

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**O USO DA CICLOSPORINA A NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA
CANINA**

Autor: Marilia Marcia Hoff Olea

PORTO ALEGRE

2014/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**O USO DA CICLOSPORINA NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA
CANINA**

Autor: Marilia Marcia Hoff Olea

**Trabalho apresentado como requisito parcial
para graduação em Medicina Veterinária.**

Orientador: Prof. Dr. Sueli Hoff Reckziegel
Co-Orientadora: Daniela Flores Fernandes

PORTO ALEGRE

2014/1

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a minha mãe por ter me proporcionado o convívio com animais desde meus primeiros dias de vida, me ensinando a respeitá-los e a amá-los. Certamente essa experiência foi de extrema importância na minha escolha pela Medicina Veterinária.

Agradeço e lembro com carinho do meu avô Átila de Castro Hoff, por ter sido meu grande inspirador para as longas jornadas de plantões e estágios. Sem dúvidas foi com ele que aprendi o valor do trabalho.

Ao meu namorado, Bruno, o qual teve grande participação neste período tão importante da minha vida. Obrigada pelos conselhos, pela paciência e pelos abraços e palavras de incentivo que me destes sempre que precisei. Tenho certeza que este é apenas o primeiro dos sonhos que alcançarei ao teu lado.

As minhas grandes amigas Danny Elis Simioni e Stephanie Picon, pela compreensão nas horas em que estive ausente e pelo suporte que vocês sempre me deram. Muito obrigada por sempre torcerem por mim!

Agradeço aos meus grandes colegas Priscilla Deluchi, Kairuan Camera Kunzler, Luiz Gilberto Martins, Adrio Dias e Anelise Klein por todos os momentos ao longo dessa trajetória. Sem vocês a faculdade não teria sido a mesma!

A todos os meus professores, por todo conhecimento transmitido. Um agradecimento especial à professora Sueli Hoff Reckziegel e a mestrandia Daniela Fernandes pela orientação e colaboração na realização deste trabalho.

Agradeço a todos os animais com os quais convivi ao longo da minha vida, pois eles me deram grandes lições sobre a brevidade da existência e sobre amor incondicional.

Por último, mas não menos especial, ao inspirador deste trabalho, meu pug Yoshi. Obrigada por ser esse cãozinho tão problemático e especial, incomparável na sua docilidade e no seu amor.

RESUMO

A Dermatite Atópica Canina é uma dermatopatia de origem genética, de carácter prurítico e inflamatório, reconhecida por diversos autores como a segunda dermatopatia mais comum em cães. Os animais acometidos tornam-se sensíveis aos antígenos presentes no meio ambiente, tais como a poeira doméstica, ácaros e pólen. Por se tratar de uma doença que é caracterizada principalmente pela presença de reação pruriginosa intensa, a DAC é uma afecção de grande importância em relação à qualidade de vida do animal e causa de grande angústia nos proprietários de cães acometidos. Devido ao seu carácter genético, não possui cura, apenas controle. O tratamento, em geral, deve ser vitalício e constitui um desafio para o clínico, visto que drogas antipruriginosas como os glicocorticoides podem causar diversos efeitos adversos e induzir a doenças graves. Desta maneira, a Ciclosporina surge como uma alternativa de tratamento seguro e eficaz. Este fármaco tem demonstrado ótimas propriedades antialérgicas inibindo a função das células que iniciam a reação imunológica e das células que efetuam a resposta alérgica, diminuindo ainda, a liberação de histamina e de citocinas.

Palavras-chave: inibidor da calcineurina, atopia, prurido.

ABSTRACT

The Canine Atopic Dermatitis is a skin disease of genetic origin, of pruritic and inflammatory character, recognized by several authors as the second most common skin disease in dogs. Affected animals become sensitive to antigens present in the environment, such as house dust, mites and pollen. Because it is a disease that is mainly characterized by the presence of an intensely pruritic reaction, canine atopic dermatitis is a disease of great importance in relation to the quality of life of the animal and cause of great distress to owners of affected dogs. Due to its genetic character, has no cure, only control. Treatment, in general, should be lifelong and constitutes a challenge for the clinician, as antipruritic drugs such as glucocorticoids can cause many adverse effects and lead to serious illnesses. Thus, cyclosporine is an alternative of safe and effective treatment. This drug has shown excellent anti-allergic properties by inhibiting the function of the cells that initiate the immune reaction and the cells that cause the allergic response, further decreasing the release of histamine and cytokines.

Keywords: calcineurin inhibitor, atopy, pruritus.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	A DERMATITE ATÓPICA CANINA	9
2.1	Etiologia e Patogênese	9
2.1.1	Defeito na Barreira Epidérmica.....	9
2.2	Características Clínicas	10
2.3	Diagnóstico	11
2.4	Tratamento	11
2.4.1	Minimização da Exposição à Alérgenos e Substâncias Irritantes.....	12
2.4.2	Terapia Tópica.....	13
2.4.3	Terapia Sistêmica.....	14
2.4.3.1	Anti-histaminicos.....	14
2.4.3.2	Glicocorticoides.....	14
2.4.3.3	Antimicrobianos e Antifúngicos.....	15
2.4.3.4	Imunoterapia Alérgeno-específica.....	16
2.4.3.5	Inibidores da Calcineurina (ciclosporina).....	16
3	CICLOSPORINA	18
3.1	Mecanismo de Ação	18
3.2	Farmacocinética	19
3.3	Interações Medicamentosas	21
3.4	Segurança	21
4	USO DA CICLOSPORINA NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA CANINA	23
5	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença inflamatória pruriginosa, crônica e recorrente, de alta prevalência em cães. Embora seja considerada uma dermatopatia de etiologia multifatorial, sua etiopatogenia está relacionada a mutações genéticas que conduzem a distúrbios da função da barreira tegumentar, a defeitos na resposta imune antimicrobiana e a hiper-reatividade cutânea a alérgenos ambientais, antígenos microbianos, irritantes primários e trofoalérgenos (HILLIER, 2002; AKDIS *et al.*, 2006; CORK *et al.*, 2006; HOMEY *et al.*, 2006).

A atopia canina é reconhecida como a segunda alergopatia mais comum desta espécie, ficando aquém à dermatite alérgica à picada de pulgas (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Estima-se que entre 3 a 15% da população canina seja afetada pela dermatite atópica, e esta deve ser incluída como diagnóstico diferencial em cães com histórico de prurido crônico, piodermites, otites e malasseziose recorrentes (HILLIER, 2002; JAEGER *et al.*, 2010).

Devido a mutações genéticas, a barreira física da epiderme dos cães com dermatite atópica apresenta diminuição da produção de lipídeos e ceramídeos (MORAR *et al.*, 2006; MARSELLA; SAMUELSON, 2009) com consequente aumento da perda transepidérmica de água, o que conduz à perda da função de barreira epidérmica, ressecamento e disqueratose (OLIVRY, 2010).

A alteração da barreira tegumentar favorece a penetração de inúmeros alérgenos. Estes são reconhecidos, fagocitados e apresentados pelas células dendríticas epidérmicas aos linfócitos Th2, os quais estimulam a proliferação de linfócitos B e a produção de IgE alérgeno-específicos. A IgE se distribui pela superfície das células dendríticas epidérmicas e de mastócitos, originando a formação de complexo antígeno-anticorpo, o realce da captação, da apresentação antigênica e da desgranulação mastocitária, o que conduz à amplificação da resposta imune, da inflamação e do prurido. Além disso, a perda de função da barreira da pele favorece a proliferação fúngica e bacteriana e as infecções de caráter recorrente (OLIVRY *et al.*, 2005; AKDIS *et al.*, 2006; MORAR *et al.*, 2006).

O principal sinal clínico da DAC é o prurido. Este geralmente se inicia de forma moderada, podendo tornar-se intenso, grave e associado a máculas eritematosas com a cronicidade da doença (HILLIER, 2002; OLIVRY *et al.*, 2005; AKDIS *et al.*, 2006). As principais áreas de pele afetadas são a face (especialmente as regiões perioculares, perilabiais, mentonianas e o plano nasolabial); o epitélio dos condutos auditivos e a superfície côncava dos pavilhões auriculares; a superfície ventral (axila, abdômen, virilhas e região cervical

ventral); a porção distal dos membros (superfícies dorso-digitais e intergiciais dorsal e ventral) e a região perineal (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

O diagnóstico é estabelecido através de dados da resenha, pelas manifestações clínicas e, pela exclusão de outras dermatopatias pruriginosas. A listagem de diagnósticos diferenciais é extensa e, portanto, a abordagem deve ser criteriosa (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; MARSELLA, 2008).

O tratamento é contínuo e multifatorial, baseado na associação de terapia tópica e sistêmica que minimizem os sintomas e, preferencialmente, não sejam associadas a efeitos colaterais. Consiste na combinação do controle das infecções secundárias, recuperação da função de barreira epidérmica, minimização da exposição à alérgenos e terapia antiinflamatória e imunomoduladora (MARSELLA; SOUZA, 2001; DEBOER, 2004).

Um dos problemas evidenciados no tratamento na dermatite atópica é a sua refratariedade e recorrência em um elevado número de animais, bem como a presença de graves efeitos colaterais com o uso crônico de medicações imunossupressoras, como os glicocorticoides sistêmicos, utilizadas em seu controle (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

Os glicocorticoides sistêmicos, apesar de eficazes, possuem graves efeitos colaterais e é comum a recidiva dos sinais clínicos quando a terapia é suspensa, o que pode induzir ao uso contínuo e abusivo pelos médicos veterinários e proprietários (DEL ROSO; FRIEDLANDER, 2005; AIKDIS *et al.*, 2006).

Mediante a dificuldade de se obter controle efetivo dos quadros de dermatite atópica sem causar efeitos colaterais importantes, novos fármacos foram propostos para o tratamento da dermatite atópica.

A ciclosporina (CsA) é um metabólito, polipeptídico cíclico, lipossolúvel, derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams*, pertencente à família dos inibidores da calcineurina. A CsA age em diferentes tipos celulares, tendo como alvo principal o linfócito T. Ela também age sobre mastócitos, eosinófilos e células de Langerhans, reduzindo as respectivas funções de apresentação de antígeno, além de inibir a síntese de citocinas evitando as reações de hipersensibilidade retardada (OLIVRY *et al.*, 2002a).

Os efeitos colaterais relacionados ao uso da ciclosporina são pouco observados, menos severos que os dos glicocorticóides e raramente a terapia necessita ser interrompida (STEFFAN *et al.*, 2006).

Estudos clínicos, que avaliaram o uso da ciclosporina na redução das lesões e do prurido corpóreo, consideraram-na como fármaco eficaz, seguro e uma boa opção terapêutica

no tratamento de cães com dermatite atópica (FONTAINE; OLIVRY, 2001; OLIVRY *et al.*, 2002a; OLIVRY *et al.*, 2002b; BURTON *et al.*, 2004; RANDOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN; PARKS; SEEWALD, 2005; LUCAS *et al.*, 2007).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do uso da CsA no tratamento da DAC, através de uma revisão bibliográfica de estudos publicados.

2 A DERMATITE ATÓPICA CANINA

2.1 Etiologia e Patogênese

A atopia é uma doença geneticamente programada de cães, na qual o paciente torna-se sensibilizado a antígenos ambientais, que nos animais não-atópicos não causam doença (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). Observa-se no cão atópico uma tendência de predisposição genética ao desenvolvimento de imunoglobulinas E (IgE) aos alérgenos do meio ambiente, resultando em uma doença prurítica e inflamatória característica (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011).

A atopia canina foi classificada como uma reação de hipersensibilidade tipo I. As reações do tipo I são aquelas que envolvem predisposição genética, produção de anticorpos reagentes, além da degranulação de mastócitos. São reações que geralmente se iniciam após o segundo contato com o antígeno, sendo também chamadas de reações imediatas (GORMAN, 1997). Os cães geneticamente predispostos entram em contato por via percutânea, inalam e possivelmente ingerem diversos alérgenos que provocam a produção de IgE ou IgG alérgeno específicas (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). Estes alérgenos são bolores, polens, debris da epiderme humana, pelo de animais, ácaros, produtos de decomposição, partículas alimentares e substâncias inorgânicas (THOPSON, 1997; WHITE, 1998; HILL; DEBOER, 2001; ALVES; AMANO; MARINO, 2002; HILLIER, 2002). Uma vez feito o contato com o alérgeno, as células de Langerhans e os linfócitos T auxiliares são requisitados para fazerem a apresentação do antígeno aos linfócitos B. Estes produzem anticorpos IgE alérgeno-específicos e células de memória. Os anticorpos IgE se ligam aos mastócitos e basófilos teciduais, o que resulta em degranulação dos mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios pré-formados, além da estimulação da cascata do ácido aracdônico (WHITE, 1998). A reação dos anticorpos, fixados à superfície dos mastócitos, mediante a alérgenos específicos induz à liberação de mediadores responsáveis pela reação inflamatória e prurido (WILLEMSE, 1998). A combinação dos mediadores inflamatórios pré-formados e derivados do ácido aracdônico resulta no desenvolvimento dos sinais de inflamação, como eritema, edema e prurido (WHITE, 1998). Contudo, clinicamente não está bem estabelecido qual é o mediador mais relevante em relação à manifestação dos sinais da DAC em cães (MARSELLA; OLIVRY, 2001).

2.1.1 Defeito na Barreira Epidérmica

Em humanos, a função da epiderme em controlar a perda de água e a entrada de agentes ambientais potencialmente prejudiciais está bem elucidada, sendo o extrato córneo a camada responsável por restringir a evaporação de água para o ambiente (LAU-GILLARD *et al.*, 2009). O extrato córneo da epiderme é a primeira linha de defesa entre o ambiente e o corpo. É formado por corneócitos circundados por lipídeos intercelulares que fazem o papel de barreira da pele e proporcionam proteção ao hospedeiro. (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011). A adesão entre os corneócitos é mantida principalmente pelos desmossomos, sendo as principais proteínas de adesão a desmogleína, desmocolina e a plectina (ANDRADE, 2008).

Defeitos genéticos primários na barreira epidérmica podem ser determinantes no desenvolvimento da Dermatite Atópica Canina (DAC). Existe evidência de que pode haver defeitos no metabolismo de ácidos graxos na pele de cães atópicos (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011). Estima-se que pacientes atópicos apresentem defeitos genéticos na barreira epidérmica e na codificação das proteínas de adesão (CORK *et al.*, 2006), determinando um aumento da meia-vida da enzima quimiotríptica do extrato córneo, conduzindo a quebra de corneodesmossomos, levando a descamação prematura dos corneócitos e ao adelgaçamento da camada córnea (CORK *et al.*, 2006; MORAR *et al.*, 2006). Além disso, distúrbios de maturação dos corpúsculos lamelares conduzem a diminuição da extrusão de lipídeos para o meio extracelular e da produção de ceramidas em indivíduos atópicos, o que leva a um aumento da perda transepidérmica e a xerose tegumentar (MORAR *et al.*, 2006). A conjugação destes fatores promove a quebra da função de barreira cutânea, favorecendo a penetração transepidérmica de alérgenos, os quais se tornam alvo de resposta imunoalérgica exacerbada em cães com DA (FARIAS, 2007).

2.2 Características Clínicas

As características clínicas da DAC são extremamente variáveis, sem algum achado físico ou no histórico que diagnostiquem definitivamente a doença (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011). O prurido sem lesão pode ser o sinal clínico inicial e otites de repetição podem estar presentes no histórico dos pacientes (FAVROT, 2009). O prurido em cães pode ser evidenciado por lambedura, mordiscamento, coçar com as patas e/ou esfregadura em outras superfícies (DETHIOUX, 2006). Eritema, liquenificação, alopecia auto-induzida e escoriações são os principais sinais clínicos observados (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; GROSS *et al.*, 2009) sendo as lesões cutâneas primárias raramente vistas.

2.3 Diagnóstico

Segundo Nuttall *et al.* (2011), o diagnóstico da dermatite atópica canina é baseado em achados clínicos e histórico característicos, com a exclusão de outras condições pruríticas. As considerações mais comuns no diagnóstico diferencial são: a hipersensibilidade à saliva de ectoparasitas, hipersensibilidade alimentar, escabiose, dermatite de contato, hipersensibilidade a parasita intestinal, foliculite bacteriana e dermatite por *Malassezia* sp. (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996).

Vários critérios estabelecidos para o diagnóstico da DAC foram propostos ao longo dos anos (WILLENSE, 1986; PRÉLAUD *et al.*, 1998). Atualmente, seguem-se os preceitos de Favrot *et al.* (2010), os quais apontam que a combinação de seis dos oito pré-requisitos abaixo listados, apresenta uma sensibilidade de 85%, com especificidade de 89% no diagnóstico da DAC.

1. Início dos sinais antes dos três anos de idade;
2. Cão habitante de interiores residenciais;
3. Prurido responsivo a glicocorticoides;
4. Prurido não-lesional;
5. Extremidades de membros anteriores lesados;
6. Pinas lesadas;
7. Extremidades das orelhas não lesadas;
8. Região dorso-lombar não lesada;

2.4 Tratamento

A conduta terapêutica deve ser individualizada e envolve uma combinação de modalidades medicamentosas de modo a obter, em longo prazo, um controle eficaz, acessível, conveniente e com menor número de efeitos colaterais (DEBOER, 2008). Em torno de 85% dos casos, a doença é perene e as lesões crônico-recorrentes, sendo, portanto, necessário longo tempo de tratamento (LOEWENSTEIN; MULLER, 2009).

A doença pode ser satisfatoriamente controlada em mais de 90% dos casos. Entretanto, o proprietário deve estar ciente que o tratamento é exigido por toda a vida do animal e que mudanças de protocolos terapêuticos durante a vida do cão são esperadas (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

O tratamento da DAC visa recuperar a função da barreira epidérmica, diminuir as infecções secundárias e minimizar a exposição aos alérgenos e irritantes. Para isso inclui-se tratamentos tópicos, dessensibilização e drogas sistêmicas. Na maioria dos casos, uma única droga não confere resultados eficientes e seguros, e o clínico deve abordar o tratamento do cão atópico como um plano de terapêuticas utilizadas em conjunto (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). Podem ser utilizados hidratantes/emolientes/umectantes corporais, antissépticos tópicos, antimicrobianos, anti-histamínicos, drogas imunossupressoras, glicocorticoides, suplementação com ácidos graxos e imunoterapia alérgeno-específica (NUTTAL, 2008; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Os pontos importantes no manejo desta alergopatia incluem: conscientização do proprietário, o conceito de “limiar de prurido”, redução da carga alérgênica e do prurido, recuperação de função de barreira epidérmica da pele, utilização de medicações a curto e longo prazo e imunoterapia alérgeno-específica para controle a longo curso (DEBOER, 2008).

2.4.1 Minimização da Exposição à Alérgenos e Substâncias Irritantes

Evitar alérgenos nem sempre é possível ou prático. Tendo em vista que muitos pacientes apresentam reatividades múltiplas e a maior parte dos alérgenos não pode ser evitado, o uso eficiente desta abordagem raramente é possível como tratamento único (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). Algumas medidas podem ser adotadas com o intuito de reduzir a exposição dos cães atópicos a alérgenos ambientais e substâncias irritantes. Essas medidas incluem, dentre outras (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; DEBOER, 2008):

- Manter os animais em locais bem arejados e iluminados, naturalmente;
- Limpeza ambiental com fungicidas, acaricidas ou hipoclorito de sódio e aspiração de pó periódica;
- Manter o animal em locais sem umidade, evitando a entrada em guarda-roupas, permanência em áreas de serviço, cozinhas e banheiros;
- Usar capas impermeáveis e antiácaros em mobílias e colchões;
- Remoção de tapetes, carpetes e cortinas;
- Lavagem de roupas de cama com água quente (> 70 graus Celsius);
- Restringir contato com a grama, principalmente após o corte;
- Evitar presença de plantas intradomiciliares.
- Controle eficaz e contínuo de ectoparasitas;

Como é provável que a exposição percutânea ao alérgeno desempenhe um papel importante na patogênese da DAC, banhar o animal para removê-los da pele é possivelmente útil (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011). Os banhos removem os alérgenos e ajudam a hidratar a pele ressecada. Em geral, a maioria dos cães atópicos deve ser banhada no mínimo a cada uma ou duas semanas. Deve-se lembrar de que estes cães possuem pele sensível, facilmente irritável (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996), de modo que a água utilizada nos banhos não deve ser quente, a pele não deve ser intensamente friccionada e o tempo de banho deve ser curto. A secagem deve ser realizada, preferencialmente, em temperatura ambiente ou com o uso de sopradores. O uso de máquina de tosa rente à pele também pode favorecer a disfunção da barreira epidérmica e precipitar o prurido. O uso de substâncias irritantes não específicas, como perfumes, sabões iônicos, tintas e talcos devem ser evitados. (LEUNG, 2000; AKDIS *et al.*, 2006; OLIVRY *et al.*, 2010).

2.4.2 Terapia Tópica

O tratamento tópico sempre representou um papel importante na dermatologia veterinária por causa do fácil acesso ao tecido acometido. O crescimento da terapia tópica se deve ao desenvolvimento de mais produtos, de melhores sistemas de liberação e de ingredientes ativos; redução da absorção sistêmica e reações adversas; e da identificação de efeitos auxiliares e sinérgicos no tratamento geral de inúmeras doenças de pele. O tratamento tópico é, em geral, demorado e trabalhoso e pode aumentar de modo significativo o custo do plano terapêutico geral; entretanto, o uso correto da terapia tópica pode reduzir grandemente a necessidade de tratamento sistêmico (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996).

As indústrias farmacêuticas fornecem uma variedade de xampus medicamentosos, além das formulações passíveis de manipulação. O clínico deve avaliar as necessidades de seu paciente alérgico para selecionar o melhor produto, sendo importante estar familiarizado com as opções existentes no mercado e compreender suas ações e contra indicações. Em geral, a maioria dos cães atópicos deve ser banhada com xampus hipoalergênicos e coloidais contendo aveia (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). Xampus antibacterianos e antiseborreicos também auxiliam no tratamento de infecções e dermatite seborreica secundárias, respectivamente. (WHITE, 1998). A utilização de condicionadores e umectantes na pele e pelagem após o banho provou ser benéfica na prevenção da xerodermia (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011).

Segundo Marsella (2012), a aplicação tópica de “spot-on” à base de ceramidas ajudou a diminuir os sinais clínicos em animais que não respondiam a outras terapias; os efeitos são observados após 4 a 6 semanas de aplicação. As formulações “spot-on” contendo ceramidas, colesterol e ácidos graxos mostraram melhora nas lesões cutâneas, na composição e na estrutura da barreira da pele. (FUJIMURA, 2011; POPA, 2012; PIEKUTOWSKA, 2008).

O tratamento tópico com glicocorticoides é mais eficaz para o tratamento de áreas com prurido mais localizadas e permitem muitas vezes evitar o tratamento sistêmico (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; NUTTALL, 2008). Estes fármacos podem ser bastante benéficos, especialmente na inflamação de determinadas regiões corporais de difícil controle, como períneo, extremidades dos membros, olhos e face côncava dos pavilhões auriculares (NUTTALL, 2008; HILL, 2009). Segundo Nuttall (2009), o aceponato de hidrocortisona (AHC) em spray promove melhora do prurido, melhora das lesões cutâneas e é seguro mesmo após aplicação tópica de longo prazo. Os glicocorticoides diésteres, como o AHC spray, possuem efeitos anti-inflamatórios locais potentes, mas são metabolizados na pele, minimizando, desse modo, os efeitos adversos sistêmicos e a atrofia cutânea (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011).

2.4.3 Terapia Sistêmica

2.4.3.1 Anti-histamínicos

A utilização de anti-histamínicos é indicada para casos mais brandos da doença ou em combinação com outros fármacos (HILL, 2009). Um guia simples para determinar se os anti-histamínicos podem ser eficazes é verificar se o animal dorme ou não à noite. Quando o animal dorme à noite sem despertar para se lambem ou se arranhar, há uma chance maior de sua utilização ser benéfica (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011). Somente 15 a 30% dos cães atópicos são beneficiados com o uso de anti-histamínicos (PETERSEN, 2008).

2.4.3.2 Glicocorticoides

Os glicocorticoides possuem ação anti-inflamatória e imunomoduladora, ligando-se a receptores intracelulares, ampliando ou reduzindo a transcrição de determinadas proteínas, resultando em apoptose de células hiperativas do sistema imune (LIMA, 2007).

Efeito satisfatório no controle do prurido e dos sinais clínicos tem sido observado em 57 a 100% dos cães com dermatite atópica, sendo sua eficácia clínica estimada em 58 a 86% (OLIVRY; MUELLER, 2003).

Os efeitos dos corticoides não são sustentáveis, sendo comum a recidiva da sintomatologia quando o tratamento é interrompido, o que induz, muitas vezes, ao uso contínuo e abusivo pelos médicos veterinários e/ou proprietários (DEL ROSSO; FRIEDLANDER, 2005). Efeitos colaterais relacionados à corticoterapia sistêmica foram observados em 30 a 80% dos animais, variando de atrofia tegumentar, calcificação metastática, teleangiectasias, poliúria, polidipsia, polifagia, letargia, ganho de peso, retenção de sódio e água, vômito, pancreatite, ulceração gastrointestinal, dislipidemias, hipertensão, tromboembolismo, atrofia da musculatura apendicular e desenvolvimento de infecções oportunistas, hiperadrenocorticismos iatrogênicos, dentre outros efeitos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; HILLIER, 2002; DEL ROSSO; FRIEDLANDER, 2005; OLIVRY; MUELLER, 2003; RHEN; CIDLOWSKI, 2005; AKDIS *et al.*, 2006; PETERSEN, 2008).

2.4.3.3 Antimicrobianos e Antifúngicos

A perda da barreira epidérmica em cães atópicos favorece a penetração de patógenos tais como *Malassezia pachydermatis* e *Staphylococcus intermedius*. Tanto esses patógenos como as toxinas por eles liberadas podem provocar as reações imuno-específicas envolvendo a IgE, sendo portanto a antibioticoterapia nos cães atópicos uma das primeiras condutas terapêuticas a serem adotadas. Sob outro ponto de vista, essas infecções também são responsáveis por recrutar células inflamatórias, piorando o quadro da dermatite alérgica. O tratamento antibacteriano e antifúngico pode se dar tanto por via sistêmica quanto de forma tópica, sendo o ideal associar os dois veículos (OLIVRY *et al.*, 2010).

As infecções estafilocócicas secundárias iniciam-se como pequenas pápulas eritematosas, que podem ou não se desenvolver em pústulas. As lesões podem aumentar e ocorrer formação de crostas (NUTTALL; HARVEY; MCKEEVER, 2011). As cefalosporinas de primeira ou segunda geração (ex.: cefalexina 30mg/kg/12h/VO) possuem excelente efeito antiestafilocócico, devendo ser usadas por 21 a 30 dias, com o intuito de eliminar a infecção e a colonização da pele (LEUNG, 2000; HILLIER, 2002; AKDIS *et al.*, 2006). A instituição de pulsoterapia antibiótica pode ser uma opção em casos nos quais ocorram mais de quatro crises em 12 meses (HILLIER, 2002).

Infecções secundárias causadas por leveduras do gênero *Malassezia sp.* têm sido frequentemente implicadas na piora do prurido atópico, principalmente em regiões

intertriginosas (virilhas, axila e interdigital), peitorais, perianais e nos condutos auditivos, o que pode requer terapia antifúngica tópica à base de imidazóis (cetoconazol ou miconazol a 2%) ou clorexidine a 3% ou 4% (FARIAS, 2007). Em casos de malasseziose generalizada ou crônica, o uso da terapia sistêmica com itraconazol (10mg/Kg/VO/24h), dois dias consecutivos por semana, por quatro semanas, deve ser indicado. Pulsoterapia antimicótica pode ser necessária em cães com infecções recorrentes (HILLIER, 2002; FARIAS 2007).

2.4.3.4 Imunoterapia Alérgeno-específica

A imunoterapia alérgeno-específica consiste na administração subcutânea ou sublingual de doses crescentes do alérgeno (NUTTALL, 2008), com o objetivo de reduzir ou reverter o estado de hipersensibilidade e de amenizar os sintomas associados a subsequentes exposições ao alérgeno ofensor (DEBOER, 2008; PETERSEN, 2008).

A imunoterapia não é indicada para todos os pacientes com atopia, mas sim para pacientes com: sinais clínicos modulados por anticorpo IgE alérgeno-específicos que sejam relevantes e demonstráveis nos casos em que o antígeno não pode ser evitado; pacientes que não apresentaram redução de sinais com os fármacos anti-inflamatórios ou que os efeitos colaterais desses forem inaceitáveis; e quando os proprietários estão dispostos a disponibilizar tempo e recurso necessários para esse tipo de tratamento (OLIVRY; SOUSA, 2001a).

Os alérgenos a serem incluídos na vacina devem ser selecionados a partir dos testes de sensibilidade, e este deve ser realizado baseando-se na anamnese, risco de exposição aos alérgenos, e em função da localidade. Em média, os efeitos da imunoterapia demandam um mínimo de seis meses a um ano para serem observados. No entanto apresentam poucos efeitos secundários, e 50 a 80% dos animais têm demonstrado bons resultados (OLIVRY *et al.*, 2010).

2.4.3.5 Inibidores da Calcineurina (ciclosporina)

A ciclosporina A é um metabólito, polipeptídico cíclico, lipossolúvel, derivado do fungo *Tolyocladium inflatum gams* e há muito tempo utilizada na medicina humana para evitar a rejeição de órgãos em pacientes transplantados. O fármaco é, também, utilizado para o tratamento de doenças imunomediadas, como artrite reumatoide, psoríase e dermatite atópica (STEFFAN *et al.*, 2004). A ciclosporina vem sendo utilizada na medicina veterinária por mais de duas décadas. A liberação da indicação desta droga para uso no tratamento da dermatite atópica ocorreu em 2003 e, desde então, diversos estudos têm demonstrado a ótima eficácia da ciclosporina no tratamento da DAC (FORSYTHE; PATERSON, 2014).

A eficácia da CsA no tratamento da DAC é semelhante aos resultados obtidos com o uso de glicocorticoides, porém com menores efeitos colaterais (MARSELLA; OLIVRY, 2001).

3 CICLOSPORINA

Em 1970, a ciclosporina foi isolada do fungo *Tolypocladium inflatum gams* por Borel, nos laboratórios Sandoz em *Switzerland*, enquanto procurava por novas drogas antifúngicas. Logo da sua descoberta, notou-se seu espectro restrito como antifúngico e em 1976 estudos revelaram a CsA como uma potente droga imunossupressora (AMOR; RYAN; MENTER, 2010). Em 1978, a ciclosporina provou ser eficiente na prevenção da rejeição de órgãos em pacientes de transplante renal que receberam órgãos de cadáveres não compatíveis (CALNE *et al.*, 1978). Em 1979, observou-se melhora nos sintomas de psoríase em um estudo piloto para avaliar a eficácia da droga na artrite reumatoide e artrite psoriática (MUELLER; HERMANN, 1979).

A formulação original produzida pelo laboratório Novartis foi aprovada pela FDA americana em 1983 para uso na prevenção da rejeição de órgãos em pacientes transplantados e em 1997, outra formulação da ciclosporina foi aprovada para uso na artrite reumatoide e psoríase (AMOR; RYAN; MENTER, 2010). Recentemente, o tratamento tópico com CsA tornou-se possível graças ao desenvolvimento de uma formulação tópica capaz de penetrar a epiderme, resultando em boa absorção e ação local (PUIGDEMONT *et al.*, 2013).

Na medicina veterinária, a CsA apresenta indicação para controle das doenças imunomediadas e autoimunes, como fístula perianal, complexo pênfigo e penfigóide, adenite sebácea, dermatite atópica, paniculite nodular estéril, alopecia areata, síndrome de Sézary, dentre outras (ROBSON; BURTON, 2003; NOLI, 2008).

3.1 Mecanismo de Ação

A principal atuação da ciclosporina é sobre a calcineurina, que é uma proteína citoplasmática presente em diversas células, incluindo linfócitos e células dentríticas. A calcineurina atua como fator de transcrição de interleucinas inflamatórias, tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α . A transcrição é ativada por um mecanismo cálcio-dependente, que inclui dois tipos de proteínas: a calmodulina e as imunofilinas. Estas proteínas foram assim denominadas por atuarem como receptores de substâncias inibidoras da calcineurina, o que significa minimizar a atuação do linfócito. Este processo deve ser feito de maneira bastante controlada para garantir a melhora do quadro alérgico, sem comprometer a função imune do organismo (NOVAK; BIEBER, 2005).

Os fármacos que surgiram com capacidade de reduzir a ação da calcineurina agem inibindo diferentes imunofilinas e esta é a principal ação sistêmica da ciclosporina (NOVAK; BIEBER, 2005).

A CsA atua em diferentes células, mas seu principal recurso terapêutico é sua ação sobre os linfócitos T, induzindo rapidamente uma imunossupressão reversível pela inibição do antígeno, desencadeada na fase inicial de ativação de CD4+ em linfócitos T. Esta imunossupressão faz o bloqueio da transcrição de genes que codificam várias citocinas, em especial a IL-2 (GUAGUÈRE *et al.*, 2004).

O modo de ação molecular envolve a ligação específica da CsA a uma proteína intracelular, a ciclofilina-1, pertencente à família imunofilina. O complexo formado “ciclofilina-ciclosporina”, inibe a calcineurina, que é uma enzima envolvida na translocação nuclear do componente citoplasmático de NF-AT, um fator de transcrição essencial da IL-2 (ALISON, 2000; GUAGUÈRE *et al.*, 2004). A ausência de IL-2 impede a síntese, a ativação e a proliferação de linfócitos T, inibindo também a síntese secundária de outras citocinas, incluindo IL-5, IL-4, IL-3 e IL-8, interferon IFN- γ e GM-CSF. A ciclosporina também exerce efeitos no fator de necrose tumoral (TNF- α), diminuindo o número e a ativação das células de Langerhans epidermais; reduz a sobrevivência e resposta secretória de mastócitos; diminui a sobrevivência de eosinófilos; inibe a infiltração celular dependente de mastócitos e a IgE nos sítios inflamatórios; reduz a secreção de citocinas por queratinócitos e também afeta os granulócitos e as plaquetas através de interferência com o cálcio-dependente da exocitose de grânulos associados à serina esterases (GUAGUÈRE *et al.*, 2004; DAY, 2008).

A ciclosporina não inibe a secreção de IgA, IgG e IgM em cães, como ocorre em outras espécies, não alterando, portanto, a imunidade humoral. Tampouco afeta de forma significativa os níveis séricos de IgE alérgeno-específico e o resultado de testes intradérmicos quando administrada a 5mg/kg por 21 dias para cães com dermatite alérgica a saliva de pulgas (CLARKE *et al.*, 2002).

Outro aspecto observado é o de que a ciclosporina induz a síntese de Fator de Necrose Tumoral beta (TGF- β) e estimula as células a aumentar a deposição em sua matriz celular e a diminuir a degradação de proteases, o que no homem e em ratos, pode ser responsável por fibrose renal, e nos cães, por hiperplasia gengival e lesões verrucosiformes. No entanto, o aumento de TGF- β auxilia no processo de cicatrização da pele (MATSUDA; KOYASU, 2000).

3.2 Farmacocinética

Estudos mostraram que após administração oral, a CsA tem perfil farmacocinético e biotransformação semelhantes no homem e nos animais. O fármaco administrado por via oral, como uma formulação a base de óleo vegetal, apresenta sua biodisponibilidade na faixa

de 0-27% em cães e 25- 35% no homem. A biodisponibilidade relativamente baixa pode ser explicada pela grande massa molecular do fármaco e sua baixa solubilidade em água. O pico de concentração depende principalmente da atividade da proteína transportadora intestinal glicoproteína p (P-gp) e do metabolismo das isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. A expressão de CYP3A4, P-gp, e CYP3A5 está sujeita a polimorfismo genético, que pode afetar as necessidades individuais de dosagem (GUAGUÈRE *et al.*, 2004; STEFFAN *et al.*, 2004).

O conhecimento das medicações coadministradas com a ciclosporina é essencial, pois as interações das isoenzimas CYP3A ou P-gp podem afetar os seus níveis plasmáticos, podendo ocasionar aumento da toxicidade ou diminuição do efeito imunossupressor (GUAGUÈRE *et al.*, 2004).

A ciclosporina está disponível no exterior na forma de microemulsão (ME) em cápsulas moles de gelatina contendo 10, 25, 50 e 100mg (Atopica®, Novartis Saúde Animal, Suíça) e 25, 50 e 100mg (Atopex®, Cipla, Índia). A preparação em microemulsão aumenta a biodisponibilidade da droga em comparação com sua formulação inicial em óleo de oliva. No homem, a biodisponibilidade aumenta para 30 - 40% e em cães, a formulação microemulsificada oferece biodisponibilidade de 35%, em comparação aos 20 - 25% da formulação em óleo vegetal. A formulação ME também reduz a variabilidade individual de absorção, devido ao aumento na biodisponibilidade absoluta e da ausência de efeito da secreção de bile na absorção, enquanto a formulação em óleo vegetal tem a absorção reduzida devido a influencia da secreção biliar. Ambas as formulações têm sua absorção reduzida e variabilidade individual aumentada quando o medicamento é administrado com alimentos, portanto, recomenda-se que a ciclosporina seja administrada duas horas antes ou após a alimentação (GUAGUÈRE *et al.*, 2004; STEFFAN *et al.*, 2004). Entretanto, segundo Nuttall (2008) e Olivry *et al.* (2010), a ciclosporina é rapidamente absorvida e distribuída e a sua biodisponibilidade não é afetada pela ingestão de alimentos.

Devido as suas propriedades lipofílicas, a CsA é amplamente distribuída pelos tecidos, com exceção de sua baixa passagem pela barreira hematoencefálica (BRUNER, 2006). Na pele de animais de laboratório e no homem sua concentração foi 10 vezes superior à concentração encontrada no sangue (DONATSCH; RYFFEL, 1986). Em cães, a mesma magnitude de concentração foi encontrada na pele e no sangue (STEFFAN *et al.*, 2004).

A metabolização do fármaco ocorre no fígado e intestino pelo citocromo P450, especificamente CYP3A4. No sangue, a ciclosporina apresenta-se 70% ligada aos eritrócitos, 10% aos leucócitos e 20% livre no plasma. As reações envolvidas na biodegradação incluem a hidroxilação e desmetilações. A eliminação ocorre, principalmente, através da bile (96%), e

mínima excreção renal é observada em todas as espécies. Nos cães, a fração inalterada eliminada pelos rins é de 6% (GUAGUÉRE *et al.*, 2004; STEFFAN *et al.*, 2004).

3.3 Interações Medicamentosas

A ciclosporina sofre metabolização hepática, mais especificamente pelo sistema enzimático do citocromo P450 e por outros conjuntos enzimáticos oxidativos (NUTTALL *et al.*, 2009). Estas características podem levar a interações medicamentosas relevantes, por exemplo, com o cetoconazol, e podem ser exploradas por uso concomitante na dose de 10mg/kg a fim de aumentar os níveis séricos de CsA e permitir seu uso em doses mais baixas, reduzindo assim, os custos do tratamento. A eritromicina, verapamil e o diltazem também reduzem a atividade do citocromo P-450, aumentando assim, os níveis séricos de ciclosporina (GUAGUÉRE *et al.*, 2004). Segundo Fischer *et al.* (2002) a associação com vitamina E solúvel em água pode aumentar a concentração sérica de CsA.

Os anticonvulsivantes, a rinfamicina, a cimetidina, isoniazida, sulfa com trimetropim, terbinafina, omeprazol e a metilprednisolona são fármacos que aumentam a metabolização da CsA, resultando em níveis subterapêuticos (ROBSON; BURTON, 2003). Assim, é necessário adaptar as doses de ciclosporina, sempre que um destes fármacos for administrado em simultâneo, para que não ocorra toxicidade ou falha no protocolo terapêutico.

3.4 Segurança

Em humanos, hipertensão arterial, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, imunossupressão e aumento da susceptibilidade ao aparecimento de neoplasias têm sido observados. A CsA é responsável por vasoconstrição arteriolar renal, causando redução no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular. A vasoconstrição da artéria aferente resulta na liberação de endotelina e tromboxano e na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A hipertensão parece ser induzida por outros mecanismos, tais como: aumento da atividade do sistema nervoso simpático; inibição de óxido nítrico e aumento do cálcio intracelular. O tratamento prolongado em humanos com DA, está associado a dano renal crônico devido às lesões irreversíveis no parênquima. A longo prazo, lesões tubulares proximais podem se desenvolver (GUAGUÉRE *et al.*, 2004).

Efeitos colaterais relacionados ao uso da ciclosporina em cães são pouco observados, e incluem vômitos ou diarreias intermitentes, aumento da sensibilidade a infecções, hirsutismo, hiperplasia gengival, proliferações papilomiformes e neoplasias orais

(HILLIER, 2002; RADOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN *et al.*, 2005; LUCAS *et al.*, 2007). Segundo Steffan *et al.*, (2006), as reações são geralmente discretas e raramente a terapia precisa ser interrompida devido à ocorrência de tais sinais. Olivry *et al.*, (2002b) observaram que um quinto dos cães que receberam ciclosporina, por via oral, ocasionalmente desenvolveram diarreia ou fezes amolecidas. Em um cão, foi observada erupção cutânea papilomatosa durante a segunda metade do tratamento. Normalmente, os efeitos gastrointestinais são passageiros e podem ser evitados se na primeira semana de tratamento se o fármaco for administrado juntamente com alimento ou em associação a inibidores da bomba de prótons (como o Omeprazol) e forem introduzidas doses baixas gradualmente crescentes (NUTTAL, 2008; HILL, 2009).

Estudo toxicológico, em cães, não demonstrou manifestações de nefrotoxicidade clínica e histologicamente quando a CsA foi utilizada na dose de até 45mg/kg durante 52 semanas (RYFFEL, 1982). Os cães parecem ser menos sensíveis a danos renais quando comparados a outras espécies, como ratos e humanos. Suspeita-se que o sistema renina-angiotensina-aldosterona dos cães seja menos responsivo ao efeito da CsA. A variação no efeito tóxico da droga poderia ser explicado pela excreção intracelular de CsA das células tubulares pela P-glicoproteína, assim prevenindo os efeitos tóxicos e/ou pela ausência de efeito da CsA na proteína calbindina D. No homem, a concentração desta proteína nas células tubulares renais, diminui durante o tratamento com CsA, o que resulta em acúmulo de cálcio e disfunção das células tubulares. Nos cães, essa função da proteína não é inibida. Em diversos estudos utilizando o fármaco na espécie canina, não foi relatada hepatotoxicidade (GUAGUÈRE *et al.*, 2004).

4 USO DA CICLOSPORINA NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA CANINA

Em medicina humana, estudos que utilizaram grupos-controle permitiram observar diferença significativa na melhora de indivíduos atópicos, privilegiando aqueles que se utilizaram do fármaco quando comparados aos pacientes submetidos a placebo. Além da melhora clínica, foi observada também a melhora na qualidade de vida destes pacientes (YAMADA *et al.*, 2001).

Vários estudos clínicos avaliaram a atividade da ciclosporina no tratamento da dermatite atópica em cães. O efeito anti-inflamatório e a eficácia final da Ciclosporina A no tratamento da DAC é muito similar ao dos glicocorticoides sistêmicos, porém por mecanismos de ação diferentes. A substituição do uso dos glicocorticoides pela ciclosporina tem aumentado devido ao fato da CsA oferecer poucos efeitos colaterais (MARSELLA; OLIVRY, 2001).

O potencial de eficácia da CsA para o tratamento da DAC foi primeiramente demonstrado por Fontaine e Olivry (2001) em um estudo com 14 cães, tratados com a dose de 5mg/kg por dia, durante 14 dias. Subsequentes estudos cegos multicêntricos e randomizados, com duração de 14 dias a quatro meses de tratamento, estabeleceram que a dose de 5mg/kg por dia é uma dose de indução eficaz para o controle dos sinais clínicos da dermatite atópica (OLIVRY *et al.*, 2002b; STEFFAN *et al.*, 2003).

O uso da ciclosporina na dose de 5mg/kg/SID/VO em cães tem sido associado à redução significativa do prurido e da inflamação relacionados à DAC em 40 a 86% dos casos (OLIVRY; MUELLER, 2003; RADOWICZ; POWER, 2005). Segundo Yamada *et al.*, (2001), os efeitos da CsA começam a ser observados na segunda semana de tratamento e a resposta máxima é obtida entre a sexta e a oitava semana. Olivry *et al.*, (2003), observaram a redução do prurido e das lesões de pele após quatro semanas de tratamento.

Olivry *et al.* (2002a) avaliaram 30 cães com DA, divididos em dois grupos, um deles tratado com ciclosporina 5mg/kg uma vez ao dia, e outro grupo com prednisolona 0,5mg/kg uma vez ao dia, ambos durante seis semanas. As lesões de pele foram classificadas por CADESI e a análise de prurido foi avaliada pelos proprietários, utilizando uma escala visual analógica (PVAs). Em ambos os grupos, os valores de CADESI e PVAs foram significativamente inferiores após seis semanas de tratamento. A análise estatística revelou que a redução foi acima de 50% no escore de lesões no grupo tratado com ciclosporina. Em outro estudo, Olivry *et al.* (2002b) utilizaram 91 cães portadores de DA e avaliaram a eficácia

da ciclosporina durante seis semanas de tratamento, comparando duas doses orais (5mg/kg, VO, SID e 2,5mg/kg, VO, SID) e placebo. Os resultados evidenciaram eficácia da CsA na maior dose, com relação à redução do número de lesões corpóreas e do prurido. Por outro lado, a mesma droga na menor dose não demonstrou ser mais eficaz que o placebo. Na dose de 5mg/kg, a eficácia foi considerada boa a excelente tanto pelos proprietários como pelos pesquisadores em 61% dos cães.

Steffan *et al.* (2006), realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de 10 ensaios clínicos com cães portadores de dermatite atópica, os quais totalizaram cerca de 900 cães, 672 (84%) tratados com CsA, 160 (20%) com placebo, 74 (9%) com glicocorticoides orais e 23 (3%) com anti-histamínicos. A duração da administração de CsA variou entre ensaios de duas semanas até seis meses. Quando se comparou a eficácia da ciclosporina com o placebo, as diferenças na média ponderada em percentagem de melhoria nos escores lesionais foram de 80/163 (49%) dos cães com CsA, e naqueles com tratamento placebo foi de 20/160 (13%). Na sequência, foi comparada a eficácia entre os grupos tratados com CsA e glicocorticoides orais, 132 (64%) receberam CsA e 74 (36%) receberam corticoides, sendo 15 com prednisolona oral e 59 tratados com metilprednisolona. Quando a agregação dos resultados destes dois estudos foi comparada, a diferença média ponderada em percentagem de melhoria na pontuação lesionais foi de apenas 2% em favor dos glicocorticoides. Depois de uma fase de indução de quatro a seis semanas, a obtenção de uma redução de $\geq 50\%$ nas lesões foi de 58/132 (44%) com CsA e 39/74 (53%) com glicocorticoides orais. Em relação à redução do prurido, a percentagem de cães a atingir mais de 50% na redução das pontuações de prurido foi de 50/132 (38%) com CsA e 36/74 (49%) com glicocorticoides orais. Na avaliação do tratamento após 4 meses de duração, a proporção de cães que atingiram mais de 50% de redução dos escores lesionais na DA era de 77/117 (66%) com CsA e 34/59 (58%) com o uso de metilprednisolona. Já a proporção de cães que atingiram mais de 50% de redução nos escores de prurido era de 47/117 (40%) com CsA e 25/59 (42%) com metilprednisolona por via oral.

Yazbek (2010) avaliou 21 cães acometidos por dermatite atópica em um período de dois anos e observou que a terapia com ciclosporina na dosagem de 5mg/Kg, em dose única, diária, por 60 dias consecutivos, propiciou e manteve a redução do prurido corpóreo, reduziu as lesões cutâneas elementares e não acarretou alterações na crase sanguínea ou nas funções hepáticas e renais. O fármaco também não induziu alterações de pressão arterial sistólica.

Em recente revisão de estudos controlados randomizados publicados entre 2008 e 2011, Olivry e Bizikova (2013), concluíram que há diversos estudos de alta qualidade que comprovam a eficácia da formulação oral ME de ciclosporina no tratamento da dermatite atópica canina.

A CsA é uma molécula relativamente grande e com pouca penetração através da pele. Recentemente, uma formulação spray com nanopartículas tornou-se disponível para uso tópico. Em estudo com 32 cães, houve 87,5% de redução do prurido comparado com 28,6% de redução no grupo tratado com placebo. Os autores concluíram que esta é uma terapia segura e eficaz no controle do prurido em cães com DA (PUIGDEMONT *et al.*, 2013). No entanto, este trabalho utilizou um pequeno número de animais e ensaios com maiores grupos serão necessários para comprovar a eficácia da ciclosporina na terapia tópica.

Estudos clínicos, nos quais se avaliou a eficácia da CsA na redução das lesões e do prurido corpóreo de cães portadores de dermatite atópica, consideraram-na como um fármaco eficaz e, portanto, uma boa opção terapêutica na prática clínica (FONTAINE; OLIVRY, 2001; OLIVRY *et al.*, 2002a,b; BURTON *et al.*, 2004; RANDOWICZ; POWER, 2005; STEFFAN; PARKS; SEEWALD, 2005; LUCAS *et al.*, 2007). Além disso, o uso da ciclosporina tem permitido melhoria da qualidade de vida e minimização do uso de corticosteróides sistêmicos. A CsA é a medicação de escolha para o controle da DAC crônica em cães com menos de 10kg, que não respondem adequadamente à instituição de medidas que controlem os fatores perpetuantes da doença, à terapia hidratante e/ou aos anti-histamínicos (LEUNG, 2000; FONTAINE; OLIVRY, 2001; HILLIER, 2002; OLIVRY *et al.*, 2002a,b; GUAGUÉRE *et al.*, 2004; RADOWICZ; POWER, 2005).

5 CONCLUSÃO

A dermatite atópica canina é uma dermatopatia bastante presente na prática clínica veterinária, sendo reconhecida por diversos autores como a segunda doença de pele mais comum em cães.

Por se tratar de uma afecção de origem genética, a DAC não possui cura, sendo necessário tratamento multifatorial e contínuo para o controle dos sinais clínicos e melhora na qualidade de vida dos cães acometidos.

O uso de glicocorticoides sistêmicos, apesar de muito eficaz, pode causar inúmeras reações adversas e induzir a doenças graves, reduzindo a expectativa de vida do animal. Desta maneira, o uso da ciclosporina tem-se mostrado como boa alternativa, permitindo a redução no uso destes medicamentos.

Ao longo de duas décadas, a ciclosporina vem sendo utilizada na dermatologia veterinária. Inúmeros estudos avaliaram a eficácia e a segurança de seu uso no controle do prurido e das lesões em cães portadores de dermatite atópica. Os resultados obtidos demonstraram que este fármaco é eficaz e seguro, tornando-se uma excelente opção no tratamento da DAC.

REFERÊNCIAS

- AKDIS, C. A. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Consensus Report. **Journal Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 1, p. 152-169, 2006.
- ALLISON, A.C. Immunossuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. **Immunopharmacology**. v. 47, p. 63-83, 2000.
- ALVES, F. A. R.; AMANO, L. Y.; MARINO, C. T. Alergias: uma visão geral. **Nosso Clínico**, São Paulo, v. 5, n. 28, p. 14-20, jul./ago. 2002.
- AMOR, K., RYAN, C., MENTER, A. The use of ciclosporin in dermatology: Part I. **J Am Acad Dermatol**, p. 925-946, 2010.
- ANDRADE, S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3. Ed. In:_____. São Paulo: Roca, 936pp., 2008.
- BOREL, J.F., FEUER, C., GUBLER, H.U. **Biological effects of cyclosporine A**: a new anti-lymphocyte agent. *Agents Act* 1976;6:468-75.
- BRUNER, S. R. Updates in therapeutics for veterinary dermatology. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 36, n.1, p. 39-58, 2006.
- BURTON, G.; BURROWS, A.; WALKER, R.; ROBSON, D.; BASSETT, R.; BRYDEN, S.; HILL, A. Efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs- combined results from two veterinary dermatology referral centres. **Australian Veterinary Journal**, v. 82, n. 11, p. 681-685, 2004.
- CALNE, R.Y., WHITE, D.J., THIRU, S., EVANS, D.B., MCMASTER, P., DUNN, D.C., *et al.* Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. **Lancet** 1978;2:1323-7.
- CLARKE, K., MCCALL, C., STEFFAN, J. et al. The effects of cyclosporine A and oral prednisolone on flea allergen specific serum IgE and intradermal tests in experimentally sensitized laboratory beagles. **Proceedings of the 18th European Society of Veterinary Dermatology**- European College of Veterinary Dermatology. p. 223. 2002.
- CORK, M. J. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. **Journal of Allergy Clinical and Immunology**, v.118, p.3-21, 2006.
- DAY, M. J. Immunomodulatory therapy. In: **Small Animal Clinical Pharmacology**. 2nd ed. Eds J. E. Maddison, S. W. Page and D. B. Church. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA. p. 270-286, 2008.
- DEBOER, D. J. Atopic dermatitis- developing a management plan. **North American Veterinary conference**, p. 375-378, 2008a.
- DEBOER, D. J. Atopic dermatitis- IgE testes versus allergy tests. **North American Veterinary conference**, p. 372-374, 2008b.

- DEBOER, D. J. Atopic dermatitis- Pathogenesis, Clinical Signs, and Diagnosis. **North American Veterinary conference**, p. 370-371, 2008c.
- DEBOER, D. J. Canine atopic dermatitis: new targets, new therapies. Madison: **The Journal American Society for Nutricional Sciences**, v. 134, n. 8. 2004.
- DEL ROSSO, J.; FRIEDLANDER, S. F. Corticosteroids: Options in the era os steroidsparing therapy. **Journal of the American Academy Dermatology**, v. 53, n. 1, p. 50-58, 2005.
- DETHIOUX, F. A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico. **Foccus**, edição especial, p. 7-56, 2006.
- DONATSCH, P.; RYFFEL, B. Pharmacokinetics of cyclosporine in toxicological studies. **Transplantation Proceedings**; v. 18. P. 71-76, 1986.
- FARIAS, M. R. Dermatite atópica: da fisiopatologia ao tratamento. **Revista Clínica Veterinária**, v. 69, p. 48-62, 2007.
- FAVROT, C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 19, p. 219-222, 2009.
- FAVROT, C. *et al.* A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 23-30, 2010.
- FISCHER, J. R., HARKIN, K. R., FREEMAN, L. C. Concurrent administration of soluble vitamin E can increase the oral bioavailability of cyclosporine A in dogs. **Veterinary Therapeutics**. V. 3, p. 465-473. 2002
- FONTAINE, J.; OLIVRY, T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. **Veterinary records**, v. 148, n. 21, p. 662-663, 2001.
- FORSYTHE, P.; PATERSON, S. Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. **Veterinary Record**. v. 174, p. 13-21, 2014.
- FUJIMURA, M.; NAKATSUJI, Y.; FUJIWARA, S.; RÈME, C.; GATTO, H. Spot-on skin lipid complex as na adjunct therapy in dogs with atopic dermatitis: an open pilot study. **Veterinary Medicine Internacional**. 2011.
- GORMAN, N. T. Imunologia. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. v. 2, p. 2735-2765.
- GROSS, T. L.; IHEKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. **Doenças de pele do cão e do gato: Diagnóstico Clínico e Histopatológico**. 2 ed. São Paulo:Roca, 2009,196p.
- GUAGUÈRE, E.; STEFFAN, J; OLIVRY, T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 15, p. 61-74, 2004.
- HILL, P. B. Management of atopic dermatitis. In: **Proceedings of the European Veterinary Conference**: Amsterdam, the Netherlands, 23-25, p. 5-6. 2009.
- HILL, P. B.; DEBOER, D. J. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 81, n. 3-4, p. 169-186, 2001.

- HILLIER, A. Allergy testing and treatment for canine atopic dermatitis. **Veterinary Medicine**, v. 97, n. 3, p. 210-224, 2002.
- HILLIER, A. Symposium on atopic dermatitis. **Veterinary Medicine**, Lenexa, KS, v. 97, n. 3, p. 196-222, Mar. 2002.
- HOMEY, B.; STEINHOFF, M.; RUZICKA, T.; LEUNG, D. Y. M. Citokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. **Journal Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 1, p. 178-189, 2006.
- JAEGER, K.; LINEK, M.; POWER, H. T.; BETTENAY, S. V.; ZABEL, S.; ROSYCHUK, R. A. W; MUELLER, R. S. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. **Veterinary Dermatology**, v.21, n. 1, p. 119-123, 2010.
- LAU-GILLARD, P. J. *et al.* Evaluation of a hand-held evaporimeter (VapoMeter_) for the measurement of transepidermal water loss in healthy dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 136-145, 2009.
- LEUNG, D. Y. M. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. **Journal Allergy and Clinical Immunology**, v. 105, n. 5, p. 858-876, 2000.
- LIMA, H. C. Fatos e mitos sobre Imunomoduladores. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 3, p. 207-221, 2007.
- LOEWENSTEIN, C.; MULLER, R.S. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. **Veterinary Dermatology**, v. 20, p. 84-98, 2009.
- LUCAS, R.; BEVIANI, D.; PELEGRINI, C.; CANTAGALLO, K.; MINGOSSI, R. J. Avaliação da efetividade do uso da ciclosporina na terapia de cães atópicos. **Clínica Veterinária**, ano 12, n. 69, p. 68-72, 2007.
- MARSELLA, R. Approach to the allergic dog. In: continuing education programme world congress of veterinary dermatology, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. p. 66-71. 2008.
- MARSELLA, R., OLIVRY, T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 311-345, 2001b.
- MARSELLA, R.; OLIVRY, T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VII): mediators of cutaneous inflammation. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 81, n. 3-4, p. 205-213, 2001a.
- MARSELLA, R.; SAMUELSON, D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. **Veterinary Dermatology**, v. 20, p. 533-540, 2009.
- MARSELLA, R.; SOUZA, C. A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 81, n 3-4, p. 251-253, 2001.
- MATSUDA, S., KOYASU, S. Mechanisms of action of cyclosporine. **Immunopharmacology**; v.47, p. 119-125. 2000.

MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; CAMPBELL, K.L. **Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology**, 7th edn. St Louis, Mo.: Elsevier/Saunders, 2013, p. 363-431.

MORAR, N. et al. The genetics of atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.118, p. 24-34, 2006.

MUELLER, W., HERMANN, B. Cyclosporin A for psoriasis. **N Engl J Med** 1979;301:555.

NOLI, C. Extra-label use of cyclosporine. In: continuing education programe, world congress of veterinary dermatology, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. P 251-256. 2008.

NOVAK, N.; BIERBER, T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. **Journal American Academy Dermatology**. V.53. p. 171-176. 2005.

NUTTAL, T. Management of atopic dermatites. **Veterinary Foccus**, v. 18, n. 1, p. 32-39, 2008.

NUTTALL, T. ; MUELLER, R.; BENSIGNOR, E.; VERDE, M.; NOLI, C.; SCHMIDT, V.; RÈME C. Efficacy of a 0,0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 20, p. 191-199. 2009.

NUTTALL, T. Abordagem da dermatite atópica. **Veterinary focus: dermatologia canina e felina**. V. 18, p. 32-39. 2008.

NUTTALL, T.; HARVEY, R. G.; MCKEEVER, P. J. **Manual colorido de Dermatologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2011.

OLIVRY, T. *et al.* Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 233–248, 2010.

OLIVRY, T., DEBOER, D. J., FAVROT, C., JACKSON, H. A., MUELLER, R. S., NUTTALL, T. & PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, p.1–16. 2010. .

OLIVRY, T.; BIZIKOVA, P. A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. **Veterinary Dermatology**, v. 24, p. 97-117, 2013.

OLIVRY, T.; MARSELLA, R.; MAEDA, S.; PUCHEU-HASTON, C. M.; HAMMERBERG, B. Mecanism of lesion formation in canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. In: HILLIER, A.; FOSTER, A. P.; KWOCKKA, K. W. **Advances in Veterinary Dermatology**, v. 5, p. 10-16, 2005.

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

OLIVRY, T.; RIVIERRE, C.; JACKSON, H. A.; MURPHY, K. M.; DAVIDSON, G.; SOUZA, C. A. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic

dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 77-87, 2002a.

OLIVRY, T.; SOUSA, C. A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 81, n. 3-4, p. 311-316, 2001a

OLIVRY, T.; STEFFAN, J.; FISCH, R. D.; PRÉLAUD, P.; GUAGUÈRE, E.; FONTAINE, J.; CARLOTTI, D. N. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 3, p. 370-377, 2002b.

PETERSEN, A. Treatment of canine atopic dermatitis. In: continuing education programme, world congress of veterinary dermatology, Hong Kong. **Proceedings of the Continuing Education Programme**. p. 71-76, 2008.

PIEKUTOWSKA, A. PIN, D.; RÈME, C. A.; GATTO, H. HAFTEK, M. Effects of topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. **Journal of Comparative Pathology**. v. 138, p. 197-203, 2008.

POPA, I.; REMOUNE, N.; OSTA, B.; PIN, D. GATTO, H.; HAFTEK, M.; PORTOUKALIAN, J. The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. **Clinical and Experimental Dermatology**. v. 37, p. 665-671, 2012.

PRÉLAUD, P. *et al.* Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. **Revue de Médecine Veterinaire**, v. 149, p. 1057-1064, 1998.

PUIGDEMONT, A., BRAZIS, P., ORDEIX, L., DALMAU, A., FUERTES, E., OLIVAR, A., PEREZ, C. & RAVERA, I. Efficacy of a new topical cyclosporine A formulation in the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Veterinary Journal**, v. 197, p. 280-285, 2013.

RADOWICZ, S. N.; POWER, H. T. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 16, p. 81-86, 2005.

RHEN, T.; CIDLOWSKI, J. A. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. **The new England journal of medicine**, v. 353, p. 1711-1723, 2005.

ROBSON, D. C.; BURTON G.G. Review- Cyclosporin: application in small animals dermatology. **Veterinary Dermatology**, v.14, n.1, p. 1-9, 2003.

RYFFEL, B. Experimental toxicological studies with cyclosporin A. In: **White, D. J. G.**, ed. *Cyclosporine A*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press: p. 45-75. 1982.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Dermatologia de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Small animal dermatology**. 6.ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001.

STEFFAN, J.; ALEXANDER, D.; BROVEDANI, F. *et al.* Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel blinded randomized controlled trial. **Veterinary Dermatology**, v. 14. P. 11-22, 2003.

STEFFAN, J.; FAVROT, C.; MUELLER, R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatites in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 1, p. 3-16, 2006.

STEFFAN, J.; PARKS, C.; SEEWALD, W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 11, p. 1855-1863, 2005.

STEFFAN, J.; STREHLAU, G.; MAURER, M.; ROHLFS, A. Cyclosporin A pharmacokinetics and efficacy in the treatment of atopic dermatitis in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 4, p. 231-238, 2004.

THOMPSON, J. P. Moléstias imunológicas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. v. 2, p. 2766-2802.

WHITE, P. D. Atopia. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual saunders: clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1998. p. 343-351

WILLEMSE, T. **Dermatologia clínica de cães e gatos**, 2 ed., São Paulo: Manole, 1998, 41-48p.

WILLENSE, A. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. **Journal of Small Animal Practice**, v. 27, p. 771-8, 1986.

YAMADA, C. K.; SACRAMENTO, D. A. SIMIS, D. R. C.; BOHNENSTENGEL, E. Ciclosporina e dermatite atópica: revisão bibliográfica 1993-1998. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 76, n. 5, p. 617-624, 2001.

YAZBEK, A. V. B. **Avaliação da eficácia, de ocorrência de efeitos adversos e da qualidade de vida de cães atópicos tratados com ciclosporina**. São Paulo, 2010. Monografia (Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária).