



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA**

## **USO DO OCLACITINIB NO TRATAMENTO DO PÊNFIGO FOLIÁCEO CANINO – Relato de um caso**

Jaiane da Silva Reis  
Orientador: Jair Duarte da Costa Júnior

BRASÍLIA-DF  
FEVEREIRO/2023



JAIANE DA SILVA REIS

## **USO DO OCLACITINIB NO TRATAMENTO DO PÊNFIGO FOLIÁCEO CANINO – Relato de um caso**

Trabalho de conclusão de curso de pós-graduação Lato sensu – Residência Multiprofissional na área de Clínica Médica de Pequenos Animais junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

**Orientador:** prof. Jair Duarte da Costa Júnior

BRASÍLIA-DF  
FEVEREIRO/2023

## SUMÁRIO

|                     |    |
|---------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO ..... | 01 |
| 2. CASO.....        | 02 |
| 3. DISCUSSÃO.....   | 04 |
| 4. CONCLUSÃO.....   | 06 |
| 5. REFERÊNCIAS..... | 07 |

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Lesões por dermatite crostosa há 7 meses. Lesões crostosas em face e orelhas (a), e em membros e axila direita (b)..... 02
- FIGURA 2 - Demonstração da regressão das lesões em face (a) e axila direita (b) em paciente com pênfigo foliáceo após três meses de tratamento com oclacitinib..... 03

## LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

|                     |                            |
|---------------------|----------------------------|
| bid                 | Duas vezes por dia         |
| BTK                 | Tirosina Quinase de Bruton |
| IgG                 | Imunoglobulina G           |
| IL                  | Interleucina               |
| JAK                 | Enzimas Janus Quinase      |
| mg.kg <sup>-1</sup> | Miligrama por quilo        |
| Mm                  | Milímetros                 |
| PE                  | Pênfigo Eritematoso        |
| PF                  | Pênfigo Foliáceo           |
| PV                  | Pênfigo Vulgar             |
| SRD                 | Sem Raça Definida          |
| Th2                 | T <i>helper</i> 2          |
| %                   | Porcento                   |

## 1 INTRODUÇÃO

O complexo pênfigo se caracteriza por um conjunto de dermatopatias autoimunes que podem ser divididas em: pênfigo foliáceo (PF), pênfigo eritematoso (PE) e pênfigo vulgar (PV). O PF é a dermatopatia autoimune mais comum em cães e gatos e a variante mais comum do complexo (FERNANDES, 2009).

O PF pode ocorrer em qualquer raça canina, porém reconhece-se que os Akitas e Chow chows sejam as raças mais predispostas (ALMELA & CHAN, 2021). Apesar de ser idiopática, a doença pode ser classificada de três formas: espontânea, a qual as raças citadas são predispostas; a induzida por drogas (medicamentos); e a relacionada a doenças crônicas, que pode ser um espelho da anterior, se o animal estiver sob tratamento a longo prazo (ZANHOLLO, 2011). A fisiopatologia está relacionada com a ação de autoanticorpos contra componentes da epiderme, principalmente os desmossomos, que são responsáveis por manter a aderência entre os queratinócitos. A proteína desmogleína 1, que faz parte dos desmossomos, é o principal autoantígeno envolvido na doença. Com a destruição dos queratinócitos, ocorre acantólise (perda da coesão), levando à formação de vesículas ou bolhas sob o estrato córneo. Geralmente as lesões se iniciam com pústulas, evoluindo para erosões e crostas, podendo também haver alopecia. O prurido é comumente relatado e pode ser severo. O diagnóstico começa com a anamnese, podendo ser realizada citologia. No entanto, o exame histopatológico é o método que confirma a doença, no qual pode ser visualizada a acantólise. O tratamento é baseado no uso de corticoides e imunossupressores (FERNANDES, 2009; ALMELA & CHAN, 2021).

O Oclacitinib (Apoquel®) é um inibidor de enzimas janus quinase (JAK). Existem quatro famílias de JAK: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. As enzimas JAK têm papel importante na atividade de várias citocinas, permitindo que elas produzam respostas biológicas dentro das células. O oclacitinib é mais potente contra a enzima JAK1, inibindo, conseqüentemente, uma variedade de citocinas pruridogênicas e pró-inflamatórias como IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31. Relatos mostram que o uso do oclacitinib pode ser benéfico para diversas doenças imunomediadas em cães e gatos (GONZALEZ et al., 2014; MARTINEZ et al., 2021). O mecanismo de ação do oclacitinib no PF ainda não foi esclarecido, porém CARRASCO e colaboradores (2021) sugerem que pode estar relacionado com o fato das citocinas citadas anteriormente serem importantes para a proliferação e maturação das células B e isso poderia modificar a produção de anticorpos IgG, os quais estão envolvidos na patogênese do PF. Esse trabalho descreve um caso de cão diagnosticado com pênfigo foliáceo que teve a doença controlada com o uso do oclacitinib.

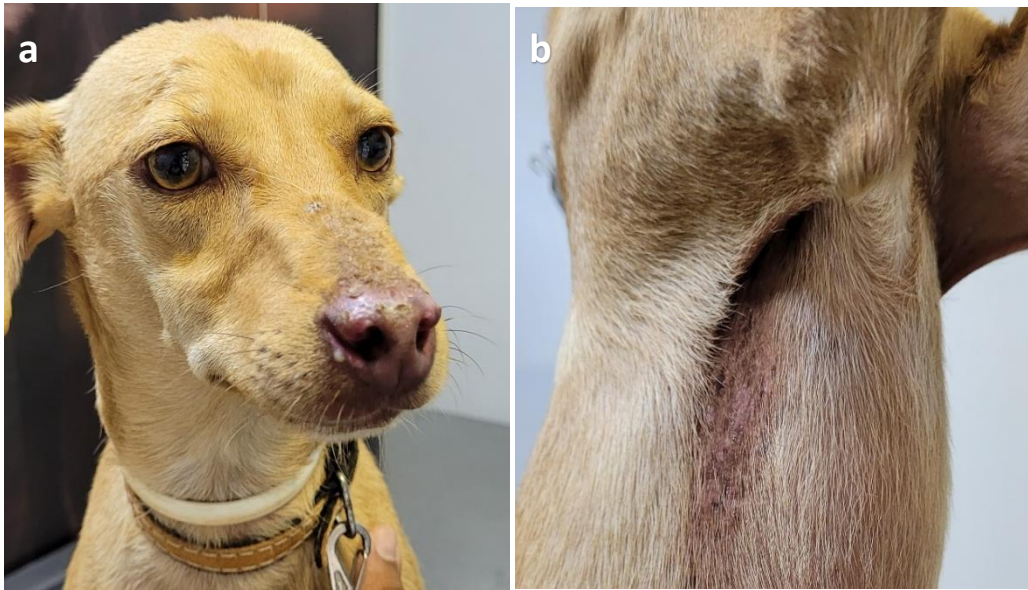
## 2 CASO

Um paciente canino, Sem Raça Definida (SRD), macho, de 3 anos de idade, castrado, foi atendido com a queixa de feridas com prurido que vinham piorando há 7 meses. O paciente já foi atendido por outros serviços que cogitavam a suspeita de Leishmaniose e Pênfigo Foliáceo. As lesões se mostraram de aspecto crostoso e distribuídas na face, orelhas, membros, axilas e coxins plantares (Figura 1). Foi realizado tratamento com dexametasona, doxiciclina e cefalexina, demonstrando pouca melhora.



**Figura 1.** Lesões por dermatite crostosa há 7 meses. Lesões crostosas em face e orelhas (a), e em membros e axila direita (b).

O paciente já havia realizado diversos exames, tais como hemograma, exames bioquímicos, pesquisa de *Leishmania* spp., citologia e parasitológico de pele, os quais mostravam anemia leve, ausência da *Leishmania* spp e raros cocos. Diante deste quadro, foi agendada coleta de fragmento de pele para exame histopatológico. Cinco fragmentos de pele de áreas afetadas foram retirados com uso do *punch* de 6 mm sob anestesia local com lidocaína 2% sem vasoconstritor. A análise histopatológica mostrou formação de pústulas subcorneais e crostas queratoleucocitárias com abundantes queratinócitos acantolíticos, bastante compatível com pênfigo foliáceo. Assim, o tratamento foi iniciado com oclacitinib ( $0,6 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ bid}$ ). Após um mês, as lesões diminuíram assim como o prurido. Aos três meses de terapia, a maioria das lesões já haviam regredido (Figura 2), e assim a frequência foi reduzida para uma vez ao dia com a mesma dose. Após dois meses da nova posologia houve piora do quadro com surgimento de novas lesões e retorno do prurido. Diante deste quadro, optou-se pelo retorno à frequência de duas vezes ao dia até novas recomendações.



**Figura 2.** Demonstração da regressão das lesões em face (a) e axila direita (b) em paciente com pênfigo foliáceo após três meses de tratamento com oclacitinib.

Até o último retorno, o qual ocorreu seis meses após a primeira consulta no atual serviço médico veterinário, não foram identificados efeitos colaterais ou complicações oriundas da terapia.

Foi tentado o agendamento de novos retornos, porém a tutora não cumpria com as marcações. Por meio de contato por mensagens telefônicas, a tutora informou que, por conta própria e pouco tempo após o último retorno, passou a fornecer a medicação uma vez ao dia. Após cinco meses, reduziu para duas vezes por semana e posteriormente, suspendeu a medicação. Segundo seu relato, o animal se manteve estável, porém com algumas crostas remanescentes na região do focinho.



### 3 DISCUSSÃO

O tratamento para o PF geralmente se inicia com altas doses de glicocorticoides, comumente a prednisolona na dose de 2-4 mg.kg<sup>-1</sup> ao dia, com percentuais variáveis de remissão da condição. No entanto, são comuns efeitos colaterais após longos períodos do uso dos glicocorticoides, especialmente nas doses preconizadas (FERNANDES, 2009; ALMELA & CHAN, 2021). Ademais, alguns casos precisam da associação ou troca com outro imunossupressor como a azatioprina, ciclosporina ou micofenolato (FERNANDES, 2009).

Sabe-se que as células T *helper* 2 (Th2) e os anticorpos IgG produzidos pelas células B contribuem significativamente para a patogênese da doença em humanos. Esses anticorpos são os principais que atuam contra a proteína desmogleína 1. As citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 estão associadas com as JAK1 e JAK3. Algumas delas, como IL-4 e IL-21, são essenciais para o desenvolvimento do Pênfigo, sendo utilizadas para a produção de células B. A IL-15 também pode estar associada ao Pênfigo (TAVAKOLPOUR, 2018).

De modo mais recente, foi relatado o uso do inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), o qual demonstrou resultados promissores no controle da enfermidade. A BTK é uma proteína que ajuda na imunidade humoral, importante para o desenvolvimento e diferenciação dos linfócitos B. GOODALE e colaboradores (2020) demonstraram que alguns cães com PF se beneficiaram desta terapia. O papel dessa medicação na melhora da doença ainda não foi completamente elucidado, porém sabe-se que interfere em várias vias inflamatórias e diminui a produção de autoanticorpos. Um outro estudo realizado por TAVAKOLPOUR (2018) sugeriu a utilização de um inibidor de JAK chamado Tofacitinib, já utilizado para tratamento de artrite reumatoide e no tratamento do pênfigo em humanos. As enzimas janus quinase e tirosina quinase possuem ações iniciais diferentes, porém ambas têm papéis importantes relacionados aos linfócitos B, que irão produzir anticorpos.

Para o presente relato, os sinais da doença foram controlados com oclacitinib oral, quando da posologia de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> bid. Para os cães, o inibidor de JAK (oclacitinib) tem sido usado no tratamento do prurido associado às dermatites alérgicas e no controle de outras doenças imunomediadas como a dermatopatia isquêmica (CARRASCO et al., 2021). O uso extra-bula do oclacitinib, nesse caso, foi baseado em relatos anteriores de CARRASCO e colaboradores (2021), e MARTINEZ e colaboradores (2021), mas sendo a dose extrapolada das recomendações indicadas na bula do fabricante.

O mecanismo exato da ação benéfica do oclacitinib nesse caso, e em outros relatos como os de CARRASCO et al. (2021) e MARTINEZ et al. (2021) de doenças autoimunes, ainda é desconhecido. CARRASCO et al. (2021) e MARTINEZ et al. (2021) sugerem existir uma capacidade do oclacitinib modificar a proliferação e função dos linfócitos e a produção de citocinas, o que acarreta a modificação da produção de imunoglobulinas importantes na patogênese do PF, como as IgG. Extrapolando o mecanismo de ação do inibidor de JAK, o Tofacitinib, citado no trabalho de

TAVAKOLPOUR (2018), este possivelmente atuaria no bloqueio da ativação de células imunes (principalmente citocinas) envolvidas na patogênese do Pênfigo, o que poderia se assemelhar ao mecanismo do oclacitinib, uma vez ambas as moléculas pertencem à mesma classe farmacológica.

Levando-se em conta a suspensão da administração da medicação para o paciente, realizada pela tutora, e a melhora sustentada do animal, supõe-se a possibilidade de a doença ter sido induzida por medicamentos previamente administrados ou, pelo menos, ter havido alguma potencialização deste fenômeno no caso apresentado. As drogas mais comumente envolvidas em casos de PF induzido por fármaco são as que apresentam compostos tióis ou enxofre (que podem formar grupos tióis posteriormente), como as penicilinas, cefalosporinas e o piroxicam. Existem relatos também com drogas não tióis, como o enalapril e a sulfa com trimetoprim. O mecanismo desencadeador da PF ainda não foi elucidado totalmente, mas acredita-se que o grupo tiol impeça a adesão intercelular (FERNANDES, 2009). O prognóstico é bom, desde que interrompa o uso do(s) medicamento(s) (LUCARTS, 2010).

Especificamente para o presente caso, foi notada melhora substancial observada já no primeiro mês de terapia e consolidação após três meses, quando foi tentada a redução da dose. No entanto, após esta mudança posológica, houve aparente regressão do quadro, justificando retorno à posologia original. Com isto, houve nova melhora e relativa estabilização do quadro. Infelizmente a tutora faltou aos retornos subsequentes, o que impossibilitou uma avaliação mais criteriosa. No entanto, é plausível supor que o oclacitinib tenha surtido efeito positivo no controle da condição, especialmente notada após os primeiro três meses de terapia, onde se notou regressão quase que total do PF, e após o restabelecimento da posologia original, quando se notou regressão da condição de piora observada após redução da dose.

## 4 CONCLUSÃO

Nesse trabalho não foi possível confirmar a eficácia do oclacitinib para o tratamento de PF, pois, ao mesmo tempo em que houve a suspensão dos medicamentos prévios utilizados, iniciou-se o tratamento com o oclacitinib, e o animal apresentou melhora em alguns meses. Porém, após a suspensão total do oclacitinib, o paciente manteve-se estável, levantando a dúvida quanto a relação de melhora estar associada à suspensão de medicações prévias, neste caso pensando no PF induzido por fármaco, ou ao tratamento com o oclacitinib. Assim, conclui-se que ainda é preciso haver estudos para estabelecer o real mecanismo de ação do oclacitinib e a eficácia esperada, bem como aprofundar nos protocolos posológicos mais adequados para esta enfermidade.

## 5 REFERÊNCIAS

ALMELA M.R.; CHAN T. Review of Pemphigus Foliaceus in Dogs and Cats. **Today's Veterinary Practice** [online], 2021. Disponível em: [todaysveterinarypractice.com](https://todaysveterinarypractice.com). Acesso em: 10 ago. 2022.

Apoquel. [Bula]. Itália: Pfizer. Disponível em: <https://www2.zoetis.com.br/content/pt/pages/Especies/Caes-e-Gatos/Apoquel/pdf/bula-apoquel.pdf>. Acesso em: 07 jul. 2022.

CARRASCO I.; MARTÍNEZ M.; ALBINYANA G. Beneficial effect of oclacitinib in a case of feline pemphigus foliaceus. **Veterinary Dermatology** [online], v. 32, n. 3, p. 299-301, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33720467/>. Acesso em: 05 jul. 2022.

FERNANDES, D.F. **Pênfigo foliáceo em cães**. [online]. 2009. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/22920/000735578.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 ago. 2022.

GONZALEZ A.J.; BOWMAN J.W.; FICI G.J.; ZHANG M; MANN D.W.; MITTON-FRY M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics** [online], v. 37, n. 4, p. 317-324, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265276/>. Acesso em: 10 jul. 2022.

GOODALE, E.C.; VARJONEN, K.E.; OUTERBRIDGE, C.A.; BIZIKOVA, P.; BORJESSON, D.; MURRELL, D.F.; BISCONTE, A.; FRANCESCO, M.; HILL, R.J.; MASJEDIZADEH, M.; NUNN, P.; GOURLAY, S.G.; WHITE, S.D. Efficacy of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (PRN-473) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. **Veterinary Dermatology** [online], v. 31, n.4, p. 291-300, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vde.12841>. Acesso em: 01 set. 2022.

LUCARTS, L.E.B. **Avaliação de exequibilidade e da efetividade da determinação de anticorpos séricos pela IFI, em cães acometidos por pênfigo foliáceo na pré e transterapia**. [online]. 2010. 89f. Trabalho de Dissertação (Pós-Graduação em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo – SP. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10136/tde-26012011-122840/publico/Luiz\\_Eduardo\\_Bagini\\_Lucarts.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10136/tde-26012011-122840/publico/Luiz_Eduardo_Bagini_Lucarts.pdf). Acesso em: 20 jan. 2023.

MARTINEZ N.; MCDONALD B.; CROWLEY A. A case report of the beneficial effect of oclacitinib in a dog with pemphigus vulgaris. **Veterinary Dermatology** [online], v. 33, p. 237-239, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vde.13063>. Acesso em: 15 jul. 2022.

TAVAKOLPOUR, S. Tofacitinib as the potent treatment for refractory pemphigus: A possible alternative treatment for pemphigus. **Dermatologic Therapy** [online], v. 31, n.5., 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12696>. Acesso em: 01 nov 2022.

ZANHOLLO, A.B. Pênfigo Foliáceo em Cães. [online]. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária e Zootecnia Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Botucatu – SP. Disponível em: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/121810/zanholo\\_ab\\_tcc\\_botfmvz.pdf?sequence=1](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/121810/zanholo_ab_tcc_botfmvz.pdf?sequence=1). Acesso em: 20 dez. 2022.