

Eficácia do oclacitinib no manejo da síndrome da atopia felina

Efficacy of Oclacitinib on Feline Atopic Syndrome Management

Keylla Suellen Batalha Rocha Fernandes, Mirlla Baracho Ferreira, Alessandra Moreira da Silva, Kayana Cunha Marques, Brizza Zorayd Luz Lopes Rocha, José Artur Brilhante Bezerra & Kilder Dantas Filgueira

ABSTRACT

Background: The feline atopic syndrome (FAS) associated to environmental allergens is the third most common allergic dermatosis in domestic cats. In general, clinical signs are not pathognomonic and the exclusion of other pruritus causes is necessary to reach the diagnosis of FAS. The treatment is based on the use of drugs to control the pruritus, such as glucocorticoids, cyclosporine and, recently, oclacitinib, a Janus kinase inhibitor. This study aimed to report the efficacy of oclacitinib on the treatment of FAS associated to environmental allergens.

Case: A 10-year-old female feline, crossbred, presented a history of pruritic dermatitis during ten months and diarrhea. The animal had been submitted to treatment for ectoparasites with pour-on selamectin and was fed with a commercial hypoallergenic diet in the last eight weeks or so. However, no improvement on the skin condition was observed. Physical examination revealed disseminated furfureaceous desquamation, excoriation and erythema on the right supraorbital region. Bilateral conjunctivitis was also observed. Complete blood cell count, biochemistry profile, urinalysis, immunochromatographic test for feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV), fungic culture and abdominal ultrasonography were requested. The abnormalities observed were reduced urinary density and discrete loss of renal corticomedullary differentiation. Thus, based on physical examination and complementary exams, the animal was diagnosed with FAS, since the main other causes of pruritus (hypersensitivity to ectoparasites and alimentary allergens) were excluded. The animal was also diagnosed with stage 1 chronic kidney disease. Therapy based on oclacitinib was instituted with an induction dose of 1 mg/kg twice daily for 14 days, followed by a maintenance dose of 1 mg/kg once daily. After 30 days of treatment, a satisfactory therapeutic response was observed, with complete remission of pruritus. The animal was regularly evaluated, with clinical and laboratorial exams, to check the efficacy of treatment and to identify the possible adverse effects of the drug. After 300 days of treatment the animal presented a relapse of pruritic dermatitis, and the dose was changed to 1 mg/kg twice daily, with remission of clinical signs. No adverse reactions or changes in laboratorial exams were observed during the follow-up, and the chronic kidney disease remained on stage 1.

Discussion: In spite of being the third most frequent allergic dermatopathy in cats, FAS is still considered as an uncommon disease. FAS is a diagnosis of exclusion, where hypersensitivity to ectoparasites and alimentary allergens must be investigated before reaching the diagnosis of FAS. Clinical signs are not pathognomonic. Thus, pruritus, skin lesions on head and/or neck, miliaris dermatitis, symmetric alopecia and eosinophilic dermatitis can be observed. Other dermatologic and systemic manifestations, such as gastrointestinal, ophthalmic and respiratory signs, may be present. The reported animal presented dermatologic and systemic signs of FAS, since all the clinical alterations disappeared with the use of oclacitinib. Because some dogs demonstrated immunosuppression and developed diseases related to this, such as papillomatosis and demodicosis, while using this drug, we decided to rule out the presence of the infection by FIV and FeLV, before the beginning of the therapy. Other drugs can be used for treat cats with FAS, such as glucocorticoids and ciclosporin. However, these drugs are associated to side effects in a long-term therapy. In this case report, a cat treated with oclacitinib showed a long-term control of pruritus and clinical signs remission without adverse effects. Oclacitinib demonstrated to be a good therapeutic option on the treatment of FAS associated to environmental allergens.

Keywords: environmental allergens, pruritus, *Felis catus*.

Descritores: alérgenos ambientais, prurido, *Felis catus*.

DOI: 10.22456/1679-9216.89451

Received: 21 October 2018

Accepted: 30 January 2019

Published: 18 February 2019

Hospital Veterinário, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró, RN, Brazil. CORRESPONDENCE: J.A.B. Bezerra [artur_brilhante@hotmail.com - Tel.: +55 (84) 98879-6951]. Hospital Veterinário, UFERSA. Avenida Francisco Mota n. 572. Bairro Costa e Silva. CEP 59.625-900 Mossoró, RN, Brazil.

INTRODUÇÃO

As dermatites de hipersensibilidade em felinos podem ser desencadeadas pela alergia à picada de ectoparasitas (DAPE), alérgenos alimentares e ambientais [4]. O termo síndrome da atopia felina (SAF) é utilizado em situações de prurido em que há exclusão da DAPE, e inclui apenas a hipersensibilidade por alérgenos alimentares e/ou ambientais [2]. O termo dermatite atópica não é preconizado, pois não há evidências científicas do papel da imunoglobulina E na patogênese da doença, diferentemente do que acontece nos cães [1].

Classicamente o tratamento da dermatite atópica canina consiste no uso de glicocorticoides, ciclosporina, anti-histamínicos e imunoterapia alérgica específica [4]. Recentemente foi lançado no mercado brasileiro o oclacitinib, um fármaco de uso oral, que atua como um inibidor dos receptores Janus Kinases, diminuindo o prurido e a inflamação em cães com dermatite atópica [6]. Nos gatos, também tem sido utilizado em doenças alérgicas, porém seu uso ainda é limitado devido à escassez de estudos sobre a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento em felinos [7,10].

O oclacitinib já foi empregado para o tratamento de felinos com SAF por períodos 28 dias, obtendo-se resposta satisfatória em 41 a 62% dos animais, além de ausência de efeitos adversos [5,6]. Tendo em vista que a SAF representa uma enfermidade em que se obtém apenas o controle e não a cura clínica, muitas vezes há necessidade de estabelecer um manejo farmacológico prolongado, eficaz e com mínimo de efeitos colaterais, específico para o controle do prurido [4]. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi relatar o sucesso do uso do oclacitinib na terapia da SAF associada a alérgenos ambientais.

CASO

Um felino, fêmea, sem raça definida, doze anos de idade, pesando 3,4 kg, castrado, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil). O animal possuía histórico de distúrbio dermatológico com tempo de evolução de 10 meses, caracterizado por prurido generalizado e lesões cutâneas em regiões cefálica e cervical. Também foi relatada a presença de diarreia. A paciente já havia sido tratada anteriormente com endectocida à base de selamectina (Revolution®)¹ e

com dieta hipoalergênica por mais de oito semanas (Feline Hypoallergenic®)². Porém, a reposta terapêutica foi insatisfatória, sem a mínima remissão da sintomatologia.

Ao exame físico, o animal apresentou os parâmetros fisiológicos dentro da normalidade. Na semiologia dermatológica, foi observado descamação furfurácea disseminada, escoriações e eritema em região supraorbital direita, decorrente do auto traumatismo induzido pelo prurido (Figura 1). Também estava presente um quadro de conjuntivite bilateral. Não foram observadas alterações dignas de nota em outros sistemas.

Como exames complementares foram solicitados hemograma, bioquímica sérica (alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, triglicerídeos, colesterol, glicose e creatinina), urinálise, teste imunocromatográfico para detecção de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e antígenos do vírus da leucemia felina (FeLV) [Alere FIV Ac e Alere FeLV Ag Test Kit]³, cultura fúngica dos pelos em meio ágar D.T.M. (Dermatobac®)⁴ e ultrassonografia abdominal. Não foram verificadas alterações hematológicas e bioquímicas, e a urinálise demonstrou redução da densidade urinária (valor de 1.030). O animal foi não reagente para as retrovíroses, e a cultura fúngica foi negativa. A única alteração ultrassonográfica evidenciada foi discreta perda da relação córtico-medular renal. De acordo com os exames laboratoriais e de imagem o animal foi classificado em estágio I para doença renal crônica (DRC).

Como o animal já havia sido submetido previamente a um controle adequado para ectoparasitas, além da dieta de exclusão com o uso de ração hipoalergênica, sendo ambas as condutas com resultados desapontadores, descartou-se as dermatites de hipersensibilidade por ectoparasitas e por alérgenos alimentares. Com a eliminação desses diagnósticos previamente citados, definiu-se um quadro de SAF relacionada à hipersensibilidade a alérgenos ambientais.

Nesse sentido, optou-se em prescrever terapia à base de oclacitinib (Apoquel®)¹ na dose de 1 mg/kg a cada 12 h, nas duas primeiras semanas, seguido de 1 mg/kg a cada 24 h, até novas recomendações.

Após 10 dias do início do tratamento, foi observada diminuição considerável do prurido e melhora clínica da conjuntivite. A diarreia havia cessado. Transcorridos 30 dias, notou-se regressão favorável das lesões cutâneas e dos sinais oculares, além da

remissão completa do prurido (Figura 2). Foi repetida a avaliação hematológica e bioquímica, onde todos os resultados obtidos estavam dentro dos valores de referência para a espécie. Nas reavaliações após 120 e 210 dias do início do tratamento, a paciente permanecia clinicamente estável.

Após 300 dias do início do tratamento, a paciente foi reavaliada, sendo relatado pelo tutor prurido em região cefálica e cervical. Os parâmetros vitais e laboratoriais do animal permaneciam sem alterações. No exame físico foi observado escoriações na região cervical devido o auto traumatismo, induzido pelo prurido. Logo, optou-se por manter a dose do oclacitinib (1 mg/kg), com diminuição do intervalo de administração

para a cada 12 h. No 315º dia, já havia ocorrido remissão do prurido. A paciente não apresentou alterações clínicas e os exames laboratoriais continuavam no intervalo de referência para a espécie. No acompanhamento da DRC, a paciente manteve-se em estágio I. O tratamento permaneceu sem modificações e não demonstrou toxicidade em longo prazo para o felino.

DISCUSSÃO

A SAF, associada a alérgenos ambientais, embora considerada a terceira dermatopatia alérgica mais frequente na espécie, precedida apenas pela DAPE e pela SAF por alérgenos alimentares, é reconhecida ainda como uma enfermidade incomum [9]. Os animais com



Figura 1. Sinais clínicos de felino, fêmea, sem raça definida, 12 anos de idade, antes do início da terapia com o oclacitinib. A- Escoriações por auto traumatismo na região supraorbital direita. B- Congestão de vasos episclerais e secreção ocular seromucosa, caracterizando um quadro de conjuntivite.



Figura 2. Sinais clínicos de felino, fêmea, sem raça definida, 12 anos de idade após 30 dias do início da terapia com o oclacitinib. A- & B- remissão das lesões cutâneas e oftálmicas, respectivamente.

faixa etária de três a quatro anos de idade podem começar a desenvolver os primeiros sinais clínicos, embora alguns venham a apresentar os sintomas antes dos três anos de idade [4,8]. No presente relato, a paciente não se enquadrou dentro do intervalo etário relatado pela literatura.

A sintomatologia para a SAF não é patognomônica, contudo, os sinais mais comuns são prurido e escoriações na cabeça e/ou pescoço, dermatite miliar, alopecia simétrica auto induzida e dermatite eosinofílica. Outras manifestações dermatológicas podem estar presentes como seborreia, pododermatites, eritema facial e otites [2,4,8,9]. Alterações sistêmicas também podem estar presentes, sendo reportadas alterações gastrointestinais (diarreia e êmese), oftálmicas (conjuntivite) e respiratórias (tosse e espirro), em 14%, 7% e 6% dos animais acometidos pela SAF, respectivamente [2]. Na paciente em discussão, foram observados alguns dos sinais dermatológicos usuais, além dos distúrbios gastrointestinais e oftálmicos descritos pela literatura. A corroboração de que todas as alterações cutâneas e sistêmicas estavam relacionadas à SAF foi demonstrada pela completa resolução da sintomatologia, ao se utilizar o oclacitinib como monoterapia.

Apesar de ser considerado um fármaco seguro, em alguns cães, o uso do oclacitinib foi relacionado ao surgimento de papilomatose e demodicidose, por conduzir a um quadro de imunossupressão quando utilizado em doses elevadas [7]. Em gatos, no entanto, não há informações sobre os possíveis efeitos imunodepressores do oclacitinib [6]. Por esta razão, na paciente em questão, optou-se em confirmar a ausência de infecção pelos retrovírus FIV e FeLV antes do início da terapia, no intuito de se utilizar a droga em dose plena e por longo período.

O diagnóstico da SAF, relacionada à hipersensibilidade a alérgenos ambientais, é baseado na exclusão de outras doenças pruriginosas, sendo, necessária a realização de uma anamnese detalhada, em associação ao exame físico, testes laboratoriais e uma resposta positiva a uma determinada terapia [1]. Tal conduta foi adotada na paciente em evidência, onde a ausência de êxito com a adoção do controle parasitário e posterior dieta de eliminação, permitiu relacionar o quadro pruriginoso com a SAF, associada a alérgenos ambientais.

No caso em questão, pôde-se afirmar que o tratamento com o oclacitinib apresentou resultados satisfatórios. Tal fato foi comprovado através da resolução absoluta do prurido, total regressão dos sinais clínicos

dermatológicos e sistêmicos, e inexistência de reações adversas ao fármaco. Ortalda *et al.* [6] não observaram efeitos colaterais nos felinos, com síndrome da atopia, tratados com oclacitinib nas doses de 0,4 a 0,6 mg/kg. Quando utilizada para o tratamento da asma felina, essa droga também não causou efeitos adversos em doses de 0,5 a 1 mg/kg [10]. Até o momento, o animal relatado não apresentou reações adversas à medicação, com base na ausência de alterações clínicas e laboratoriais durante o período de seguimento.

O oclacitinib inibe a atividade de citocinas dependentes dos receptores de Janus Kinases (JAKs). Os receptores JAKs desempenham atividade na sinalização e transdução de sinais de muitas citocinas envolvidas nos processos alérgicos, inflamatórios e pruriginosos [9]. Tem-se demonstrado que o oclacitinib pode inibir a ligação com a interleucina-31 aos receptores JAKs, reduzindo significativamente o prurido [7]. Contudo, a maioria dos estudos com uso do oclacitinib é voltada para a espécie canina. Em felinos, os trabalhos envolvendo o oclacitinib ainda são bastante escassos, especialmente em relação a terapias em longo prazo [6,7,10]. Em um trabalho, com gatos submetidos ao tratamento para asma, observaram-se resultados satisfatórios em doses ente 0,5 a 1 mg/kg a cada 12 h por 28 dias [10]. Ortalda *et al.* [6] utilizaram doses mais baixas, como as indicadas para cães, entre 0,4 mg/kg e 0,6 mg/kg, no tratamento da SAF observando uma redução no prurido, porém os resultados foram menos convincentes quando comparados a ciclosporina ou glicocorticoides. Em outro estudo, realizou-se a indução do prurido em 21 gatos com injeções de interleucina-31, sendo administrado o oclacitinib (entre 0,4 a 1 mg/kg) uma hora antes de tal conduta, com decréscimo considerável do prurido quando utilizada a dose mais elevada do oclacitinib, diferentemente do observado com a menor dose [10]. De acordo com esses dados, acredita-se que doses mais elevadas do oclacitinib podem melhorar a capacidade de resposta clínica, conforme o preconizado no animal em discussão.

O retorno do prurido, após o 300º dia de terapia (com dose de manutenção de 1 mg/kg a cada 24 h), poderia ser justificado pelo escasso conhecimento da farmacologia do oclacitinib no organismo felino. Até o momento, pouco se sabe em relação à farmacocinética e farmacodinâmica do oclacitinib na espécie [7,10]. Com base na gata descrita, percebeu-se que uma dose

mais elevada, em associação a uma menor frequência de administração, conferiu um controle mais adequado do prurido, ao se utilizar o oclacitinib para a SAF relacionada hipersensibilidade a alérgenos ambientais.

Os glicocorticoides, como a prednisolona, tem eficácia no manejo da SAF, porém os efeitos colaterais em uma terapia de longo prazo podem ocasionar situações impertinentes e danos graves aos animais, como ganho de peso, atrofia cutânea, diabetes *mellitus*, hiperadrenocorticismismo iatrogênico e nefrotoxicidade [4,9]. Como a paciente em discussão foi diagnosticada, antes do início da terapia com DRC em estágio I, não se optou por realizar o tratamento com glicocorticoides, devido ao provável potencial incitador para a evolução no estadiamento da DRC, onde tal fato iria refletir negativamente no prognóstico da paciente.

A ciclosporina, um inibidor da calcineurina, é um imunomodulador bastante utilizado na dermatologia veterinária, que na dose de 7 mg/kg, a cada 24 h, apresentou boa eficácia nos felinos [3]. No entanto, devido a sua ação imunossupressora, e aos factíveis

efeitos colaterais, tais como vômito, diarreia, perda de peso, este fármaco, assim como os corticoides, também não foi adotado para o tratamento da paciente no presente relato.

Em gatos com prurido intenso, deve-se considerar a possibilidade da SAF, sendo necessária a exclusão para as outras causas de prurido. O oclacitinib pode ser considerado uma alternativa promissora para o tratamento da SAF associada a alérgenos ambientais, principalmente naqueles animais que possuem contraindicação para o uso de glicocorticoides e/ou ciclosporina.

MANUFACTURERS

¹Laboratórios Pfizer. São Paulo, SP, Brazil.

²Royal Canin do Brasil Indústria e Comércio Ltda. Descalvado, SP, Brazil.

³Alere S/A. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Probac do Brasil Produtos Bacteriológicos Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Diesel A. 2017.** Cutaneous hypersensitivity dermatoses in the feline patient: A review of allergic skin disease in cats. *Veterinary Sciences*. 25(4): 1-10.
- 2 Hobi S., Linek M., Marignac G., Olivry T., Beco L., Nett C., Fontaine J., Roosje P., Bergvall K., Belova S., Koebrich S., Pin D., Kovalik M., Meury S., Wilhelm S. & Favrot C. 2011.** Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicentre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. *Veterinary Dermatology*. 22(5): 406-413.
- 3 King S., Favrot C., Messinger L., Nuttall T., Steffan J., Forster S. & Seewald W. 2012.** A randomized double-blinded placebo-controlled study to evaluate an effective ciclosporin dose for the treatment of feline hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 23(5): 440-e84.
- 4 Miller W.H., Griffin C.E. & Campbell K.L. 2013.** *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th edn. St. Louis: Elsevier, 948p.
- 5 Noli C., Matricoti I. & Schievano C. 2017.** Efficacy of oclacitinib in allergic cats: a multicentre randomised, blinded, methylprednisolone-controlled study. In: *29th Annual Congress of the ECVDESVD* (Lausanne, Switzerland). *Veterinary Dermatology*. 28(6): 16.
- 6 Ortalda C., Noli C., Colombo S. & Borio S. 2015.** Oclacitinib in feline nonflea-, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Veterinary Dermatology*. 26(4): 235-e52.
- 7 Papich M.G. 2016.** *Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animals*. 4th edn. St. Louis: Elsevier, 900p.
- 8 Ravens P.A., Xu B.J. & Vogelnest L.J. 2014.** Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001–2012). *Veterinary Dermatology*. 25(2): 95-102.
- 9 Salzo P.S. 2016.** Dermatite Atópica. In: Larsson C.E. & Lucas R. (Eds). *Tratado de Medicina Externa - Dermatologia Veterinária*. São Caetano do Sul: Interbook, pp.513-529.
- 10 Whitehouse W. & Viviano K. 2015.** Update in feline therapeutics: Clinical use of 10 emerging therapies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 17(3): 220-234.

