

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**PRINCIPAIS FÁRMACOS ANTIPRURIGINOSOS UTILIZADOS NA DERMATITE  
ATÓPICA CANINA**

**Autor: Manuela Madelon Sulzbach**

**PORTO ALEGRE**

**2016/02**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**PRINCIPAIS FÁRMACOS ANTIPRURIGINOSOS UTILIZADOS NA DERMATITE  
ATÓPICA CANINA**

Autor: Manuela Madelon Sulzbach

Trabalho apresentado como requisito parcial  
para graduação em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi

Coorientadora: M.V. Camila Gottlieb Lupion

**PORTO ALEGRE**

**2016/02**

*"Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,  
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram  
conquistadas do que parecia impossível."*

Charles Chaplin

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais, que nunca mediram esforços para que eu tivesse uma educação de qualidade. Eles me ensinaram a sonhar e a acreditar nos meus sonhos, e mais do que isso, sempre sonharam eles junto comigo. Obrigada por acreditarem em mim, por me ensinarem os valores que carrego, por me estimularem a ser uma pessoa melhor a cada dia e por incitarem em mim, desde a infância, o desejo pelo conhecimento. Com eles aprendi que com determinação e trabalho podemos chegar a qualquer lugar. Jamais conseguirei colocar em palavras a admiração e o orgulho que sinto em ter nascido nesta família, e muito menos conseguirei mensurar meu amor por eles.

Ao meu amado irmão, que sempre foi um ombro amigo, que dividiu comigo os melhores momentos da vida e que sempre me motivou a continuar. Como irmã mais velha, sempre quis ser um espelho e uma referência para ele e, chegar ao fim desta etapa, me faz sentir que estou começando a cumprir esse papel.

Aos meus colegas, sem os quais esta jornada jamais teria sido tão incrível e gratificante. Por todas as noites de estudo, pelos conselhos, pelos trabalhos em grupo, pelas discussões, por termos crescido como pessoas e futuros profissionais juntos, mas principalmente, por dividirem o peso das dificuldades e entenderem as angústias da vida universitária. E, assim, serem muito mais do que colegas, serem amigos que irei levar por todos os meus dias guardados em meu coração.

Aos meus amigos e amigas, que sempre me apoiaram, que entenderam a minha ausência e me deram forças para continuar. Vocês tornaram esse caminho mais leve, dividiram comigo momentos de imensa alegria e são parte dessa conquista.

Ao meu orientador professor Daniel, que sempre teve as portas abertas e dividiu muitos conhecimentos neste período final da graduação, além de ser um exemplo a ser seguido e que me guiou na minha formação como Médica Veterinária. Serei sempre grata pelos ensinamentos e puxões de orelha.

E, por fim, à minha coorientadora Camila, que me aconselhou e me ajudou a seguir no caminho certo para que este trabalho fosse entregue com qualidade e que sempre teve paciência para as correções e recomendações.

## RESUMO

A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença cutânea pruriginosa, crônica, recorrente e multifatorial, que afeta indivíduos geneticamente predispostos. O prurido, principal sinal clínico desta enfermidade, é um sinal inespecífico presente em diversas afecções sistêmicas e dermatológicas subjacentes, e é considerado uma das queixas mais comuns apresentada à clínica veterinária. Devido a uma deficiência na função de barreira tegumentar, defeitos na resposta imune antimicrobiana e hiper-reatividade cutânea, eventos imunomediados deflagram inflamação e prurido. A fisiopatogenia destes fenômenos será detalhada nesta revisão.

Existem diversos protocolos de tratamento utilizados para o controle do prurido e manutenção da dermatite atópica. O presente trabalho tem por objetivo uma revisão de literatura sobre os fatores que desencadeiam a doença e, principalmente, a abordagem terapêutica mais indicada para cada paciente, reportando o mecanismo de ação, efeitos colaterais e doses indicadas.

**Palavras-chave:** Dermatite atópica, dermatologia, prurido, fármacos, doença de pele.

## ***ABSTRACT***

Canine Atopic Dermatitis (DAC) is a pruritic skin disease, chronic, recurrent and multifactorial, which affects genetically predisposed individuals. The itching, the main clinical signs of this disease, is a nonspecific sign present in several systemic disorders and underlying dermatological, and is considered one of the most common complaints submitted to the Veterinary Clinic. Due to a deficiency in the function of integumentary barrier, defects in antimicrobial immune response and cutaneous hyper-reactivity, events immunomediados trigger inflammation and itching. The pathophysiology of these phenomena will be detailed in this review.

There are several treatment protocols used to control itching and atopic dermatitis maintenance. The present work aims at a literature review on the factor triggering the disease and, especially, the most appropriate therapeutic approach for each patient, reporting the mechanism of action, side effects and dose indicated.

**Keywords:** Atopic Dermatitis, dermatology, pruritus, drugs, skin disease.

## **LISTA DE ABREVIATURAS: SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES**

**AGE:** ácidos graxos essenciais

**DA:** dermatite atópica

**DAC:** dermatite atópica canina

**DNA:** ácido desoxirribonucleico

**IgE:** imunoglobulina IgE

**JAK:** Janus cinase

**kg:** quilogramas

**mg:** miligramas

**Min:** minuto

**ng:** nanogramas

**RNA:** ácido ribonucleico

**Qv:** qualidade de vida

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Distinção das formas clássicas, graves e atípicas na dermatite atópica canina .....	16
<b>Tabela 2:</b> Critérios de Favrot para Dermatite Atópica Canina (2010) .....	17
<b>Tabela 3:</b> Principais antagonistas histaminérgicos e suas doses .....	20
<b>Tabela 4:</b> Reações adversas comuns observadas em ensaios de campo até ao 16º dia de Oclacitinib (nome comercial Apoquel®) e comparadas a um placebo.....	28



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. FISIOPATOGENIA DO PRURIDO</b> .....	11
<b>3. DERMATITE ATÓPICA CANINA</b> .....	14
3.1 A pele do paciente atópico.....	14
3.2. Manifestações clínicas da DAC.....	15
3.3. Diagnóstico.....	16
<b>4. FÁRMACOS ANTIPRURIGINOSOS POR CATEGORIAS</b> .....	18
4.1. Ácidos Graxos Essenciais.....	18
4.2. Anti-histamínicos.....	19
4.3. Glicocorticoides.....	21
4.3.1. Glicocorticoides sistêmicos.....	24
4.3.2. Glicocorticoides tópicos.....	24
4.4. Imunomoduladores.....	25
4.4.1. Ciclosporina.....	25
4.4.2. Oclacitinib.....	26
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	29
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	30

## 1. INTRODUÇÃO

As dermatopatias são as causas mais frequentes de consultas clínicas médico veterinárias. Estima-se que entre 20 e 75% de todos os animais examinados na rotina clínica veterinária apresentem enfermidades do sistema tegumentar como queixa principal ou como doença secundária. Dentre as afecções mais comumente encontradas, está a Dermatite Atópica Canina (DAC). Sua prevalência tem sido estimada em cerca de 10% da população canina e representa a segunda causa mais comum de prurido, sendo a primeira, a dermatite alérgica à picada da pulga (PRÉLAUD, 2005). Scott *et al* (2011) estimam que o prurido seja a principal queixa dos tutores, sendo responsável em média por 30 a 40% das consultas dermatológicas de cães e gatos.

A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença cutânea alérgica, inflamatória e prurítica, além de ser crônica, recorrente e multifatorial. Os sintomas que afetam os cães atópicos estão relacionados com uma disfunção hereditária do sistema imunitário e com defeitos na barreira cutânea que, entre outras ações, facilitam o acesso às substâncias alergênicas, e ainda com vários tipos de mediadores e células inflamatórias (OLIVRY, 2014). Pode ser definida como uma predisposição genética para o desenvolvimento de hipersensibilidade a alérgenos ambientais, mediada por imunoglobulina E (IgE) (VIEIRA, 2008). O prurido, principal sinal clínico presente na DAC, é definido como uma sensação desagradável que leva o animal a coçar, a lambê-lo, a morder ou a arranhar a sua própria pele. É a manifestação clínica mais comum em dermatologia canina e está associado com a maioria das dermatoses, tanto como sendo a característica inicial da doença (prurido primário), ou como complicação de várias condições inicialmente não pruriginosas (distúrbios de queratinização, infecções, alopecia não-inflamatória, etc.). A avaliação do prurido é essencial na anamnese dermatológica. Sua avaliação é subjetiva, porém, é uma exigência fundamental, para a elaboração de um diagnóstico como na manutenção e ajuste de uma terapêutica (RUIVO, 2015).

A terapia da DAC é complexa. Aproximadamente 80% dos cães com DAC desenvolvem sinais perenes e precisam de terapia ao longo da vida. Assim sendo, é importante entender a segurança a longo prazo das intervenções terapêuticas para equilibrar eficácia e efeitos adversos, a fim de manter uma boa qualidade de vida dos animais (Qv) (PRÉLAUD, 2005).

DA é reconhecida por afetar a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Nas pessoas, vários estudos têm mostrado a existência de problemas físicos, sociais e psicológicos associados com a doença, em pacientes e seus familiares. A Qv em humanos, foi definida pela Organização de Saúde Mundial como a percepção da posição do indivíduo na vida, no contexto dos sistemas de cultura e valores em que ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas e preocupações, ao passo que a “qualidade de vida relativa à saúde” tem sido definida como a percepção subjetiva do indivíduo em relação ao impacto do seu estado de saúde, incluindo doença e tratamento, no funcionamento físico, psicológico e social (FAVROT et al., 2010). Também em medicina veterinária, foi recentemente demonstrado que esta condição exerce um forte e negativo impacto na Qv de ambos, cães afetados e seus tutores, sendo, no entanto, ainda escassos os dados nesta área (RUIVO, 2015).

O presente trabalho tem como objetivo uma revisão bibliográfica acerca dos principais fármacos que são utilizados no tratamento de cães com dermatite atópica e que agem diretamente no prurido destes animais.

## **2. FISIOPATOGENIA DO PRURIDO**

O prurido pode ser definido como uma sensação desagradável que provoca o desejo de coçar, manifestado por lambedura, mastigação, roçar em objetos, arranhaduras e mudanças comportamentais (RESS; LAIDLAW, 1999; LORENTZ et al, 2009). Além disso, o prurido é um importante sinal de doenças cutâneas e de algumas doenças sistêmicas. A localização, a presença de lesões e o grau de intensidade do prurido são critérios importantes para definir diagnósticos diferenciais (SCOTT et al, 2001). É um mecanismo fisiológico auto protetor e, semelhante a outras sensações cutâneas como dor, toque, percepção de vibração, frio ou calor que ajuda a defender a pele contra danos do meio ambiente. O prurido pode ser localizado, regional ou generalizado e pode ser evocado na pele diretamente por estímulos mecânicos e térmicos, ou indiretamente através mediadores químicos. Também pode ocorrer como resultado de doença do nervo periférico ou ser gerado a partir da medula espinhal ou cérebro, independente da estimulação periférica (STANDER, 2003).

Prurido é um sinal de uma subjacente condição dermatológica ou de desordem neuropsicológica e o que estabelece o que o inicia requer a avaliação de múltiplos fatores

externos e internos que variam de estado para estado e de animal para animal (GNIRS; PRÉLAUD, 2005).

Prurido e dor são definidos como sinais resultantes de uma sensação desagradável. Dor e coceira são transmitidos predominantemente através de lenta condução de fibras C-amielínicas. Uma teoria para o prurido é de que ele é uma versão subliminar de dor, nesse sentido, estímulos nocivos fracos como a coceira causariam menor ativação dos nociceptores, e que os estímulos nocivos mais fortes poderiam ativar nociceptores mais intensamente e provocar dor. No entanto, estudos recentes demonstraram claramente que há uma distinta via neuronal para a coceira, funcionalmente separada do caminho da dor. Fibras de nervo aferente primário que transportam a coceira induzida pela histamina foram encontrados em seres humanos e, mais recentemente, foram identificados neurônios da coluna vertebral respondendo especificamente a histamina.

Em condições crônicas dolorosas ou pruriginosas, a atividade contínua de receptores periféricos pode induzir uma hipersensibilidade à dor ou coceira em pacientes. Ainda não foram identificados mecanismos suficientes para explicar por que algumas desordens inflamatórias causam dor, enquanto outras são caracterizadas por prurido intenso, mas sabe-se que a sensibilização central contribui para o prurido crônico ou dor.

Todas as camadas da pele têm uma rede densa de nervos altamente especializados aferentes sensoriais e eferentes autonômicos. As fibras nervosas sensoriais aferentes transmitem informações nocivas e frio por meio de finas fibras A mielinizadas. Dor, calor e coceira são transmitidas por meio de condução lenta de fibras C-amielínicas. Recentes estudos utilizando a estimulação de histamina em seres humanos e em gatos sugeriu um sistema neuronal dedicado a coçar. Uma análise em humanos demonstrou que a sensação de coceira induzida por histamina é transmitida pela condução muito lenta de subpopulação de C-neurônios prurireceptores que também respondem a outras substâncias pruriginosas como a prostaglandina E2. No entanto, é duvidoso que esse tipo específico de prurireceptor é responsável por todos os 'tipos' da sensação de coceira (GNIRS; PRÉLAUD, 2005).

Fibras aferentes sensoriais da pele dos membros, pescoço e tronco entram na medula espinhal através da raiz dorsal e fazem sinapse em neurônios de retransmissão no corno dorsal da medula espinhal. Na medula espinhal, neurônios espinotalâmicos de projeção são seletivamente induzidos por histamina e, portanto, provavelmente participam na transmissão de informações de coceira em um delicado caminho neuronal (PEREIRA, 2010).

O estímulo sensorial do prurido é captado por receptores localizados na pele como histamina, proteases, neuropeptídeos, opióide, mediadores lipídicos e várias citocinas que se ligam a receptores, também denominados de prurireceptores, que medeiam o prurido (LORENTZ et al, 2009; METZ et al, 2011). Por meio das fibras C não mielinizadas, o estímulo é conduzido para o corno posterior da medula, tálamo e chega ao córtex cerebral. Nesse local, registra-se a percepção do prurido, que promove o desejo de coçar. Quando os nociceptores são ativados, há liberação principalmente de substância P e peptídeos relacionados com o gene da calcitonina. Esses neuropeptídeos estimulam os macrófagos, células endoteliais e mastócitos, promovendo a liberação de neuromediadores (histamina, prostaglandina, bradicinina, dentre outros) (PEREIRA, 2010).

Uma vez que o impulso neuronal pruriginoso é no corno dorsal da medula espinhal ou no córtex sensorial do cérebro, o sinal pode ser modificado por fatores centrais emocionais, bioquímicos e outros (GNIRS; PRÉLAUD, 2005).

É bem estabelecido que nas condições inflamatórias crônicas, os nociceptores periféricos aumentam sua sensibilidade (sensibilização periférica) e aumentam ainda mais a percepção da dor. Simultaneamente, o processamento de sinais nocivos na coluna vertebral pode ser facilitado (sensibilização central) e contribuir mais para a percepção de dor. O ato de se coçar pode intensificar o prurido, aumentando inflamação local (produção de substâncias pruridogênicas endógenas como prostaglandinas, leucotrienos, e histamina por células inflamatórias) e induzindo uma maior capacidade de resposta das fibras C. Quando ocorre despolarização neuronal, neuropeptídeos como a substância P podem ser lançados de fibras nervosas e produzir sensação de coceira. Há também evidências que esse enternecimento central ocorre com prurido crônico. Estímulos elétricos, mecânicos, químicos e de calor podem evocar prurido, ao invés de dor nas áreas de pele pruriginosas cronicamente afetadas.

Existem inúmeras possíveis causas neurológicas de prurido ou automutilação em cães e gatos. A maioria ocorre devido à estimulação do sistema nervoso periférico. Envolvimento do sistema nervoso central é raro. Danos ao sistema nervoso periférico, por trauma, compressão do nervo ou neoplasia pode resultar em localizada neuropatia sensorial e lesões cutâneas secundárias (GNIRS; PRÉLAUD, 2005).

### **3. DERMATITE ATÓPICA CANINA**

#### **3.1 A pele do paciente atópico**

A epiderme cumpre um importante papel na qualidade de barreira protetora da pele. Em humanos, sua função de controlar a perda de água e entrada de agentes ambientais potencialmente prejudiciais está bem elucidada, sendo o estrato córneo a camada responsável por restringir a evaporação de água transcutânea para o ambiente (LAU-GILLARD et al., 2009). A sua integridade é mantida por desmossomos modificados, queratinócitos diferenciados e lipídios intercelulares. No cão, a espessura do estrato córneo difere em diferentes regiões corpóreas (MARSELLA; SAMUELSON, 2009). A integração da barreira física com os mecanismos de defesa, como as secreções de glândulas cutâneas e a liberação de metabólitos de peptídeos e de lipídeos pelas células da epiderme, diminui a aderência de microrganismos na epiderme. A infecção somente ocorre quando as defesas normais são interrompidas. Nessas circunstâncias, infecções superficiais podem acontecer como consequência da aderência da colonização microbiana, de sua proliferação e produção de fatores de virulência (LLOYD et al., 2007).

A barreira da pele é constantemente desafiada por microrganismos, mas é raramente infectada. A produção cutânea de peptídeos antimicrobianos é um sistema primário para a proteção; e a expressão de alguns deles aumenta em resposta à invasão microbiana. A catelecilina, as beta-defensinas, as lipocalinas e a proteína S100 desempenham um papel central na patogênese de várias doenças cutâneas, incluindo a dermatite atópica (SCHAUBER; GALLO, 2008). 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 quimiotriptica do estrato córneo, conduzindo a quebra dos corneodesmossomos, levando à descamação prematura dos corneócitos e ao adelgaçamento da camada córnea (CORK et al., 2006). As áreas predispostas a lesões da dermatite atópica são aquelas onde esta camada é mais fina, especulando-se que sejam suscetíveis à penetração de alérgenos (MARSELLA; SAMUELSON, 2009).

Estudos de microscopia eletrônica sobre a camada superior da epiderme de Beagles atópicos e saudáveis em um modelo experimental de DAC mostraram menor camada de corneócitos e maior espaço intercelular no estrato córneo da pele atópica, mesmo em áreas clinicamente normais. Outro estudo demonstrou a perda transepidérmica de água na região

inguinal de cães atópicos e observou que, em comparação com cães saudáveis, tanto as regiões lesionais como as não lesionais da epiderme continham significativamente menos água. Nesse mesmo estudo, o montante relativo de ceramidas estava diminuído nos cães atópicos (SOLOMON, 2012). É possível que distúrbios de maturação dos corpúsculos lamelares acarretem diminuição do mecanismo de extrusão de lipídios para o meio extracelular e da produção de ceramidas em indivíduos atópicos (CORK et al., 2006). A conjunção desses fatores pode causar aumento da perda de água transepidérmica e xerose, além da quebra da função de barreira tegumentar. A barreira epidérmica defeituosa, portanto, facilita o contato dos alérgenos ambientais e microbianos com as células de defesa da epiderme (OLIVRY et al., 2010).

### **3.2. Manifestações clínicas da DAC**

Como citado anteriormente, o prurido caracteriza o principal sinal clínico desta doença. A DAC acomete indivíduos geneticamente predispostos, frequentemente atinge as raças Poodle, Maltês, Yorkshire, Pastor Alemão, dentre outras, e também cães sem definição racial. As reações alérgicas são mediadas por IgE a alérgenos ambientais inalados ou absorvidos pela pele, dentre eles, poeira, ácaros gramíneas, produtos de limpeza, cosméticos e nicotina, podendo ser sazonal ou perene. Comumente se manifesta entre 3 meses e 7 anos de idade. Entretanto, na maioria dos cães, os sinais surgem pela primeira vez entre 1 e 3 anos de idade (CRIVELLENTI, 2015; MEDLEAU, 2003).

Os sinais clínicos iniciam com eritema e prurido cutâneo. Normalmente, o prurido acomete patas, flancos, virilha, axilas, face e/ou orelhas. A automutilação frequentemente resulta em lesões cutâneas secundárias, incluindo mancha salivar, alopecia, escoriações, escamas, crostas, hiperpigmentação e lignificação. Piodermatite secundária, dermatite por *Malassezia sp.* e otite externa são comuns. Pode-se observar dermatite acral por lambedura crônica, dermatite piotraumática recorrente, conjuntivite, hiperidrose (sudorese) e, raramente, bronquite ou rinite alérgica (MEDLEAU, 2003).

Prélaud (2005) faz uma divisão da sintomatologia demonstrada pelos pacientes em formas típicas: forma clássica e forma grave; e formas atípicas.

**Tabela 1. Distinção das formas clássicas, graves e atípicas na dermatite atópica canina.**

<b>Formas típicas:</b>
<p>Forma clássica: O prurido localiza-se na face: pavilhões auriculares, lábios, pálpebras; e/ou nos dígitos; e/ou nas grandes pregas: região inguinal, axilas, cotovelo ou jarrete e ânus. As lesões são de certa forma primárias, eritema ou pápulas, por vezes com coloração dos pêlos devido à lambedura. Uma xerose cutânea marcada pode exteriorizar-se por um aspecto baço da pelagem ou as lesões podem ser extensas e devidas ao prurido: alopecia, liquenificação, escoriações, hipermelanose. A maioria dos cães atópicos evolui para esta forma na ausência de tratamento.</p>
<p>Forma grave: Devido à cronicidade ou a uma associação com alterações importantes na corneogênese, as lesões generalizam-se a todo o corpo, o prurido é violento e o estado geral pode estar alterado. As infecções bacterianas e/ou fúngicas (<i>Malassezia spp.</i>) de superfície são quase sistemáticas. São raros os animais que desenvolvem esta forma.</p>
<b>Formas atípicas</b>
<p>São essencialmente as formas localizadas de dermatite atópica: otite externa isolada, pododermatite bilateral, hiperqueratose perimamilonar. Estas manifestações isoladas existem antes que o prurido constitua motivo de consulta; e o prurido, moderado ou nulo, pode não ser observado pelo tutor.</p>

Fonte: PRÉLAUD, 2005.

### **3.3. Diagnóstico**

O diagnóstico inicial da DAC é feito clinicamente por meio da avaliação da história pregressa e pelo preenchimento de uma combinação de critérios associados com a doença (VIEIRA, 2008). Na anamnese deve-se dar importância a dieta, a idade das primeiras manifestações da doença, ao controle antiparasitário efetuado e a variações associadas à época do ano ou ao ambiente do animal (PRÉLAUD, 2005).

Os principais diagnósticos diferenciais são baseados em outras hipersensibilidades como alimentar, por picada de ectoparasitas ou de contato. Algumas parasitoses devem ser descartadas, entre elas, escabiose, pediculose, demodicose. Além disso, devemos excluir a dermatite por *Malassezia sp.* (MEDLEAU, 2003).

A hipersensibilidade a trofoalérgenos (alérgenos alimentares) pode manifestar-se clinicamente, em alguns cães, de forma idêntica à DAC e deve ser diferenciada desta a partir da exclusão alimentar. Entretanto, alguns cães com dermatite atópica podem manifestar a



exacerbação da doença quando em contato com trofoalérgenos, o que pode dificultar o diagnóstico definitivo (OLIVRY et al., 2007). Em recente publicação, Favrot et al. (2010) descreveram um estudo em larga escala com cães atópicos no qual foram comparadas populações de cães com dermatite atópica induzida por alimentos e cães com dermatite atópica não induzida por alimentos. Foi possível concluir que ambas as condições são clinicamente indistinguíveis e, nesse montante, criaram um novo conjunto de critérios para o diagnóstico de DAC (Tabela 2).

**Tabela 2: Critérios de Favrot para Dermatite Atópica Canina (2010)**

1. Início dos sinais clínicos antes dos 3 anos de idade
2. Cães habitam normalmente ambientes internos
3. Prurido responsivo a corticosteroides
4. Prurido como sinal inicial (prurido sem lesão)
5. Patas dianteiras afetadas
6. Pavilhões auriculares afetados
7. Margens de orelhas não afetadas
8. Área dorso-lombar não afetada

Fonte: FAVROT, 2010

A combinação de cinco critérios satisfatórios tem uma sensibilidade de 85% e especificidade de 79% para diferenciar cães com DA de cães com prurido crônico recorrente sem DA. A adição de um sexto parâmetro aumenta a especificidade para 89% mas diminui a sensibilidade para 58%.

Somados a esses critérios, a história (idade de início, sazonalidade, prurido sem lesão, predisposição familiar ou racial, prévia resposta à corticoterapia), o desenvolvimento da doença (sazonalidade, infecções secundárias) e o padrão lesional são dados essenciais para o estabelecimento do diagnóstico da DAC (FAVROT, 2010).

O uso de testes alérgeno-específicos sorológicos ou intradérmicos não está indicado na triagem diagnóstica, pois muitos cães clinicamente saudáveis ou atópicos exibem reações positivas semelhantes. Dessa forma, esses testes devem ser aplicados somente quando há o intuito de implementar imunoterapia alérgeno-específica, determinar a exclusão de alérgenos do ambiente ou documentar se há presença de doença alérgica IgE específica (OLIVRY et al., 2010).

A DAC é uma alergopatia multifacetada e seu diagnóstico deve ser subsidiado pelo exame clínico criterioso, o qual deve englobar aspectos da anamnese detalhada, avaliação

física e exclusão de outras dermatopatias pruriginosas. De grande auxílio nessa busca, conjuntos de critérios investigativos para DAC têm sido introduzidos a partir de ensaios clínicos. Apesar de sua complexidade, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença também tem sido fundamental na determinação de fatores desencadeantes, subsidiando avanços no seu controle e tratamento (SOLOMON, 2012).

#### **4. FÁRMACOS ANTIPRURIGINOSOS POR CATEGORIAS**

A terapia do prurido pode ser dividida em três categorias: tópica, barreira física para evitar a automutilação e terapia sistêmica que na maioria das vezes devem ser realizadas de forma simultânea. Porém deve-se ressaltar a necessidade de se elucidar a afecção primária que cursa com o prurido e o seu tratamento específico para que não se estabeleça apenas terapia sintomática (CAMPBELL, 2004).

##### **4.1. Ácidos Graxos Essenciais**

Os ácidos graxos essenciais (AGE) são importantes na função da barreira epidérmica, como componentes de membranas celulares, e como precursores de mediadores anti-inflamatórios. Uma suplementação com AGE específicos, especialmente ácido linoléico (ômega 6), ácido gama-linolênico e ácido eicosapentanóico (ômega 3), pode ter efeitos anti-inflamatórios. O ácido linoléico é necessário para manter a função da barreira do estrato córneo, e limita a perda hídrica transepidérmica (MUELLER, 2003).

Essencialmente, uma suplementação de AGE diminui a produção de prostaglandinas e leucotrienos inflamatórios em favor de um aumento na produção de prostaglandinas e leucotrienos não-inflamatórios ou anti-inflamatórios. Tem-se descrito que ácidos graxos são efetivos em reduzir a dose de corticosteroides, mesmo que não sejam tão eficazes como agentes de terapia únicos (MUELLER, 2003). Embora a suplementação não seja tão eficaz como terapia de glicocorticoides no tratamento da dermatite atópica, ele tem demonstrado ser uma alternativa para alguns cães com mecanismos moleculares particulares, incluindo modulação da produção de eicosanoides, inibição da ativação de algumas células e aumento na função da barreira epidérmica (STEHLE et al, 2010).

Ômega 6 e ômega 3 competem com o ácido araquidônico como um substrato para a 5-lipoxigenase e ciclo-oxigenase, que converte esses ácidos graxos anti-inflamatórios em leucotrienos e prostaglandinas, aumentando as propriedades antinflamatórias, e diminuindo simultaneamente suas contrapartes pró-inflamatórias, o que presumivelmente diminui a inflamação cutânea. A influência dos AGE na resposta imune é cada vez mais reconhecida em medicina humana e os resultados indicam que também influenciam a proliferação de células T no cão. Isto pode contribuir para os efeitos clínicos da sua suplementação (STEHLE et al, 2010).

As doses ideais e as proporções de ômega 6 e 3 são assuntos de pesquisa contínua. Recomenda-se as doses de 20mg/kg a cada 24 horas para o ácido eicosapentanóico (ômega 3), e de 20-50mg/kg, a cada 24 horas para o ácido linoléico (ômega 6) (MUELLER, 2003).

#### **4.2. Anti-histamínicos**

Os anti H1 clássicos são inibidores competitivos no receptor H1 (SIMONS; SIMONS, 2011). Vincula-se a quatro diferentes grupos receptores de histamina. Estas são amplamente distribuídas no corpo: para simplificar, o H1R é encontrado no músculo liso, endotelial, bem como células do sistema imunológico e desempenha um papel na gênese das reações de hipersensibilidade de tipo imediato; a H2R desempenha um papel na produção do suco gástrico; o H3R é encontrada principalmente no sistema nervoso central e em neurônios periféricos. Curiosamente, o H4R principalmente é expresso nas células hematopoiéticas (neutrófilos, eosinófilos, monócitos, células dendríticas, células de Langerhans, linfócitos T, basófilos, mastócitos), fibroblastos, células endócrinas e neurônios, e isto leva a um papel importante em alergia e inflamação (ZAMPELI; TILIGADA, 2009). O prurido induzido por histamina em camundongos parece ser mediado por meio dos receptores H1 e H4, enquanto o H3 parece ter um negativo papel regulador (ROSSBACH et al., 2011).

Os antagonistas histaminérgicos do tipo H1, como a pirilamina e a difenidramina são facilmente absorvidos pelo trato gastrointestinal, não são deflagrados pela microbiota bacteriana e seus efeitos duram de 3 a 6 horas. O principal órgão de biotransformação é o fígado, sendo que o rim excreta praticamente 100% de metabólitos inativos e desprezíveis quantidades de forma ativa.

Os antagonistas H1 mais comumente utilizados são o maleato de pirilamina, a difenidramina, a clorfeniramina, a clorcicliazina e prometazina. Todas essas substâncias têm efeitos farmacológicos comuns, os quais podem ser caracterizados da seguinte forma: inibição da atividade constritora da histamina sobre a musculatura lisa não vascular, por antagonismo competitivo da histamina; bloqueio parcial da vasodilatação inflamatória, pois em tais circunstâncias existe um efeito residual da histamina mediada por receptor H2 (neste caso o bloqueio total só pode ser obtido através do uso concomitante de um antagonista H2); bloqueio total do aumento da permeabilidade vascular, prevenindo formação de edema e ação anestésica local, por bloqueio dos receptores H1, nas terminações nervosas presentes no local inflamado.

Para a maioria das espécies domésticas o uso destes medicamentos no tratamento de picadas de insetos pode ser bastante útil, porém, no tratamento da dermatite alérgica dos cães, o uso destes antagonistas é bastante restrito, pois o bloqueio total das respostas alérgicas cutâneas só pode ser obtido quando da administração de glicocorticoides, já que a histamina não é o único mediador envolvido nestas reações.

Com relação aos efeitos centrais, os antagonistas H1 podem tanto deprimir quanto estimular o sistema nervoso central, dependendo da dose. Doses terapêuticas normalmente causam depressão, manifestada por sonolência, diminuição do período de vigília e diminuição dos reflexos. Estes constituem os principais efeitos colaterais destes medicamentos (SPINOSA et al, 2006).

**Tabela 3: Principais antagonistas histaminérgicos e suas doses.**

Medicamento	Dose (mg/kg) e via de administração
Clemastina	0,05-0,1 a cada 12 horas. Uso oral.
Clorfeniramina	4-8 a cada 12 horas. Uso oral
Clorpromazina	0,5 a cada 6-8 horas. Via intramuscular ou subcutânea.
Difenidramina	2-4 a cada 8-12 horas. Uso oral.
Dimenidrato	4-8 a cada 8-12 horas. Uso oral.
Hidroxizina	0,5-2 a cada 6-8 horas. Uso oral.
Prometazina	0,2-0,4 a cada 8 horas. Uso oral ou via intramuscular.

Fonte: SPINOSA, 2006.

### 4.3. Glicocorticoides

A administração sistêmica de glicocorticoides tem sido a primeira linha de tratamento para o prurido de origem alérgica em cães por décadas (OLIVRY, 2010). São os medicamentos mais utilizados para o tratamento sintomático do prurido, já que diminuem a síntese de moléculas pró-inflamatórias, incluindo citocinas e proteases. É reconhecidamente o fármaco que tem mais eficácia no tratamento dos sinais clínicos da DAC, e do alívio temporário do prurido, porém o seu uso deve ser muito bem discriminado, já que na maioria das vezes são utilizados para controlar o prurido, sem definir a causa primária (OLIVRY et al, 2002; CAMPBELL, 2004). Não devem ser prescritos na ausência de diagnóstico, o seu uso prolongado e abusivo está relacionado a problemas sistêmicos, como os observados no hiperglicocorticoidismo iatrogênico (SCOTT et al, 2001).

Os glicocorticoides, assim como os mineralocorticoides, os esteroides sexuais, os hormônios, tireoidianos, a vitamina D3 e o ácido retinóico, interagem com a chamada superfamília dos receptores nucleares. Dada sua lipossolubilidade, estes agentes são capazes de atravessar a membrana celular e se ligar às proteínas receptoras, localizadas no interior do núcleo, modificando a sua expressão gênica. Esses receptores proteicos são encontrados em virtualmente todos os tecidos, em números que variam de 3.000 a 10.000 por célula.

Após a interação do glicocorticoide com o seu receptor no interior do núcleo, o complexo formado sofre alterações conformacionais, tornando-se "ativado", expondo assim um domínio de ligação com o ácido desoxirribonucleico (DNA). O complexo receptor-esteroide/DNA estimula a transcrição gênica ou a previne, interferindo sobretudo na produção de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) que intermedeia a síntese de proteínas. Sabe-se que parte dos efeitos dos glicocorticoides deve-se à sua interação (inibitória) com um ativador do mecanismo de transcrição do DNA, que se liga a um sítio à montante do *locus* gênico da síntese de determinados RNAm. Esse fator de ativação, um heterodímero conhecido como AP1, está envolvido na indução de vários genes, como os da colagenase, da interleucina 2 (IL-2), do receptor da IL-2 e da enzima cicloxigenase.

Os hormônios glicocorticoides são agentes hiperglicemiantes, obtendo este efeito através de: inibição da captação e da utilização periférica da glicose e promoção da

gliconeogênese, a partir de aminoácidos e ácidos graxos livres. Também incrementam a síntese de glicogênio hepático. Além desses efeitos sobre os carboidratos, interferem no metabolismo proteico, aumentando o catabolismo e diminuindo a síntese de proteínas.

O cortisol e alguns glicocorticoides sintéticos, em concentrações farmacológicas, podem apresentar alguns efeitos mineralocorticoides, promovendo a retenção de sódio, excreção de potássio e expansão do volume extracelular. A corticoterapia também incrementa a diurese, por aumento da taxa de filtração glomerular, inibição dos efeitos do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos distais e dutos coletores renais, além de apresentar efeito inibitório da expressão gênica do ADH (SPINOSA, 2006).

Essa classe medicamentosa causa inúmeras reações adversas como, poliúria, polidipsia, polifagia, alopecia, obesidade, pancreatite, úlceras gastrointestinais, diabetes (devido a, hiperglicemia causada pelo corticoide) e hiperadrenocorticismo, além de predispor a infecções (LUCAS, 2007).

Alguns efeitos dos glicocorticoides orais (poliúria, polidipsia, polifagia, predisposição a infecções do trato urinário) são comumente observados e normalmente são proporcionais a dosagem e a duração da administração. Ensaios clínicos puderam concluir que o uso prolongado de glicocorticoides também pode favorecer o desenvolvimento de demodicose (OLIVRY et al., 2010).

Tanto o aumento da gliconeogênese quanto a redução moderada da utilização de glicose pelas células produzem elevação do nível da glicemia. Por sua vez, a elevação da glicemia estimula a secreção de insulina. Porém, os níveis plasmáticos aumentados de insulina não são eficientes para manter a glicose plasmática, como em condições normais. Por razões que ainda não foram totalmente esclarecidas, os altos níveis de glicocorticoides reduzem a sensibilidade de muitos tecidos, particularmente do músculo esquelético e do tecido adiposo, aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação e a utilização da glicose, proporcionando assim, uma hiperglicemia, podendo levar a *diabetes mellitus* (GUYTON; HALL, 2002).

De acordo com Cheville (2004) o tratamento crônico com corticosteroide torna o animal cada vez mais suscetível a infecções bacteriana e fúngica. Em especial, os glicocorticoides promovem lise dos linfócitos e a depleção apoptótica celular (morte celular reversível) dos órgãos linfóides centrais e periféricos.

Na pele, os glicocorticoides inibem a síntese de material conjuntivo, com consequente diminuição da espessura dérmica, tornando difícil a cicatrização (SPINOSA, 2006).

Lucas et al. (2007) afirmam que o uso dos corticoides injetáveis faz com que seus efeitos colaterais sejam mais graves que os efeitos provocados por corticoides orais, devido a, efeitos prolongados ou de depósito. Sendo assim, as moléculas menos potentes e com menor efeito mineralocorticoide, como a prednisona e a prednisolona devem ser utilizadas por via oral e em doses decrescentes, conforme o controle das manifestações clínicas do paciente.

A principal indicação terapêutica dos glicocorticoides deve-se aos seus potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Eles são capazes de bloquear desde as manifestações mais precoces do processo inflamatório, como dor, calor e rubor, até as mais tardias como reparação e proliferação tecidual. Os esteroides anti-inflamatórios afetam todos os tipos de resposta inflamatória, sejam elas suscitadas por patógenos invasores, estímulo físico ou químico, ou por uma reação imunológica inapropriada, como, por exemplo, as hipersensibilidades e doenças autoimunes.

Sabe-se que os anti-inflamatórios exercem suas funções atuando em vários aspectos da resposta orgânica às injúrias. Influenciando eventos celulares, eventos vasculares e o metabolismo de mediadores pró-inflamatórios. Assim, nos leucócitos, atuam de forma a diminuir a migração de neutrófilos para o sítio de injúria, ao mesmo tempo que estimulam a sua liberação pela medula óssea, o que resulta em neutrofilia. A capacidade de eliminar organismos invasores, como bactérias, por meio de metabolismo oxidativo, é inibida pelos corticoides. Os macrófagos também são sensíveis aos seus efeitos inibitórios na sua habilidade de fagocitar e eliminar organismos invasores. A imunidade celular também é afetada pelo fato dos glicocorticoides interferirem na apresentação de antígenos aos receptores de membrana dos monócitos fagocitários. No sistema linfóide, sabe-se que doses farmacológicas de glicocorticoides levam à linfopenia. Os linfócitos T são afetados mais severamente que os linfócitos B.

Talvez, a principal influência dos glicocorticoides no processo inflamatório se dê por meio de sua atuação supressora sobre o metabolismo dos mediadores imunoestimulantes e pró-inflamatórios. Assim, no metabolismo do ácido araquidônico, caracterizado por uma série de eventos desencadeados a partir de uma injúria na membrana celular e cujos produtos finais desta cascata são as prostaglandinas do grupo 2 (PG-2), os leucotrienos e os tromboxanos, os glicocorticoides agem de forma a inibir a ação de enzimas-chaves como a fosfolipase A-2 e a

ciclooxigenase. No caso da fosfolipase A-2, a sua inibição se dá tanto pelo bloqueio da transcrição gênica para a sua síntese como pelo estímulo à produção de uma proteína, a lipomodulina-1, a qual inibe a atividade da fosfolipase A-2. Também a ciclooxigenase tem a sua expressão genética comprometida de maneira tônica. A síntese de histaminas também é inibida pelos glicocorticoides (SPINOSA, 2006).

#### **4.3.1. Glicocorticoides sistêmicos**

Existem muitos estudos randomizados que demonstraram a eficácia da prednisona, prednisolona, ou metilprednisolona para o tratamento do prurido associado com DA em cães.

As doses necessárias para efeito antiinflamatório (antipruriginoso) são menores do que as usadas para o efeito imunossupressor. As doses típicas utilizadas estão entre 0,5 e 1,0 mg/kg por dia por via oral e as doses normalmente são reduzidas gradualmente após 1 ou 2 semanas para reduzir efeitos colaterais. A redução global do prurido varia de estudo para estudo e varia de 40% a 85% (máximo avaliação: 16 semanas) (OLIVRY et al, 2010).

Estas doses são utilizadas na fase de indução, por 2 a 6 dias. Minimizando-se os sinais clínicos, deve-se instituir a fase de manutenção com 50% da dose inicial, fornecidos diariamente no início e, posteriormente, em esquema de dias alternados (SPINOSA, 2006).

#### **4.3.2. Glicocorticoides tópicos**

Como o uso prolongado de glicocorticoides orais está associado com efeitos colaterais que incluem polidipsia, poliúria e infecções urinárias, a administração tópica de glicocorticoides oferece um substituto válido com menos efeitos colaterais sistêmicos. Um estudo randomizado relatou o uso de solução de triancinolona acetona de 0,015% em cães com prurido de presumível origem alérgica. Quase 70% dos cães tratados com a intervenção ativa exibiu redução maior de 50% na pontuação de prurido em comparação com apenas 24% dos cães que receberam placebo (DEBOER et al., 2002). Em outro estudo, um spray de aceponato de hidrocortisona 0.0584% foi testado durante 84 dias: 67% dos cães atópicos exibiu uma redução de prurido em pelo menos 50% e 21% de pelo menos 90% (NUTTALL et al. 2012).



Xampus com fluocinolona a 0,01% ou hidrocortisona a 2% podem ser utilizados a cada 5-7 dias (CRIVELLENTI, 2015). Novamente, a diminuição do prurido mostra uma resposta de tempo muito semelhante como a redução de lesões indicando que o efeito antipruriginoso pode ser principalmente secundário à redução de inflamação. Importante, o uso a longo prazo de glicocorticoides tópicos leva a atrofia da pele, a gravidade deste problema, depende da força do produto e a duração do tratamento.

#### **4.4. Imunomoduladores**

##### **4.4.1. Ciclosporina**

É um medicamento com ação extremamente potente, mas seletiva, sobre linfócitos T, levando ao efeito imunossupressor. Ao contrário de outros agentes, tais como os imunossupressores citotóxicos, a ciclosporina não atua destruindo efetores imunológicos, mas inibindo a ativação e expansão proliferativa de linfócitos T, por suprimir a síntese de interleucina-2 (IL-2) e outras citocinas. A ciclosporina modifica (ou bloqueia) a transcrição do RNAm do gene de IL-2 em linfócitos T auxiliares ativados, as células alvo principais desta ação. Ainda, este agente também possui certa toxicidade para linfócitos T supressores/citotóxicos pré-formados, linfócitos B, granulócitos ou macrófagos.

A ciclosporina pode ser administrada por via oral ou intravenosa. Pode desencadear efeitos colaterais graves, tais como: hipertensão, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, síndrome hemolítico-urêmica, dentre outros. Como outros imunossupressores, a ciclosporina pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, bem como favorecer o desenvolvimento de certas neoplasias malignas. Entretanto, ao contrário dos agentes imunossupressores citotóxicos, a ciclosporina não é tóxica para as células-tronco da medula óssea, não provocando citopenias.

A atividade imunossupressora da ciclosporina pode ser aumentada com a administração simultânea de doses moderadas de corticosteroides, denotando o efeito sinérgico desta associação de medicamentos (SPINOSA, 2006).

Existem vários estudos mostrando uma redução significativa do prurido em cães após o tratamento com ciclosporina oral a partir de 5 mg/kg uma vez ao dia. Dependendo do estudo, aproximadamente 50-70% dos cães apresentam uma redução do escore de prurido,

igual ou superior a 50%. O máximo efeito antipruriginoso é visto geralmente após 4-6 semanas, e a eficácia parece permanecer estável, mesmo em períodos longos de tratamento (OLIVRY, 2010). Semelhante de glicocorticoides, o efeito antipruriginoso de ciclosporina parece estar ligado à ação antiinflamatória desta droga, como a evolução da redução do prurido aparece com mais frequência paralela à redução nas lesões de pele. O uso simultâneo de prednisolona oral aumenta a velocidade de ação antipruriginosa de ciclosporina. Uma formulação de ciclosporina tópica não encapsulada foi relatada recentemente para ser capaz de reduzir o prurido em cães atópicas de forma semelhante à geralmente administrada de forma oral (PUIGDEMONT et al, 2013).

A dose recomendada é de 5-7 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia ou duas vezes ao dia, por 30 a 50 dias. Deve-se tentar reduzir para dias alternados para evitar os efeitos colaterais (CRIVELLENTI, 2015).

#### **4.4.2. Oclacitinib**

O oclacitinib é um inibidor seletivo da Janus cinase (JAK) e pode inibir a função de várias citocinas dependentes da atividade enzimática da JAK. Para o oclacitinib as citocinas alvo são as pró-inflamatórias ou que desempenhem um papel na resposta alérgica/prurido. No entanto, o oclacitinib pode também exercer efeito noutras citocinas (por exemplo, nas envolvidas na defesa do hospedeiro ou hematopoiese) com potenciais efeitos indesejáveis (European Medicines Agency, 2015).

O medicamento foi aprovado pelo FDA Americano (Food and Drug Administration) em 2013 para o controle do prurido associado com a dermatite atópica em cães (ROSKOSKI, 2016).

Após administração oral em cães, o maleato de oclacitinib é rapidamente bem absorvido, com um tempo de concentração máxima no plasma inferior a 1 hora. A biodisponibilidade absoluta do maleato de oclacitinib foi de 89%. O estado prandial do cão não afeta significativamente a taxa ou extensão da sua absorção.

A *clearance* total do oclacitinib no plasma foi baixa – 316 ml/h/Kg de peso corporal (5,3 ml/min/Kg de peso corporal) e o volume de distribuição aparente no ponto de equilíbrio foi de 942 ml/Kg de peso corporal. Após administração intravenosa e oral, a semivida  $t_{1/2}$  foi

semelhante às 3,5 e 4,1 horas, respetivamente. O oclacitinib exibe uma baixa ligação às proteínas com 66,3% a 69,7% de ligação em plasma canino fortificado para concentrações nominais que variam entre 10 a 1000 ng/ml (European Medicines Agency, 2015).

Um estudo clínico randomizado avaliando oclacitinib vs. placebo relatou que o fármaco apresenta um controle rápido e seguro para o paciente com DA, que mostra melhorias significativas nas lesões de pele. Outro estudo comparou a eficácia e segurança de oclacitinib oral e ciclosporina oral para o controle da dermatite atópica concluiu que ambos os fármacos foram eficazes, mas que o oclacitinib trouxe uma mais rápida resolução dos sintomas (ROSKOSKI, 2016).

O oclacitinib é metabolizado no cão em múltiplos metabolitos. O principal metabolito oxidativo foi identificado no plasma e na urina. Em geral, a principal forma de transformação é através do metabolismo hepático, com contribuições menores das vias de eliminação renal e biliar. Assim, o risco de interações metabólicas fármaco-fármaco devido à inibição do oclacitinib é muito baixa.

O oclacitinib modula o sistema imunitário e pode aumentar a suscetibilidade à infeção e exacerbar doenças neoplásicas. Os cães aos quais foram administrados comprimidos de devem ser monitorizados para detectar o desenvolvimento de infeções e neoplasias.

Durante o tratamento do prurido associado à dermatite alérgica com oclacitinib, deve ser investigada e tratada qualquer causa subjacente (por ex. dermatite alérgica a picada da ectoparasita, dermatite de contato, hipersensibilidade alimentar). Além disso, em casos de dermatite alérgica e dermatite atópica, é recomendada a investigação e tratamento de outros fatores que possam causar complicações, tais como infeções bacterianas, fúngicas ou infestações parasitárias (por ex. pulgas e sarna).

Devido a potenciais efeitos em determinados parâmetros clinico-patológicos, nos cães submetidos a tratamentos prolongados recomenda-se a monitorização periódica com hemograma e análises bioquímicas séricas (European Medicines Agency, 2015).

**Tabela 4: Reações adversas comuns observadas em ensaios de campo até ao 16º dia de Oclacitinib (nome comercial Apoquel®) e comparadas a um placebo:**

	Reações adversas observadas em estudos de dermatite atópica até ao dia 16		Reações adversas observadas em estudos de prurido até ao dia 7	
	APOQUEL (n=152)	Placebo (n=147)	APOQUEL (n=216)	Placebo (n=220)
Diarreia	4,6%	3,4%	2,3%	0,9%
Vômito	3,9%	4,1%	2,3%	1,8%
Anorexia	2,6%	0%	1,4%	0%
Novos nódulos cutâneos ou subcutâneos	2,6%	2,7%	1,0%	0%
Letargia	2,0%	1,4%	1,8%	1,4%
Polidipsia	0,7%	1,4%	1,4%	0%

Fonte: European Medicines Agency, 2015

Após o 16º dia, os sinais clínicos anormais, além dos sinais clínicos listados acima que ocorrem em mais de 1% dos cães tratados com oclacitinib, incluem pioderma, nódulos dérmicos não específicos, otite, histiocitoma, cistite, infeções fúngicas cutâneas, pododermatite, lipoma, linfadenopatia, náusea, aumento de apetite e agressividade.

Alterações clínicas patológicas relacionadas com o tratamento foram restritas a um aumento do colesterol sérico médio e a uma diminuição da contagem leucocitária média, no entanto, todos os valores médios permaneceram dentro dos valores laboratoriais de referência. A diminuição da contagem leucocitária média observada em cães tratados com oclacitinib não foi progressiva, e afetou todas as contagens de glóbulos brancos (contagem de neutrófilos, eosinófilos e monócitos) exceto as contagens de linfócitos. Nenhuma destas alterações clínicas patológicas é clinicamente significativa.

A dose inicial recomendada é 0,4 a 0,6 mg de oclacitinib/Kg peso corporal, administrado por via oral, duas vezes por dia, durante 14 dias. Para tratamento de manutenção, a mesma dose (0,4 a 0,6 mg de oclacitinib/Kg peso corporal) deve ser administrada apenas uma vez ao dia.

A manutenção de um tratamento de longo prazo deve basear-se numa avaliação individual de benefício/risco. Estes comprimidos podem ser administrados com ou sem alimento (European Medicines Agency, 2015).

## 5. CONCLUSÃO

A dermatite atópica canina é uma doença que afeta diretamente a qualidade de vida do cão doente e de seus tutores. É importante que o médico veterinário esteja atento a todos os sinais clínicos e realize uma análise criteriosa da saúde do animal como um todo, para que possa chegar a um diagnóstico correto e conclusivo, e assim, iniciar o tratamento adequado. Por conseguinte, é muito importante que essa doença seja tratada da maneira mais eficaz e segura para o animal.

Os medicamentos comprovadamente mais utilizados para o controle da enfermidade são os glicocorticoides, que são justamente os medicamentos mais frequentemente associados à efeitos colaterais. É importante que as doses sejam ajustadas de acordo com cada paciente e que seja respeitado o "desmame" do medicamento, para que assim, os riscos da retirada abrupta do medicamento sejam minimizados.

Atualmente, existem novos fármacos no mercado que representam uma grande expectativa da parte dos médicos veterinários e dos tutores dos animais, como é o caso do Oclacitinib. Este medicamento apresenta uma inovação na clínica dermatológica de pequenos animais em função de seus efeitos colaterais reduzidos e de sua rápida e segura eficácia.

Há ainda, a possibilidade de associações medicamentosas que aumentam a eficácia do tratamento e garantem sua solidez.

Fundamentalmente, o que se preconiza é que cada animal seja tratado como único e que o tratamento seja adaptado às suas necessidades individuais. Não há uma receita exclusiva quando se trata de dermatite atópica, cada cão deve ser analisado de forma singular para que haja sucesso no tratamento e para que o prognóstico seja favorável.

## REFERÊNCIAS

CAMPBELL, K.L. **Small Animal Dermatology Secrets**. Pennsylvania: Elsevier, 2004. P. 534.

CHEVILLE, N., **Introdução à Patologia Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004.

CORK, M. J. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. **Journal Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 1, p. 3-21, 2006

CRIVELLENTI, L.; BORIN-CRIVELLENTI, S. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Editora MedVet, 2015. p. 95.

DEBOER, D. J., SCHAEFER, J. H., et al, Multiple-center study of reduced-concentration triamcinolone topical solution for the treatment of dogs with known or suspected allergic pruritus. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, p. 408–413, 2002.

FAVROT, C., LINEK, M., MUELLER, R., ZINI, E. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 64-70, 2010.

GNIRS, K.; PRÉLAUD, P. Review - Cutaneous manifestations of neurological diseases: review of neuro-pathophysiology and diseases causing pruritus. **Veterinary Dermatology**, v. 16, p. 137–146, 2005.

GUYTON, A., HALL, J., **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

LAU-GILLARD, P. J. et al. Evaluation of a hand-held evaporimeter (VapoMeter<sub>®</sub>) for the measurement of transepidermal water loss in healthy dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 136-145, 2009.

LLOYD, D. H. et al. Role of sugars in surface microbe–host interactions and immune reaction modulation. **Veterinary Dermatology**, v. 18, p. 197-204, 2007.

LORENTZ, M.D; NEER, T.M; DeMARS, P.L. **Small Animal Medical Diagnosis**. 3. ed. Wiley-Blackwell, 2009. 581p.

LUCAS, Ronaldo. Diagnóstico diferencial das principais dermatopatias alérgicas em cães. **Revista Nosso Clínico**, ano 10, n.59, jan/fev, 2007.

LUCAS, Ronaldo; CANTAGALLO, Karina; BEVIANI, Daniela. Diagnóstico diferencial das principais dermatopatias alérgicas – Parte II- Atopia: diagnóstico e estratégias terapêuticas. **Revista Nosso Clínico**, ano 10, n. 59, jan./fev. 2007.

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.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A., **Dermatologia de pequenos animais**. Atlas colorido e Guia Terapêutico. São Paulo: Roca 2003, p. 104.

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

MUELLER, R. S., **Dermatologia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2003. p. 131.

NUTTALL, T. J., MECWAN, N. A., et al, Comparable efficacy of a topical 0.0584 % hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 23, p. 4–10:e1–2, 2012.

OLIVRY, T, DE BOER, D.J; FAVROT, C; et al. Tratamento de dermatite atópica canina: guidelines de 2010 para a prática clínica do Grupo de Trabalho Internacional dedicado ao estudo da Dermatite Atópica Canina (International Task Force on Canine Atopic Dermatitis). **Veterinary Dermatology**, v.21 n., p.233-248, 2010.

OLIVRY, T; RIVIERRE, C; JACKSON, H.A et al. 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, 2002.

OLIVRY, T.; SARIDOMICHELAKIS, M.; NUTTALL, T., et al. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 25, p. 77 - e25, 2014.

PEREIRA, S.M; ALCHORNE, M. M. **Prurido no idoso**. Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: Grupo Editora Nacional, p. 393-402, 2010.

PRÉLAUD, P. **Dermatite atopique canine**. 2. ed. EMC-Vétérinaire, 2005. 14–29 p.

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.

RESS, J.L; LAIDLAW, A. Pruritus: more scratch than itch. **Clinical and Experimental Dermatology**, v.17, p.490-493, 1999.

ROSKOSKI, R., Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. **Pharmacological Research**. (2016) Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.038>

ROSSBACH. K., STARK. H., SANDER. K., et al, The histamine H receptor as a new target for treatment of canine inflammatory skin diseases. **Veterinary Dermatology**, v. 20, p. 555–561, 2009.

RUIVO, Catarina Isabel. **Dermatite atópica canina – Impacto na qualidade de vida do doente e seus donos**. 2015. 103 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa.

SCHAUBER, J.; GALLO, R. L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 2, p. 261-266, 2008.

SCOTT, D.W; MILLER, W.H; GRIFFIN, C.E. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**, 6. ed. Pennsylvania: Elsevier, 2001. v.6, p. 1526.



SIMONS. F. E., SIMONS K. J., Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, p. 1139–1150, 2011.

SOLOMON, S. E. B.; FARIAS, M. R. de; PIMPÃO, C. T. Dermatite atópica canina: fisiopatologia e diagnóstico. **Ciências Agrárias Ambientais**, Curitiba, v. 10, n. 1, p. 21-28, 2012.

SPINOSA. H. S., GÓRNIAC. S. L., BERNARDI. M. M., **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**, 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 199.

STANDER, S., STEINHOFF, S., SCHMELZ, M. et al. Neurophysiology of pruritus – cutaneous elicitation of itch. **Archives of Dermatology**, v. 139, p. 1463–1470, 2003.

STEHLE, M. E., HANCZARUK, M., SCHWARTZ. S. C. N., GÖBEL. T. W., MUELLER. R. S., Effects of polyunsaturated fatty acids on isolated canine peripheral blood mononuclear cells and cytokine expression (IL-4, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ ) in healthy and atopic dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, p. 113–118, 2010.

VIEIRA, Diana Branco. **Infecção cutânea no doente atópico canino**. 2008. 116 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa.

ZAMPELI. E., TILIGADA. E., The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. **Journal Pharmacology**, v. 157, p. 24–33, 2009.