

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO
CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS ANIMAIS

MARIANE PELEGRINI DOMINGUES

PÊNFIGO FOLIÁCEO CANINO

SÃO PAULO

2012

MARIANE PELEGRINI DOMINGUES

PÊNFIGO FOLIÁCEO CANINO

“Trabalho apresentado como requisito
para a obtenção do título de especialista
no curso de especialização *Latu sensu* em
Clínica Médica de Pequenos Animais da
Universidade de Santo Amaro.”

São Paulo

2012

Sumário

Lista de Tabelas.....	4
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	5
Resumo.....	6
Abstract.....	7
1. Introdução	8
2. Etiologia e Patogenia	10
3. Sinais Clínicos.....	12
4. Diagnóstico	15
4.1. Técnicas laboratoriais	16
4.1.1. Citologia	16
4.1.2. Histopatológico.....	16
4.1.3. Imunopatogenia	17
4.2. Diagnóstico Diferencial	18
5. Tratamento.....	19
5.1. Terapia comum	19
5.2. Terapia atual alternativa	21
5.3. Terapia alternativa adicional	22
6. Conclusão	23
7. Bibliografia	24

Lista de Tabelas

Tabela 1. Localização das lesões dermatológicas em cães com Pênfigo Foliáceo.....	13
---	----

Lista de Abreviaturas e Siglas

PF = Pênfigo Foliáceo

Ig = imunoglobulina

Kd ou kDa = quilodalton

% = por cento

Nº = número

H&E = hematoxilina e eosina

IF = imunofluorescência

Mg = miligrama

Kg = quilo

IV = intravenoso

Resumo

As dermatoses autoimunes, de ocorrência rara em pequenos animais, são caracterizadas pela produção de anticorpos contra componentes normais da pele. Dentre esse grupo de enfermidades o Pênfigo Foliáceo é a doença autoimune mais frequente em cães. Embora não tenha sua etiologia bem esclarecida, o Pênfigo Foliáceo Canino parece ter apresentação idiopática, ou relacionada ao uso de fármacos e doenças crônicas. Tem como principais sintomas lesões cutâneas, na forma de crostas, pústulas e alopecia, podendo apresentar sintomatologia sistêmica num quadro clínico generalizado. O diagnóstico é baseado na anamnese, exame físico, citologia, imunofluorescência ou imunohistoquímica e histopatologia. Drogas imunossupressoras e imunomoduladoras são de escolha para o tratamento.

Palavras chave: pênfigo foliáceo, cães, autoimune

Abstract

The dermatoses autoimmune, with rare occurrence in small animals, are characterized by production of antibodies against normal components of skin. Among this group of diseases Pemphigus Foliaceus is the most common autoimmune disease in dogs. Although its etiology has not been clarified, the canine Pemphigus Foliaceus presentation seems to have idiopathic or related to drug use and chronic diseases. The main symptoms are skin lesions, in the form of crusts, pustules and alopecia, systemic symptoms may present a clinical generalized. The diagnosis is based on history, physical examination, cytology, histology and immunohistochemistry or immunofluorescence. Immunosuppressive drugs and immunomodulatory are of choice for treatment.

Key words: pemphigus foliaceus, dogs, autoimmune

1. Introdução

O Complexo Pênfigo é um conjunto de alterações cutâneas autoimunes que resultam em, principalmente, acantólise e na presença de vesículas e, posteriormente, úlceras e erosões. Nos animais domésticos as principais formas clínicas correspondem o Pênfigo Foliáceo, Pênfigo Eritematoso, Pênfigo Vulgar (SILVA, 2009), Pênfigo Panepidermal Pustular e Pênfigo Paraneoplásico (ROSENKRANTZ, 2004).

A palavra pênfigo tem origem grega onde *pemphis* ou *pompholix* significa bolha (THOMPSON, 1997 *apud* FERNANDES, 2009). O termo foliáceo tem a mesma origem, derivando de *foliaceus*, que significa folhas, sendo da severa descamação comumente observada nos casos de pênfigo foliáceo (BALDA et al., 2008).

As dermatoses bolhosas autoimunes são conhecidas em animais desde 1975, sendo o pênfigo foliáceo canino descrito pela primeira vez em 1977 nos Estados Unidos (MUELLER et al., 2006; HALLIWELL E GOLDSMITH, 1977 *apud* FERNANDES, 2009).

Pênfigo Foliáceo é a forma mais comum de pênfigo e de dermatopatia autoimune na clínica de pequenos animais, sendo mais comum em cães (MEDLEAU E HNILICA, 2003; ROSENKRANTZ, 2004; MUELLER et al., 2006; BALDA et al., 2008; OLIVRY et al., 2009; FERNANDES, 2009; OLIVRY E LINDER, 2009; YABUZOE, 2009; PATEL E FORSYTHE, 2010; VAUGHAN et al., 2010). É também chamado de Doença de Cazenave (BALDA et al., 2008).

É uma doença de pele autoimune caracterizada pela produção de anticorpos contra um componente de adesão de moléculas, os queratinócitos (STEEVES et al., 2002; MEDLEAU E HNILICA, 2003).

Pênfigo Foliáceo é normalmente idiopático ou espontâneo, frequente em cães da raça Chow-chow e Akita; em alguns casos pode ser mediado por drogas, dentre elas as sulfas potencializadas; ou ocorrer como seqüela de uma doença crônica inflamatória de pele (MEDLEAU E HNILICA, 2003; BALDA et al., 2008).

Pênfigo Eritematoso está relacionado como uma forma benigna do Pênfigo Foliáceo ou a possibilidade de transformação da síndrome entre pênfigo e lúpus eritematoso, e é caracterizada por eritema, dermatite pustular na face e orelhas e textura de plano nasal que frequentemente progride para erosão e ulceração (BHANG, 2008).

2. Etiologia e Patogenia

A etiologia do pênfigo não é conhecida na maioria dos casos. O desenvolvimento de anticorpos pode resultar da regulação imune anormal ou estimulação antigênica anormal. Existe uma forte predisposição genética em cães. Certamente o Akita, Chow-chow, Labrador Retriever, Doberman Pinscher, Terra Nova, Cocker Spaniel, Poodle e Dachshund parecem estar nesta categoria, tendo PF mais frequentemente que outras raças (ROSENKRANTZ, 2004; BALDA et al., 2008; FERNANDES, 2009).

A doença ocorre mais frequentemente em cães entre dois e sete anos, sendo quatro a idade mais observada (BALDA et al., 2008).

Todas as formas de pênfigo compartilham a presença de autoanticorpos direcionados contra as proteínas desmossomais de queratinócitos, resultando na perda de adesão entre os queratinócitos (MUELLER, 2006; OLIVRY, 2006; PETERS, 2007). No PF, essa perda de adesão leva a formação de pústulas intraespinal ou subcorneal, ou formação vesicular (MUELLER, 2006; OLIVRY, 2006).

O Pênfigo Foliáceo é considerado atualmente uma doença de pele autoimune heterogênea, resultando de formação predominantemente de anticorpos IgG 1 e IgG 4 que são alvos do espaço intercelular do extrato espinhoso e extrato granuloso da epiderme (FERNANDES, 2009; PATEL E FORSYTHE, 2010). 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 (FERNANDES, 2009).

O exato mecanismo para o desenvolvimento da acantólise não é completamente entendido. No PF o autoanticorpo ligante é a Desmogleína 1 (glicoproteína de 150 Kd, do grupo das caderinas (BALDA et al., 2008)). O cálcio tem se mostrado ser muito importante para a adesão das caderinas. A ligação dos autoanticorpos nas caderinas resulta na ativação de vias intracelulares, que por sua vez leva a desorganização da adesão intracelular. Isso resulta em acantólise. Existem diferentes possibilidades de causas para

essa desorganização (ROSENKRANTZ, 2004). Após a ligação dos autoanticorpos com os antígenos do Pênfigo, há a internalização e fusão com lisossomos intracelulares. Este evento resulta na liberação e ativação do fator de ativação (uroquinase) do plasminogênio que converterá plasminogênio em plasmina. A plasmina é responsável pela hidrólise das moléculas de adesão intercelular, resultando na perda de coesão entre os queratinócitos (acantólise) e, conseqüentemente, à formação de lacunas intraepidérmicas. No PF, a acantólise ocorre nas camadas mais superficiais da epiderme, fato este que explica a fragilidade das vesicobolhas que facilmente são rompidas levando a formação de lesões crostosas. Já o mecanismo elididor da anticorpopogênese não está totalmente elucidado (BALDA et al., 2008; SILVA, 2009).

Veterinários têm reconhecido espontaneamente dermatoses decorrentes de acantólise em animais durante décadas, mas apenas recentemente alguns dos mecanismos do desenvolvimento das lesões subjacentes foram elucidados (OLIVRY E LINDER, 2009).

A acantólise pode também ser a característica de alguma dermatose inflamatória, infecciosa, ou induzida por droga. Enzimas proteolíticas resultam em acantólise podendo ser por neutrófilos, eosinófilos, ou agentes infecciosos como fungos. Na foliculite bacteriana, neutrófilos liberam enzimas hidrolíticas que podem interromper a adesão intercelular resultando em acantólise. Em cães, queratinócitos acantolíticos são geralmente vistos em pouco número tanto na foliculite bacteriana superficial quanto no PF (PETERS, 2007).

3. Sinais Clínicos

Lesões de pele típicas incluem crostas exsudativas, despigmentação, descamação, alopecia e erosão. As lesões podem se exacerbar na exposição solar e ter o curso aumentado e diminuído (BHANG, 2008).

As lesões primárias são pústulas superficiais. No entanto, pústulas intactas são frequentemente difíceis de encontrar porque elas estão escondidas no pêlo, são frágeis, e rompem facilmente. Lesões secundárias incluem erosões superficiais, crostas, descamação, colaretes epidérmicos, e alopecia. Lesões no plano nasal, pavilhão auditivo, e coxim plantar são únicas e características de doença cutânea autoimune. A doença geralmente começa na ponta do nariz, ao redor dos olhos, e no pavilhão auditivo, antes que se torne generalizada. Despigmentação nasal frequentemente acompanha lesões de face. Lesões de pele têm prurido variável e pode aumentar e diminuir. Hiperqueratose de coxim plantar é comum e pode ser o único sintoma em alguns cães. Lesões orais são raras. Envolvimento de mucosas é normalmente mínimo em cães (MEDLEAU E HNILICA, 2003; ROSENKRANTZ, 2004; SWARTOUT, 2005; OLIVRY, 2006; BALDA et al., 2008; FERNANDES, 2009; SILVA, 2009).

As pústulas do PF são geralmente grandes e aderidas, e elas muitas vezes apresentam bordas irregulares. Muitos pêlos podem se projetar dessas pústulas, em contraste da lesão da foliculite bacteriana onde apenas um único pêlo é visto em cada pústula. Em raras ocasiões, pústulas, erosões e crostas estão agrupadas em único círculo, ou em padrão irregular. Alopecia e eritema esfoliativo generalizado são observados ocasionalmente (OLIVRY, 2006).

Na forma generalizada apresenta sintomas sistêmicos, edema de membros, febre e letargia são muito comuns. Prurido é mais comum na forma generalizada (ROSENKRANTZ, 2004). Segundo Olivry (2006) o animal pode apresentar como sintoma sistêmico anorexia, depressão e perda de peso.

Mueller et al. (2006) descreve que em 62 cães foi possível verificar a partir dos registros o grau de prurido no início da doença. Em quarenta e oito

cães não foi observado prurido; em quatro (6%), tinham prurido severo, em sete (11%) animais, o prurido era moderado; e em três (5%) era leve. Crosta foi a lesão mais comum notada (79 animais). Pústulas foram descritas em 36 cães; alopecia ocorreu em 33 cães (**Tabela 1**). Lesões limitadas na face foram notadas em quinze cães, e exclusivo em coxim plantar envolvido ocorreu em três animais (MUELLER et al., 2006). Doença focal afetando apenas a face e/ou patas ocorreu em trinta e um cães. Em sessenta cães, o pêfigo foliáceo era generalizado. Dos cães com lesões em mucosas não orais (2 animais), um cão tinha erosões no prepúcio, e uma tinha erosões na vulva.

Tabela 1. Localização das lesões dermatológicas em cães com Pêfigo Foliáceo. Mueller et al., 2006.

Região	Nº de cães (%)
Tronco	53 (58%)
Pavilhão auditivo interno	46 (51%)
Focinho	37 (41%)
Coxim plantar	32 (35%)
Periocular	26 (29%)
Pavilhão auditivo externo	23 (25%)
Plano nasal	23 (25%)
Área interdigital	10 (11%)
Lábios	9 (10%)
Área perianal	5 (5%)
Mucosas	2 (2%)

Segundo Olivry (2006) num grande estudo de casos, lesões estavam restritas à face em 15 de 91 cães (16%). Em raros pacientes caninos, a dermatose exibia uma generalizada distribuição à partir do início, mas na maioria dos casos, lesões irão se desenvolver para a regionalização ou generalização de 3 a 12 meses. No maior estudo retrospectivo, lesões de pele generalizadas estavam presentes em 60/91 cães (66%), e nesses cachorros, crostas estavam mais prevalentes no tronco. Uma notável descoberta no PF canino é a predileção das lesões para os coxins plantares. De fato, o envolvimento do coxim plantar é visto em um terço dos cães com PF, e pacientes caninos raramente exibiam lesões restritas unicamente nessa localização. As lesões em mucosas são raramente vistas em cães com PF. O Pêfigo Foliáceo com lesões apenas nas unhas foi observado em um cachorro.

No estudo de Vaughan et al. (2010) trinta e três cachorros (82%) se apresentaram com lesões afetando a face (incluindo o dorso do focinho, cabeça, regiões periorcular e/ou pré auricular), 34 cães (85%) com lesões em pavilhão auditivo, 36 (90%) com lesões afetando o dorso e 24 (60%) com lesões ventrais. Lesões nas patas (aspecto dorsal e regiões interdigitais) e membros foram vistas em 22 (55%) e 11 (27,5%) cães respectivamente. Pústulas foram descritas em 31 cachorros (77,5%), dermatite com crostas em 40 (100%), colaretas epidérmicas em 38 (95%), alopecia em 29 cães (72,5%) e pápulas em 16 cães (40%). Outras lesões dermatológicas incluem hiperqueratose de coxim plantar em 11 cães (27,5%), seborréia generalizada em dois cães (5%), e despigmentação de plano nasal e perda de arquitetura do plano nasal em um cão cada (2,5%). O prurido foi notado em 32 cães (80%), letargia em dez cães (25%), anorexia em três cachorros (7,5%) e febre em oito cães (20%).

4. Diagnóstico

O diagnóstico do Pênfigo Foliáceo em cães baseia-se em múltiplos critérios incluindo os sinais clínicos, distribuição das lesões, histopatológico, e imunohistoquímica (STEEVES et al., 2002; SILVA, 2009; PATEL E FORSYTHE, 2010). A coloração imunohistoquímica para imunoglobulinas e componentes complementos podem não distinguir o pênfigo foliáceo de piodermite superficial associada à infecção bacteriana, podem ocorrer padrões de deposição semelhantes (STEEVES et al., 2002; FERNANDES, 2009).

A característica do Complexo Pênfigo é a presença histológica de acantólise (ROSENKRANTZ, 2004; MUELLER et al., 2006). No PF pústulas acantolíticas intraepidermal ou intrafolicular estão presentes. Essas pústulas são muito comuns nas camadas celulares corneal, granular ou supraespinhosa (ROSENKRANTZ, 2004; BALDA et al., 2008).

Na Imunopatologia, ambas imunofluorescências direta e indireta, melhoraram muito e tem ajudado não só no diagnóstico do Pênfigo, mas também na patogênese da doença. Em muitos casos autoanticorpos antiqueratinócitos podem ser demonstrados. No entanto, a imunopatologia sempre deve ser relacionada com a clínica e rotina dos achados histopatológicos. No PF o padrão da imunofluorescência é “tela de arame”, envolvendo todas as camadas suprabasais. Os autoanticorpos são normalmente do tipo IgG e em alguns casos tendo IgA e IgM. O complemento pode estar presente às vezes. No cão, a desmogleína 1 (150 kDa) é o autoantígeno alvo (ROSENKRANTZ, 2004; BALDA et al., 2008).

Outros achados clinicopatológicos incluem a presença de células acantolíticas à citologia de rotina, mudanças variáveis no hemograma completo e exames bioquímicos (ROSENKRANTZ, 2004).

4.1. Técnicas laboratoriais

Segundo Medleau e Hnilica (2003), e Fernandes (2009) o diagnóstico do PF pode ser feito através de: Citologia (pústula); Anticorpos antinucleares (ANA); Dermatohistopatológico; Imunofluorescência ou Imunohistoquímica; e Cultura bacteriana (pústula).

4.1.1. Citologia

A citologia por aspiração pode ser realizada nas lesões primárias, mas algumas pústulas devem ser reservadas para o exame histopatológico (FERNANDES, 2009).

O diagnóstico do PF em animais começa com a demonstração de queratinócitos acantolíticos em impressão de pústulas intactas. Queratinócitos acantolíticos mostram características microscópicas de normal diferenciação das camadas celulares espinhosa ou granular epitelial, ou sinais presentes de apoptose com citoplasma eosinofílico, cromatina condensada ou cariorrhexis. Ocasionalmente neutrófilos podem ser vistos em oposição próximos de queratinócitos destacados. No entanto, a presença de queratinócitos acantolíticos e neutrófilos não é específico de PF (OLIVRY, 2006).

4.1.2. Histopatológico

O exame histopatológico é o de eleição para o diagnóstico do Pênfigo Foliáceo (BALDA et al., 2008). Este é diagnóstico em cerca de 80% dos casos e também exclui quase todos diagnósticos diferenciais (HARVEY E MCKEEVER, 2004).

Em cães com PF, exame histológico de pele lesionada revela achados similares. Muito próximo das lesões podem ser vistas vesículas com queratinócitos acantolíticos e poucos neutrófilos. No entanto, essas lesões rapidamente evoluem para pústulas intragranular ou subcorneal isoladas e/ou células acantolíticas agrupadas. Nessas lesões, neutrófilos são predominantes,

mas variável número de eosinófilos podem ser encontrados. Normalmente as pústulas invadem o epitélio e/ou o lúmen do infundíbulo folicular (ROSENKRANTZ, 2004; OLIVRY, 2006; PETERS et al., 2007; BALDA et al., 2008).

Todos os cortes corados com H&E foram examinados para queratinócitos acantolíticos. Queratinócitos acantolíticos foram definidos como células que foram destacadas de outra epiderme circundante ou células de epitélio folicular. Essas células estavam redondas com o citoplasma de normal à hipereosinofílico e núcleos centralizados redondos (PETERS et al., 2007).

4.1.3. Imunopatogenia

- A. Imunofluorescência Direta: tem sido usada para detectar autoanticorpos antiqueratinócitos depositados *in vivo* na pele de animais com PF. Em um terço da espécie canina, fluorescência intercelular estava restrita à metade superior do epitélio. Infelizmente, IgG intercelular epidérmica também poderia ser encontrada em tipos de biópsias obtidas de cães com dermatites que não o PF. Esses achados reduzem marcadamente a especificidade do teste de IF direta para o diagnóstico do PF canino.
- B. Imunofluorescência Indireta: a identificação de autoanticorpos de pênfigo circulantes foi realizada historicamente por meio de testes de IF indireta de soro animal. Por muitos anos, essa técnica foi considerada confiável para o diagnóstico de pênfigo animal, já que autoanticorpos IgG circulantes eram raramente encontrados em soro canino. Quando anticorpos antiqueratinócitos foram detectados em soro canino com PF, a titulação era normalmente inferior à 1:40. Um estudo recente forneceu informações sugerindo que resultados da IF indireta variam de acordo com o substrato utilizado para a detecção de autoanticorpo (OLIVRY, 2006).

4.2. Diagnóstico Diferencial

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, demodicose, doença seborréica da pele, linfoma epiteliotrópico cutâneo, piodermite superficial, eritema migratório necrolítico superficial, reação adversas à drogas, pustulose eosinofílica, dermatose responsiva ao zinco e dermatite actínica (MEDLEAU E HNILICA, 2003; HARVEY E MCKEEVER, 2004; SWARTOUT, 2005; FERNANDES, 2009; SILVA, 2009; PATEL E FORSYTHE, 2010).

5. Tratamento

A terapia para todas as formas de pênfigo requer drogas imunossupressivas ou imunomoduladoras. Existem respostas variáveis para o tratamento nas diferentes formas de pênfigos reconhecidos. Para um resultado é essencial que o diagnóstico seja feito (ROSENKRANTZ, 2004; MUELLER et al., 2006).

Os objetivos principais da terapia no pênfigo foliáceo são a supressão dos sinais clínicos e a manutenção da remissão clínica (BALDA et al., 2008).

5.1. Terapia comum

O padrão de cuidado no tratamento do pênfigo foliáceo canino, a variante de pênfigo mais comum nos animais, envolve imunossupressão com glicocorticóides orais usados sozinhos ou em combinação com drogas citotóxicas como a azatioprina. Infelizmente o uso prolongado dessas medicações vem muitas vezes seguido por efeitos adversos das drogas potencialmente fatais (OLIVRY, RIVIERRE E MURPHY, 2003).

Muitas formas de PF podem ser tratadas com glicocorticóides tópicos. Ocasionalmente o autor usa terapia tópica em conjunto com a terapia sistêmica em áreas focais mais persistentes que permanecem ativas, apesar do tratamento sistêmico. Quando utilizado um glicocorticóide potente é muitas vezes necessário, inicialmente e depois se for vista resposta adequada, recomendado a mudança para um glicocorticóide tópico menos potente. Em casos graves de pênfigo foliáceo, o autor tem, na ocasião, dado dose de choque de succinato de prednisolona sódica (10 mg/Kg IV) ou dexametasona (1 mg/Kg IV). Esta pode ser realizada como tratamento único ou dada dois dias consecutivamente (ROSENKRANTZ, 2004; PATEL E FORSYTHE, 2010).

No trabalho de Gomez et al. (2004) protocolos iniciais de tratamento instituídos no momento do diagnóstico incluíram prednisona e a combinação de

prednisona e azatioprina. A dose média de prednisona usada em combinação com azatioprina foi 2 mg/Kg, via oral, diariamente (frequentemente dividida a cada 12 horas) (SWARTOUT, 2005; PATEL E FORSYTHE, 2010), enquanto que a dosagem da azatioprina foi 1,3 mg/Kg, via oral, a cada 24 horas. A dosagem média da monoterapia com prednisona foi 2,2 mg/Kg, via oral, diariamente. Outros tratamentos iniciais usados nesse estudo incluíram o seguinte: micofenolato de mofetila, uma combinação de tetraciclina e niacinamida, e uma combinação com prednisona e clorambucil.

Para Rosenkrantz (2004) e Mueller et al. (2006) a azatioprina é a favorita e primeira escolha imunossupressiva para uso em casos de pênfigo canino. Ela pode ser usada como um agente de glicocorticóide poupador em casos quando os glicocorticóides não podem ser reduzidos a níveis de segurança a longo prazo, usada em combinação com glicocorticóides ou outros imunossupressores em casos mais refratários, ou como terapia única.

O clorambucil é um agente alquilante que afeta a reticulação do DNA. É considerado menos tóxico e de ação mais lenta quanto outros agentes alquilantes. É uma alternativa como a azatioprina em casos mais refratários ou como terapia única em casos que não toleram outras terapias (ROSENKRANTZ, 2004). A dose é de 0,2 mg/Kg diariamente (SWARTOUT, 2005; OLIVRY, 2006; PATEL E FORSYTHE, 2010).

A combinação da tetraciclina e niacinamida pode ser utilizada com sucesso variável em cães com pênfigo. O autor comumente usa essa terapia, mas geralmente encontra uma terapia adjuvante na melhor das hipóteses do Complexo Pênfigo. Pode ser bem mais sucedido em casos localizados como o pênfigo foliáceo limitado à face. Tetraciclina tem propriedades antiinflamatórias afetando a ativação do complemento, produção de anticorpo, quimiotaxia, síntese de prostaglandinas, lípases e colagenases. Niacinamida inibe a degranulação de mastócitos e fosfodiesterase. A dosagem recomendada são 500 mg de cada droga a cada 8 horas para cães pesando mais de 10 Kg e 250 mg a cada 8 horas para cães pesando menos de 10 Kg. Uma resposta clínica pode demorar de 1 a 2 meses. Se a resposta clínica for vista a frequência pode

ser reduzida para duas vezes ao dia ou mesmo uma vez (ROSENKRANTZ, 2004).

5.2. Terapia atual alternativa

A ciclosporina e o tacrolimus são agentes imunossupressores. No entanto essas drogas também foram avaliadas para o tratamento de doenças autoimunes. Ambas atuam similarmente, no entanto, o tacrolimus é muito mais potente e as formulações orais aparecem tóxicas para os caninos. Atualmente, devido à potência muito maior e potencial de toxicidade do tacrolimus e da falta de regimes de dosagem adequada, a administração sistêmica não é recomendada em casos caninos (ROSENKRANTZ, 2004). Portanto, no lugar da prednisolona, tacrolimus tópico 0,03% aplicado duas vezes ao dia (durante 4 semanas) nas lesões, com eritema, erosão e crostas hemorrágicas em plano nasal e ponta de focinho diminuíram gradualmente (BHANG et al., 2008).

A ciclosporina é um oligopeptídeo cíclico com que demonstra potentes propriedades imunodepressivas tendo capacidade de bloquear a transcrição de genes de citocinas em células T ativadas. Por causa de seu efeito supressivo nas células imunes de ativação, a ciclosporina está sendo usada com frequente aumento no tratamento das doenças de pele autoimunes e alérgicas. Nesse estudo, a ciclosporina foi efetiva tanto quanto uma modalidade de tratamento único, ou em combinação com doses baixas de imunossupressores glicocorticóides orais (OLIVRY, RIVIERRE E MURPHY, 2003).

A intervenção terapêutica consiste na única administração de 5 mg/Kg de ciclosporina oral, uma vez ao dia. Nesse estudo de pequena duração, a indução do tratamento com 5 a 10 mg/Kg de ciclosporina uma vez ao dia foi incapaz de levar à remissão completa do PF em qualquer um dos cães. Além disso, quatro de cinco cachorros tiveram que ser retirados do estudo por causa da exacerbação dos escores das lesões. Por causa dessa falta de eficácia notificada, a administração de ciclosporina nessa dose proposta não pode ser recomendada para o tratamento do PF em cães. No entanto, é possível que

altas doses de ciclosporina poderia ser mais efetivo que esta usada nesse estudo. Estudos futuros devem investigar se a ciclosporina seria uma medicação adjuvante útil, ajudando a diminuir a dose dos glicocorticóides quando ambas drogas forem administradas concomitantemente durante a fase de indução da imunossupressão (OLIVRY, RIVIERRE E MURPHY, 2003).

O micofenolato de mofetila é uma droga nova que inibe a síntese da purina. Linfócitos B e T são dependentes sobre a síntese da guanosina porque eles são capazes de usar o resgate pela síntese de guanosina. O único aspecto dos linfócitos é permitir que o micofenolato de mofetila iniba a proliferação de linfócitos e a produção de anticorpos relativamente seletiva com efeitos mínimos em outros tecidos. A dosagem variou entre 22 e 39 mg/Kg a cada 24 horas, dividida a cada 8 horas (ROSENKRANTZ, 2004).

5.3. Terapia alternativa adicional

A ciclofosfamida é outro agente alquilante. Ela é considerada muito potente e pode ser usada individualmente ou em conjunto com glicocorticóides e clorambucil. A dosagem é de 1,5 mg/Kg a cada 48 horas (ROSENKRANTZ, 2004, MUELLER et al., 2006).

Crisoterapia é de uso único ou terapia adjuvante. Tem efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios, mas seu exato mecanismo de ação não é conhecido. O autor considerou de fraco sucesso no pênfigo canino (ROSENKRANTZ, 2004; MUELLER et al., 2006; PATEL E FORSYTHE, 2010).

Dapsona e sulfassalazina têm sido usados tanto como terapia única ou em combinação com glicocorticóides em casos de pênfigo canino. A dapsona diminui ativação do complemento, produção de anticorpo, síntese de enzima lisossomal e quimiotaxia de neutrófilos. Sua dose é de 1 mg/Kg a cada 8 horas (ROSENKRANTZ, 2004; SWARTOUT, 2005). A sulfassalazina têm propriedades antiinflamatórias. Sua dose é de 10 a 40 mg/Kg a cada 8 horas. Pode ser mais efetiva em casos de pênfigo que tem mais neutrófilos (ROSENKRANTZ, 2004).

6. Conclusão

Por ser a doença autoimune mais frequente dos cães, o Pênfigo Foliáceo é de grande importância para a Dermatologia Veterinária e veterinários de pequenos animais, conseqüentemente.

O diagnóstico é sugestivo durante anamnese, exame físico e alguns exames complementares; sendo conclusivo com o histopatológico, onde é observado acantólise, pústulas subcorneais e neutrófilos.

Seu tratamento é baseado em mono ou multiterapia imunossupressora; podendo ser necessário tratamento tópico das lesões, e mantido por toda vida do animal.

São necessários mais estudos sobre a etiologia da doença.

7. Bibliografia

BALDA, A. C.; IKEDA, M. O.; LARSSON JR, C. E.; MICHALANY, N. S.; LARSSON, C. E. Pênfigo foliáceo canino: estudo retrospectivo de 43 casos clínicos e terapia (2000-2005). **Pesq. Vet. Bras.** São Paulo, v.28, n.8, p.387-92, ago. 2008.

BHANG, D-H.; CHOI, U-S.; JUNG, Y-C.; KIM, M-K.; CHOI, E-W.; SEO, K-W.; KANG, M-S.; HWANG, C-Y.; KIM, D-Y.; YOUN, H-Y.; LEE, C-W. Topical 0,03% Tacrolimus for Treatment of Pemphigus Erythematosus in a Korea Jindo Dog. **J. Vet. Med. Sci.** Daejeon, v.70, n.4, p.415-7, apr. 2008.

FERNANDES, D. F. **Pênfigo Foliáceo em Cães.** 2009. 40 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

GOMEZ, S. M.; MORRIS, D. O.; ROSENBAUM, M. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. Outcome and complicatins associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-2000). **J. Am. Vet. Med. Assoc.** Philadelphia, v.15/224, n.8, p.1312-6, apr. 2004.

HALLIWELL, R. E.; GOLDSCHMIDT, M. H. Pemphigus foliaceus in the canine: a case report and discussion. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** v.13, n., p.431-6. 1977.

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

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. Autoimmune and Immune Mediated skin Disorders. In: **Dermatology of Small Animals: a color atlas and therapeutic guide.** 1ª ed. Roca, 2003. Cap.8, p.190-1.

MUELLER, R. S.; KREBS, I.; POWER, H. T.; FIESELER, K. V. Pemphigus foliaceus in 91 dogs. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** Campbell, v.42, n.3, p.189-96, may./jun. 2006.

OLIVRY, T. A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I – Superficial Pemphigus. **Veterinary Dermatology.** Raleigh, v.17, n.5, p.291-305, oct. 2006.

OLIVRY, T.; DUNSTON, S. M.; WALKER, R. H.; ALHAIDARI, Z.; MESSINGER, L.; LIU, Z. Investigations on the nature and pathogenicity of circulation antikeratinocyte antibodies in dogs with pemphigus foliaceus. **Veterinary Dermatology.** Raleigh, v.20, n.1, p.42-50, feb. 2009.

OLIVRY, T.; LINDER, K. E. Dermatoses affecting desmosomes in animals: a mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. **Veterinary Dermatology.** Raleigh, v.20, n.5-6, p.313-26, oct. 2009.

OLIVRY, T.; RIVIERRE, C.; MURPHY, K. M. Efficacy of cyclosporine for treatment induction of canine pemphigus foliaceus. **The Veterinary Record.** Raleigh, v.152, n.2, p.53-4, jan. 2003.

PATEL, A.; FORSYTHE, P. Pemphigus foliaceus in a cat. In: **Small animal Dermatology.** 1^a ed. Elsevier, 2010. Cap.17, p.103-10.

PETERS, J.; SCOTT, D. W.; ERB, H. N.; MILLER JR, W. H. Comparative analysis of canine dermatophytosis and superficial pemphigus for the prevalence of dermatophytes and acantholytic keratinocytes: a histopathological and clinical retrospective study. **Veterinary Dermatology.** Ithaca, v.18, n.4, p.234-40, aug. 2007.

ROSENKRANTZ, W. S. Pemphigus: current therapy. **Veterinary Dermatology.** Tustin, v.15, n.2, p.90-8, apr. 2004.

SILVA, S. J. **Principais dermatoses autoimunes em pequenos animais – revisão de literatura**. 2009. 26 f. Trabalho de especialização *Latu sensu* em Clínica médica e Cirúrgica de Pequenos animais (Pós graduação) – Instituto Qualittas de Pós Graduação em Medicina Veterinária, 2009.

SOUZA, T. M.; FIGHERA, R. A.; SCHMIDT, C.; RÉQUIA, A. H.; BRUM, J. S.; MARTINS, T. B.; BARROS, C. S. L. Prevalência das dermatopatias não tumorais em cães do município de Santa Maria, Rio Grande do Sul (2005-2008). **Pesq. Vet. Bras.** Santa Maria, v.29, n.2, p.157-62, fev. 2009.

STEEVES, E. B.; CHELACK, B. J.; CLARK, E. G.; HAINES, D. M. Altered immunohistochemical staining for desmoglein in skin biopsies in canine pemphigus foliaceus. **J. Vet. Diagn. Invest.** Saskatoon, v.14, n.1, p.53-6, jan. 2002.

SWARTOUT, M. S. Pênfigo. In: RHODES, K. H. **Dermatologia de Pequenos animais**: Consulta em 5 minutos. 1ª ed. Cidade: Revinter, 2005. p.407-14.

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

VAUGHAN, D. F.; HODGIN, E. C.; HOSGOOD, G. L.; BERNSTEIN, J. A. Clinical and histopathological features of Pemphigus foliaceus with and without eosinophilic infiltrates: a retrospective evaluation of 40 dogs. **Veterinary Dermatology**. Baldwin, v.21, n.2, p.166-74, apr. 2010.

YABUZOE, A.; SHIMIZU, A.; NISHIFUJI, K.; MOMOI, Y.; ASHIKO, A.; IWASAKI, T. Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocyte. **Vet. Immunol. Immunopathol.** Fuchu, v.15-127, n.1-2, p. 57-64, jan. 2009.