

Uso do oclacitinib no tratamento de lúpus eritematoso cutâneo vesicular em cão da raça Border Collie – relato de caso

Use of oclacitinib in the treatment of vesicular cutaneous lupus erythematosus in a Border Collie breed dog – case report

El uso del oclacitinib para el tratamiento del lupus eritematoso cutâneo vesicular en perro de raza Border Collie – reporte de un caso

Recebido: 01/11/2022 | Revisado: 10/11/2022 | Aceitado: 12/11/2022 | Publicado: 19/11/2022

Anna Karina Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4788-8516>
FATEC PR Polo Equalis Sul, Brasil
E-mail: akdermatopet@gmail.com

Felipe Rosa Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6215-453X>
Médico Veterinário Autônomo, Brasil
E-mail: vetfelipecunha@gmail.com

Resumo

O lúpus eritematoso cutâneo vesicular (LECV) é uma doença inflamatória autoimune rara, única variante subaguda do lúpus eritematoso cutâneo canino. Acomete cães adultos das raças Collie, Pastor de Shetland, Border Collie e seus mestiços. Em geral, requer tratamentos imunossupressores, os quais ocasionam efeitos colaterais e têm eficácia terapêutica variada. Um cão da raça Border Collie, macho, 3 anos, foi diagnosticado com LECV. Apresentou moderada resposta à associação terapêutica de tetraciclina-niacinamida e, posteriormente, à ciclosporina-cetoconazol. O objetivo deste trabalho foi relatar o uso do oclacitinib, um inibidor da Janus quinase, no controle das lesões de LECV. O fármaco foi administrado na dose de 0,6 mg/kg/VO a cada 12 horas durante 15 dias e, na sequência, a cada 24 horas por mais 20 dias. Observou-se resolução clínica completa de forma rápida, eficaz e, aparentemente, sem efeitos adversos. Concluiu-se que o oclacitinib pode ser uma alternativa vantajosa no tratamento dessa variante do lúpus eritematoso cutâneo canino. Porém, estudos clínicos adicionais sobre o uso dos inibidores da Janus quinase no controle das doenças autoimunes dermatológicas caninas são necessários.

Palavras-chave: Dermatologia veterinária; Doença autoimune; Vesículas; Janus quinase.

Abstract

Vesicular cutaneous lupus erythematosus (VCLE) is a rare autoimmune inflammatory skin disease, a unique subacute variant of canine cutaneous lupus erythematosus. It affects adult Collie, Shetland Shepherd, Border Collie dogs and their crosses. In general, VCLE requires immunosuppressive treatments, which cause side effects and non-homogeneous therapeutic efficacy. A Border Collie dog, male, 3 years old, was diagnosed with VCLE. It showed a moderate response to the therapeutic combination of tetracycline-nicotinamide and later cyclosporine-ketoconazole. The objective of this study was to report the therapeutic success obtained with the use of oclacitinib, a Janus kinase inhibitor, in the control of VCLE lesions. The drug was administered at a dose of 0.6 mg/kg, orally, every 12 hours for 15 days and then every 24 hours for additional 20 days. Complete clinical resolution was observed in a few days, effectively and apparently without adverse effects. It is concluded that oclacitinib may be an advantageous alternative in the treatments of this variant of canine cutaneous lupus erythematosus. However, further studies on the use of Janus kinase inhibitors in the control of canine dermatological autoimmune diseases are needed.

Keywords: Veterinary dermatology; Autoimmune disease; Vesicles; Janus kinase.

Resumen

El lupus eritematoso cutâneo vesicular (LECV) es una enfermedad inflamatoria autoinmune rara, única variante subaguda del lupus eritematoso cutâneo canino. Afecta perros adultos de las razas Collie, Pastor de Shetland, Border Collie y sus mestizos. Em general, requiere tratamientos inmunosupresores, que provocan efectos colaterales y tienen variada eficacia terapéutica. Un perro de la raza Border Collie, macho, de 3 años, fue diagnosticado con LECV. Mostró una respuesta moderada a la combinación terapéutica de tetraciclina-niacinamida y, posteriormente, a ciclosporina-ketoconazol. El objetivo de este estudio fue reportar el éxito terapéutico obtenido con el uso de oclacitinib, un inhibidor de la Janus quinasa, en el control de las lesiones de LECV. El fármaco se administró a dosis de 0,6mg/kg/VO cada 12 horas durante 15 días, y luego cada 24 horas durante 20 días. El resultado fue una resolución clínica completa de forma

rápida, eficaz y, aparentemente, sin efectos adversos. Se concluye que el oclacitinib puede ser una alternativa ventajosa em el tratamiento de esta variante del lupus eritematoso cutáneo canino. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos adicionales sobre el uso de inhibidores de la Janus quinasa en el control de enfermedades autoinmunes dermatológicas caninas.

Palabras clave: Dermatología veterinaria; Enfermedad autoinmune; Vesículas; Janus quinasa.

1. Introdução

O lúpus eritematoso cutâneo vesicular (LECV) é uma doença inflamatória autoimune de rara ocorrência e constitui a única variante subaguda do lúpus eritematoso cutâneo canino, conforme nova classificação proposta por Olivry (2018). Acomete cães adultos das raças Collie, Pastor de Shetland, Border Collie e seus mestiços (Jackson, 2004; Jackson et al., 2004; Banovic et al., 2017; Olivry et al., 2018). No Brasil, essa doença foi descrita em um cão sem raça definida, sem características de cruzamento com as raças previamente elencadas (Lucina et al., 2014).

Tal como descrito na medicina humana, a maioria dos cães que desenvolvem o LECV apresenta o primo acometimento entre os meses estivais, com recidivas sazonais (Jackson, 2004). Apesar de existirem lacunas na compreensão da patogênese do complexo Lúpus Eritematoso, acredita-se que as manifestações clínicas sejam decorrentes do desenvolvimento de autoanticorpos, considerados os principais mediadores dos danos teciduais, eliciados pela radiação ultravioleta (UV). Os raios UVA e UVB penetram na epiderme e acabam por promover apoptose de queratinócitos, quimiotaxia de células inflamatórias, liberação de interleucinas e expressão de autoantígenos nucleares, ocasionando, dessa forma, fendas/vesículas dermo-epidérmicas (Larsson & Lucas, 2020).

O LECV caracteriza-se por seu aspecto lesional erosivo e ulcerativo, de configuração anular, policíclica e/ou serpiginosa, com lesões localizadas em regiões ventrais de pele glabra, podendo apresentar lesões em junções mucocutâneas e cavidade oral (Jackson & Olivry, 2001). O diagnóstico é baseado na anamnese, achados clínicos e histopatológicos, os quais evidenciam dermatite de interface linfocítica, associada à vacuolização e apoptose de queratinócitos basais (Gross, 2009). Testes de imunofluorescência direta e indireta para a determinação de IgG e autoanticorpos complementam o diagnóstico (Jackson et al., 2004). O prognóstico é considerado reservado e, diante da refratariedade de alguns casos, os animais são encaminhados para a eutanásia (Jackson, 2004; Banovic et al., 2017).

Como conduta terapêutica fundamental ao controle do LECV, preconiza-se a prática de medidas fotoprotetoras, como uso de bloqueadores solares e a retirada da exposição ultravioleta. Dentre os tratamentos sistêmicos, tópicos ou combinados citados em literatura, prevalecem as terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras, como os glicocorticoides associados ou não à azatioprina (Jackson, 2004; Banovic et al., 2017; Olivry et al., 2018), os inibidores da calcineurina (Banovic et al., 2017; Larsson & Lucas, 2020) e a combinação sinérgica tetraciclina-niacinamida (White et al., 1992; Adolph et al., 2014; Larsson & Lucas, 2020).

Por se tratar de uma doença bastante rara e com resultados terapêuticos não homogêneos, até o momento não há um protocolo padrão estabelecido para o controle do LECV (Jackson, 2006). A utilização de terapia esteroidal em doses imunossupressoras resulta em benefícios imediatos e, por esse motivo, é a mais citada na literatura (Jackson, 2004; Banovic et al., 2017; Olivry et al., 2018). Porém, devido aos inúmeros efeitos colaterais ocasionados a médio/longo prazo, a manutenção deste fármaco não é bem tolerada (Jackson, 2004). Em contrapartida, a ciclosporina sistêmica, associada ou não ao tacrolimus tópico, tem demonstrado significativa eficácia e efeitos adversos limitados quando utilizada por longos períodos. Em estudo retrospectivo, 72% dos 11 cães portadores de LECV apresentaram resultados benéficos entre 35 e 70 dias de terapia (Banovic et al., 2017). Apesar da escassez de informações na literatura científica sobre a combinação tetraciclina-niacinamida, há autores que defendem sua utilização, devido a suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, foto e citoprotetoras (Lehner &

Linek, 2013; Adolph et al., 2014; Larsson & Lucas, 2020), sem registros de casos de bactérias resistentes a esse antimicrobiano (Adolph, et al., 2014).

Os inibidores de Janus quinases (JAKs) são uma nova modalidade de fármacos responsáveis pela inibição da transmissão de sinais/ativação da via de transcrição de numerosas citocinas envolvidas na patogenia de doenças inflamatórias, neoplásicas e autoimunes (Hosseini et al., 2019). Na medicina humana, sua utilização demonstrou resultados promissores no tratamento de diversos quadros dermatológicos, incluindo o lúpus eritematoso (Shereberk-Hassidim et al., 2017). Até o momento, são conhecidos quatro tipos de JAKs: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. A expressão significativa de JAK1 na pele de seres humanos acometidos por lúpus eritematoso, tanto na variante subaguda como no quadro discóide crônico, foi recentemente demonstrada e os primeiros ensaios clínicos sugeriram benefícios na utilização oral de inibidores de JAK1/2 (Fetter et al., 2020).

O oclacitinib, um inibidor seletivo da JAK1 aprovado inicialmente para o controle pruriginoso da dermatite atópica canina (Collard et al., 2014), vem sendo recentemente utilizado de forma “extra-bula” em alguns casos refratários de doenças autoimunes e neoplásicas em cães e gatos. Os relatos demonstram rápida e eficaz reabilitação em casos de doença vesico-bolhosa (Aymeric & Bensignor, 2017), dermatopatias isquêmicas (Levi et al., 2019), eritema multiforme (High et al., 2020) e pênfigo foliáceo felino (Carrasco et al., 2021). Contudo, são escassas as informações bibliográficas envolvendo a utilização desse fármaco no tratamento do LECV.

Assim, o objetivo deste trabalho foi relatar a efetividade do oclacitinib no tratamento de um cão Border Collie diagnosticado com LECV, que apresentava lesões refratárias às terapias anteriormente empregadas.

2. Metodologia

Este trabalho compreendeu um estudo de natureza qualitativa (Pereira et al., 2018), caracterizado como um relato de caso sobre o uso do oclacitinib para tratamento do LECV. Os dados relacionados à identificação do paciente, queixa principal, histórico terapêutico prévio e exames complementares foram coletados em prontuário durante os atendimentos e forneceram subsídios para a realização do estudo. Foi realizada revisão da literatura por meio de pesquisa de artigos científicos nos portais PubMed e Google Scholar, sendo escolhidos casos e estudos semelhantes para compor a discussão. As ações terapêuticas e a divulgação técnica do presente caso foram formalmente consentidas pelos responsáveis do animal tratado.

3. Relato de Caso

Um cão da raça Border Collie, macho, não castrado, com 3 anos de idade e 26 kg foi atendido no mês de fevereiro, durante o verão, em serviço volante de dermatologia veterinária, em São Carlos, SP, Brasil (22°1'S 47°53'W), local de subtipo climático tropical de altitude. O animal apresentava lesões ulcerativas, dolorosas, localizadas em região axilar e abdominal ventral, de caráter progressivo, com evolução de 60 dias, além de halitose frequente e odinofagia durante as refeições, observadas no mesmo período. O cão vivia em domicílio, com acesso irrestrito a área externa e exposição *ad libitum* ao sol.

Segundo o tutor, havia histórico progresso de tratamento oral com prednisolona, cefalexina e cetoconazol, em dosagens desconhecidas, além de uso de pomada a base de neomicina e bacitracina, sem resultados. Ao exame clínico, constatou-se a presença de numerosas lesões erodoulceradas, exsudativas e pleomórficas em região inguinal e axilar bilateral, encimadas por crostas hematomecricas. Áreas de junção mucocutâneas como pálpebras, comissura labial e ânus apresentavam lesões ulcerativas similares, bem como a gengiva e o palato (Figura 1).

Parâmetros clínicos como temperatura corporal, hidratação, ausculta pulmonar, cardíaca, tamanho de linfonodos, bem como exames laboratoriais (hemograma e exames bioquímicos) apresentavam-se dentro do padrão de normalidade. Foi realizada a citologia das lesões para averiguar a presença de agentes infecciosos, com resultados negativos.

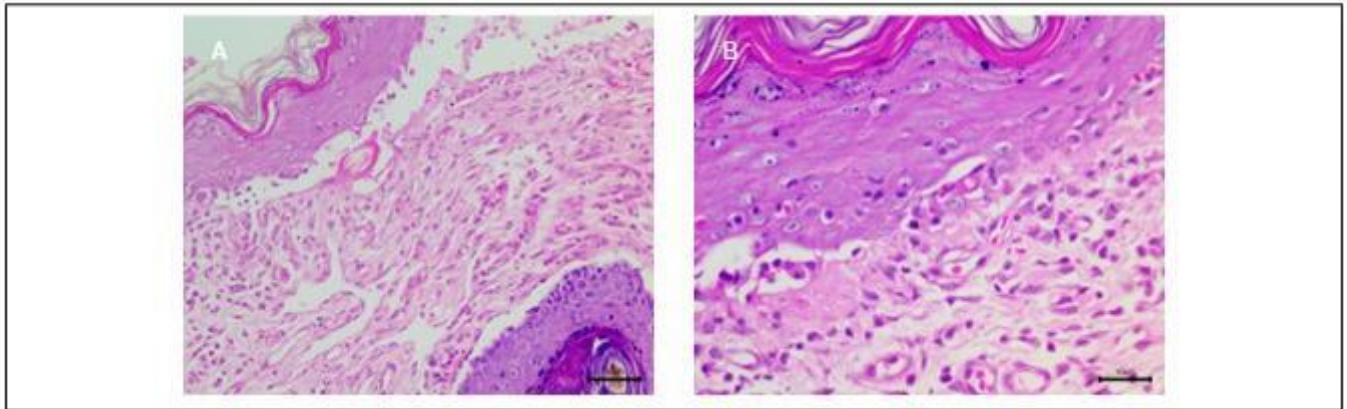
Figura 1 - Cão adulto da raça Border Collie diagnosticado com lúpus eritematoso cutâneo vesicular. A) Lesões erosivas e ulcerativas anulares, policíclicas e serpiginosas em região inguinal; B) Úlceras e crostas em axila esquerda; C) Palato e comissura labial apresentando erosões (setas brancas); D) Acometimento de ânus e região perianal.



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A avaliação histopatológica, realizada em dois fragmentos cutâneos coletados por biópsia e corados pela técnica de hematoxilina-eosina, evidenciou a presença de apoptose e degeneração hidrópica da camada basal, formação de vesículas suprabasais e destacamento dermoepidérmico (Figura 2). A derme subjacente às vesículas exibia tecido de granulação infiltrado por neutrófilos. Por sua vez, a derme adjacente revelava um infiltrado inflamatório liquenoide composto predominantemente por linfócitos e plasmócitos, alterações condizentes com dermatite de interface bolhosa subepidérmica.

Figura 2 - Fotomicrografia em microscopia de campo claro. Imagens da avaliação histopatológica de biópsias de cão Border Collie com lúpus eritematoso cutâneo vesicular. A) Pele hirsuta, cão, 200X, coloração hematoxilina-eosina. Vesículas suprabasais em infundíbulo folicular e interface dermoepidérmica; B) Pele hirsuta, cão, 400X, coloração hematoxilina-eosina. Vesícula suprabasal e queratinócitos apoptóticos.



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Com base nos achados histopatológicos associados ao histórico clínico, padrão racial e aspecto lesional, estabeleceu-se o diagnóstico de LECV. Assim, optou-se por iniciar terapia combinada com tetraciclina (500 mg/VO) e niacinamida (500 mg/VO), além de uso tópico de pomada de triancinolona acetona. Paralelamente, foi enfatizada a necessidade de se adotar medidas fotoprotetoras. Após 6 meses de tratamento, observou-se reepitelização completa das ulcerações cutâneas. Poucas lesões, localizadas em gengiva e palato, permaneceram refratárias. Por ter sido considerado o tratamento exitoso e o quadro clínico estável, o tratamento farmacológico foi descontinuado.

Quadro recrudescente foi notado 11 meses após a suspensão medicamentosa. Considerando-se a crescente preocupação com o uso prolongado de antibióticos, ao invés de retomar a terapia anteriormente empregada, optou-se pela prescrição de ciclosporina (2,5 mg/kg/VO a cada 24 horas) associada a cetozonazol (2,5 mg/kg/VO a cada 24 horas) em uso contínuo, e de prednisolona (0,5 mg/kg/VO a cada 72 horas) por 30 dias. Foi observada evolução semelhante à intervenção anterior, com remissão total das lesões cutâneas em 6 meses e remanescência de poucas lesões em cavidade oral. Dada a melhora do quadro, o tratamento foi suspenso pelo tutor, a despeito da orientação para uso medicamentoso contínuo.

Após dois meses desta interrupção medicamentosa, foi relatada nova piora das lesões orais. Almejando a resolução completa do quadro, visto serem queixas recorrentes do tutor e causa de sofrimento periódico ao cão, foi proposta monoterapia com oclacitinib na dose de 0,6 mg/kg/VO a cada 12 horas. A remissão completa das lesões refratárias em cavidade oral foi alcançada após 15 dias de terapia (Figura 3). A administração de oclacitinib, então, foi reduzida para uma administração diária, na mesma dosagem.

Figura 3 - Fotografias das lesões refratárias antes e após tratamento com oclacitinib. A) Lesões ulcerativas em comissura labial, gengiva e mucosa jugal; B) Palato duro e mole acometidos; C) e D) Cicatrização completa das lesões após 15 dias de oclacitinib.



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Após 20 dias da redução medicamentosa, o quadro permaneceu estável e o cão sem lesões. Por questões financeiras, o tratamento teve que ser interrompido pelo tutor. Até o momento deste relato de caso, passadas 22 semanas, não houve recidivas. O paciente segue em acompanhamento e nenhum efeito colateral foi reportado pelo tutor.

3. Resultados e Discussão

No presente relato, os sinais clínicos remanescentes do LECV foram rapidamente controlados com oclacitinib. O diagnóstico foi estabelecido considerando-se a raça acometida, idade, morfologia lesional e critérios histopatológicos, cujas observações são condizentes aos relatos bibliográficos (Jackson, 2004; Gross, 2009; Larsson & Lucas, 2020; Olivry et al., 2018).

A análise histopatológica dos fragmentos cutâneos evidenciou a formação de fendas subepidermais, bem como a degeneração hidrópica da camada basal e exocitose linfocítica. Tais alterações corroboraram o estabelecimento diagnóstico do LECV, por muito se assemelharem às análises descritas na literatura. Segundo diversos autores (Jackson & Olivry, 2001; Jackson, 2004; Gross, 2009), o LECV é caracterizado por uma dermatite de interface mediada por linfócitos que, tendo como alvo os queratinócitos basais, provocam sua vacuolização e apoptose. Consequentemente, a fragilidade epidérmica ocasionada culmina na formação de fissuras e vesículas que nomeiam tal patologia.

O paciente do presente relato apresentou início lesional durante o verão, em conformidade com outros casos já publicados (Jackson, 2004). Devido ao caráter fotoinduzido e/ou fotoagravado do LECV, evitar a exposição à luz solar constitui medida terapêutica essencial para a melhora clínica e prevenção de recidivas (Jackson, 2006). O cão do presente relato, que anteriormente possuía livre acesso a quintal e, consequentemente, à radiação solar direta e indireta, passou a viver no interior domiciliar, o que reduziu sobremaneira sua fotoexposição.

Há duas décadas, tratamentos imunossupressores com glicocorticoides, associados ou não à azatioprina, foram propostos para o LECV (Jackson, 2004; Banovic et al., 2017; Olivry et al., 2018). Devido a seus inúmeros efeitos colaterais, não foram considerados como uma opção medicamentosa inicial. A escolha terapêutica pela combinação tetraciclina-niacinamida foi motivada por seus efeitos anti-inflamatórios, imunomodulatórios e pela sua eficácia do tratamento de outras variantes lúpicas (White et al., 1992; Adolph et al., 2014; Larsson & Lucas, 2020). No presente trabalho, esta combinação de fármacos se mostrou bastante eficaz, embora parcial, tendo o paciente apresentado melhora clínica (estimada) de 90% após 24 semanas de terapia. De forma similar, em único relato encontrado sobre o uso desta combinação farmacológica no LECV, os autores evidenciaram remissão completa, após 3 meses de tratamento (Lehner & Linek, 2013). Cabe aqui ressaltar que, no relato destes autores, foi utilizado glicocorticoides previamente ao uso da tetraciclina-niacinamida, o que ocasionou certa melhora clínica. Talvez, por esse motivo, os autores tenham atingido a remissão completa em período de tempo mais curto.

Considerando-se a necessidade do uso racional de antimicrobianos, bem como as possibilidades terapêuticas de longo prazo, após reincidência do quadro optou-se por terapia combinada ciclosporina-cetoconazol. Esse protocolo mostrou-se também parcialmente eficaz, resultando em remissão lesional (estimada) de 90%. Contudo, foram necessários 180 dias para atingir esse objetivo, período muito superior àquele observado por Banovic et al. (2017) em estudo retrospectivo com cães portadores de LECV, no qual a média remissional ocorreu entre 35 e 70 dias de terapia.

O oclacitinib foi utilizado, no presente relato, tomando-se como base artigos que descrevem a utilização desse fármaco de forma exitosa em outros quadros de natureza autoimune (Aymeric & Bensignor, 2017; Levi et al., 2019; High et al., 2020; Carrasco et al., 2021). A dose utilizada no presente trabalho foi a máxima prevista em bula (0,6 mg/kg/bid) e a remissão completa das lesões refratárias foi notavelmente alcançada em 15 dias de monoterapia. A remissão se mostrou consistente, pois a frequência da administração farmacológica foi reduzida a uma aplicação diária e, posteriormente suspensa, sem haver recorrência dos sintomas. Nenhum efeito adverso foi reportado pelo tutor. Dosagem semelhante foi descrita em artigos científicos envolvendo inibidores da Janus quinase no tratamento de doenças autoimunes, seja em cães ou em outras espécies, com eficácia em dosagens que variaram de 0,5-1,0 mg/kg, administradas duas vezes ao dia. Similarmente, em todos os casos previamente descritos, melhora significativa foi observada entre 7-15 dias de tratamento, sem efeitos adversos (Aymeric & Bensignor, 2017; Levi et al., 2019; High et al., 2020; Carrasco et al., 2021).

O exato mecanismo de ação para o sucesso na utilização do oclacitinib no presente relato é desconhecido, sobretudo, porque a patogênese do LECV ainda não foi completamente elucidada. No entanto, considerando que a ativação da JAK1 tem um importante papel no desencadeamento do lúpus na espécie humana, há indícios de que, futuramente, o oclacitinib, um inibidor seletivo da JAK1, possa ser a primeira escolha terapêutica em casos de LECV.

4. Conclusão

No presente relato de caso, a escolha do oclacitinib como alternativa terapêutica do LECV se mostrou vantajosa quando comparada aos outros tratamentos empregados anteriormente, visto ter solucionado lesões remanescentes e refratárias. Além de eficaz, o fármaco se mostrou seguro, promovendo rápida recuperação tecidual. Apesar da expectativa e dos resultados iniciais promissores envolvendo a utilização dos inibidores da Janus quinase no controle das doenças autoimunes dermatológicas, estudos adicionais sobre a imunopatogênese do LECV e ensaios clínicos são necessários. Ainda existem lacunas a serem elucidadas em relação às citocinas envolvidas, dosagem e segurança frente ao uso deste fármaco a longo prazo.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Alexandre Rossetto Garcia pela ajuda na leitura, contribuição técnica e revisão do manuscrito, a Juliana Werner e a Fabrizio Grandi pela análise histopatológica dos fragmentos cutâneos e auxílio com as imagens micrográficas.

Referências

- Adolph, E. R., Scott D. W., Miller Jr W. H., & Hollis, N. E. (2014). Efficacy of tetracycline and niacinamide for the treatment of cutaneous lupus erythematosus in 17 dogs (1997-2011). *The Japanese Journal of Veterinary Dermatology*, 20(1), 9–15. <http://doi.org/10.2736/jjvd.20.9>
- Aymeric, E., & Bensignor E. (2017). A case of presumed autoimmune subepidermal blistering dermatosis treated with oclacitinib. *Veterinary Dermatology*, 28(5), 512–e123. <http://doi.org/10.1111/vde.12458>.
- Banovic, F., Robson, D., Linek, M., & Olivry T. (2017). Therapeutic effectiveness of calcineurin inhibitors in canine vesicular cutaneous lupus erythematosus. *Veterinary Dermatology*, 28(5), 493–e115. <http://doi.org/10.1111/vde.12448>.
- Carrasco, I., Martinez, M., & Albinyana, G. (2021). Beneficial effect of oclacitinib in a case of feline pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology*, 32(3), 299–301. <http://doi.org/10.1111/vde.12949>
- Collard, W., Hummel, B., Fielder, A., King, V. L., Boucher, J. F., Mullins, & M. R. Stegemann, M. R. (2014). The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 37(3), 279–285. <http://doi.org/10.1111/jvp.12087>
- Fetter, T., Smith, P., Guel, T., Braegelmann, C., Bieber, T., & Wenzel J. (2020). Selective Janus Kinase 1 inhibition is a promising therapeutic approach for lupus erythematosus skin lesions. *Frontiers of Immunology., Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders*, 11:344. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.0034>
- Gross, T. L., Ihrke, P. J., Walder E. J., & Affolter, K. V. (2009). *Doenças de pele do cão e do gato, Diagnóstico clínico e histopatológico*, (2ª Edição), Ed. Roca, p. 59-61.
- High, E. J., Linder, K. E., Mamo, L. B., Levy, B. J., Herrmann, I., & Bizikova, P. (2020). Rapid response of hyperkeratotic erythema multiforme to oclacitinib in two dogs. *Veterinary Dermatology*, 32(4), 330–e86. <http://doi.org/10.1111/vde.12852>
- Hosseini, A., Gharibi, T., Marofi, F., Javadiano, M., Babaloo, Z., & Baradaran, B. (2019). Janus kinase inhibitors: A therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases. *Journal of Cellular Physiology*, 235(9), 5903–5924. <http://doi.org/10.1002/jcp.29593>
- Jackson, H. A., & Olivry, T. (2001). Ulcerative dermatosis of the Shetland sheepdog and rough Collie dog may represent a novel vesicular variant of cutaneous lupus erythematosus. *Veterinary Dermatology*, 12(1),19-28. <http://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2001.00212.x>
- Jackson, H. A., Olivry T., Berget, F., Dunston, S. M., Bonnefont, C., & Chabanne, L. (2004). Immunopathology of vesicular cutaneous lupus erythematosus in the rough collie and Shetland sheepdog: a canine homologue of subacute cutaneous lupus erythematosus in human. *Veterinary Dermatology*, 15(4), 230-239. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00393.x>
- Jackson, H. A. (2004). Eleven cases of vesicular cutaneous lupus erythematosus in Shetland sheepdogs and rough collies: clinical management and prognosis. *Veterinary Dermatology*, 15(1), 37-41, <http://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00355.x>
- Jackson, H. A. (2006). Vesicular Cutaneous Lupus. *Small Animal Practice*, 36(1), 251-255. <http://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.09.005>
- Larsson, C. E., & Lucas, R. (2020). *Tratado de Medicina Externa Dermatologia Veterinária*, 2ª edição, Ed. Interbook Editorial, pp. 875-890.
- Levy, B. J., Linder, K. E., & Olivry, T. (2019). The role of oclacitinib in the management of ischaemic dermatopathy in four dogs. *Veterinary Dermatology*, 30(3), 201–e63, <http://doi.org/10.1111/vde.12743>
- Lucina, S. B., Farias, M. R., & Werner, J. (2014). Lúpus eritematoso cutâneo vesicular em um cão sem raça definida: relato de caso. *Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária*, 3(8), 84-86.
- Olivry, T. (2018). Auto-immune skin diseases in animals: time to reclassify and review after 40 years. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 157, <http://doi.org/10.1186/s12917-018-1477-1>.
- Olivry, T., Linder, K. E., & Banovic, F. (2018). Cutaneous lupus erythematosus in dogs: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 132, <http://doi.org/10.1186/s12917-018-1446-8>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM, pp 65-74.
- Shreberk-Hassidim, R., Ramot, Y., & Zlotogorski, A. (2017). Janus kinase inhibitors in dermatology: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76 (4), 745-753.e19. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.004>.
- White, S. D., Rosychuk, R. A., Reinke, S. I., & Paradis, M. (1992). Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200 (10), 1497-500.