

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE ESTÁGIOS

PÊNFIGO FOLIÁCEO EM CÃES

Daniela Flores Fernandes

PORTO ALEGRE

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE ESTÁGIOS

PÊNFIGO FOLIÁCEO EM CÃES

autora: Daniela Flores Fernandes

orientador: Prof. Msc. Rafael Rodrigues Ferreira

co-orientadora: Méd. Vet. Dr^a. Berenice de Ávila
Rodrigues

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária
como requisito parcial para obtenção da Graduação em
Medicina Veterinária

PORTO ALEGRE

2009

F366p Fernandes, Daniela Flores

Pênfigo foliáceo em cães. / Daniela Flores Fernandes. – Porto Alegre: UFRGS, 2009.

40 f.; il. – Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, RS-BR, 2009. Rafael Rodrigues Ferreira, Orient.

1. Dermatologia veterinária 2. Dermatologia: cães 3. Pênfigo I. Ferreira, Rafael Rodrigues, Orient. II. Rodrigues, Berenice de Ávila, Co-orient. III. Título

Catlogação na fonte: Biblioteca da Faculdade de Veterinária da UFRGS

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais que sempre me apoiaram, incentivaram
e tornaram esse sonho possível;*

*Ao meu noivo pelo companheirismo, amizade, carinho
e amor compartilhados durante o curso;*

*À minha avó Doda pelo amor e carinho em minha vida,
e por ser minha segunda mãe;*

E aos animais por serem a inspiração e a força de todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus orientadores Rafael Rodrigues Ferreira e Berenice de Ávila Rodrigues por toda atenção, paciência e ajuda na elaboração desse trabalho.

Agradeço à Profª Drª Claudete Schmidt pelos ensinamentos, paciência, confiança e amizade durante o período de Estágio Curricular no HVU/UFSM.

Aos colegas dos grupos de plantão no HCV/UFRGS, meu muito obrigada pela convivência, cansaço e risadas compartilhadas! Agradeço também a todos meus amigos do curso de veterinária que sempre compartilharam comigo o amor pelos animais, a correria e a alegria dos finais de semestre!

A todos meus amigos que compreenderam minha ausência e me apoiaram nessa caminhada e familiares, em especial a meus avós, que tiveram paciência com minhas peraltices da infância e sempre me incentivaram, muito obrigada.

Agradeço ao meu noivo Rafael de Rose Vasconcellos por dividir comigo o sonho de ser Médico Veterinário, pelo amor e companheirismo compartilhados no decorrer do curso, e pela paciência, coleguismo e apoio durante a etapa final dessa caminhada.

Agradeço aos meus pais que sempre me incentivaram a crescer, sempre apoiaram meus sonhos e me deram condições de torná-los realidade!

E por fim, agradeço a todos os animais, em especial ao meu cachorro Bud, por serem o motivo da luta e o incentivo para não desistir dela!

RESUMO

As doenças cutâneas auto-ímmunes decorrem da produção de anticorpos e/ou da ativação de linfócitos contra os componentes próprios da pele. O pêmfigo foliáceo é a forma mais comum do complexo pêmfigo e provavelmente a doença auto-ímmune mais freqüente em cães. O pêmfigo foliáceo é caracterizado pela deposição de anticorpos nas membranas dos queratinócitos, sendo estes auto-anticorpos em sua maioria imunoglobulinas G. A ligação dos auto-anticorpos com o antígeno leva à ocorrência de acantólise, perda da coesão entre as células epidérmicas com subsequente desprendimento, levando à formação de pústulas subcorneais. Embora não tenha sua etiologia bem esclarecida, o pêmfigo foliáceo canino parece ter apresentação idiopática, ou relacionada ao uso de fármacos e a doenças crônicas, dentre outras causas. Os cães com pêmfigo foliáceo apresentam lesões pustulares bastante efêmeras, sendo na maioria dos animais observadas apenas as lesões secundárias como pápulas, crostas, escamas, colaretes epidérmicos e alopecia. O diagnóstico de pêmfigo foliáceo é baseado na anamnese, exame físico, esfregaços diretos das lesões, citologia das pústulas, testes de imunofluorescência ou imunohistoquímica e histopatologia, sendo este o de eleição. A utilização de drogas imunossupressoras é a principal escolha terapêutica. O prognóstico da doença varia de bom a reservado, porém alguns animais são submetidos à eutanásia ou morrem devido a efeitos colaterais da terapia imunossupressiva.

Palavras-chave: dermatose auto-ímmune, pêmfigo, cão.

ABSTRACT

The autoimmune skin diseases result from the production of autoantibodies and/or the activation of lymphocytes against the own skin components. Pemphigus foliaceus is the most common disease within the pemphigus complex and probably the most common autoimmune skin disease of dogs. Pemphigus foliaceus is characterized by the deposition of antibodies in the keratinocytes membrane and the majority of these autoantibodies are immunoglobulins G. The bind of autoantibodies with the antigen causes acantholysis, lost of connection between the epidermal cells with consequent detachment of them, causing subcorneal pustules. Although its etiology has not been fully understood, the canine pemphigus foliaceus seems to have idiopathic presentation, drug-related or chronic diseases related presentation, and others causes. The dogs with pemphigus foliaceus show pustular lesions quite ephemeral, being in most animals only observed secondary lesions such as papules, crusts, scales, alopecia and epidermal colarettes. The diagnosis of pemphigus foliaceus is based on anamnesis, physical examination, direct smears of the lesions, cytology of the pustules, immunofluorescence or immunohistochemistry and histopathology, being the histopathological exam the definitive. Immunosuppression with glucocorticoids remains the main therapeutic choice. The disease's prognosis varies from good to reserved, yet some animals are euthanized or die from side effects of immunosuppressive therapy.

Key-words: autoimmune skin disease, pemphigus, dog.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Chow Chow, 5 anos, macho, apresentando crostas hemo-melicéricas por toda a face. Foto gentilmente cedida pela Profª Drª Claudete Schmidt - UFSM..... 19
- Figura 2** Poodle, 4 anos, fêmea, apresentando pústula (seta preta) e colaretes epidérmicos (seta vermelha) na região inguinal. Foto gentilmente cedida pela Profª Drª Claudete Schmidt - UFSM..... 19
- Figura 3** Células acantolíticas (setas) no interior de uma pústula em um canino. Fonte: WERNER, 1999..... 23

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ig: Imunoglobulina

IV: Intravenoso

kDa: Quilodálon

kg: Quilograma

mg: Miligrama

mm: Milímetro

Msc: *Master in science* (Mestre)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	PÊNFIGO FOLIÁCEO EM CÃES.....	13
2.1	Etiologia e Patogenia	13
2.2	Sinais Clínicos	18
2.3	Diagnóstico	20
2.4	Diagnósticos diferenciais	24
2.5	Tratamento	27
2.6	Prognóstico	33
3	CONCLUSÃO.....	35
	REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

A Dermatologia Veterinária é uma área em expansão nos últimos anos, refletindo assim sua importância na rotina clínica de pequenos animais. Diferentes estudos demonstraram que as afecções do Sistema Tegumentar são responsáveis por cerca de 30% dos atendimentos clínicos de cães e de gatos (HILL *et al.*, 2006; MOTTIN *et al.*, 2008), em contraste com os dados observados há quase duas décadas, quando as dermatopatias eram responsáveis por menos de 20% dos atendimentos de pequenos animais (SCOTT & PARADIS, 1990).

As doenças imunológicas da pele são divididas em primárias ou auto-imunes e secundárias ou imunomediadas. As dermatoses imunomediadas parecem resultar de um evento imunológico que não age diretamente contra os auto-antígenos, não sendo a pele o antígeno primário (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Já as doenças cutâneas auto-imunes decorrem da produção de anticorpos e/ou da ativação de linfócitos contra os componentes próprios da pele (VAL, 2006), de modo que o desenvolvimento da doença é um reflexo da falta ou de ultrapassagem dos mecanismos normais de controle (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

As dermatoses auto-imunes são pouco frequentes em cães e em gatos, representando de 1% a 2% dos diagnósticos dermatológicos de pequenos animais (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; HILL *et al.*, 2006; BIANCHI *et al.*, 2008; SOUZA *et al.*, 2009). Dentre estas doenças, o grupo de afecções dermatológicas vesico-bolhosas ou pustulares recebe a denominação de complexo pênfigo, sendo suas componentes as doenças cutâneas auto-imunes de maior ocorrência (VAL, 2006).

O complexo pênfigo abrange o pênfigo vulgar, que parece ser a segunda forma mais rara de pênfigo em cães e também em gatos; o pênfigo vegetante, considerado extremamente raro; o pênfigo foliáceo e o pênfigo eritematoso, que representa uma forma benigna do último (THOMPSON, 1997). Segundo Scott, Miller e Griffin (2001) e Rosenkrantz (2004), ainda haveria as formas panepidérmica pustular e paraneoplásica, embora os primeiros autores acreditem que a forma panepidérmica pustular retrate formas mais “profundas” de pênfigo foliáceo ou pênfigo eritematoso.

O pênfigo foliáceo é a forma mais comum de pênfigo e provavelmente a doença auto-imune mais frequente na rotina dermatológica, acometendo diversas espécies, mas sendo mais comum em cães (ROSENKRANTZ, 1993; THOMPSON, 1997; WERNER, 1999; OLIVRY

& CHAN, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; GOMEZ *et al.*, 2004; HARVEY & MCKEEVER, 2004; OLIVRY, BERGVALL & ATLEE, 2004; VAL, 2006; HORVATH, NEUBER & LITSCHAUER, 2007; MONTEIRO *et al.*, 2007; BALDA *et al.*, 2008; MACÊDO *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

A presente monografia tem como objetivo revisar os principais aspectos do pênfigo foliáceo em cães devido à sua importância entre as dermatopatias auto-imunes registradas nesta espécie.

2 PÊNFIGO FOLIÁCEO EM CÃES

O pênfigo foliáceo é uma dermatose auto-imune na qual anticorpos são dirigidos contra componentes da epiderme, em especial os desmossomos, células responsáveis pela adesão dos queratinócitos. O depósito de imunoglobulinas entre as células leva à acantólise e conseqüente formação de vesículas sob o estrato córneo (ROSENKRANTZ, 1993; THOMPSON, 1997; HARVEY & MCKEEVER, 2004; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

A palavra pênfigo tem origem grega onde *pemphis* ou *pompholix* significa bolha (THOMPSON, 1997). O termo foliáceo tem a mesma origem, derivando de *foliaceus*, que significa folhas, sendo decorrente da severa descamação comumente observada nos casos de pênfigo foliáceo (BALDA *et al.*, 2008).

As dermatoses bolhosas auto-imunes são conhecidas em animais desde 1975 (OLIVRY & CHAN, 2001), sendo o pênfigo foliáceo canino descrito pela primeira vez em 1977 nos Estados Unidos (HALLIWELL & GOLDSMITH, 1977 apud BALDA *et al.*, 2008).

2.1 Etiologia e Patogenia

Os desmossomos são as estruturas responsáveis pela adesão intercelular, anexando o citoesqueleto de uma célula ao citoesqueleto da célula adjacente (MARTEL & JOLY, 2001). Essas estruturas podem ser consideradas análogas a pontos de solda entre as células, sendo o lado citoplasmático de cada membrana celular participante recoberto por uma placa eletrodensa na qual os filamentos intermediários estão imersos (BANKS, 1991). Nos queratinócitos, os desmossomos estão presentes em todas as camadas da epiderme, tendo maior quantidade nas camadas espinhosa e granular, e menor quantidade no estrato córneo (COZZANI, CACCIAPUOTI & PARODI, 2002).

As proteínas constituintes dos desmossomos são os principais antígenos do pênfigo (ROSENKRANTZ, 1993; THOMPSON, 1997; WERNER, 1999; OLIVRY & CHAN, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; HARVEY & MCKEEVER, 2004; ROSENKRANTZ, 2004; VAL, 2006; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009). As caderinas, proteínas desmossômicas transmembrana, são glicoproteínas e incluem as desmogleínas e as desmocolinas. As proteínas da placa são proteínas não glicosiladas e incluem, entre outras, a desmoplaquina (MARTEL & JOLY, 2001).

As desmogleínas 1 e 3 têm peso molecular de 160 e 130 kDa, respectivamente. A desmogleína 1 apresenta maior expressão nas camadas superiores da epiderme, enquanto a desmogleína 3 tem maior expressão nas camadas basal e suprabasal da epiderme, e em todas as camadas celulares nas mucosas (COZZANI, CACCIAPUOTI & PARODI, 2002).

As desmoplaquinas são os componentes mais abundantes dos desmossomos e estão localizadas na porção mais interna da placa. Sua principal função é fazer a ligação de filamentos de queratina entre os desmossomos e a membrana citoplasmática, contribuindo para a estabilização da célula e integridade da epiderme. A desmoplaquina apresenta uma porção com peso de 250 kDa e outra com peso de 210 kDa (COZZANI, CACCIAPUOTI & PARODI, 2002).

Considera-se que a etiologia do pênfigo esteja ligada à secreção inadequada de auto-anticorpos que exibem especificidade para um antígeno epidérmico específico (THOMPSON, 1997). Ainda é desconhecido o que inicia a formação dos auto-anticorpos (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001), mas o desenvolvimento destes anticorpos pode ser resultado de uma regulação imune anormal ou de uma estimulação antigênica anormal. Estes auto-anticorpos se ligam a um ou mais membros do grupo das caderinas (ROSENKRANTZ, 1993; THOMPSON, 1997; WERNER, 1999; OLIVRY & CHAN, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; HARVEY & MCKEEVER, 2004; ROSENKRANTZ, 2004; VAL, 2006; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

O antígeno mais provável do pênfigo foliáceo é a desmogleína 1, enquanto a desmogleína 3 parece ser o antígeno do pênfigo vulgar (MARTEL & JOLY, 2001). No entanto, Olivry *et al.* (2008) encontraram evidências em seu trabalho de que a desmogleína 1 possa representar uma minoria dos auto-antígenos em cães com pênfigo foliáceo. Além destes autores, Yabuzoe *et al.* (2009) detectaram maior número de anticorpos na porção interior da proteína do que na parte externa, sugerindo que os anticorpos do pênfigo foliáceo canino reconhecem uma proteína desmossomal intracitoplasmática com localização similar a da desmoplaquina. Além disso, os mesmos autores demonstraram que os soros dos caninos com pênfigo foliáceo reagiram com uma proteína epidermal de 250 kDa, sugerindo a presença de auto-anticorpos contra a desmoplaquina.

A ligação dos auto-anticorpos com o antígeno leva à ocorrência de acantólise, perda da coesão entre as células epidérmicas com desprendimento célula a célula levando à formação de vesículas subcorneais ou intra-epidérmicas, e à ativação da cascata do complemento (ROSENKRANTZ, 1993; THOMPSON, 1997; ROSENKRANTZ, 2004). Durante a ativação do complemento, diversos produtos são gerados, sendo os mais importantes C3a e C5a, pois

são anafilotoxinas capazes de induzir a degranulação de mastócitos, resultando na liberação de aminas vasoativas e do fator quimiotático de eosinófilos (THOMPSON, 1997; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Além disso, C5a é fator quimiotático de neutrófilos, de forma que essas células são observadas no interior das lesões do pênfigo foliáceo, bem como os acantócitos, que são queratinócitos que perderam suas funções e têm aspecto arredondado (ROSENKRANTZ, 1993).

Há diferentes causas para a acantólise, a liberação de protease, uroquinase e fator ativador do plasminogênio que pode converter o plasminogênio em plasmina, danificando a adesão intercelular (WERNER, 1999; ROSENKRANTZ, 2004; VAL, 2006; BALDA *et al.*, 2008). O complemento também pode estar envolvido, mas parece ser apenas um fator potencializador, já que as lesões podem ocorrer em sua ausência (BOS, PASCH & ASGHAR, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; ROSENKRANTZ, 2004). Todavia, depósitos de complemento são geralmente observados em áreas de acantólise e o complemento foi reconhecido por aumentar a acantólise induzida pelos auto-anticorpos do pênfigo. Além disso, a infiltração de neutrófilos e eosinófilos só ocorre na presença do complemento, possivelmente pela geração dos agentes quimiotáticos citados (BOS, PASCH & ASGHAR, 2001).

O pênfigo foliáceo é caracterizado pela deposição de anticorpos nas membranas dos queratinócitos, sendo estes auto-anticorpos em sua maioria imunoglobulinas G (IgG) (SHINYA *et al.*, 1996; MARTEL & JOLY, 2001). O depósito de IgM também pode ocorrer, mas é mais raro, talvez porque essa imunoglobulina tenha maior peso molecular e maior dificuldade de difundir-se dentro da epiderme (THOMPSON, 1997). O isótipo patogênico parece ser IgG4, visto que esse anticorpo é encontrado em praticamente todos os cães com pênfigo foliáceo e seus títulos acompanham a evolução das lesões, ou seja, com a regressão das lesões o título de IgG4 diminui (OLIVRY *et al.*, 2008). Os isótipos IgG1 e IgG2 também são encontrados em cães com pênfigo foliáceo, sendo IgG1 mais predominantemente encontrado (PÉREZ *et al.*, 2002). Porém essa imunoglobulina pode ser encontrada em níveis similares em cães normais e em cães com pênfigo, não apresentando as variações observadas nos títulos de IgG4 no decorrer da doença (OLIVRY *et al.*, 2008).

Em Medicina Humana já está claro que o pênfigo resulta da interação entre fatores endógenos (genéticos) e fatores exógenos (BRENNER, SASSON & SHARON, 2002), porém a etiologia do pênfigo foliáceo canino ainda não é conhecida na maioria dos casos (WERNER, 1999; ROSENKRANTZ, 2004; BALDA *et al.*, 2008).

Aparentemente não há predisposição sexual entre os cães (LARSSON *et al.*, 1998; OLIVRY & CHAN, 2001; BALDA *et al.*, 2008), embora seja visto que os hormônios sexuais femininos tendem a acelerar as respostas imunes, enquanto os masculinos tendem a suprimir tais respostas (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

A predisposição racial, ao contrário, é bem evidenciada, sendo as raças Akita, Chow-Chow, Labrador Retriever, Doberman Pinscher, Terra Nova, Cocker Spaniel, Poodle e Dachshund as mais acometidas pelo pênfigo foliáceo canino (ROSENKRANTZ, 1993; THOMPSON, 1997; OLIVRY & CHAN, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; HARVEY & MCKEEVER, 2004; ROSENKRANTZ, 2004; VAL, 2006; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

A doença ocorre mais freqüentemente em cães entre dois e sete anos (THOMPSON, 1997), sendo quatro anos a idade média mais observada (WHITE *et al.*, 2002; GOMEZ *et al.*, 2004; BALDA *et al.*, 2008).

O pênfigo foliáceo canino, embora não tenha sua etiologia bem esclarecida, parece ter a apresentação idiopática, ou relacionada ao uso de fármacos, doenças crônicas e outros fatores (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). A forma idiopática é a mais comumente vista em cães das raças Akita e Chow-Chow, enquanto os quadros relacionados a fármacos são mais observados nas raças Labrador Retriever e Doberman Pinscher (ROSENKRANTZ, 2004). Conforme este autor e Balda *et al.* (2008), a forma de pênfigo foliáceo relacionada a doenças crônicas pode, em realidade, estar refletindo os casos induzidos por drogas, pois esses animais geralmente desenvolvem o quadro dermatológico auto-imune depois de anos em tratamento para a doença subjacente. Outros fatores como luz ultravioleta (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001), queimaduras, neoplasias, fatores emocionais e nutricionais, hormônios, viroses e vacinações também podem ser agentes desencadeantes do pênfigo foliáceo (WERNER, 1999; BRENNER, SASSON & SHARON, 2002).

A forma da doença associada ao uso de medicações é comum em humanos, mas em cães sua ocorrência é rara (HORVATH, NEUBER & LITSCHAUER, 2007). No entanto, é possível que existam casos em animais diagnosticados como idiopáticos que sejam causados por drogas (BRENNER, BIALY-GOLAN & RUOCCO, 1998). Isso pode ocorrer com freqüência porque a confirmação do diagnóstico de reação adversa à droga raramente é feita, pois embora a melhora do paciente após a remoção do medicamento seja sugestiva desse diagnóstico, a confirmação através de um novo desafio não é realizada, pois pode induzir uma nova reação adversa mais grave e potencialmente fatal (HORVATH, NEUBER & LITSCHAUER, 2007). Portanto, podemos assumir que a maioria dos diagnósticos de pênfigo

relacionado ao uso de fármacos é de diagnósticos presuntivos e não definitivos (WHITE *et al.*, 2002).

Segundo os mesmos autores, o termo pênfigo foliáceo induzido por drogas deve ser usado nos casos que apresentam características clínicas, histopatológicas e imunopatológicas compatíveis com pênfigo foliáceo, mas os sinais clínicos não se resolvem com a remoção da medicação desencadeadora. Já o termo reação à droga tipo pênfigo foliáceo deve ser usado nos casos que apresentam as características citadas e a remoção do fármaco desencadeador é efetiva para cessar os sinais clínicos observados. Acredita-se que no primeiro caso a droga atue como um gatilho, não tendo papel decisivo na patogênese como observado na reação à droga tipo pênfigo foliáceo (BRENNER, BIALY-GOLAN & RUOCCO, 1998).

As drogas comumente envolvidas nestes casos são as que apresentam compostos tióis, como a Penicilamina. Alguns fármacos não contem esses compostos, mas apresentam enxofre que pode ser metabolizado e formar grupos tióis ativos, como as Penicilinas, Cefalosporinas e o Piroxicam (BRENNER, BIALY-GOLAN & RUOCCO, 1998). As Cefalosporinas estão envolvidas em menos casos de pênfigo foliáceo relacionados a drogas do que as Penicilinas. Isso ocorre porque o anel beta-lactâmico das Cefalosporinas parece ser mais resistente à degradação *in vivo* do que o da Penicilina (HORVATH, NEUBER & LITSCHAUER, 2007). Dentre as drogas não tióis, o Enalapril demonstrou ter intensa atividade acantolítica *in vitro*, o que indica que o composto tiol não é essencial, podendo o grupo amido presente nos anéis beta-lactâmicos ser o responsável por induzir a doença (BRENNER, BIALY-GOLAN & RUOCCO, 1998). Os mesmos autores ainda relatam que em sua experiência, 90% dos casos de pênfigo induzidos por drogas não são atribuídos a fármacos contendo o composto tiol. White *et al.* (2002) observaram a ocorrência dessa apresentação de pênfigo foliáceo associada à Sulfa e Trimetoprim, porém essas drogas não figuram entre aquelas implicadas em causar a mesma doença em humanos (BRENNER, BIALY-GOLAN & RUOCCO, 1998), o que talvez possa ser explicado por diferenças metabólicas entre as espécies (WHITE *et al.*, 2002).

O mecanismo desencadeador do pênfigo foliáceo relacionado com o uso de certas medicações não está totalmente elucidado. Acredita-se que a grupo tiol se ligue à membrana celular e impeça a manutenção da correta adesão intercelular, além disso é possível que haja mudanças na conformação da superfície celular devido a essa ligação, levando à produção de auto-anticorpos (WOLF & RUOCCO, 1997). Esses anticorpos reconheceriam os mesmo antígenos da forma idiopática do pênfigo foliáceo (KORMAN *et al.*, 1991).

Embora nos casos idiopáticos nenhum fator exógeno possa ser identificado como o desencadeador da doença, isso não exclui a participação destes na patogênese do pênfigo

foliáceo (BRENNER, BIALY-GOLAN & RUOCCO, 1998). Olivry *et al.* (2008) acreditam que os fatores ambientais possam induzir à formação de auto-anticorpos contra os queratinócitos, mas que somente os animais com predisposição genética irão desenvolver o pênfigo foliáceo. Portanto é importante realizar uma anamnese detalhada do animal, principalmente quanto ao uso de medicações conhecidas como possíveis indutoras de pênfigo, de modo a tentar diminuir a incidência de casos idiopáticos (BRENNER, BIALY-GOLAN & RUOCCO, 1998).

2.2 Sinais Clínicos

Os cães com pênfigo foliáceo apresentam lesões pustulares bastante efêmeras, sendo estas lesões primárias raramente visualizadas. Na maioria dos animais o que se pode observar são lesões secundárias como pápulas, crostas (**Figura 1**), escamas, colaretas epidérmicas decorrentes da ruptura pustular (**Figura 2**) e alopecia (ROSENKRANTZ, 1993; THOMPSON, 1997; LARSSON *et al.*, 1998; WERNER, 1999; OLIVRY & CHAN, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; HARVEY & MCKEEVER, 2004; ROSENKRANTZ, 2004; VAL, 2006; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009). As pústulas formadas no pênfigo foliáceo são muito frágeis, pois a acantólise ocorre nas camadas mais superficiais da epiderme, locais com maior expressão de desmogleína 1 (COZZANI, CACCIAPUOTI & PARODI, 2002; BALDA *et al.*, 2008). Além disso, a epiderme dos caninos é menos espessa que a humana e pode haver auto-trauma devido ao prurido (WERNER, 1999). O diâmetro das pústulas oscila de 1 mm a 10 mm (LARSSON *et al.*, 1998) com tendência a confluir (OLIVRY & CHAN, 2001). No início, as lesões consistem de máculas eritematosas que progridem rapidamente para uma fase pustular e terminam como crostas secas, amarelas ou cor de mel a marrom (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). A área sob as pústulas ou crostas pode se apresentar erosada ou ulcerada e úmida (LARSSON *et al.*, 1998). Eritema e exsudação podem ser observados em áreas gravemente afetadas, bem como erosões e ulcerações cutâneas em momentos de exacerbação da doença (THOMPSON, 1997). O sinal de Nikolsky, caracterizado pelo desprendimento da pele após a aplicação de movimento de pressão com subsequente fricção nesta, pode estar presente (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; VAL, 2006).



Figura 1 - Chow Chow, 5 anos, macho, apresentando crostas hemo-melicéricas por toda a face. Foto gentilmente cedida pela Prof^a Dr^a Claudete Schmidt - UFSM

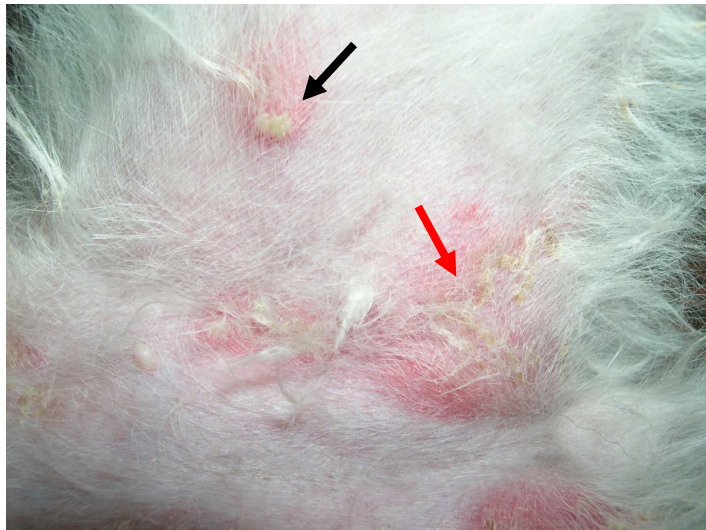


Figura 2 - Poodle, 4 anos, fêmea, apresentando pústula (seta preta) e colaretes epidérmicos (seta vermelha) na região inguinal. Foto gentilmente cedida pela Prof^a Dr^a Claudete Schmidt - UFSM

As lesões iniciam no plano nasal, ao redor dos olhos e nos pavilhões auriculares, freqüentemente envolvendo os coxins palmo-plantares, os membros, região abdominal ventral e região inguinal (ROSENKRANTZ, 1993; LARSSON *et al.*, 1998; WERNER, 1999; OLIVRY & CHAN, 2001; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009). A doença é gradualmente progressiva em 75% dos cães, apresentando evolução em menos de três meses em 25% (THOMPSON, 1997). A generalização das lesões pode ocorrer em 60% dos casos

dentro de três meses (LARSSON *et al.*, 1998), embora Balda *et al.* (2008) tenham observado a generalização em 90% dos cães com pênfigo foliáceo. É raro que o quadro ocorra restrito às patas (OLIVRY & CHAN, 2001; HARVEY & MCKEEVER, 2004), porém o envolvimento dos coxins palmo-plantares é freqüente, podendo ser observada hiperqueratose com vilosidades e conseqüente claudicação (VAL, 2006; MEDLEAU & HNILICA, 2009). Embora deformidades nas unhas possam ocorrer (VAL, 2006), a paroníquia em cães é raramente observada (WERNER, 1999; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Lesões nas mucosas ou em junções muco-cutâneas são extremamente raras em cães com pênfigo foliáceo (ROSENKRANTZ, 1993; THOMPSON, 1997; LARSSON *et al.*, 1998; WERNER, 1999; OLIVRY & CHAN, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; HARVEY & MCKEEVER, 2004; ROSENKRANTZ, 2004; VAL, 2006; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009). O prurido parece estar presente em 50% dos cães com pênfigo foliáceo (THOMPSON, 1997; OLIVRY & CHAN, 2001) e alguns cães podem apresentar despigmentação nasal com conseqüente fotodermatite (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; VAL, 2006).

Animais com quadro generalizado da doença podem apresentar sinais clínicos sistêmicos como anorexia, pirexia, edema e linfadenopatia. Nestes cães é possível observar leucocitose neutrofílica (THOMPSON, 1997; LARSSON *et al.*, 1998; OLIVRY & CHAN, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; VAL, 2006; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico de pênfigo foliáceo é baseado na anamnese, exame físico, esfregaços diretos das lesões, citologia das pústulas, testes de imunofluorescência ou imunohistoquímica e histopatologia (LARSSON *et al.*, 1998; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

Exames de decalque, da porção inferior de crostas removidas ou de áreas exulceradas, corados por corantes pancrômicos podem evidenciar a presença de células acantolíticas (Técnica de Tzanck) (ROSENKRANTZ, 1993; LARSSON *et al.*, 1998). Estas células são células da camada espinhosa que perderam seus pontos de adesão e se encontram soltas nas lacunas da epiderme (BALDA *et al.*, 2008).

A citologia por aspiração pode ser realizada nas lesões primárias, mas somente se estas forem em número maior que duas ou três, pois caso contrário essas pústulas deverão ser

reservadas para o exame histopatológico (HARVEY & MCKEEVER, 2004). Na citologia de pústulas intactas se observam neutrófilos íntegros, eosinófilos, células acantolíticas e ausência de bactérias (WERNER, 1999; MEDLEAU & HNILICA, 2009). Porém, havendo infecção bacteriana secundária, neutrófilos degenerados e bactérias podem ser visualizados. Além disso, é preciso interpretar a presença de acantócitos com cautela, pois o processo de acantólise ocorre em outras dermatites pustulares (VAL, 2006).

A imunofluorescência direta e indireta, e a imunohistoquímica são pouco empregados na rotina clínica devido ao seu alto custo e à técnica trabalhosa (BALDA *et al.*, 2008). Além disso, são comuns os resultados falso-positivos e falso-negativos, devendo os resultados positivos ser confirmados por exame histopatológico (MEDLEAU & HNILICA, 2009). A imunofluorescência direta e a imunoperoxidase têm sido usadas para detectar depósitos de auto-anticorpos anti-queratinócitos na pele de animais com pênfigo foliáceo (OLIVRY & CHAN, 2001). Segundo Thompson (1997) aproximadamente 75% dos cães com evidências histológicas de pênfigo foliáceo também demonstram deposição de imunoglobulina em padrão intercelular. Os auto-anticorpos são geralmente IgG, podendo em raras ocasiões ser visualizado o depósito epidérmico intercelular de IgA, IgM e componentes do complemento (THOMPSON, 1997; ROSENKRANTZ, 2004). Infelizmente, depósitos de IgG também podem ser observados em amostras de biópsias de cães com outras dermatoses (OLIVRY & CHAN, 2001), além disso animais hígidos também podem apresentar tais deposições, porém nestes o processo ocorre na área supra-basilar, enquanto os cães com pênfigo foliáceo apresentam a deposição de IgG nas camadas superiores da epiderme (SHINYA *et al.*, 1996). Portanto, achados nestes exames devem ser sempre correlacionados com a apresentação clínica e a histopatologia (ROSENKRANTZ, 2004). Segundo Rosenkrantz (1993), as amostras para estes exames devem ser coletadas de áreas eritematosas peri-lesionais e, sempre que possível, em momentos em que o paciente não esteja recebendo medicações imunossupressoras para evitar a ocorrência de falsos-negativos (OLIVRY & CHAN, 2001).

O exame histopatológico é o de eleição para o diagnóstico de pênfigo foliáceo (ROSENKRANTZ, 1993; LARSSON *et al.*, 1998; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; BALDA *et al.*, 2008). Segundo Harvey e McKeever (2004) o exame histopatológico de amostras de biópsia é diagnóstico em cerca de 80% dos casos e também exclui quase todos diagnósticos diferenciais. Porém, para o exame obter sucesso é necessário que o Médico Veterinário Clínico escolha apropriadamente o local de biópsia, obtenha múltiplas biópsias, preserve a superfície da lesão, trabalhe com instrumental adequado, realize o manejo e a fixação adequados da amostra e evite artefatos, além de informar ao Médico Veterinário

Patologista a história clínica, os sinais clínicos, os tratamentos e as respostas a estes, e a lista de diagnósticos diferenciais (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004a).

As amostras para biópsia devem ser coletadas de áreas ativas da doença, preferencialmente sem contaminação secundária (WERNER, 1999), e em momentos em o que o cão não esteja sob tratamento com medicações imunossupressoras (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Além disso, é indicado coletar amostras de diferentes áreas e evitar locais onde as imunoglobulinas estão freqüentemente presentes no tecido normal, como os coxins dos cães (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). A lesão primária é a preferencial a ser enviada para realização do exame histopatológico (CAMPBELL & SAUBER, 2007), sendo no pênfigo foliáceo a pústula intacta a amostra ideal (ROSENKRANTZ, 1993; WERNER, 1999; VAL, 2006). Esses autores sugerem que o paciente permaneça internado ou seja mantido em domicílio sob atenta observação para identificação de pústulas recentes, ideais para a biópsia. Quando não for possível coletar as lesões primárias, a amostragem de áreas crostosas pode ser realizada, pois essas áreas comumente estão ocupadas por numerosos acantócitos (ROSENKRANTZ, 1993). Porém, segundo Campbell e Sauber (2007), o exame realizado somente com áreas de lesões secundárias pode ter resultado inespecífico. O local da biópsia não deve ser limpo, preparado ou esfregado com anti-séptico, pois pode promover a remoção do material de importância diagnóstica e gerar alterações inflamatórias iatrogênicas, mas os pêlos devem ser removidos (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004a). A técnica mais indicada para biópsia em casos de suspeita de pênfigo foliáceo é a de biópsia incisional, pois a técnica de “punch” pode causar rompimento da pústula devido ao movimento rotatório realizado, devendo nesses casos o paciente ser submetido à anestesia geral (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004a; CAMPBELL & SAUBER, 2007). A amostra deve se restringir somente à lesão, não sendo necessário incluir pele normal (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004a). As amostras devem ser manipuladas com cuidado e rapidamente colocadas em solução fixadora, sendo a Formalina 10% a mais utilizada em Medicina Veterinária (ROSENKRANTZ, 1993). Segundo Campbell e Sauber (2007), não há mais a necessidade de se utilizar o fixador de Michel para realização de exames de imunofluorescência, podendo ser a Formalina 10% utilizada também nestes casos.

Ao Patologista cabe processar adequadamente a amostra, ter conhecimentos e habilidades específicas em dermatopatologia e clínica dermatológica, estudar e realizar colorações especiais quando solicitado, entrar em contato com o Médico Veterinário e quando necessário, procurar uma segunda opinião (CAMPBELL & SAUBER, 2007). É necessário ter em mente que o exame histopatológico não substitui a avaliação clínica do paciente, devendo

haver uma boa interação entre o Médico Veterinário Clínico e o Médico Veterinário Patologista (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004a; CAMPBELL & SAUBER, 2007).

O exame histopatológico de cães com pênfigo foliáceo caracteriza-se por acantólise intragranular ou subcórnea, resultando em fendas que são clinicamente retratadas pela formação de vesícula ou pústula (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; ROSENKRANTZ, 2004; VAL, 2006; BALDA *et al.*, 2008). As pústulas contêm neutrófilos, eosinófilos e acantócitos (**Figura 3**) (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004a; MEDLEAU & HNILICA, 2009). Microabscessos são geralmente observados no interior da epiderme, no interior da bainha externa da raiz ou nos lúmens dos folículos pilosos (LARSSON *et al.*, 1998; OLIVRY & CHAN, 2001). Dependendo da duração da acantólise, os queratinócitos podem exibir núcleo vesicular, nucléolo saliente e ausência de sinais citológicos de degeneração citoplasmática (THOMPSON, 1997). Os queratinócitos acantolíticos podem ser observados como células isoladas ou como aglomerados de células no lúmen da vesiculopústula ou aderentes ao estrato córneo suprajacente (WERNER, 1999).

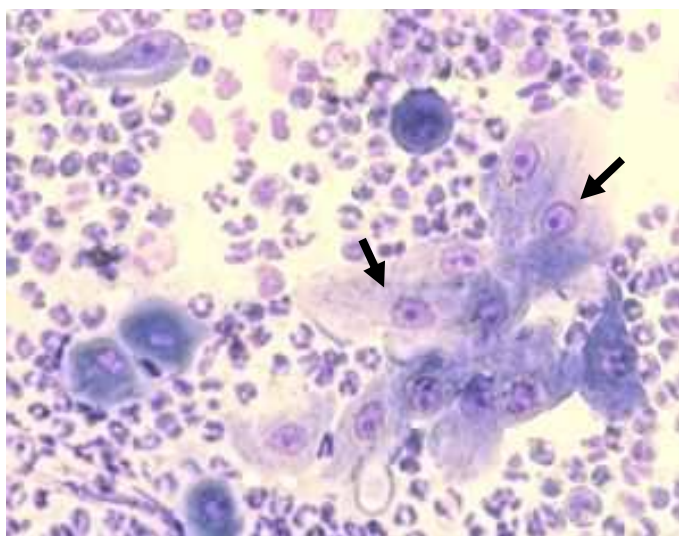


Figura 3 - Células acantolíticas (setas) no interior de uma pústula em um canino. Fonte: WERNER, 1999

Outros achados do exame histopatológico incluem envolvimento da bainha externa folicular no processo acantolítico e pustular, e células epidérmicas granulares disqueratóticas (“grãos”) na superfície das erosões (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

2.4 Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais do pênfigo foliáceo são vários, porém a maioria pode ser feita através do exame histopatológico de pele. As afecções que devem ser diferenciadas são as outras afecções do complexo pênfigo, lúpus eritematoso discóide e sistêmico, dermatose linear por IgA, dermatomiosite, foliculite bacteriana, leishmaniose, dermatofitose e demodicose. Além dessas, doença seborréica da pele, linfoma epiteliotrópico cutâneo, piodermite superficial, eritema migratório necrolítico superficial, reação adversa a drogas, pustulose eosinofílica, dermatose responsiva ao zinco e dermatite actínica (THOMPSON, 1997; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; HARVEY & MCKEEVER, 2004; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

A distribuição das lesões, o local de deposição das imunoglobulinas na epiderme, bem como a localização das fendas formadas pela acantólise podem ajudar a diferenciar o pênfigo foliáceo das outras afecções do complexo pênfigo (THOMPSON, 1997).

O pênfigo vulgar comumente causa lesões nas junções mucocutâneas e apresenta envolvimento do leito ungueal na maioria dos casos, aspectos que são raros no pênfigo foliáceo. Além disso, a formação de pústulas ocorre na camada suprabasal, diferentemente do pênfigo foliáceo que apresenta fendas na camada subcorneal (OLIVRY & CHAN, 2001).

O pênfigo vegetante normalmente causa lesões na face e no tronco, e apresenta deposição de imunoglobulinas intercelularmente, porém, diferente do pênfigo foliáceo, a formação de fendas ocorre na camada subepidérmica (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004b).

O pênfigoide bolhoso costuma causar lesões nas junções mucocutâneas, cavidade oral ou de forma generalizada, porém nessa dermatopatia a deposição de imunoglobulinas ocorre na zona da membrana basal com formação de fenda subepidérmica, aspectos diferentes dos encontrados no pênfigo foliáceo (HARVEY & MCKEEVER, 2004).

O pênfigo eritematoso é a segunda forma mais comum de pênfigo e se caracteriza por lesões restritas à cabeça, sendo atualmente considerado uma forma benigna do pênfigo foliáceo ou uma associação entre o pênfigo e o lúpus eritematoso (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001; VAL, 2006). Nos casos de pênfigo eritematoso as lesões parecem limitar-se à ponte nasal, área ao redor dos olhos e pavilhão auricular, além de ser comum a despigmentação nasal com conseqüente fotodermatite (MEDLEAU & HNILICA, 2009). A diferenciação do pênfigo foliáceo pode ser difícil, pois os achados histopatológicos são muito semelhantes, podendo no pênfigo eritematoso serem encontradas células basais hidrópicas, células epidérmicas apoptóticas em pequena quantidade e incontinência pigmentar. Além dos

achados comumente observados no pênfigo foliáceo como acantólise subcorneal com infiltrado de neutrófilos e eosinófilos (VAL, 2006).

O lúpus eritematoso sistêmico possui diversas apresentações clínicas, devendo a forma cutânea ser diferenciada do pênfigo foliáceo por exame imunohistoquímico, visto que a localização das lesões cutâneas pode ser similar, embora as lesões do lúpus eritematoso sistêmico pareçam ser exacerbadas à exposição solar. Ao exame imunohistoquímico o lúpus eritematoso sistêmico apresenta deposição de imunocomplexos na zona da membrana basal, diferentemente do pênfigo foliáceo (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

O lúpus eritematoso discóide apresenta como sinais clínicos mais comuns a despigmentação, o eritema e a descamação do focinho e sua diferenciação do pênfigo foliáceo pode ser feita através do exame histopatológico. No lúpus eritematoso discóide há degeneração hidrópica focal das células epidérmicas basais, incontinência de pigmentação, queratinócitos apoptóticos e severo acúmulo de células mononucleares e plasmócitos ao redor dos vasos dérmicos, padrão diferente do observado em casos de pênfigo foliáceo (VAL, 2006).

A dermatose linear por IgA é uma doença rara em cães e apresenta lesões na cavidade oral, na face e nas extremidades. O diagnóstico diferencial de pênfigo foliáceo pode ser feito por exame histopatológico e imunohistoquímico, pois há formação de vesículas subepidérmicas com raros neutrófilos e nenhum eosinófilo, além de depósito de imunoglobulinas A na zona da membrana basal (OLIVRY & CHAN, 2001).

A dermatomiosite costuma ocorrer em cães mais jovens que os normalmente afetados por pênfigo foliáceo, tendo como lesões cutâneas eritema, úlceras, escaras, crostas e alopecia na superfície interna do pavilhão auricular, na cabeça e na superfície de pele sujeita a traumas, como cauda, ombros e esterno. O diagnóstico diferencial pode ser realizado por exame histopatológico, onde na dermatomiosite se observa degeneração hidrópica das células basais e separação da junção dermoepidérmica (TAYLOR, 2006).

A foliculite bacteriana pode ser diferenciada do pênfigo foliáceo pelo exame histopatológico, pois nos casos de pênfigo as pústulas que invadem o epitélio e/ou o lúmen dos folículos pilosos são largas e expandem a largura das unidades foliculares, diferentemente da foliculite (OLIVRY & CHAN, 2001). Além disso, a densidade de acantócitos observada no pênfigo foliáceo é maior, sendo estimada em 180 vezes mais elevada a presença de células acantolíticas nessa doença quando comparada à foliculite (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004b).

A leishmaniose cutânea cursa com úlceras cutâneas superficiais, freqüentemente nos lábios ou nas pálpebras. O diagnóstico diferencial de pênfigo foliáceo pode ser feito através

da demonstração do parasito com coloração de Wright ou Giemsa em esfregaços ou raspados de pele infectada, punção de linfonodos ou biópsia medular (URQUHART *et al.*, 1998).

As dermatofitoses também são diagnósticos diferenciais do pênfigo foliáceo, podendo seu diagnóstico ser realizado por exame direto, ou quando necessário, por cultura (GRAM, 2000). Já a demodicose pode ser diferenciada do pênfigo foliáceo pela observação do ácaro *Demodex canis* através de raspado cutâneo profundo (URQUHART *et al.*, 1998).

A doença seborréica da pele pode ser diferenciada de pênfigo foliáceo por exame histopatológico, onde se observa defeito de queratinização evidente e queratinócitos apoptóticos (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

O linfoma epiteliotrópico cutâneo pode apresentar lesões nas mucosas e junções mucocutâneas, eritema e alopecia, aspectos diferentes dos normalmente encontrados no pênfigo foliáceo, podendo o diagnóstico diferencial ser feito através da citologia das lesões (COUTO, 2006).

A piodermite superficial pode ser diferenciada do pênfigo foliáceo por cultura bacteriana e exame histopatológico, onde se observa hiperplasia epidérmica com pústulas superficiais, além da predominância de neutrófilos e incontinência pigmentar (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

O eritema migratório necrolítico superficial em cães se caracteriza por lesões erosivas e ulceradas nas superfícies articulares, nos pontos de proeminência óssea e junções mucocutâneas. Além disso, os coxins palmo-plantares se apresentam queratóticos, edemaciados, fissurados e crostosos. O diagnóstico diferencial de pênfigo foliáceo pode ser realizado através do exame histopatológico que evidencia hiperqueratose paraqueratótica, vacuolização dos queratinócitos, espongirose e, nas lesões crônicas, hiperplasia epidérmica, formação de crostas superficiais e infiltrado inflamatório intersticial superficial liquenóide (FARIAS *et al.*, 2008).

Reações cutâneas a drogas podem cursar com eritema e urticária generalizada, podendo também apresentar envolvimento gastrointestinal. O diagnóstico pode ser complexo, pois a reação a fármacos pode mimetizar várias dermatoses, inclusive o pênfigo foliáceo. Mas de forma geral, o diagnóstico é feito por exclusão, pelo conhecimento que a droga administrada pode causar reações em cães, pelo aparecimento das lesões em uma a três semanas após o início da terapia e pela regressão das lesões em uma ou duas semanas após o término da terapia (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

A pustulose eosinofílica apresenta no exame histopatológico a epiderme infiltrada por eosinófilos, gerando espongirose, e a derme com edema e infiltrada por eosinofílico. Além

disso, podem ocorrer áreas de destruição dos folículos pilosos. Todos esses aspectos permitem diferenciar a pustulose eosinofílica do pênfigo foliáceo (D'ALMEIDA *et al.*, 1993).

Na dermatose responsiva ao zinco ocorrem lesões como eritema, crostas, escamas e alopecia em torno das junções mucocutâneas, face, coxins plantares e abdômen. O diagnóstico diferencial de pênfigo foliáceo pode ser feito através do exame histopatológico que demonstra paraqueratose folicular e/ou epidérmica excessiva (WHITE, 1997).

A dermatite actínica representa a lesão induzida pelo sol à pele não pigmentada e comumente revestida com pêlos esparsos. Embora seja uma afecção comum em gatos, também pode ser observada em cães e deve ser diferenciada de pênfigo foliáceo (ROSYCHUK & LUTTGEM, 1997). O diagnóstico da dermatite actínica pode ser feito baseado na localização das lesões em áreas expostas ao sol e despigmentadas, e na remissão das lesões após a remoção do estímulo solar. O exame histopatológico, no entanto, é soberano e demonstra hiperplasia epidermal e edema intraepidérmico, além de vacúolos nos queratinócitos, bem como queratinócitos apoptóticos (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

2.5 Tratamento

Até 1950 o pênfigo foliáceo humano era uma doença letal, sendo a partir de então controlada com o uso de glicocorticóides. O tratamento do pênfigo foliáceo, tanto em humanos quanto em cães, permanece sendo um desafio, pois a resolução da doença com o uso sistêmico de glicocorticóides leva a severos efeitos colaterais (TÓTH & JONKMAN, 2001). A descoberta de novas drogas, no entanto, tem facilitado o manejo desses pacientes e melhorado um pouco seu prognóstico (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

Os objetivos principais da terapia no pênfigo foliáceo são a supressão dos sinais clínicos e a manutenção da remissão clínica (HARVEY & MCKEEVER, 2004; BALDA *et al.*, 2008), devendo a dose de indução das medicações ser mantida até que a doença esteja inativa, ainda que a alopecia e as crostas residuais possam estar presentes (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

Glicocorticóides tópicos podem ser usados para tratar formas mais brandas de pênfigo foliáceo ou então em associação com a terapia sistêmica em lesões mais persistentes (VAL, 2006). Rosenkrantz (2004) recomenda o uso de glicocorticóides potentes, como spray de Triancinolona 0,015%, diariamente por sete dias e, se houver resposta positiva à terapia, altera-se para creme de Hidrocortisona 1-2%. No entanto, Tóth e Jonkman (2001) afirmam

que a terapia tópica não é eficiente, visto que o pênfigo foliáceo é uma doença auto-imune sistêmica, de modo que enquanto houver auto-anticorpos circulando e se ligando aos auto-antígenos as lesões continuarão a ocorrer. O uso persistente, diariamente por 14 dias ou mais, de glicocorticóides tópicos mais potentes pode causar alopecia e pioderma localizada, além disso, a absorção sistêmica por absorção percutânea ou ingestão por lambedura também devem ser consideradas (ROSENKRANTZ, 2004).

A imunossupressão com glicocorticóides sistêmicos permanece sendo a principal escolha terapêutica (RUOCCO, RUOCCO & WOLF, 2000; OLIVRY & CHAN, 2001), embora somente em cerca de 50% dos pacientes a corticoterapia sozinha obtenha bons resultados com doses de manutenção seguras (OLIVRY & CHAN, 2001; SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Segundo Rosenkrantz (2004), a taxa de sucesso é menor ainda, sendo apenas 35% dos casos de pênfigo foliáceo controlados adequadamente somente com o uso desta terapia. Nos casos não responsivos necessita-se associar os glicocorticóides com drogas citostáticas e em especial a Azatioprina, pois através desta associação observa-se a potencialização dos efeitos antiinflamatórios e imunossupressores dos glicocorticóides, além da redução da dose e conseqüente redução dos efeitos colaterais (BALDA *et al.*, 2008). Os mesmos autores ainda relatam obter sucesso em 60% dos casos somente com o uso de glicocorticóides, necessitando os outros 40% da associação com a Azatioprina para a remissão das lesões. Os efeitos colaterais dessas drogas são comuns, variando de médios a graves e um estreito monitoramento hematológico do paciente é fundamental (MEDLEAU & HNILICA, 2009). Além disso, o tratamento em geral deve ser mantido por períodos prolongados, se não por toda a vida, de modo que o esquema terapêutico deve ser individualizado para cada paciente (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Olivry, Bergvall e Atlee (2004) relatam ter tido sucesso com o tratamento imunossupressor, obtendo remissão prolongada dos sinais clínicos após a interrupção do tratamento em seis cães.

Há diversos mecanismos que fazem os glicocorticóides serem tão efetivos, mas o mais importante talvez seja seus profundos efeitos na imunidade celular e humoral, na inibição da fagocitose leucocitária, na inibição de mediadores inflamatórios e supressão do nível de auto-anticorpos (VAL, 2006).

A forma de glicocorticóide oral escolhida para a terapia dependerá da resposta individual e dos efeitos colaterais vistos no paciente em questão (ROSENKRANTZ, 2004). Mais comumente, a Prednisona ou a Prednisolona são usadas em doses imunossupressivas, iniciando com 2,2-4,4 mg/kg a cada 24 horas e, se há resposta positiva dentro de 10 a 14 dias, a dose é gradualmente reduzida durante 30 a 40 dias, passando depois a ser administrada em

dias alternados, pois o objetivo final é alcançar a dose de 1 mg/kg a cada 48 horas, ou menos (ROSENKRANTZ, 2004; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

Na opinião de Rosenkrantz (2004), a Metilprednisolona possui vantagens quando comparada à Prednisona e à Prednisolona devido a seus menores efeitos mineralocorticóides, resultando em menos poliúria e polidipsia. Além disso, alguns casos, na experiência do autor, respondem melhor à Metilprednisolona que à Prednisona ou à Prednisolona.

Triancinolona ou Dexametasona orais são glicocorticóides alternativos que podem ser usados em casos refratários ou em casos que apresentarem intensa poliúria e polidipsia (HARVEY & MCKEEVER, 2004; MEDLEAU & HNILICA, 2009). Esses glicocorticóides são considerados seis a dez vezes mais potentes que a Prednisona ou a Prednisolona. As doses iniciais podem variar de 0,2-0,6 mg/kg a cada 24 horas para Triancinolona e 0,2-0,4 mg/kg a cada 24 horas para Dexametasona. Ambas as drogas deve ser gradualmente reduzidas como especificado para a Prednisona e para a Prednisolona (ROSENKRANTZ, 2004). Como esses glicocorticóides suprimem o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal de 24 a 48 horas, o ideal seria administrar esses fármacos a cada 72 horas para manutenção (ANDRADE & MARCO, 2006), porém a experiência de Rosenkrantz (2004) demonstra que os melhores resultados obtidos são com doses de manutenção a cada 48 horas.

Em casos graves de pênfigo foliáceo pode-se usar terapias de pulso com Succinato sódico de prednisolona ou com Dexametasona, 10 mg/kg IV e 1 mg/kg IV respectivamente (ROSENKRANTZ, 2004). Esses pulsos podem ser realizados em até dois dias consecutivos, porém é preciso estar atento ao alto índice de úlceras gastrointestinais, principalmente às hemorragias gástricas, devendo protetores gástricos serem associados (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

Os efeitos colaterais são comuns na terapia com glicocorticóides orais em longo prazo. Os mais comuns incluem pêlos ralos, atrofia muscular, poliúria, polidipsia, ganho de peso, mudanças de comportamento e aumento no risco de infecções (THOMPSON, 1997). Além disso, infecções secundárias bacterianas na pele e na bexiga são comuns, assim como dermatofitose e demodicose (MEDLEAU & HNILICA, 2009). Outras alterações observadas na pele são calcinose cutânea e comedões (ROSENKRANTZ, 2004). Segundo o mesmo autor, efeitos colaterais menos comuns são úlceras gastrointestinais, diarréia e pancreatite. A hepatopatia iatrogênica é uma das maiores preocupações, sendo o fígado o órgão alvo de maior monitoramento (ANDRADE & MARCO, 2006). Além disso, conforme os autores, afecções como *Diabetes mellitus*, supressão da glândula adrenal e produção reduzida do hormônio tireoidiano podem ocorrer. O monitoramento deve incluir hemograma completo,

perfis bioquímicos, urinálise e cultura da urina a cada seis meses e em casos em que o controle da doença com glicocorticóides orais não pode ser feito com doses reduzidas a cada 72 horas ou os efeitos colaterais são intensos, terapias imunossupressoras alternativas ou adjuvantes devem ser consideradas (ROSENKRANTZ, 2004).

A Azatioprina pode ser usada como um agente “poupador” de glicocorticóide nos casos em que a corticoterapia não pôde ser reduzida a níveis seguros, podendo também ser usada em combinação com outros imunossupressores em casos mais refratários, ou ainda como único agente da terapia (THOMPSON, 1997). A Azatioprina é um antimetabólico que interfere na síntese de ácidos nucléicos e é citotóxica para linfócitos T, tendo seu maior efeito na síntese de anticorpos dependentes de células T (PAULINO & HUEZA, 2006). A dose indicada é de 1,5-2,5 mg/kg a cada 24 ou 48 horas (BALDA *et al.*, 2008). A observação de melhora clínica devido à Azatioprina só pode ser observada em três a cinco semanas depois do início do tratamento devido ao longo tempo de latência da droga (THOMPSON, 1997), sendo aconselhável o uso de glicocorticóides como terapia inicial (HARVEY & MCKEEVER, 2004). Seus efeitos colaterais incluem mielossupressão, diarreia e aumento na susceptibilidade a infecções oportunistas quando usada em tratamentos longos. Complicações menos comuns incluem vômitos, hepatotoxicidade e possível pancreatite (PAULINO & HUEZA, 2006). O ajuste da dose deve ser feito baseado nos resultados laboratoriais de monitoramento e melhora clínica do paciente, sendo recomendado iniciar a terapia com o limite inferior da dose. Hemogramas completos com contagem plaquetária são recomendados a cada duas a três semanas durante os primeiros três meses e a cada seis meses quando o paciente estiver em fase de remissão da droga (ROSENKRANTZ, 2004).

A Tetraciclina e a Niacinamida podem ser utilizadas, porém apresentam maior sucesso em casos localizados, como pênfigo foliáceo restrito à face (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). A Tetraciclina tem propriedades antiinflamatórias, afetando a ativação do complemento, a produção de anticorpos, a quimiotaxia e a síntese de prostaglandinas, lipases e colagenases. Já Niacinamida inibe a degranulação dos mastócitos e a fosfodiesterase (ROSENKRANTZ, 2004). Efeitos colaterais como vômitos, diarreia, anorexia e aumento nos níveis das enzimas hepáticas, podem ocorrer (TÓTH & JONKMAN, 2001). Segundo os autores, quando os efeitos gastrointestinais ocorrem, interromper o uso da Niacinamida pode reduzi-los ou mesmo eliminá-los. As doses recomendadas são 500 mg de cada droga a cada oito horas para cães pesando mais de dez quilos e 250 mg de cada droga a cada oito horas para cães pesando menos de dez quilos (ROSENKRANTZ, 2004). A resposta clínica pode

levar de um a dois meses para ser observada, e caso seja positiva a frequência das medicações pode ser reduzida para uma ou duas vezes ao dia (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

A Ciclosporina é um agente imunossupressor que tem sido muito usado na Medicina Humana. Sua ação ocorre devido ao bloqueio de proteínas reguladoras da ativação de genes indutores de células T-helper e de células citotóxicas (PAULINO & HUEZA, 2006). Segundo Rosenkrantz (2004), a dose utilizada é de 5-10 mg/kg a cada 24 horas com Cetoconazol 5 mg/kg a cada 24 horas, sendo comum a associação de Ciclosporina com glicocorticóides orais. Porém, o mesmo autor cita que a Ciclosporina pode ser usada como agente terapêutico único. Alguns efeitos colaterais incluem vômitos, diarreia e anorexia (PAULINO & HUEZA, 2006). Drogas que inibem o sistema da isoenzima microssomal P-450 aumentam os níveis sanguíneos de Ciclosporina, por isso o Cetoconazol é comumente utilizado, diminuindo a dose da Ciclosporina e conseqüentemente o custo do tratamento (ROSENKRANTZ, 2004).

O Micofenolato mofetil inibe a síntese de guanina, inibindo conseqüentemente a produção de linfócitos B e T, e tendo mínimos efeitos em outros tecidos. Efeitos colaterais como mielossupressão, náusea, vômitos, diarreia e aumento na incidência de infecções oportunistas podem ocorrer (TÓTH & JONKMAN, 2001). Segundo Rosenkrantz (2004), o sucesso no tratamento de cães com pênfigo foliáceo ocorre em torno de 50% dos casos, sendo a dose utilizada de 22-39 mg/kg a cada oito horas. Porém, conforme o mesmo autor, o alto custo da medicação pode ser um fator limitante no tratamento.

A Ciclofosfamida é um agente alquilante e pode ser usada individualmente ou em associação com glicocorticóides e com Clorambucil. A dose é de 1,5 mg/kg a cada 48 horas, porém o risco de cistite hemorrágica (PAULINO & HUEZA, 2006) e o baixo índice de sucesso terapêutico no pênfigo foliáceo canino fazem com a Ciclofosfamida não seja rotineiramente usada nestes casos (ROSENKRANTZ, 2004).

O Clorambucil é um agente alquilante que funciona afetando a síntese de DNA, sendo considerado menos tóxico que a Ciclofosfamida (PAULINO & HUEZA, 2006). A dose indicada é de 0,1-0,2 mg/kg a cada 24 ou 48 horas (ROSENKRANTZ, 2004). Pode ocorrer mielossupressão, devendo haver monitoramento do paciente como indicado para o uso da Azatioprina (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Episódios de vômitos, diarreia e anorexia podem ocorrer (PAULINO & HUEZA, 2006). Segundo Rosenkrantz (2004), o Clorambucil pode ser usado como uma droga “poupadora” de glicocorticóides, como alternativa à Azatioprina, em combinação com glicocorticóides e Azatioprina em casos mais refratários ou ainda como agente terapêutico único em casos intolerantes aos outros tratamentos.

A crisoterapia consiste do uso de sais de ouro como terapia única ou adjuvante no tratamento do pênfigo foliáceo (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Os sais de ouro possuem atividade imunomoduladora e efeitos antiinflamatórios, mas seus mecanismos de ação exatos ainda não estão claros (ROSENKRANTZ, 2004). Devido à demora no início da observação de melhora clínica com a crisoterapia, é aconselhável o uso de glicocorticóides como terapia inicial (TÓTH & JONKMAN, 2001). O Aurotiomalato sódico pode ser administrado por via intramuscular, em dose inicial de 1 mg para cães com menos de dez quilos ou 5 mg para cães com mais de dez quilos, caso não sejam observados efeitos colaterais depois de sete dias, a dose deve ser duplicada, devendo o tratamento prosseguir com doses semanais de 1 mg/kg (HARVEY & MCKEEVER, 2004). Segundo os autores, a apresentação oral de ouro parece ter menos efeitos colaterais podendo ser administrado 0,05-0,2 mg/kg por via oral a cada doze horas. Podem ocorrer efeitos colaterais como úlceras orais, proteinúria e mielossupressão. O monitoramento deve incluir hemograma completo, perfis bioquímicos e contagem plaquetária a cada duas ou três semanas nos primeiros quatro meses de terapia, e depois a cada quatro ou seis meses (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

A Dapsona e a Sulfasalazina têm sido utilizadas como agentes únicos ou em associação a glicocorticóides no tratamento do pênfigo foliáceo (RUOCCO, RUOCCO & WOLF, 2000). A Dapsona atua reduzindo a ativação do complemento, a produção de anticorpos, a síntese de enzimas lisossomais e a quimiotaxia dos neutrófilos. A dose utilizada em cães é 1 mg/kg a cada oito horas (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001). Já a Sulfasalazina possui propriedades antiinflamatórias e a dose recomendada é 10-40 mg/kg a cada oito horas, segundo os mesmos autores. Efeitos colaterais podem ocorrer, tais como anemia, neutropenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade, sinais gastrointestinais, neuropatias e erupções cutâneas (ROSENKRANTZ, 2004). Além disso, a Sulfasalazina pode causar ceratoconjuntivite seca, devendo a produção de lágrimas ser monitorada a cada duas ou quatro semanas (GÓRNIK, 2006). Deve-se realizar hemograma completo, perfis bioquímicos e contagem plaquetária a cada duas ou três semanas nos primeiros quatro meses de terapia, e depois a cada três ou quatro meses (ROSENKRANTZ, 2004).

A terapia com imunoglobulina humana intravenosa pode ser realizada em cães, tendo diversas propriedades imunomoduladoras, como eliminação dos complexos imunes circulantes, supressão da produção de auto-anticorpos e inibição de danos mediados pelo complemento (ROSENKRANTZ, 2004). A dose recomendada é 1 g/kg por via intravenosa durante seis a doze horas, segundo o autor, podendo ser administrada por dois dias consecutivos (RAHILLY, KEATING & O'TOOLE, 2006). A adição de açúcares, como

glicose, pode ajudar a estabilizar a solução de imunoglobulina (ROSENKRANTZ, 2004). Ainda há poucos estudos sobre o uso da imunoglobulina humana intravenosa, porém sua administração parece ser segura em cães (RAHILLY, KEATING & O'TOOLE, 2006). Alguns efeitos colaterais que podem ocorrer incluem mialgia, náuseas, alterações de pressão sanguínea e taquicardia (TÓTH & JONKMAN, 2001). Além disso, conforme os mesmos autores, o alto custo da medicação pode ser um fator limitante no tratamento.

Em animais em que já tenha havido despigmentação nasal significativa e a fotodermatite tenha se tornado um fator agravante, a fotoproteção é um importante adjuvante terapêutico. Nestes casos, deve ser evitada a exposição solar nos horários entre às oito horas da manhã e às cinco horas da tarde, devendo ser realizada a aplicação de filtro solares uma ou duas horas antes da exposição ao sol (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 2001).

O uso de antibióticos sistêmicos de longa duração pode ser necessário em cães que apresentem piodermite secundária (ROSENKRANTZ, 1993; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

O tratamento de alguns cães com pênfigo foliáceo pode ser um desafio. Nestes casos, a mudança do glicocorticóide pode conduzir à melhora. Caso isso não ocorra, pode-se tentar a terapia de pulsos com glicocorticóides associada a uma das alternativas imunossupressoras apresentadas. Se estas opções de tratamento falharem, terapias alternativas devem ser apresentadas ao proprietário e discutidas em conjunto (THOMPSON, 1997; ROSENKRANTZ, 2004). Infelizmente há casos em que a eutanásia será escolhida devido à resposta clínica insatisfatória com o tratamento, aos efeitos colaterais das drogas ou às restrições financeiras do proprietário (ROSENKRANTZ, 2004).

2.6 Prognóstico

Fornecer um prognóstico de cães com pênfigo foliáceo ao proprietário é muito importante, pois as opções terapêuticas podem ter alto custo e a duração do tratamento pode ser longa ou permanente, requerendo monitoramento contínuo e com risco de sérios efeitos colaterais (GOMEZ *et al.*, 2004). Cerca de 50% dos cães podem ser tratados com êxito se o proprietário mostrar-se comprometido com o tratamento e possuir condições financeiras de arcar com a terapêutica do cão (THOMPSON, 1997).

O prognóstico da doença varia de bom a moderado. Esta não é considerada uma dermatose fatal, embora Scott, Miller e Griffin (2001) afirmem que o pênfigo foliáceo não

tratado possa levar o animal a óbito e alguns animais são submetidos à eutanásia ou morrem devido aos efeitos colaterais da terapia imunossupressiva (OLIVRY & CHAN, 2001; BALDA *et al.*, 2008; MEDLEAU & HNILICA, 2009). O monitoramento cuidadoso dos pacientes é muito importante para prevenção de efeitos colaterais irreversíveis como depressão medular, nefrotoxicidade e trombocitopenia (VAL, 2006). Se um agravamento da condição do paciente for notado, a possibilidade de outra doença concomitante, como foliculite bacteriana ou demodicose deve ser avaliada antes de se realizarem ajustes na terapia imunossupressiva (VAL, 2006; MEDLEAU & HNILICA, 2009).

Segundo Gomez *et al.* (2004) a idade em que o animal desenvolve a doença não afeta o prognóstico, diferentemente de humanos, onde o pênfigo juvenil parece ter melhor prognóstico. Da mesma forma, os autores não encontraram diferenças nos prognósticos de cães que apresentavam lesões generalizadas quando comparados com os que apresentavam lesões em apenas uma ou duas áreas, nem entre os diferentes tempos entre o início dos sinais clínicos e o diagnóstico definitivo. Segundo os autores, essa última característica também difere do pênfigo foliáceo humano, pois no homem há diferença significativa no prognóstico quando o diagnóstico é feito em até seis meses após o início das lesões. Além disso, Gomez *et al.* (2004) também observaram que não houve diferença entre os prognósticos dos cães tratados com Prednisona e daqueles tratados com Prednisona e Azatioprina. No entanto, segundo os autores, o uso de antibióticos concomitantemente com a terapia imunossupressiva aumentou significativamente a taxa de sobrevivência dos cães. Assim como Olivry, Bergvall e Atlee (2004), os autores observaram remissão completa e prolongada dos sinais clínicos após a interrupção da terapia imunossupressiva. Ainda segundo Gomez *et al.* (2004), os cães que sobrevivem aos primeiros dez meses de tratamento parecem ter melhor prognóstico a longo prazo. Da mesma forma, Thompson (1997) e, ainda, Olivry e Chan (2001) afirmam que os animais que sobrevivem ao primeiro ano de tratamento podem, de forma geral, ser mantidos em estado de remissão pelo resto da vida. Segundo Olivry, Bergvall e Atlee (2004), estudos avaliando a importância do tempo para remissão completa das lesões no prognóstico destes cães precisam ser realizados.

3 CONCLUSÃO

O pênfigo foliáceo é uma doença auto-imune de grande importância na Dermatologia de pequenos animais, sendo a forma mais comum de pênfigo e provavelmente a doença auto-imune mais freqüente em cães.

Seu diagnóstico pode ser feito baseado na anamnese, bem como nos sinais clínicos, porém o diagnóstico definitivo deve ser feito através da observação das pústulas subcorneais com presença de acantócitos, neutrófilos e eosinófilos no exame histopatológico por biópsia de pele.

O tratamento do pênfigo foliáceo é baseado em terapia imunossupressiva e sem dúvida se constitui, junto com seu prognóstico, em um dos desafios do Médico Veterinário atuante na clínica de pequenos animais.

Considerando-se a expressiva casuística da doença e a limitação de recursos disponíveis para controlá-la com sucesso em cães, mais pesquisa direcionada à resolução do pênfigo foliáceo faz-se necessária. O sucesso pode estar vinculado a experimentos imunológicos avançados envolvendo, por exemplo, o reconhecimento do estímulo inicial para o desenvolvimento dos auto-anticorpos, bem como o reconhecimento dos receptores celulares a estes anticorpos.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M. M. J.; MARCO, V. D. Antiinflamatórios esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 22, p. 273-288.

BALDA, A. C. *et al.* Pênfigo foliáceo canino: estudo retrospectivo de 43 casos clínicos e terapia (2000-2005). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 8, p. 387-392, ago. 2008.

BANKS, W. J. Epitélios. In: _____ **Histologia Veterinária Aplicada**. 2 ed. São Paulo: Manole, 1991, cap. 5, p. 60-86.

BIANCHI, S. P. *et al.* Atendimentos realizados no ano de 2007 no service de Dermatologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS. IN: CONBRAVET, 35, 2008, Gramado, **Anais**. Disponível em: <www.sovergs.com.br>. Acesso em: 10 jun. 2009.

BOS, J. D.; PASCH, M. C.; ASGHAR, S. S. Defensis and complement systems from the perspective of skin immunity and autoimmunity. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 563-572, 2001.

BRENNER, S.; BIALY-GOLAN, A.; RUOCCO, V. Drug-induced pemphigus. **Clinics in Dermatology**, v. 16, p. 393-397, 1998.

BRENNER, S.; SASSON, A.; SHARON, O. Pemphigus and infections. **Clinics in Dermatology**, v. 20, p. 114-118, 2002.

CAMPBELL, G. A.; SAUBER, L. Getting the most from dermatopathology. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 37, p. 393-402, 2007.

CONCEIÇÃO, L. G. *et al.* Biópsia e histopatologia da pele: um valioso recurso diagnóstico na dermatologia – revisão – parte 1. **Clínica Veterinária**, n. 51, p. 36-44, 2004a.

CONCEIÇÃO, L. G. *et al.* Biópsia e histopatologia da pele: um valioso recurso diagnóstico na dermatologia – revisão – parte 2. **Clínica Veterinária**, n. 52, p. 28-40, 2004b.

COUTO, C. G. Linfoma em gatos e cães. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, cap. 82, p. 1087-1096.

COZZANI, E.; CACCIAPUOTI, M.; PARODI, A. Adhesion molecules in keratinocyte. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 544-550, 2001.

D'ALMEIDA, R. A. J. G. *et al.* Folliculite pustulosa eosinofílica – dez anos de revisão da literatura. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 3, p. 153-158, 1993.

FARIAS, M. R. *et al.* Síndrome do glucagonoma em cão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 146-150, 2008.

GOMEZ, S. M. *et al.* Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-200). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 8, p. 1312-1316, Apr. 2004.

GÓRNIAK, S. L. Quimioterápicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 36, p. 453-464.

GRAM, W. D. Dermatophytosis. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. JR. **The 5-minute veterinary consult**. CD-ROM, ver. 2, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

HARVEY, R. G.; MCKEEVER, P. J. **Manual Colorido de Dermatologia do Cão e do Gato: Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo: Revinter, 2004, 240 p.

HILL, P. B. *et al.* Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. **The Veterinary Record**, v. 158, p. 533-539, Apr. 2006.

HORVATH, C.; NEUBER, A.; LITSCHAUER, B. Pemphigus foliaceus-like drug reaction in a 3-month-old crossbreed dog treated for juvenile cellulitis. **Journal compilation © ESVD and ACVD**, v. 18, p. 353-359, 2007.

KORMAN, N. J. *et al.* Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 96, p. 273-276, 1991.

LARSSON, C. E. *et al.* Pênfigo foliáceo em cães – primeiras descrições em São Paulo. **Clínica Veterinária**, n. 13, p. 28-32, 1998.

MACÊDO, J. T. S. A. *et al.* Pênfigo foliáceo em cabra Boer. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 9, p. 2633-2635, dez. 2008.

MARTEL, P.; JOLY, P. Pemphigus: autoimmune disease of keratinocyte's adhesion molecules. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 662-674, 2001.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. Doenças cutâneas autoimunes e imunomediadas. In: _____; _____ **Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas Colorido e Guia Terapêutico**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009, 528 p.

MONTEIRO, G. A. *et al.* Pênfigo foliáceo em eqüino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 37, n. 2, p. 594-598, mar./abr. 2007.

MOTTIN, V. D. *et al.* Dermatopatias em pequenos animais na rotina clínica do HV-ULBRA, Canoas, RS: um estudo retrospectivo. IN: CONBRAVET, 35, 2008, Gramado, **Anais**. Disponível em: <www.sovergs.com.br>. Acesso em: 10 jun. 2009.

OLIVRY, T. *et al.* Investigations on the nature and pathogenicity of circulating antikeratinocyte antibodies in dogs with pemphigus foliaceus. **Journal compilation © ESVD and ACVD**, v. 20, p. 42-50, 2008.

OLIVRY, T.; BERGVALL, K. E.; ATLEE, B. A. Prolonged remission after immunosuppressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus. **Veterinary Dermatology**, v. 15, p. 245-252, 2004.

OLIVRY, T.; CHAN, L. S. Autoimmune blistering dermatoses in domestic animals. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 750-760, 2001.

PAULINO, C. A.; HUEZA, I. M. Agentes imunoestimulantes e imunossupressores. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 55, p. 687-697.

PÉREZ, J. *et al.* Comparison of three monoclonal and three polyclonal antibodies in the immunohistochemical diagnosis of canine autoimmune skin diseases. **Veterinary Dermatology**, v. 13, p. 231-236, 2002.

RAHILLY, L. J.; KEATING, J. H.; O'TOOLE, T. E. The use of intravenous human immunoglobulin in treatment of severe pemphigus foliaceus in a dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 1483-1486, 2006.

ROSENKRANTZ, W. S Pemphigus: current therapy. **Veterinary Dermatology**, v. 15, p. 90-98, 2004.

ROSENKRANTZ, W. S Pénfigo foliáceo. In: GRIFFIN, C. E.; KWOCKKA, K. W.; MACDONALD, J. M. **Enfermedades dermatológicas del perro y el gato: Ciencia y arte de la terapêutica**. Buenos Aires: Inter-Médica, 1993, cap. 13, p. 165-173.

ROSYCHUK, R. A. W.; LUTTGEN, P. J. Afecções do ouvido. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Moléstias do Cão e do Gato**. 4 ed. São Paulo: Manole, 1997, cap. 79, p. 761-785.

RUOCCO, V.; RUOCCO, E.; WOLF, R. Bullous diseases: unapproved treatments or indications. **Clinics in Dermatology**, v. 18, p. 191-195, 2000.

SCOTT, D. W.; MILLER, D. H.; GRIFFIN, C. E. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001, 1528 p.

SCOTT, D. W.; PARADIS, M. A Survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec (1987-1988). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 31, p. 830-835, Dec. 1990.

SHINYA, K. *et al.* Pemphigus Foliaceus with typical histological and immunohistological findings in a dog. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 58, n. 8, p. 815-817, 1996.

SOUZA, T. M. *et al.* Prevalência das dermatopatias não-tumorais em cães do município de Santa Maria, Rio Grande do Sul (2005-2008). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 2, p. 157-162, fev. 2009.

TAYLOR, S. M. Distúrbios musculares. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, cap. 74, p. 1027-1036.

THOMPSON, J. P. Moléstias imunológicas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Moléstias do Cão e do Gato**. 4 ed. São Paulo: Manole, 1997, cap. 148, p. 2766-2804.

TÓTH, G. G.; JONKMAN, M. F. Therapy of pemphigus. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 761-767, 2001.

URQUHART, G. M. *et al.* **Parasitologia Veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, 273 p.

VAL, A. P. C. Doenças cutâneas auto-imunes e imunomediadas de maior ocorrência em cães e gatos: revisão de literatura. **Clínica Veterinária**, n. 60, p. 68-74, 2006.

WERNER, A. H. Recognizing and treating discoid lupus erythematosus and pemphigus foliaceus in dog. **Veterinary Medicine**, v. 94, p. 955-966, 1999.

WHITE, S. D. A pele como sensor de distúrbios clínicos internos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Moléstias do Cão e do Gato**. 4 ed. São Paulo: Manole, 1997, cap. 2, p. 8-14.

WHITE, S. D. *et al.* Putative drug-related pemphigus foliaceus in four dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 13, p. 195-202, 2002.

WOLF, R.; RUOCCO, V. Gaining more insight into the pathomechanisms of thiol-induced acantholysis. **Medical Hypotheses**, v. 48, p. 107-110, 1997.

YABUZOE, A. *et al.* Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocyte. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 127, p. 57-64, 2009.