

USO DE OCLACITINIB NO TRATAMENTO DE PÊNFIGO FOLIÁCEO CANINO: relato de caso

Use of oclacitinib in the treatment of canine pemphigus foliaceus: case report

Alana Marques dos Santos¹; Thainá Tomaz Martines¹; Paulo Sergio Salzo²

*Autor Correspondente: Alana Marques dos Santos, Rua São José, 26, Vila Boa Vista, São Bernardo do Campo, SP, Brasil, CEP: 09785-100.

E-mail: alanasantos4082@gmail.com

Como citar: SANTOS, A. M.; MARTINES, T. T.; SALZO, P. S. Uso de oclacitinib no tratamento de pênfigo foliáceo canino: relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 22, e38629, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v22.38629>.

Cite as: SANTOS, A. M.; MARTINES, T. T.; SALZO, P. S. Use of oclacitinib in the treatment of canine pemphigus foliaceus: case report. **Journal of Continuing Education in Veterinary Medicine and Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v. 22, e38629, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v22.38629>.

Resumo

O pênfigo foliáceo é a doença cutânea autoimune frequente na rotina clínica em cães e gatos. Trata-se de uma dermatose pustular ocasionada pelo rompimento das aderências desmossômicas dos queratinócitos. O pênfigo se apresenta como uma lesão cutânea primária, denominada pústula subcórnea. O diagnóstico é firmado por meio da associação do quadro clínico, seguido da confirmação histopatológica, identificando-se a presença de acantólise subcorneal. Foi realizado o atendimento especializado em dermatologia veterinária de um cão fêmea, da raça labrador, de 10 anos de idade, que apresentava prurido intenso há 11 meses sem antecedentes. O exame físico evidenciou a presença de eritema em ambos os condutos auditivos e havia predomínio de lesões crostosas e pustulares, com localização bilateral e simétrica em região torácica, membros torácicos e pélvicos, pavilhões auriculares, região periocular e ponte nasal. Foi realizada a biópsia das lesões, confirmando o diagnóstico de pênfigo foliáceo. Como forma de tratamento, foi instituído o uso de oclacitinib em dose, inicialmente, elevada (1mg/kg, BID), sendo este um inibidor da Janus quinase (JAK), aprovado para tratar dermatite atópica (DA) em cães, que age como um inibidor da função de importantes citocinas pró-inflamatórias e pruridogênicas por meio da inibição do transdutor de sinal Janus quinase (JAK) e da via de sinalização do ativador da transcrição (STAT). A paciente apresentou melhora clínica significativa, sem efeitos adversos, e seus exames laboratoriais permaneceram sem alterações durante todo o tratamento.

Palavras-chave: Cão. Dermatologia. Apoquel. Doença Autoimune.

1 Discente, Universidade São Judas Tadeu, Curso de Medicina Veterinária, São Paulo, SP, Brasil

2 Mestre em Clínica Médica, docente, Universidade São Judas Tadeu, Departamento de Clínica Médica, São Paulo, SP, Brasil



Abstract

Pemphigus foliaceus is a common autoimmune skin disease frequently encountered in clinical routine of dogs and cats. It is a pustular dermatosis caused by the disruption of desmosomal adhesions between keratinocytes. Pemphigus presents with a primary skin lesion known as a subcorneal pustule. Diagnosis is based on the association of the clinical presentation and histopathological confirmation, identifying the presence of subcorneal acantholysis. A 10-year-old female Labrador Retriever was referred for specialized veterinary dermatology care due to intense pruritus lasting 11 months, with no prior medical history. On physical examination, erythema was observed in both ear canals, along with a predominance of crusted and pustular lesions. These lesions were bilaterally and symmetrically distributed across the thoracic region, thoracic and pelvic limbs, ear pinna, periocular region and nasal bridge. A biopsy of the lesions confirmed the diagnosis of pemphigus foliaceus. As a form of treatment, the use of oclacitinib was instituted at an initially high dose (1mg/kg, BID), which is a Janus kinase (JAK) inhibitor approved to treat atopic dermatitis (AD) in dogs, which acts as an inhibitor of function of important pro-inflammatory and pruridogenic cytokines through inhibition of the Janus kinase (JAK) signal transducer and the activator of transcription (STAT) signaling pathway. The patient demonstrated significant clinical improvement without adverse effects, and her laboratory tests remained stable throughout the treatment.

Keywords: Dog. Dermatology. Apoquel. Autoimmune Disease.

Introdução

A fisiopatogenia do pênfigo foliáceo se dá por meio da produção de autoanticorpos, sendo a desmogleína-1 e a desmocolina-1 os principais autoantígenos-alvo, tanto no ser humano, quanto em cães. Em felinos, esse mecanismo ainda é desconhecido (Bizikova, 2020). Os autoanticorpos (imunoglobulina G), ao romperem os desmossomos, ocasionam a ruptura das células (acantólise) e ocorre a formação de fissuras intraepidérmicas, pústulas ou vesículas (Ferreira *et al.*, 2015; Noli, 2023; Westermeyer, 2022). Os queratinócitos desprendidos (células acantolíticas) adquirem uma forma basofílica redonda e são vistos no interior das pústulas ou vesículas, na citologia e em biópsias de pele (Noli, 2023; Westermeyer, 2022). Embora a patogênese do pênfigo foliáceo felino não tenha sido averiguada tanto quanto em cães, acredita-se que, como em cães e pessoas, as imunoglobulinas G contra os queratinócitos impedem a adesão entre os queratinócitos e incitam a formação de bolhas acantolíticas na forma de pústulas (Bizikova, 2020). As imunoglobulinas G circulantes e ligadas ao tecido foram identificadas na maioria dos gatos com pênfigo foliáceo, porém o antígeno alvo específico permanece desconhecido (Bizikova, 2020; Noli, 2023). Na maioria dos gatos, não é possível determinar um fator desencadeante específico que induza o início do pênfigo foliáceo (Bizikova, 2020; Westermeyer, 2022), apesar de a exposição à luz ultravioleta (UV), medicamentos e inflamação crônica poderem ser fatores desencadeantes para o aparecimento da doença (Westermeyer, 2022).

Cães de qualquer raça podem desenvolver pênfigo foliáceo, contudo, existem algumas raças com maior predisposição (Westermeyer, 2022), como bearded collie, akita, chow chow, newfoundland, schipperke e doberman pinscher e, mais recentemente, o springer spaniel inglês, o shar pei chinês e o collie, que também apresentam risco aumentado (Gross *et al.*, 2005). Akita e chow chow foram as mais frequentemente relatadas nos Estados Unidos (Westermeyer, 2022). A idade média de início é de 4 anos, com dois terços dos cães apresentando lesões antes dos 5 anos de idade, sem a ocorrência de predileção sexual (Gross *et al.*, 2005). Cães que apresentaram pênfigo foliáceo, constantemente, tinham histórico de doença inflamatória cutânea crônica (Gross *et al.*, 2005). Já para os gatos, diversas raças sofrem de pênfigo foliáceo, mas a predisposição racial ainda não foi determinada. As raças mais, comumente, mencionadas são gatos domésticos de pelo curto, siameses, persas e mestiços persas, birmaneses, himalaias e gatos domésticos de pelo médio (Bizikova, 2020; Noli, 2023). Geralmente,

acomete gatos adultos (a idade média de início é em torno de 6 anos), apesar da ampla variação (< 1 ano a 16 anos). A predileção sexual não foi comprovada, mas as fêmeas aparentam estar, marginalmente, sobrerrepresentadas (Bizikova, 2020); contudo, ainda que a maioria dos gatos esteja na meia-idade no início da doença e as fêmeas tenham sido relatadas como sobrerrepresentadas, gatos de qualquer idade e sexo podem ser acometidos (Westermeyer, 2022).

O pênfigo foliáceo se apresenta com uma lesão cutânea primária, representado pela pústula subcórnea; no entanto, devido à espessura da epiderme de cães e gatos, essas pústulas rompem, rapidamente, formando colarinhos e erosões epidérmicas cobertas por crostas melicéricas (Gross *et al.*, 2005; Larsson; Severo, 2020; Noli, 2023; Raef *et al.*, 2021), de forma que crostas e erosões podem ser as únicas lesões percebidas (Westermeyer, 2022) e a manifestação clínica mais comum do pênfigo foliáceo (Gross *et al.*, 2005). Sob as crostas, a superfície é, habitualmente, úmida e exsudativa. Se as pústulas abrangerem os folículos capilares, áreas de alopecia se desenvolverão. Sinais sistêmicos, tais como febre, linfadenopatia e depressão não são corriqueiros. No pênfigo foliáceo ocorre infiltração prevalente de linfócitos Th2, que liberam citocinas pró-inflamatórias e pruridogênicas, como IL-4 e IL-5. A IL-4 propicia a degranulação de mastócitos e a IL-5 induz quimiotaxia para eosinófilos, promovendo a sensação de prurido (Larsson; Severo, 2020); este é variável, porém pode ser muito acentuado e as lesões podem ir e vir, com intensificações nos meses mais quentes (Noli, 2023).

A maioria dos casos de pênfigo foliáceo canino exibe-se, inicialmente, com pústulas ou crostas na face, principalmente, no plano nasal, região periocular e nas orelhas (Gross *et al.*, 2005; Westermeyer, 2022). Eventualmente, as lesões podem estar restritas na face ou nas extremidades dos membros (Gross *et al.*, 2005). As lesões típicas das patas em cães consistem em inchaço eritematoso nas extremidades dos coxins, rachaduras e hipertrofia das vilosidades dos coxins. A descoloração esbranquiçada abaixo da superfície do coxim pode apontar uma pústula subcórnea intacta (Gross *et al.*, 2005), que contém, geralmente, células acantolíticas e neutrófilos e, normalmente, são estéreis (Larsson; Severo, 2020).

Eventualmente, em cães, as lesões nos pés podem ser a única manifestação e podem ser bastante severas (Westermeyer, 2022). A simetria bilateral é uma característica comum e imprescindível (Gross *et al.*, 2005; Westermeyer, 2022). O prurido é percebido em menos da metade dos cães afetados e a fotofobia pode ser notada, mas é inexplicável (Gross *et al.*, 2005); sabe-se que a exposição à radiação ultravioleta podem induzir a formação de lesões cutâneas do complexo pênfigo, por meio da liberação de mediadores inflamatórios, tais como IL-1, IL-8 e FNT-alfa (Larsson; Severo, 2020). Apesar de ser menos comum, as junções mucocutâneas podem ser atingidas (Gross *et al.*, 2005). Em comparação com as lesões nos cães, as lesões felinas, normalmente, são muito mais brandas em relação à gravidade (Gross *et al.*, 2005). As pústulas e vesículas, rapidamente, findam em erosões com crostas amareladas aderentes (Bizikova, 2020; Gross *et al.*, 2005; Westermeyer, 2022), pústulas intactas, dificilmente, são encontradas (Westermeyer, 2022); devido a isso, essas lesões cutâneas podem constituir os únicos achados clínicos durante o exame físico (Bizikova, 2020). Nesta espécie, cabeça, principalmente, o pavilhão auricular e a ponte nasal são afetados em cerca de 80% a 85% dos casos (Noli, 2023). Geralmente, as lesões são bilateralmente simétricas (Bizikova, 2020; Noli, 2023), em sua maioria são encontradas no focinho, plano nasal, pavilhões auriculares, ao redor dos mamilos e extremidades distais, afetando, principalmente, as dobras ungueais das garras e as extremidades dos pés (Bizikova, 2020; Gross *et al.*, 2005; Noli, 2023). Nos pés, as lesões típicas são descamação, crostas e hiperqueratose, embora, normalmente, não sejam tão relevantes como em cães (Bizikova, 2020). Dobras cutâneas em garras e leitos ungueais podem incluir material caseoso pálido com inúmeras células acantolíticas (Bizikova, 2020; Noli, 2023), comumente em associação a infecções bacterianas secundárias (Bizikova, 2020). Mais da metade dos gatos apresentam prurido e sinais sistêmicos, como piroxia, anorexia e/ou letargia (Bizikova, 2020; Westermeyer, 2022); podem também apresentar dor, perda de peso e comportamento de ocultação (se esconder); e a inflamação ao redor das garras pode causar claudicação (Westermeyer, 2022).

A associação dos sinais clínicos apresentados com a avaliação citológica de uma pústula íntegra dará um forte indício de pêfingo foliáceo; no entanto, o diagnóstico deve ser comprovado com histopatologia (Bizikova, 2020; Gross *et al.*, 2005; Westermeyer, 2022). O exame citológico é útil para confirmar a suspeita de pêfingo foliáceo. É preferível amostra de uma pústula intacta, coletada por *imprint* após a punção com agulha (Noli, 2023). A citologia, geralmente, apresenta queratinócitos acantolíticos: células basofílicas redondas maiores presentes dispersas ou em grupos; neutrófilos maduros, multissegmentados e íntegros; e, eventualmente, números variáveis de eosinófilos (Noli, 2023; Westermeyer, 2022). Já para a realização do histopatológico é preciso obter múltiplas biópsias de pele, de preferência três ou mais (Craft; Marsella; Rodrigues-Hoffmann, 2023; Westermeyer, 2022), de pústulas íntegras (Noli, 2023; Westermeyer, 2022); por serem transitórias e frágeis, devem ser coletadas o mais rápido possível (Craft; Marsella; Rodrigues-Hoffmann, 2023). A pele não deve ser limpa antes da biópsia, pois este ato pode remover as crostas que possuem a inflamação neutrofilica/acantolítica e as células acantolíticas (Craft; Marsella; Rodrigues-Hoffmann, 2023; Westermeyer, 2022). Não havendo pústulas, amostras de lesões mais recentes tem que ser coletadas, incluindo a crosta (Noli, 2023), pois elas podem conter uma grande quantidade de queratinócitos acantolíticos (Bizikova, 2020; Noli, 2023) e, em muitos casos, pode ser o único indício histológico do processo da doença (Bizikova, 2020); portanto, o laboratório deve ser precisamente orientado a incluí-los nos cortes histológicos (Gross *et al.*, 2005; Noli, 2023).

Os testes de pesquisa de anticorpos fluorescentes diretos e indiretos, apesar de serem usados em humanos, normalmente, não são utilizados em rotina clínica veterinária; os testes diretos detectam depósitos de anticorpos dentro da epiderme, nos espaços intercelulares, e os indiretos, autoanticorpos circulantes (Noli, 2023). Importante ressaltar que um hemograma completo, um painel bioquímico e um exame de urina devem ser executados para indicar se há traços de outras doenças e, também, para direcionar a escolha do protocolo terapêutico. Os painéis bioquímicos e os exames de urina são, geralmente, normais, logo, alterações importantes na função renal ou hepática devem direcionar o médico a reavaliar o diagnóstico (Westermeyer, 2022).

Os principais diagnósticos diferenciais histopatológicos para pêfingo foliáceo incluem impetigo bolhoso, reações pustulosas superficiais a medicamentos e dermatofitose pustulosa superficial. A dermatofitose pustulosa superficial pode ser a doença mais difícil de se distinguir do pêfingo foliáceo canino, e a dermatofitose também pode ser o diagnóstico diferencial mais problemático no gato (Bizikova, 2020; Westermeyer, 2022). A cultura de dermatófitos, colorações especiais na histopatologia e testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) para dermatófitos podem auxiliar na distinção da doença cutânea acantolítica pustulosa secundária à dermatofitose do pêfingo foliáceo (Westermeyer, 2022). O pêfingo foliáceo relacionado ao medicamento é, essencialmente, indistinguível, histologicamente; além disso, outras reações medicamentosas pustulosas, clinicamente superficiais, podem assemelhar-se, histologicamente, ao pêfingo foliáceo; a diferenciação clínica pode ser necessária (Bizikova, 2020).

Os tutores devem ser informados de que o tratamento para a maioria dos casos de pêfingo foliáceo canino e felino é permanente. Assim como outras doenças autoimunes, o pêfingo foliáceo é tratado em etapas: indução da remissão, redução gradual e terapia de manutenção (Westermeyer, 2022). Quando as lesões iniciais atingem uma condição de remissão aceitável e não for notado o surgimento de novas lesões (geralmente 10-20 dias) (Noli, 2023), pode-se reduzir a dose em 25% (Bizikova, 2020; Noli, 2023). Geralmente, o tratamento de indução permanece por uma a duas semanas após a remissão ser alcançada (Westermeyer, 2022). A cada duas semanas a taxa/frequência da dose é adequada até que a dose mais baixa requerida para controlar os sintomas seja alcançada (Noli, 2023).

Os glicocorticoides e a ciclosporina, como agentes únicos ou em uma terapia combinada, assim como outros agentes de tratamento, podem ser utilizados (Bizikova, 2020; Noli, 2023; Westermeyer, 2022). Os glicocorticoides são utilizados em doses imunossupressoras, pois atuam, amplamente, no sistema imunológico, provocando a redução da quantidade de linfócitos e monócitos, bloqueio dos mediadores inflamatórios e produção de anticorpos; contudo, essas doses são muito mais altas do

que as utilizadas para controlar alergia e inflamação (Noli, 2023). O uso crônico de doses elevadas de glicocorticoides pode acarretar ameaças aos cães como hepatopatias, atrofia muscular, poliúria, polidipsia e ganho de peso secundário à polifagia (Hernandez-Bures *et al.*, 2023).

A terapia com glicocorticoides pode ser combinada com outro imunossupressor para reduzir de forma substancial a dose de glicocorticoides (Hernandez-Bures *et al.*, 2023; Noli, 2023), pois esta, por si só, pode resultar em recorrência das lesões ou efeitos adversos indesejados. No gato, esses efeitos incluem: diabetes mellitus tipo II, principalmente, naqueles com excesso de peso, e síndrome de fragilidade de pele (Noli, 2023). O agente combinado eleito para os gatos é o clorambucil (Bizikova, 2020; Noli, 2023; Westermeyer, 2022) (Tabela 1), um agente alquilante que impede a ligação cruzada do DNA, no entanto, ele possui a capacidade de supressão medular, em vista disso, nos gatos em que esse agente é utilizado deve ser realizada a avaliação hematológica, a cada 2-4 semanas, até se chegar na dose de manutenção e, posteriormente, a cada dois meses, durante a fase de manutenção (Noli, 2023). O controle em gatos também pode ser efetuado com o emprego de ciclosporina (Tabela 1), azatioprina, aurotioglicose (Bizikova, 2020) e micofenolato mofetil (Tabela 1) (Westermeyer, 2022). A azatioprina e a aurotioglicose não são, frequentemente, utilizadas devido ao alto risco de uma supressão da medula óssea (azatioprina) ou a sua indisponibilidade no mercado (aurotioglicose). Em gatos tratados com azatioprina, o risco de efeitos secundários depende da dose (Bizikova, 2020).

Tabela 1 – Agentes imunossupressores para doenças autoimunes (doses de indução)

Princípio ativo	Nome comercial	Dose (cães)	Dose (gatos)
Prednisona	Meticorten®	2 – 4 mg/kg	-
Prednisolona	Prediderm® Alcort®	-	2 – 4 mg/kg
Dexametasona	Azium comprimidos® Alergocort®	0,2 – 0,3 mg/kg	-
Ciclosporina	Cyclavance®	5 – 7,5 mg/kg	5 – 7,5 mg/kg
Oclacitinib	Apoquel®	0,4 – 0,6 mg/kg	-
Azatioprina	Imuran® Imussuprex®	2 mg/kg	-
Micofenolato	Cellcept® Mofocell®	7 -20 mg/kg	10 mg/kg
Clorambucil	Leukeran®	-	0,1 – 0,2 mg/kg
Doxiciclina	Doxifin Tabs® Doxitec® Doxitrat®	5 mg/kg	-
Leflunomida	Arava® Reumian® Leflun®	2 mg/kg	-

† Fonte: Adaptado de Westermeyer (2022).

Para cães, o tratamento inicial com prednisona ou glicocorticoides alternativos em doses imunossupressoras é diário; eles agem rápido e, geralmente, são aceitavelmente bem suportados a curto prazo. Ciclosporina modificada (Tabela 1), azatioprina (Tabela 1), aicofenolato mofetil (Tabela 1), tetraciclina ou doxiciclina (Tabela 1), niacinamida, leflunomida (Tabela 1) e oclacitinib (Tabela 1) podem ser utilizados em cães. Os cães possuem histórico de sede em excesso e poliúria ao utilizar prednisona; glicocorticoides com baixa ação mineralocorticoide, como triancinolona ou dexametasona (Tabela 1), podem ser mais bem aceitos. A efetividade do tratamento com oclacitinib para pênfigo foliáceo, neste momento, é variável, podendo ser mais favorável em animais alérgicos com pênfigo foliáceo associado, do que em animais acometidos, exclusivamente, pelo pênfigo (Westermeyer, 2022). Há casos de gatos com pênfigo foliáceo tendo êxito no tratamento com a utilização de Hidrocortisona tópico (isoladamente ou combinado à pentoxifilina oral, ou com oclacitinib oral). Na espécie felina, todos esses agentes são *off-label* (Noli, 2023).

A ciclosporina (Tabela 1) possui inúmeras ações imunossupressoras, em especial o potencial de suprimir a proliferação e a ativação de células T, impedindo a produção de interleucina-2 (Noli, 2023). A ciclosporina oral tem tido êxito para tratar pênfigo foliáceo em gatos, apresentando melhores resultados se associada a esteroides durante as primeiras duas ou três semanas, e, neste momento, é considerada a monoterapia de manutenção por longo prazo mais apropriada (Bizikova, 2020; Noli, 2023). A mesma pode levar até duas semanas para apresentar benefício clínico em gatos e até quatro semanas em cães (Santoro; Boyd, 2022).

Todos os animais necessitarão de acompanhamento de exames de sangue durante a fase de indução. Deve ser comunicado aos tutores sobre o acompanhamento e a frequência com que os hemogramas e painéis bioquímicos séricos devem ser refeitos para o imunossupressor que está sendo utilizado. O primeiro hemograma completo e o painel bioquímico devem ser realizados duas semanas após o início da administração dos medicamentos de indução. Para os gatos que utilizam o clorambucil para tratamento, o primeiro exame de sangue deve ser realizado em uma a duas semanas (Westermeyer, 2022).

O prognóstico do pênfigo foliáceo é reservado até o paciente estar em terapia de manutenção; uma vez que é dado início à terapia de manutenção, o prognóstico é bom e, em geral, a expectativa de vida não diminui. A grande parte dos pacientes com pênfigo foliáceo alcança a manutenção da remissão com medicação de longo prazo. A remissão completa com suspensão dos medicamentos imunossupressores é rara, pois muitos cães e gatos apresentam a recaída do pênfigo foliáceo após a retirada completa dos medicamentos (Westermeyer, 2022).

A meta é usar o mínimo de medicamentos imunossupressores e a dose mais baixa possível. Como a exposição à luz ultravioleta pode ser um fator desencadeante, minimizar a exposição é um tratamento coadjuvante útil. No decorrer da terapia de manutenção, os pacientes devem ser acompanhados em relação ao desenvolvimento de demodicose, dermatofitose e infecções bacterianas. Caso o paciente piore, é imprescindível ter a convicção de que o pênfigo foliáceo está se agravando e que um dos quadros acima citados não se desenvolveu secundário ao uso crônico dos imunossupressores (Westermeyer, 2022).

O oclacitinib é um inibidor da Janus quinase (JAK) aprovado para tratar dermatite atópica (DA) em cães (Hall, 2023; Hernandez-Bures *et al.*, 2023; Marsella *et al.*, 2023; Westermeyer, 2022) e se caracterizou como o primeiro inibidor da Janus quinase (JAK) aprovado para uso em cães (Marsella *et al.*, 2023; Westermeyer, 2022), permanecendo como o único aprovado em Medicina Veterinária (Marsella *et al.*, 2023; Tamamoto-Mochizuki, 2023). Este age como um inibidor da função de importantes citocinas pró-inflamatórias, pró-alérgicas e pruridogênicas por meio da inibição do transdutor de sinal Janus quinase (JAK) e da via de sinalização do ativador da transcrição (STAT) (Burton; Walczak, 2020; Jasienska-Mikolajczyk; Jaroszewski; Maslanka, 2021). As citocinas servem como vias cruciais de comunicação intercelular entre células imunológicas e outras células, regulando muitas características das respostas imunes normais, contudo, a sua produção exacerbada acarreta a perda da homeostase da imunidade e em respostas imunes exageradas que se encontram subjacentes a enfermidades desde a autoimunidade

até à “tempestade de citocinas” (Liu *et al.*, 2021). O oclacitinib possui atividade imunomoduladora com alta afinidade para JAK1 e JAK2 (Hernandez-Bures *et al.*, 2023) e inibe interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31), que estão envolvidas na alergia e inflamação, bem como no prurido (Hernandez-Bures *et al.*, 2023; Marsella *et al.*, 2023; Tamamoto-Mochizuki, 2023; Westermeyer, 2022). Ainda que o oclacitinib tenha sido, inicialmente, divulgado como um inibidor seletivo de JAK 1, atualmente, é categorizado como um inibidor pan-JAK (não seletivo), embora haja alguma diferença no grau de inibição de cada atividade de JAK (Tamamoto-Mochizuki, 2023).

Os efeitos imunomoduladores do oclacitinib sobre numerosas citocinas conduziram à análise de seu uso em doenças não alérgicas, inflamatórias e mediadas por citocinas e doenças autoimunes, ou imunomediadas em cães, como monoterapia ou como tratamento adjuvante. As ações imunossupressoras ocorrem em concentrações muito mais elevadas (10 µM), que não são atingidas quando o oclacitinib é prescrito nas doses preconizadas para tratar cães com dermatite atópica (Marsella *et al.*, 2023) e, embora não haja uma dose preconizada de oclacitinib para doenças autoimunes, foi descrito a 0,4-0,6 mg/kg via oral, duas vezes ao dia; com redução gradual, assim que a doença estiver contida (Santoro; Boyd, 2022). A inibição de todos os receptores de Janus quinase aumenta à medida que a dose do oclacitinib aumenta, sendo assim, em doses superiores a indicada, todos os quatro JAKs podem ser afligidos, ocasionando anemia e leucopenia, concomitantemente, com aumento do risco de infecção (Santoro; Boyd, 2022). Diversos relatos *off-label* consideraram o oclacitinib exitoso para o tratamento de doenças autoimunes, como eritema multiforme, lúpus eritematoso cutâneo e pênfigo vulgar (Hernandez-Bures *et al.*, 2023).

Embora o oclacitinib esteja indicado para ser utilizado apenas em pacientes caninos, também foi observado que pode ser utilizado em outras espécies em algumas doenças, com bons resultados (Tamamoto-Mochizuki, 2023); contudo, não foi aprovado para utilização em gatos, e, em vista disso, seu uso nessa espécie deve ser somente como última opção e os tutores devem ser esclarecidos sobre o uso extra-bula (Westermeyer, 2022).

As Janus quinase são enzimas que pertencem a um grupo de tirosina quinases não receptoras e intracelulares que atuam na cascata de sinalização de citocinas por estarem associadas aos receptores de citocinas tipo I e tipo II (Garrido-Trigo; Salas, 2020; Martins *et al.*, 2018). As Janus quinase são encontradas em pássaros, insetos, peixes (Martins *et al.*, 2018) e mamíferos (Galvez-Llompert *et al.*, 2021; Garrido-Trigo; Salas, 2020; Martins *et al.*, 2018; Nakashima; Yanagihara; Otsuka, 2022; Tamamoto-Mochizuki, 2023); são compostas por quatro membros: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 (tirosina quinase 2) (Agashe; Lippman; Kurzrock, 2022; Alexander *et al.*, 2021; Galvez-Llompert *et al.*, 2021; Garrido-Trigo; Salas, 2020; Huang *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2021; Martins *et al.*, 2018; Miot *et al.*, 2023; Nakashima; Yanagihara; Otsuka, 2022; O’Shea *et al.*, 2013; Tamamoto-Mochizuki, 2023; Westermeyer, 2022) e a família STAT (transdutores de sinal e ativadores de transcrição) é composta por sete membros: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6 (Agashe; Lippman; Kurzrock, 2022; Galvez-Llompert *et al.*, 2021; Miot *et al.*, 2023; Nakashima; Yanagihara; Otsuka, 2022; Tamamoto-Mochizuki, 2023). As enzimas JAK1, JAK2 e TYK2 estão presentes em todos os lugares, já a JAK3 é limitada às células mieloides e linfoides (Galvez-Llompert *et al.*, 2021; Martins *et al.*, 2018; Tamamoto-Mochizuki, 2023).

As enzimas Janus quinase estão relacionadas a funções importantes do corpo, assim como processos biológicos fundamentais, como proliferação celular, diferenciação, apoptose, regulação imunológica e hematopoiese (Agashe; Lippman; Kurzrock, 2022; Huang *et al.*, 2023; Martins *et al.*, 2018; Miot *et al.*, 2023; Nakashima; Yanagihara; Otsuka, 2022; Westermeyer, 2022). Sua inibição pode levar a anemia, trombocitopenia e neutropenia, provavelmente, associadas à inibição de JAK2, que é relevante para a sinalização da eritropoetina e as dos fatores estimuladores de colônias (Liu *et al.*, 2021; O’Shea *et al.*, 2013); e em linfopenia, em especial a diminuição nas células NK, associadas à inibição de JAK3 (Liu *et al.*, 2021).

O meio principal pelo qual as enzimas JAK desempenham o seu efeito é por meio da ativação das proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição (STAT, *signal transducers and activators of transcription*) e essa relação é conhecida como JAK/STAT (Martins *et al.*, 2018; Shawky *et al.*, 2022).

As citocinas, ao se ligarem aos receptores, os dimerizam e determinam a ativação da JAK. Essa enzima, uma vez ativada, autofosforila-se e, depois, fosforila os resíduos de tirosina do domínio intracelular do receptor; feito isso, as enzimas STAT são recrutadas para se ancorarem nos receptores e, então, são fosforilados pela JAK, as STATs se dimerizam e são translocadas para o núcleo das células para controlar a expressão de genes específicos (Agashe; Lippman; Kurzrock, 2022; Alexander *et al.*, 2021; Garrido-Trigo; Salas, 2020; Liu *et al.*, 2021; Martins *et al.*, 2018; Miot *et al.*, 2023; Nakashima; Yanagihara; Otsuka, 2022; O'Shea *et al.*, 2013; Tamamoto-Mochizuki, 2023). Desse modo, as enzimas do grupo JAK possibilitam que proteínas extracelulares, como as citocinas, propaguem sinais até o núcleo de células alvo para iniciar a resposta biológica singular (Martins *et al.*, 2018).

Por estar associado à fisiopatologia de várias doenças autoimunes e autoinflamatórias, o bloqueio da via JAK/STAT configurou-se como uma conduta atrativa para o tratamento destas doenças (Huang *et al.*, 2023).

O presente trabalho relata o tratamento de um cão acometido por pênfigo foliáceo, com o inibidor oclacitinib.

Relato de caso

Foi realizado o atendimento especializado em dermatologia veterinária de uma canina, da raça labrador, de 10 anos de idade. O tutor referia início de prurido intenso há 11 meses e sem antecedentes. Durante a anamnese, foi relatado que a paciente já havia realizado tratamentos para dermatite alérgica a picadas de pulgas, e dermatite trofoalérgica, sem resposta favorável. Aparentemente, não havia resposta terapêutica frente ao uso sistêmico de antibióticos e o exame de cultivo micológico negativo havia descartado a possibilidade de dermatofitose.

Ao exame físico foram inspecionados ambos os condutos auditivos, evidenciando a presença de eritema e, posteriormente, avaliou-se a distribuição e configuração lesional cutânea. Havia predomínio de lesões crostosas e pustulares, bilaterais simétricas em região torácica (Fig. 1), crostas em membros torácicos (Fig. 2) e pélvicos, pavilhões auriculares, região periocular e ponte nasal (Fig. 3).

Figura 1 - Pústulas e crostas em região torácica



Fonte: Salzo (2022).

Figura 2 - Lesões hipotricóticas descamativas em região de membro torácico esquerdo



Fonte: Salzo (2022).

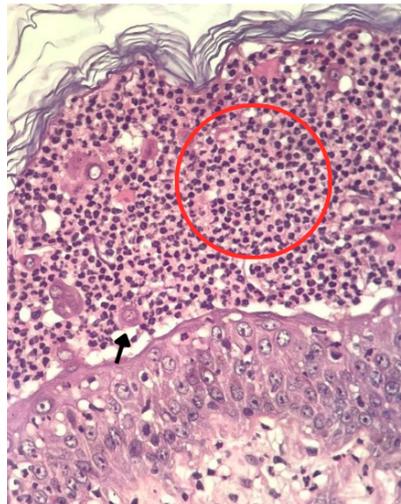
Figura 3 - Lesões hipotricóticas, descamativas e crostosas em região de ponte nasal



Fonte: Salzo (2022).

A paciente realizou exames para avaliação pré-anestésica (hemograma, função renal, função hepática e ecodopplercardiograma) para realização de biopsia das lesões (Fig. 4). Demais exames cutâneos não foram realizados, devido ao forte indício de pênfigo foliáceo, baseado nas lesões pustulares apresentadas e sua distribuição.

Figura 4 - Histopatológico. Círculo vermelho: pústula subcórnea. Seta preta: célula acantolítica



Fonte: cedida gentilmente pela Dra. Nathalia Correa Leite (2022).

Três semanas depois, a paciente desenvolveu mais lesões pustulares em região torácica, orelhas e membros. Foi recomendado uso oral de prednisona 40mg (dose; SID), durante sete dias, e, após, oclacitinib 16mg (1,3mg/kg/dia) até novas recomendações.

Após um mês, a paciente retornou, estava há três semanas com oclacitinib. Houve melhora do prurido e das lesões em 50%, com lesões remanescentes em pavilhões e membros; portanto, a dose foi aumentada para 2mg/kg/dia e houve realização de hemograma, após trinta dias, sem alterações. Ao final de um mês, a melhora lesional evoluiu para 80% - 90%, restando apenas algumas crostas em pavilhões auriculares e em região nasal dorsal. O tratamento se manteve o mesmo e o hemograma continuava sem alterações.

Houve mais um retorno em um mês e 15 dias. O proprietário relatou melhora em prurido, mas durante a inspeção da pele, observaram-se crostas em pavilhão auricular, (Fig. 5), membros (Fig. 6) e região nasal dorsal (Fig. 7). Foi recomendado o uso de pomada anti-inflamatória de uso ótico com nistatina, sulfato de neomicina, tiostreptona e acetona de triancinolona, na região auricular, SID durante 14 dias; associado ao clobetasol 0,05% nas lesões principais, BID durante 14 dias. Reduziu-se a dose do oclacitinib 16mg para 1,1mg/kg/dia.

Figura 5 - Lesão crostosa em pequena quantidade e descamativa em borda de pavilhão auricular direito



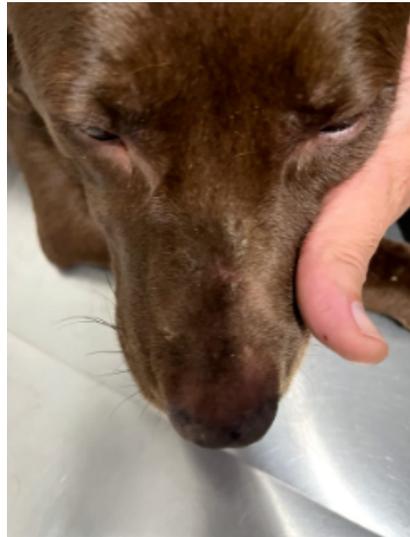
Fonte: Salzo (2022).

Figura 6 - Escamas furfuráceas em membro torácico direito, em pequena quantidade



Fonte: Salzo (2022).

Figura 7 - Hipotricose, blefarite periocular e hipotricose em ponte nasal, em pequena quantidade



Fonte: Salzo (2022).

Após cinco meses e 15 dias, a paciente apresentava prurido discreto e algumas lesões na orelha esquerda (Fig. 8) (internamente, sem lesões) e em membros torácicos (bilateral simétrico). A dose do oclacitinib 16mg foi reduzida para 0,9mg/kg/dia; pomada à base de clobetasol 0,05%, em dias alternados nas lesões remanescentes. Foi introduzido a solução otológica à base de orbifloxacina, mometasona, posaconazol, semanalmente, em conduto auditivo esquerdo e direito.

Em retorno, o animal apresentou piora discreta com a exposição solar e raras lesões crostosas ou eritematosas em membros, com melhora em relação ao mês de novembro, constatada pelo médico-veterinário responsável. A dose do oclacitinib 16mg foi reduzida para 0,7mg/kg/dia; foi mantida a pomada de clobetasol 0,05%, a cada 72 horas, e a solução otológica à base de orbifloxacina, mometasona, posaconazol, em semanas alternadas.

A paciente apresentou melhora significativa (Fig. 9), mas ainda havia poucas áreas com hipotricose (Fig. 10). Clinicamente, não houve manifestações em outros sistemas e seus exames laboratoriais permaneceram sem alterações durante todo o tratamento.

Figura 8 - Discreta presença de crostas em orelha esquerda



Fonte: Salzo (2022).

Figura 9 - Ausência de lesões



Fonte: Salzo (2022).

Figura 10 - Hipotricose em região de plano nasal

Fonte: Salzo (2022).

Em uma última consulta, o tutor relatou melhora progressiva no quadro da paciente, então, foi orientado a reduzir a dose do oclacitinib para 8mg, BID, afim de reduzir os efeitos colaterais que a medicação pode propiciar a longo prazo e pelo quadro manter-se estável.

Discussão

A maioria dos casos de pênfigo foliáceo canino exibe-se, inicialmente, com pústulas ou crostas na face, principalmente, em plano nasal, região periocular e nas orelhas (Gross *et al.*, 2005; Westermeyer, 2022). A simetria bilateral também é uma característica comum e imprescindível (Gross *et al.*, 2005; Westermeyer, 2022), sendo estes aspectos apresentados pela paciente; bem como o prurido, apesar deste ser percebido em menos da metade dos cães afetados (Gross *et al.*, 2005).

Para a paciente supracitada, inicialmente, foi recomendado o uso oral de prednisona; um medicamento já preconizado, visto que este glicocorticoide, assim como outros, age rápido e, geralmente, é bem suportado a curto prazo (Westermeyer, 2022) e, após um período de sete dias, o uso de oclacitinib até novas recomendações. As consultas seguintes buscaram a reavaliação da paciente, tanto do aspecto lesional quanto em relação aos seus exames laboratoriais; bem como o ajuste da dose utilizada.

A associação do creme em conjunto com o oclacitinib, além de reduzir o custo do tratamento com o oclacitinib, também possibilitou a redução da quantidade de comprimidos, bem como os possíveis efeitos colaterais; considerando que este medicamento é um inibidor da Janus quinase e a mesma está relacionada a importantes funções do corpo e processos biológicos essenciais, como proliferação celular, diferenciação, apoptose, regulação imunológica e hematopoiese (Agashe; Lippman; Kurzrock, 2022; Huang *et al.*, 2023; Martins *et al.*, 2018; Miot *et al.*, 2023; Nakashima; Yanagihara; Otsuka, 2022; Westermeyer, 2022). Durante todo o tratamento, os exames laboratoriais permaneceram sem alterações, como anemia e leucopenia (Santoro; Boyd, 2022); e não houve, clinicamente, manifestações em outros sistemas.

Embora alguns autores relatem menor sucesso terapêutico do oclacitinib em cães com pênfigo foliáceo isolado do que com pênfigo foliáceo e dermatite atópica associada (Westermeyer, 2022), a paciente, apesar de possuir otite ceruminosa frequente, não apresentava doença alérgica associada ao pênfigo foliáceo; mostrando que o oclacitinib foi favorável no tratamento tendo foco somente na doença autoimune.

Conclusão

O oclacitinib é um medicamento, potencialmente, favorável para o tratamento de pênfigo foliáceo em cães, e o seu emprego foi exitoso para a paciente em questão. A associação do clobetasol (esteroide tópico) possibilitou a diminuição da dose diária do oclacitinib, reduzindo a quantidade de comprimidos, e assim, possíveis futuros efeitos colaterais, bem como o custo do tratamento. Tal abordagem pode ser comparada ao uso de glicocorticoides associado a outro imunossupressor, buscando a redução da dose. Durante todo o tratamento houve monitoramento dos possíveis efeitos colaterais com a realização de exames laboratoriais, que permaneceram sem alterações e, clinicamente, não houve manifestações em outros sistemas.

Portanto, o oclacitinib apresentou-se como uma boa alternativa para o tratamento de pênfigo foliáceo em cães, em comparação aos glicocorticoides, tendo demonstrado uma boa resposta terapêutica e uma boa margem de segurança. Pode ser favorável, principalmente, para tratamento de pacientes idosos; pacientes que sofreram efeitos colaterais com o uso prolongado de glicocorticoides e até mesmo nos casos em que os glicocorticoides não podem ser utilizados. &

Referências

- AGASHE, R. P.; LIPPMAN, M. S.; KURZROCK, R. JAK: not just another kinase. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 21, n. 12, p. 1757-1764, Dec. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-22-0323>.
- ALEXANDER, M. *et al.* Jakinibs of all trades: inhibiting cytokine signaling in immune-mediated pathologies. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 1, p. 48, Dec. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15010048>.
- BIZIKOVA, P. Autoimmune diseases. In: NOLI, C.; COLOMBO, S. **Feline dermatology**. Suíça: Springer Nature, 2020. p. 495-509.
- BURTON, G.; WALCZAK, M. Oclacitinib: can it do more than treat atopic dermatitis? In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY DERMATOLOGY, 9., 2020, Sydney. **Proceedings** [...]. Sydney: World Association for Veterinary Dermatology, 2020. p. 174-180.
- CRAFT, W. F.; MARSELLA, R.; RODRIGUES-HOFFMANN, A. Skin biopsy guidelines: tips and advice from veterinary pathologists to practitioners. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 261, suppl. 1, p. S114-S121, Apr. 2023. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.22.12.0586>.
- FERREIRA, T. C. *et al.* Patogenia, biomarcadores e imunoterapia nas dermatopatias autoimunes em cães e gatos: uma revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 9, n. 2, p. 299-319, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5935/1981-2965.20150030>.
- GALVEZ-LLOMPART, M. *et al.* Targeting the JAK/STAT pathway: a combined ligand- and target-based approach. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 61, n. 6, p. 3091-3108, May 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01468>.
- GARRIDO-TRIGO, A.; SALAS, A. Molecular structure and function of Janus kinases: implications for the development of inhibitors. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, suppl. 2, p. S713-S724, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz206>.

- GROSS, L. T. *et al.* **Skin diseases of the dog and cat**: clinical and histopathologic diagnosis. 2. ed. [S. l.]: Blackwell Science, 2005. 944 p.
- HALL, N. M. Small molecule inhibitors AKA the “nibs”: for more than just the itch. *In*: NORTH AMERICAN VETERINARY DERMATOLOGY FORUM, 2023, Seattle. **Proceedings** [...]. Seattle: American Academy of Veterinary Dermatology: American College of Veterinary Dermatology, 2023. p. 162-168.
- HERNANDEZ-BURES, A. *et al.* The use of oclacitinib compared to azathioprine in the management of canine pemphigus foliaceus: a retrospective analysis. **Veterinary Dermatology**, v. 34, n. 6, p. 554-566, Sept. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/vde.13203>.
- HUANG, D. *et al.* Janus kinase inhibitors in autoimmune bullous diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 14, e1220887, July 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1220887>.
- JASIECKA-MIKOLAJCZYK, A.; JAROSZEWSKI, J. J.; MASLANKA, T. Oclacitinib, a Janus kinase inhibitor, reduces the frequency of IL-4- and IL-10-, but not IFN- γ -, producing murine CD4⁺ and CD8⁺ T cells and counteracts the induction of type 1 regulatory T cells. **Molecules**, v. 26, n. 18, p. 5655, Sept. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26185655>.
- LARSSON, E. C.; SEVERO, S. J. Complexo pênfigo. *In*: LARSSON, E. C.; LUCAS, R. **Tratado de medicina externa**: dermatologia veterinária. São Paulo: Interbook Editorial, 2020. p. 845-874.
- LIU, C. *et al.* A decade of JAK inhibitors: what have we learned and what may be the future. **Arthritis & Rheumatology**, v. 73, n. 12, p. 2166-2178, Dec. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41906>.
- MARSELLA, R. *et al.* Oclacitinib 10 years later: lessons learned and directions for the future. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 261, suppl. 1, p. S36-S47, Mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.22.12.0570>.
- MARTINS, G. C. *et al.* Enzimas Janus kinase (JAK): funções e importância na dermatologia veterinária. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 2, n. 48, p. 105-110, 2018. Disponível em: <https://medvep.com.br/enzimas-janus-kinase-jak-funcoes-e-importancia-na-dermatologia-veterinaria/>. Acesso em: 4 jan. 2024.
- MIOT, H. A. *et al.* JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 5, p. 656-677, Sept./Oct. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.001>.
- NAKASHIMA, C.; YANAGIHARA, S.; OTSUKA, A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. **Allergology International**, v. 71, n. 1, p. 40-46, Jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.10.004>.
- NOLI, C. Feline pemphigus and other autoimmune diseases. *In*: NORTH AMERICAN VETERINARY DERMATOLOGY FORUM, 2023, Seattle. **Proceedings** [...]. Seattle: American Academy of Veterinary Dermatology: American College of Veterinary Dermatology, 2023. p. 44-48.
- O'SHEA, J. J. *et al.* Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, suppl. 2, p. 111-115, Apr. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202576>.
- RAEF, H. S. *et al.* Gene expression analysis in four dogs with canine pemphigus clinical subtypes reveals B cell signatures and immune activation pathways similar to human disease. **Frontiers in Medicine**, v. 8, e723982, Sept. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.723982>.
- SANTORO, D.; BOYD, M. Immunopharmacology. *In*: LOGAS, D. **Diagnostics and therapy in veterinary dermatology**. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2022. p. 180-192.
- SHAWKY, A. M. *et al.* A comprehensive overview of globally approved JAK inhibitors. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 1001, May 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051001>.

TAMAMOTO-MOCHIZUKI C. Jakinibs. *In*: NORTH AMERICAN VETERINARY DERMATOLOGY FORUM, 2023, Seattle. **Proceedings** [...]. Seattle: American Academy of Veterinary Dermatology: American College of Veterinary Dermatology, 2023. p. 151-156.

WESTERMEYER, R. Common and emerging autoimmune diseases. *In*: LOGAS, D. **Diagnostics and therapy in veterinary dermatology**. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2022. p. 109-127.

Recebido: 9 de abril de 2024. Aprovado: 1 de outubro de 2024.