de células imunes e não-imunes. Alterações determinadas pelas citocinas podem orquestrar mudanças a níveis celular e molecular, que são traduzidos em sinais clínicos adversos e crônicos (GADEYNE et.al., 2014).

O oclacitinib é um inibidor seletivo apenas da enzima JAK1, e não da enzima JAK2, sendo essa uma das suas principais vantagens, já que a JAK2 está envolvida na hematopoiese e, portanto, o uso do oclacitinib não afeta este importante processo (PAPICH, 2016; COSGROVE et.al., 2013; SANTOS, MENDES & MORGADO, 2017). A ação da enzima JAK1 é importante na sinalização e transdução de citocinas pró-inflamatórias, pró-alérgicas e pruridogênicas, implicando na dermatite atópica. As citocinas envolvidas incluem a interleucina (IL) 2, 4, 6 e IL-13 e, atualmente, foi demonstrado que a JAK1 está envolvida na sinalização da IL-31, onde esta tem papel importante no prurido em cães. O Apoquel® mostrou-se eficaz na inibição da função da citocina IL-31 em cães e reduz significativamente o prurido em cães atópicos (COSGROVE et.al., 2013).

A eficácia do oclacitinib gira em torno de 66-49% e 67% considerando estudos com dermatite alérgica. Esses resultados foram significativamente maiores que a administração de placebos. Também foi demonstrado que o oclacitinib possui a mesma eficácia que a prednisolona em cães no que se refere à diminuição do prurido (PAPICH, 2016; APOQUEL, 2016). Segundo Collard et.al. (2013), o oclacitinib é rapidamente absorvido entre 89% de biodisponibilidade, com pico de ação em uma hora e meia vida em 3 a 5 horas. A rápida ação

distingue o oclacitinib das outras medicações comumente usadas para dermatite atópica. A farmacocinética não é afetada pela alimentação, nem possui alguma relação com a raça ou o sexo do paciente. A rota metabólica é predominantemente hepática e pouca quantidade é eliminada via renal e biliar.

3.2 PRECAUÇÕES

O oclacitinib não deve ser utilizado em cães com menos de 12 meses de idade e em cães com infecções severas, podendo aumentar a susceptibilidade a infecções, como a demodicose e exacerbar condições neoplásicas, por isso, aconselha-se o monitoramento desses pacientes durante a continuidade da terapia. Cadelas prenhes ou lactantes estão entre as contra-indicações do uso deste fármaco (APOQUEL, 2016).

3.3 INDICAÇÕES

O oclacitinib é indicado no controle do prurido associado a dermatites alérgicas e controle da atopia em cães com idade maior ou igual a 12 anos (APOQUEL, 2016; PAPICH, 2016).

3.4 EFICÁCIA DO OCLACITINIB

Como já mencionado neste trabalho, a enzima JAK1 desempenha importante papel na secreção de citocinas pró-inflamatórias, responsáveis pelo prurido nos cães. Gonzales et. Al (2013) realizaram um estudo avaliando a eficácia da inibição do oclacitinib à enzima JAK1, nele foi demonstrado que o oclacitinib inibe seletivamente a JAK1 e controla de maneira eficaz os sinais clínicos associados à dermatite atópica como a inflamação, a alergia e o prurido.

Crosgrove et. al. (2013), com objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do fármaco no tratamento de 436 cães atópicos, concluiu que o oclacitinib tem rápida e efetiva ação, além de garantir segurança no controle do prurido associado com dermatite atópica. Os mesmos autores (2015) em um novo estudo analisando o uso do oclacitinib por um período superior a 640 dias em uma população amostral de 247 proprietários de pacientes atópicos, afirmou que o uso

crônico do agente é seguro e eficaz, além de possuir importante papel na melhoria da qualidade de vida dos cães.

Gadeyne et. al (2014) demonstrou, através de um estudo comparativo entre prednisolona e o oclacitinib em cães, que os efeitos entre os agentes são similares para diminuição do prurido. Contudo, já é sabido que o uso de corticoides traz efeitos colaterais importantes ao paciente, tanto a curto ou a longo prazo, tornando ainda mais vantajoso o uso do oclacitinib como primeira escolha de terapia. Gomes (2017), em um estudo envolvendo 20 cães com DA, não verificou alterações importantes no hematócrito dos pacientes que utilizavam o oclacitinib no tratamento da atopia, independentemente do tratamento, idade ou gênero dos animais envolvidos.

3.5 PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS

Há poucos relatos de reações adversas ao uso do oclacitinib na rotina clínica veterinária de cães. Ao que tudo indica, as principais reações adversas encontradas são reações gastrointestinais, como diarreia e vômitos, o que não difere significativamente do placebo e frequentemente se resolve após alguns dias do tratamento (PAPICH, 2016).

Little et. al. (2015) demonstrou, através de um estudo comparativo entre o oclacitinib e a ciclosporina abrangendo mais de 265 proprietários de cães atópicos, que o oclacitinib possui início de ação mais rápido e assegura menor risco de reações adversas gastrointestinais quando comparadas ao grupo que recebeu ciclosporina. Panteri et. al (2015) observou que, em um tratamento de três semanas com oclacitinib e ciclosporina, não houveram alterações significativas no número de eventos adversos e/ou alterações laboratoriais, tendo o tratamento sido bem tolerado pelos pacientes.

Simpson et. al (2017), em um estudo prospectivo com 55 cães, indicou que doenças no trato urinário não é uma reação adversa esperada nem que há relação entre o tempo de tratamento com oclacitinib e DTU, com exceção daqueles animais com história pregressa de infecção urinária.

Fukuyama et al. (2017) afirmaram, porém, que a retirada abrupta do oclacitinib leva a um fenômeno rebote de prurido, fenômeno que ocorre pelo aumento significativo de citocinas pruridogênicas e rápida sensibilização periférica do paciente após a parada repentina da terapia.

4 CONCLUSÃO

A dermatite atópica é considerada uma das doenças de mais difícil tratamento na clínica veterinária, sendo responsável por frustrações tanto do proprietário quanto do clínico. É imperativo a elucidação da incapacidade de cura dessa enfermidade e que a melhoria da qualidade de vida do paciente é o objetivo do tratamento. O foco do clínico, além da manutenção da doença em si, é também o controle das afecções secundárias que podem afetar o paciente, proporcionando, assim, maior eficácia na terapia como um todo. As bases do tratamento incluem a hiposensibilização do agente, adjunto à terapia medicamentosa e uso frequente de produtos tópicos, onde a manutenção correta reduz a necessidade do uso de corticoesteróides, responsáveis pelos maiores efeitos colaterais.

A literatura demonstrou que o oclacitinib possui alta margem de segurança quando utilizado dentro do recomendado pelo fabricante, havendo poucas associações com efeitos colaterais graves, tendo rápida e eficaz ação contra o prurido associado à dermatite atópica, como a inflamação, a alergia e o prurido. O oclacitinib tem ação direta na inibição das enzimas pró-inflamatórias e é indicado para o controle de prurido associado a dermatites e alergias em cães.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 5. ed. Saint Louis: Elsevier, 2016. 327 p.

APOQUEL: oclacitinib (2016). Renato Beneduzzi Ferreira. Campinas (SP): Zoetis Indústria de Produtos Veterinários. Bula de remédio.

ASAHINA, Ryota et al. Expression of IL-33 in chronic lesional skin of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], p.479-e114, 2 mar. 2018. Wiley.

ASAHINA, Ryota; MAEDA, Sadatoshi. A review of the roles of keratinocyte-derived cytokines and chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis in humans and dogs. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 28, n. 1, p.16-e5, 18 jul. 2016. Wiley.

CHEN TA, Halliwell RE, Pemberton AD, et al: Identification of major allergens of *Malassezia pachydermatis* in dogs with atopic dermatitis and *Malassezia* overgrowth. *Vet Dermatol* 13(3):141–150, 2002).

COLLARD, W. T. et al. The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics*, [s.l.], v. 37, n. 3, p.279-285, 16 dez. 2013.

COSGROVE, Sallie B. et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 24, n. 5, p.479-e114, 5 jul. 2013. Wiley.

COSGROVE, Sallie B. et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 26, n. 3, p.171-35, 16 fev. 2015. Wiley.

ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C.. *Textbook Of Veterinary Internal Medicine: Diseases Of The Dog And The Cat*. 7. ed. Saint Louis: Elsevier, 2010. 1 v.

FAVROT C, STEFFAN J, SEEWALD W, et al: A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 21:23–31, 2010

FRASER MA, MCNEIL PE, GIRLING SJ: Prediction of future development of canine atopic dermatitis based on examination of clinical history. *J Small Anim Pract* 2007 Nov 13.

FUKUYAMA, Tomoki; GANCHINGCO, Joy Rachel; BÄUMER, Wolfgang. Demonstration of rebound phenomenon following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *European Journal Of Pharmacology*, [s.l.], v. 794, p.20-26, jan. 2017. Elsevier BV.

GOMES, Patrícia Susana Tavares Antunes. • Influência Do Maleato De Oclacitinib No Hematócrito De Cães Atópicos. 2017. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.

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. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 37, 317–324. 2013

HIGHTOWER K, MARSELLA R, CREAMY E, et al: Evaluation of transepidermal water loss in canine atopic dermatitis: a pilot study in Beagle dogs sensitized to house dust mites. The 23rd Proceedings of the North American Vet Dermatol Forum, Palm Springs, Calif., April 2008

HNILICA, Keith A.; PATTERSON, Adam P.. Small Animal Dermatology: A Color Atlas And Therapeutic Guide. 4. ed. Saint Louis: Elsevier, 2017. 633 p.

JASMIN, Pierre. Clinical Handbook on Canine Dermatology. 3. ed. [s.i.]: Virbac, 2011. 175 p.

KLINGER, Christoph J et al. Vitamin D shows in vivo efficacy in a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial on canine atopic dermatitis. *Veterinary Record*, [s.l.], v. 182, n. 14, p.406-406, 1 fev. 2018. BMJ.

LITTLE PR, KING VL, Davis KR, et al. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015;26:23-30.

MARSELLA R, SAMUELSON D: Unraveling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites, *Advances in Veterinary dermatology*. 6th World Congress, 2008, Hong Kong

MERRYMAN-SIMPSON, Annemarie E. et al. Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 19, n. 2, p.59-66, abr. 2008. Wiley.

MESCHER, Anthony L.. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 14. ed. Indiana: Mc Graw Hill Education, 2016. 560 p.

MILLER, William H.; GRIFFIN, Craig E.; CAMPBELL, Karen L.. Muller's & Kirk's: Small Animal Dermatology. 7. ed. Saint Louis: Elsevier, 2013. 938 p.

NUTTALL, Tim; URI, Maarja; HALLIWELL, Richard. Canine atopic dermatitis – what have we learned? *Veterinary Record*, [s.l.], v. 172, n. 8, p.201-207, 22 fev. 2013. BMJ.

OLIVRY, Thierry et al. A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis: effects on dermal cellularity and cutaneous tumour necrosis factor-alpha. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 14, n. 1, p.37-46, fev. 2003. Wiley.

PANTERI, Alessandro et al. Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.22-7, 11 dez. 2015.

PAPICH, Mark G.. Saunders Handbook Of Veterinary Drugs: Small and Large Animal. 4. ed. Saint Louis: Elsevier, 2016. 933 p.

PLAGER, Douglas A. et al. Gene transcription abnormalities in canine atopic dermatitis and related human eosinophilic allergic diseases. *Veterinary Immunology And Immunopathology*, [s.l.], v. 149, n. 1-2, p.136-142, set. 2012. Elsevier BV.

PRÉLAUD P, GUAGÈRE E, ALHAIDARI Z, et al: Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Rev Med Vet* 149:1057–1064, 1998

REECE, William O.; ROWE, Eric W.. Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals. 5. ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2017. 551 p.

RHODES, Karen Helton; WERNER, Alexander H.. Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Small Animal Dermatology. 2. ed. Ames: Blackwell Publishing, 2011. 749 p.

ROSS, Michael H.; PAWLINA, Wojciech. Histology: A Text and Atlas. 7. ed. [s.l.]: Wolters Kluwer Health, 2016. 984 p.

SANTOS, Daniela; MENDES, Sofia; MORGADO, Manuel. Inibidores das Janus Associated Kinases na Terapêutica Farmacológica. Revista Portuguesa de Farmacoterapia, Covilhã, v. 1, n. 9, p.21-34, fev. 2017.

SARIDOMICHELAKIS, Manolis N.; OLIVRY, Thierry. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. The Veterinary Journal, [s.l.], v. 207, p.29-37, jan. 2016. Elsevier BV.

SCHIESSL B, ZEMANN B, HODGIN-PICKART LA, et al: Importance of early allergen contact for the development of a sustained immunoglobulin E response in a dog model. Int Arch Allergy Immunol 130(2):125–134, 2003.

SHERDING, Robert G.; BIRCHARD, Stephen J.. Saunders Manual Of Small Animal Practice. 3. ed. Saint Louis: Elsevier, 2006. 2008 p.

SINGH, S. K. et al. Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs. Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics, [s.l.], v. 33, n. 5, p.495-498, 14 set. 2010. Wiley.

TILLEY, Larry P.; SMITH, Francis W. K.. Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline. 6. ed. Ames: John Wiley & Sons, 2016. 1623 p.

WILLEMSE T: Atopic skin disease: a review and reconsideration of diagnostic criteria. J Small Anim Pract 27:771–778, 1986.

WOOD, Shona H. et al. Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. Journal Of Dermatological Science, [s.l.], v. 55, n. 1, p.27-33, jul. 2009. Elsevier BV.