

## O USO DE IMUNOSSUPRESSORES NO TRATAMENTO DE PÊNFIGO FOLIÁCEO: REVISÃO DE LITERATURA

### THE USE OF IMMUNOSUPPRESSANTS IN THE TREATMENT OF PENFIGUS FOLIACEUS: LITERATURE REVIEW

<sup>1</sup>SILVA, Maria Fernanda Cazini da; <sup>2</sup>ROSA, André Antunes Salla

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM

#### RESUMO

O pênfigo foliáceo é uma condição autoimune que afeta a pele tanto em humanos quanto em animais. Caracteriza-se pela presença de imunoglobulinas G (IgG) autoanticorpos dirigidos contra alvos epiteliais localizados dentro dos desmossomos nucleares, os quais são responsáveis pela adesão entre os queratinócitos, presentes na epiderme. O objetivo desta revisão é avaliar o uso de imunossuppressores combinados ou não com glicocorticoides no tratamento do pênfigo foliáceo. A origem do pênfigo foliáceo canino, embora ainda não esteja completamente esclarecida, parece manifestar-se de forma idiopática ou estar associada ao uso de medicamentos, doenças crônicas e outras variáveis, as manifestações clínicas mais observadas são lesões secundárias, como pápulas, crostas, escamas, colaretes epidérmicos resultantes da ruptura das pústulas e perda de pelos e o diagnóstico é estabelecido através da análise histopatológica, coletado de áreas ativas da doença. O tratamento visa suprimir os sintomas e inclui glicocorticoides sistêmicos, geralmente combinados com drogas citostáticas como a Ciclosporina ou Azatioprina. Concluindo que a prednisona é considerada o tratamento inicial e eficaz, enquanto a ciclosporina é preferencialmente escolhida como terapia complementar ao corticoide.

**Palavras-chave:** Dermatologia; Acantólise; Histopatologia.

#### ABSTRACT

*Pemphigus foliaceus* is an autoimmune condition that affects the skin in both humans and animals. It is characterized by the presence of immunoglobulin G (IgG) autoantibodies directed against epithelial targets located within nuclear desmosomes, which are responsible for adhesion between keratinocytes. The objective of this review is to evaluate the use of immunosuppressants combined or not with glucocorticoids in the treatment of pemphigus foliaceus. The origin of canine pemphigus foliaceus, although not yet completely understood, appears to manifest itself idiopathically or be associated with the use of medications, chronic diseases and other variables. The most frequently observed clinical manifestations are secondary lesions, such as papules, crusts, scales, epidermal collarettes resulting from the rupture of pustules and hair loss and the diagnosis is established through histopathological analysis, collected from active areas of the disease. Treatment aims to suppress symptoms and includes systemic glucocorticoids, generally combined with cytostatic drugs such as cyclosporine or azathioprine. In conclusion, prednisone is considered the initial and effective treatment, while cyclosporine is preferably chosen as complementary therapy to corticosteroids.

**Keywords:** Dermatology; Acantholysis; Histopathology.

#### INTRODUÇÃO

O pênfigo foliáceo é uma condição autoimune que afeta a pele tanto em humanos quanto em animais. Caracteriza-se pela presença de imunoglobulinas G (IgG) autoanticorpos dirigidos contra alvos epiteliais localizados dentro dos

desmossomos nucleares (AMAGAI, 2014). Os anticorpos são direcionados contra componentes específicos da epiderme, principalmente os desmossomos, que são responsáveis pela adesão entre os queratinócitos. Quando ocorre a destruição dos queratinócitos, sua estrutura normal é comprometida, resultando na deposição de imunoglobulinas entre as células, este processo leva à acantólise, que por sua vez provoca a formação de vesículas sob a camada córnea da pele (HARVEY; MCKEEVER, 2004; BALDAL *et al.*, 2008; MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Em cães, é a doença autoimune de pele mais comum, manifestando-se através de pústulas superficiais que afetam principalmente a face, plano nasal, pele periocular e orelhas. O padrão lesional frequentemente encontrado é bilateral e simétrico, podendo se estender para o tronco quando mais generalizado, sendo um achado característico (OLIVRY, 2006). É caracterizada como uma doença autoimune da pele que pode acometer diversas espécies, sendo mais comum nos cães, tem como apresentação lesões de padrão vesicobolhoso, pustular e crostoso (AMAGAI *et al.*, 2014; ZHOU *et al.*, 2021).

Não são relatados casos de predisposição sexual. Por outro lado, é evidente que há uma predisposição racial. As raças Akita, Chow-Chow, Labrador Retriever, Doberman Pinscher, Terra Nova, Cocker Spaniel, Poodle e Dachshund são as mais suscetíveis ao pênfigo foliáceo canino (VAL, 2006; BALDAL *et al.*, 2008; MEDLEAU; HNILICA, 2009). O Akita e Chow Chow parecem ter uma predisposição maior ao desenvolvimento da doença sem histórico anterior de exposição a drogas ou problemas de pele. Por outro lado, a forma mais comum de pênfigo foliáceo induzido por drogas parece afetar mais os Labradores e Doberman Pinscher (SCOTT *et al.*, 2001).

Essa enfermidade ocorre com maior frequência em cães com idades entre dois e sete anos, sendo que a idade média mais comum é de quatro anos (WHITE *et al.*, 2002; GOMEZ *et al.*, 2004; BALDAL *et al.*, 2008).

O diagnóstico é tipicamente baseado na combinação de sinais clínicos, citologia e histopatologia. Na medicina humana, as técnicas de imunofluorescência têm sido úteis para diagnosticar doenças autoimunes, mas essa abordagem não é amplamente adotada na medicina veterinária (GARROD; CHIDGEY, 2008).

O tratamento do pênfigo foliáceo tem como objetivo principal controlar os sinais clínicos dermatológicos, fornecendo qualidade de vida ao paciente. A abordagem terapêutica principal consiste na supressão do sistema imunológico por

meio de imunossupressores como os glicocorticoides. Para otimizar os resultados e minimizar possíveis efeitos adversos, é comum a combinação de glicocorticoides com agentes citostáticos, como a Azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, sais de ouro e ciclosporina visando a potencializar a eficácia do tratamento e reduzir as reações indesejáveis (BALDAL *et al.*, 2008). Sendo um tratamento desafiador devido aos efeitos colaterais graves dos glicocorticoides. Cada paciente requer avaliação individual e monitoramento rigoroso. Outras opções incluem crisoterapia, e imunoglobulina humana intravenosa.

O objetivo desta revisão é avaliar o uso de imunossupressores combinados ou não com glicocorticoides no tratamento do pênfigo foliáceo.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão de literatura em que se buscou avaliar o uso de imunossupressores no tratamento do pênfigo foliáceo. O levantamento bibliográfico foi realizado de junho a agosto de 2023 e revisado em setembro de 2023 e abrangeu toda a base SciELO e Google Acadêmico.

Os artigos com títulos que se referiam ao tema da revisão e que estavam disponíveis na íntegra foram selecionados nesta primeira etapa. Os resumos destes trabalhos foram avaliados e os que atendiam aos critérios de descrever o tratamento foram escolhidos nesta segunda etapa de seleção.

Foi realizada a coleta de informações desses artigos por meio de leitura exploratória de cada um deles, selecionando as informações que seriam utilizadas no presente trabalho. Durante toda a pesquisa, obteve-se total cuidado em citar os autores dos trabalhos que foram utilizados.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **ETIOLOGIA**

O pênfigo foliáceo afeta a epiderme, que é formada por queratinócitos, e desmossomas, que são responsáveis pela adesão intercelular das células epiteliais e os hemidesmossomas os quais ligam os queratinócitos epidérmicos profundo ou basilar à membrana basal (SCOTT *et al.*, 2001). Nos queratinócitos, os desmossomos estão presentes em todas as camadas da epiderme, no entanto, se apresentam em maior quantidade nas camadas espinhosa e granular, e em menor quantidade no estrato córneo (COZZANI *et al.*, 2002).

A origem do pênfigo foliáceo canino, embora ainda não esteja completamente esclarecida, parece manifestar-se de forma idiopática ou estar associada ao uso de medicamentos, doenças crônicas e outras variáveis (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). A variante idiopática é a mais prevalente em cães das raças Akita e Chow-Chow, ao passo que os casos relacionados a medicamentos são mais frequentes em raças como Labrador Retriever e Doberman Pinscher (ROSENKRANTZ, 2004). De acordo com Rosenkrantz (2004) e Baldal *et al.* (2008) a forma de pênfigo foliáceo ligada a doenças crônicas pode, na realidade, estar representando os casos desencadeados por medicamentos, visto que esses animais muitas vezes desenvolvem sintomas dermatológicos autoimunes após anos de tratamento para a enfermidade subjacente.

Além disso, outros fatores, como a exposição à luz ultravioleta (SCOTT *et al.*, 2001), queimaduras, neoplasias, influências emocionais e nutricionais, ação hormonal, infecções virais e até mesmo vacinações, podem também desempenhar papéis importantes no desenvolvimento do pênfigo foliáceo (BRENNER *et al.*, 2002).

Acredita-se que o antígeno primário associado ao pênfigo foliáceo seja a desmogleína 1, enquanto a desmogleína 3 é apontada como o antígeno principal do pênfigo vulgar (MARTEL; JOLY, 2001). No entanto, as pesquisas conduzidas por Olivry *et al.* (2008) indicam que a desmogleína 1 pode constituir apenas uma minoria dos autoantígenos em cães com pênfigo foliáceo. Adicionalmente, Yabuzoe *et al.* (2009) identificaram em seu estudo que os anticorpos relacionados ao pênfigo foliáceo canino têm maior presença na região interna da proteína do que na parte externa, o que sugere que esses anticorpos reconhecem uma proteína desmossomal intracitoplasmática, com localização semelhante à da desmoplaquina. Além dessas observações, os mesmos pesquisadores demonstraram que os soros de cães com pênfigo foliáceo reagiram com uma proteína epitelial de 250 kDa, o que insinua a existência de autoanticorpos dirigidos contra a desmoplaquina.

## **SINAIS CLÍNICOS**

Os cães afetados pelo pênfigo foliáceo exibem lesões pustulares de curta duração, sendo que essas lesões primárias são raramente visíveis. Na maioria dos casos, as manifestações mais observadas são lesões secundárias, como pápulas, crostas, escamas, colaretes epidérmicos resultantes da ruptura das pústulas e perda de pelos (VAL, 2006; BALDAL *et al.*, 2008; MEDLEAU; HNILICA, 2009). As pústulas

que se formam no contexto do pêfigo foliáceo são notavelmente delicadas, dado que a acantólise ocorre nas camadas mais superficiais da epiderme, onde a desmogleína 1 é expressa em maior quantidade (COZZANI *et al.*, 2002; BALDAL *et al.*, 2008).

Inicialmente, as lesões se manifestam como máculas eritematosas que evoluem rapidamente para uma fase pustular, culminando em crostas secas de coloração amarela ou marrom (SCOTT *et al.*, 2001). O sinal de Nikolsky, caracterizado pelo desprendimento da pele após a aplicação de movimento de pressão com subsequente fricção, pode estar presente (VAL, 2006).

As manifestações começam no plano nasal, ao redor dos olhos e nas orelhas, frequentemente estendendo-se para os coxins palmo-plantares, membros, região ventral abdominal e região inguinal (MEDLEAU; HNILICA, 2009). É comum o envolvimento dos coxins palmo-plantares, que podem desenvolver hiperqueratose com vilosidades, resultando em claudicação (VAL, 2006; MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Lesões em mucosas ou junções muco cutâneas são extremamente incomuns em cães com pêfigo foliáceo (ROSENKRANTZ, 2004; VAL, 2006; BALDAL *et al.*, 2008; MEDLEAU; HNILICA, 2009). Em aproximadamente 50% dos cães com pêfigo foliáceo, prurido está presente (OLIVRY; CHAN, 2001), e alguns podem apresentar despigmentação no nariz, resultando em foto dermatite (VAL, 2006). Animais com formas generalizadas da doença podem exibir sinais clínicos sistêmicos como perda de apetite, febre, edema e aumento dos linfonodos. Nestes casos, leucocitose por neutrofilia pode ser observada (VAL, 2006; BALDAL *et al.*, 2008; MEDLEAU; HNILICA, 2009).

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico é baseado na anamnese, exame físico, parasitológico direto de pele, citologia cutânea das lesões pustulares, testes de imunofluorescência ou imunohistoquímico, sendo o exame histopatológico como método ouro para o diagnóstico (BALDAL *et al.*, 2008).

De acordo com Harvey e McKeever (2004), a análise histopatológica de amostras de biópsia é confirmatória em aproximadamente 80% dos casos e é eficaz na exclusão de muitos diagnósticos diferenciais. No qual o histopatológico evidencia a acantólise subcorneal ou intragranulosa, que resulta na formação de fendas

que são clinicamente retratadas pelo surgimento de lesões pustulares e, também, pela presença de acantócitos. No entanto, para garantir o êxito desse procedimento, é essencial que o profissional selecione adequadamente o local de biópsia, obtenha múltiplas amostras, mantenha a integridade da superfície da lesão, utilize instrumentos apropriados, realize o manuseio e a fixação correta da amostra, evite artefatos e forneça ao patologista informações sobre a história clínica, os sinais clínicos, os tratamentos e as respostas a eles, além de uma lista de possíveis diagnósticos diferenciais (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004).

As amostras para biópsia devem ser retiradas de áreas ativas da doença, de preferência sem contaminação secundária e durante períodos em que o cão não esteja sob tratamento com medicamentos imunossupressores. Além disso, é recomendado coletar amostras de diferentes regiões e evitar locais onde as imunoglobulinas são comuns nos tecidos normais, como os coxins dos cães (SCOTT *et al.*, 2001). A lesão primária é a escolha preferencial a ser submetida ao exame histopatológico (CAMPBELL; SAUBER, 2007), sendo que no caso do pênfigo foliáceo, a pústula intacta é considerada a amostra ideal (VAL, 2006).

A abordagem mais apropriada para a obtenção de biópsias em situações suspeitas de pênfigo foliáceo é a técnica de biópsia incisional. Esta é preferível à técnica de "punch", que pode resultar na ruptura da pústula devido ao movimento rotatório empregado, exigindo, nesses casos, a aplicação de anestesia geral ao paciente (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004; CAMPBELL; SAUBER, 2007). A amostra coletada deve se limitar estritamente à área da lesão, não havendo a necessidade de inclusão de pele saudável (CONCEIÇÃO *et al.*, 2004).

## **TRATAMENTO**

A terapia do pênfigo foliáceo visa principalmente suprimir os sinais clínicos e manter a remissão dos sintomas (HARVEY; MCKEEVER, 2004; BALDAL *et al.*, 2008). Embora os glicocorticoides tópicos possam ser usados em casos mais leves ou como complemento à terapia sistêmica para lesões persistentes, eles não são eficazes em casos de pênfigo foliáceo devido à sua natureza autoimune sistêmica (VAL, 2006; TÓTH; JONKMAN, 2001).

A imunossupressão com glicocorticoides sistêmicos continua sendo a abordagem terapêutica, embora cerca de 50% dos pacientes respondam bem apenas à terapia com corticoides em doses seguras (OLIVRY; CHAN, 2001). O uso

de glicocorticoides pode ser combinado com drogas citostáticas, como a Azatioprina, para melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais (RUOCCO *et al.*, 2000; OLIVRY; CHAN, 2001; BALDAL *et al.*, 2008).

Os efeitos colaterais dessas terapias são variados e podem ser graves, exigindo monitoramento hematológico rigoroso (MEDLEAU; HNILICA, 2009). Os efeitos adversos decorrentes do uso prolongado de glicocorticoides em cães são amplamente reconhecidos. Inicialmente, são notados polidipsia, poliúria e polifagia. Com o uso contínuo, uma variedade de outros efeitos colaterais pode surgir, incluindo úlceras gástricas, alterações hepáticas e renais, hipertensão, calcificação cutânea, atrofia da pele, infecções de pele secundárias, desenvolvimento ou descompensação de diabetes mellitus, além de quadros de hiperadrenocorticismio iatrogênico. (SCOTT *et al.*, 2001; OLIVRY, 2010).

A prednisona ou prednisolona são comumente usadas em doses imunossupressoras, com ajustes dependendo da resposta individual e dos efeitos colaterais. O objetivo é alcançar remissão dos sinais clínicos com uma dose mínima efetiva (ROSENKRANTZ, 2004; MEDLEAU; HNILICA, 2009). A prednisona deve ser evitada durante a gestação e em casos de lesões ulcerativas em processo de cicatrização, como, por exemplo, úlceras na córnea. Também não é aconselhável em situações de gastrite e úlcera gástrica, diabetes mellitus, pancreatite, insuficiência cardíaca e renal, bem como em doenças infecciosas. Os efeitos adversos incluem o desenvolvimento de hipoadrenocorticismio induzido por tratamentos prolongados e doses elevadas, além de risco de insuficiência suprarrenal aguda se houver retirada abrupta da substância em tratamentos prolongados. Outros efeitos podem incluir poliúria, polidipsia, polifagia, maior predisposição à obesidade, hipertensão devido ao aumento do volume plasmático e sensibilidade às catecolaminas, acúmulo de gordura na região abdominal, aumento da concentração de potássio na urina levando à hipopotassemia e alcalose metabólica, hiperglicemia, glicosúria, aumento dos níveis de lipídios (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), atraso na cicatrização, desenvolvimento de osteoporose em tratamentos prolongados e risco de fraturas ósseas devido à absorção reduzida de cálcio pelo trato gastrointestinal e à maior excreção renal deste mineral. Outros possíveis efeitos são as miopatias com fraqueza muscular ou aumento da rigidez, degeneração hepática em cães, aumento da viscosidade das secreções pancreáticas, gastrite, ulceração gastrointestinal, aumento da

susceptibilidade a infecções devido ao efeito imunossupressor, desenvolvimento de catarata em terapias prolongadas, atrofia da pele em tratamentos prolongados, retardo no crescimento em doses elevadas e tratamentos prolongados em animais jovens, aborto em gestações avançadas e distúrbios comportamentais em doses elevadas em cães (ANDRADE, 2017). Sua posologia é de 2-4 mg/kg/dia em duas doses dependendo do tamanho e estado do animal (MORAILLON *et al.*, 2013).

Segundo Rosenkrantz (2004), a metilprednisolona possui vantagens em comparação com a prednisona e a prednisolona, devido aos seus efeitos mineralocorticoides mais leves, resultando em menor incidência de poliúria e polidipsia. Além disso, conforme a experiência do autor, certos casos respondem de maneira mais eficaz à metilprednisolona do que à prednisona ou prednisolona. Sua formulação de ação prolongada é absorvida de forma lenta após a administração intramuscular. Quando aplicado intra-articular, seus efeitos podem se estender por um período de 3 a 4 semanas em alguns animais. Pode ser empregado no tratamento de situações como choque, crises agudas de hipoadrenocorticismos e traumatismo do sistema nervoso central. É importante tomar precauções e estar ciente dos potenciais efeitos adversos, que incluem vômito, diarreia, gastrite, úlceras gástricas, ganho de peso, pancreatite, perda de massa muscular, hiperpigmentação, depressão, letargia e supressão do sistema imunológico (ANDRADE, 2017).

Glicocorticoides alternativos, como a triancinolona ou a dexametasona, podem ser considerados em casos refratários ou com baixa resposta a prednisona, porém devido a possuírem atividade seis a dez vezes superior à prednisona ou prednisolona podem culminar em maiores efeitos colaterais (HARVEY; MCKEEVER, 2004; MEDLEAU; HNILICA, 2009). As dosagens iniciais variam de 0,2-0,6 mg/kg a cada 24 horas para a triancinolona e 0,2-0,4 mg/kg a cada 24 horas para a dexametasona. A redução gradual da dosagem é semelhante à da prednisona e prednisolona (ROSENKRANTZ, 2004). Sua utilização não é aconselhável em gestantes nem em animais que apresentem condições ulcerativas em processo de cicatrização, como, por exemplo, úlceras de córnea, bem como em casos de gastrite, úlcera gástrica, diabetes mellitus, pancreatite, insuficiência cardíaca e renal, ou em presença de doenças infecciosas. Em tratamentos prolongados, podem surgir complicações, incluindo hipoadrenocorticismos iatrogênicos, risco de insuficiência suprarrenal aguda em situações de retirada abrupta da substância, osteoporose e risco de fraturas ósseas devido à absorção reduzida de cálcio pelo trato

gastrointestinal e aumento da excreção renal deste mineral. Em doses elevadas, poliúria, polidipsia, polifagia, aumento da predisposição à obesidade, hipertensão resultante do aumento do volume plasmático e sensibilidade às catecolaminas, acúmulo de gordura na região abdominal, elevação na concentração urinária de potássio, levando à hipopotassemia e alcalose metabólica, hiperglicemia, presença de glicose na urina, hiperlipidemia, caracterizada por aumento dos níveis de colesterol e triglicérides, aumento no tempo de cicatrização, miopatias que causam fraqueza muscular ou aumento da rigidez, degeneração hepática em cães, aumento da viscosidade das secreções pancreáticas, gastrite e ulceração gastrointestinal, aumento da susceptibilidade a infecções devido ao efeito imunossupressor, e também a possibilidade de aborto em gestações avançadas (ANDRADE, 2017).

Devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por até 24 a 48 horas, esses fármacos seriam administrados preferencialmente a cada 72 horas para manutenção (MARCO, 2006), mas, segundo Rosenkrantz (2004), os melhores resultados são alcançados com doses de manutenção a cada 48 horas.

Em casos graves, terapias de pulso com succinato sódico de prednisolona ou dexametasona intravenosa podem ser aplicadas, 10 mg/kg IV e 1 mg/kg IV, respectivamente (ROSENKRANTZ, 2004). Esses pulsos podem ser realizados em até dois dias consecutivos, porém é crucial estar atento aos riscos de úlceras gastrointestinais, particularmente hemorragias gástricas, exigindo a administração de protetores gástricos (SCOTT *et al.*, 2001).

Efeitos colaterais são comuns na terapia de longo prazo com glicocorticoides orais. Os efeitos mais frequentes abrangem redução de pelo, atrofia muscular, poliúria, polidipsia, ganho de peso, alterações comportamentais e maior vulnerabilidade a infecções. Além disso, piodermites secundários, dermatofitose e demodicose são comuns, bem como calcinose cutânea e comedões (ROSENKRANTZ, 2004).

Em casos não responsivos, a combinação de glicocorticoides com drogas citostáticas, especialmente a Ciclosporina, um medicamento imunossupressor amplamente empregado na prática médica humana. Sua função principal é bloquear a atividade das proteínas reguladoras que induzem a ativação das células T-helper e das células citotóxicas, como indicado por Paulino e Hueza (2006). De acordo com Rosenkrantz (2004), a dosagem padrão é de 5-10 mg/kg administrados a cada 24 horas. Muitas vezes, a Ciclosporina é administrada em conjunto com glicocorticoides

por via oral, mas Rosenkrantz (2004) menciona que ela pode ser utilizada isoladamente como tratamento. É importante notar que podem ocorrer efeitos colaterais, como vômitos, diarreia e falta de apetite, conforme observado por Paulino e Hueza (2006). Azatioprina, é recomendada (BALDAL *et al.*, 2008), resultando na potencialização dos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides, bem como na redução das doses e dos efeitos colaterais. Em certos casos, apenas o uso de glicocorticoides é eficaz, enquanto em outros, a associação com Azatioprina é necessária para a remissão das lesões (ROSENKRANTZ, 2004). Sua posologia é de 1 a 2 mg/kg/dia em duas doses, BID (MORAILLON *et al.*, 2013). Os efeitos colaterais dessas drogas são variados, de moderados a graves, e a monitorização hematológica do paciente é fundamental (MEDLEAU; HNILICA, 2009). Utilizado no tratamento de condições caracterizadas por imunossupressão, tais como anemia hemolítica imunomediada, pênfigo, síndrome uveodermatológica e doença inflamatória intestinal. Requer atenção especial quando administrado a lactentes e gestantes devido ao potencial teratogênico. Pode resultar em mielossupressão e hepatotoxicidade. Entre os efeitos adversos, incluem-se diarreia, vômito e a possibilidade de indução de pancreatite aguda, especialmente quando utilizado em conjunto com corticosteroides (ANDRADE, 2017).

A Ciclofosfamida é um agente alquilante que pode ser empregado sozinho ou em combinação com glicocorticoides e Clorambucil. A dose recomendada é de 1,5 mg/kg a cada 48 horas. No entanto, devido ao risco de cistite hemorrágica, conforme observado por Paulino e Hueza (2006), e à baixa eficácia terapêutica no tratamento do pênfigo foliáceo canino, a Ciclofosfamida não é comumente utilizada nessas situações.

O clorambucil, um agente alquilante, pode ser uma alternativa quando a administração de azatioprina não é bem tolerada pelo animal, com uma dose recomendada de 0,1 a 0,2 mg/kg administrada uma vez ao dia ou a cada dois dias. Seus efeitos indesejáveis, quando surgem, incluem perda de apetite (disorexia), vômitos ou diarreia. Além disso, é aconselhável realizar exames complementares, como hemograma e análise bioquímica do sangue, a cada duas ou três semanas durante o início do tratamento, a fim de monitorar possíveis efeitos adversos (ROSENKRANTZ, 2004; OLIVRY, 2010).

A crisoterapia envolve o uso de compostos de ouro como tratamento exclusivo ou complementar no manejo do pênfigo foliáceo. Esses compostos têm efeitos

imunomoduladores e anti-inflamatórios, mas os mecanismos precisos de ação ainda não são claros (ROSENKRANTZ, 2004).

A terapia de imunoglobulina humana intravenosa pode ser aplicada em cães, possuindo propriedades imunomoduladoras como a eliminação de complexos imunes circulantes, a supressão da produção de auto-anticorpos e a inibição de danos mediados pelo complemento (ROSENKRANTZ, 2004). A dose recomendada é de 1 g/kg intravenoso por seis a doze horas, administrada durante dois dias consecutivos (RAHILLY et al., 2006). A adição de açúcares, como a glicose, pode ajudar na estabilidade da solução de imunoglobulina (ROSENKRANTZ, 2004). Efeitos colaterais como mialgia, náuseas, alterações na pressão sanguínea e taquicardia podem ocorrer (TOTH; JONKMAN, 2001).

O tratamento do pênfigo foliáceo em cães pode ser complexo, mudanças na escolha dos glicocorticoides podem levar à melhora em casos complexos. Se essas alterações não resultarem em melhora, a terapia de pulso com glicocorticoides combinadas com alternativas imunossupressoras podem ser uma excelente opção. (ROSENKRANTZ, 2004).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O pênfigo foliáceo canino é uma doença autoimune da pele que requer um diagnóstico preciso e um tratamento cuidadoso. A compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes e a escolha adequada de terapias são essenciais para controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pode-se concluir que o emprego da prednisona é amplamente reconhecido como a terapia de primeira escolha, frequentemente resultando em respostas positivas. Além disso, a ciclosporina emerge como a opção preferencial para ser combinada com o corticoide.

## REFERÊNCIAS

AMAGAI, M.; TANIKAWA, A.; SHIMIZU, T.; HASHIMOTO, T.; IKEDA, S., KUROSAWA, M.; NIIZEKI, H.; AOYAMA, Y.; IWATSUKI, K.; KITAJIMA, Y. Japanese guidelines for the management of pemphigus. **The Journal of Dermatology**, v. 41, n. 6, p. 471-486, 2014.

ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 1º ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

BALDAL, A.; IKEDA, M. O.; JUNIOR, C. E. L.; MICHALANY, N. S.; LARSSON, C. E. 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, 2008.

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, 2004.

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

GOMEZ, S. M. Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-2000). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 8, p. 1312-1316, 2004.

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

LARSSON, C. E. Complexo pênfigo. In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, p. 717-744, 2016.

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, p. 528, 2009.

MORAILLON, R.; LEGEAY, Y.; BOUSSARIE, D.; SÉNÉCAT, O. **Manual Elsevier de Veterinária: diagnóstico e tratamento de cães, gatos e animais exóticos**. 7° ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 566, 2013.

OLIVRY, T. A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: | - superficial pemphigus. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 1, p. 291-305, 2006.

OLIVRY, T.; LAVOY, A.; DUNSTON, S. M.; BROWN, R. S.; LENNON, E. M.; WABBEN, S. J. PRISAVANH. P. MULLER E J: SUTER M. M• DEAN G. A. Desmoglein-1 is a minor autoantigen in dogs with pemphigus foliaceus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 110, n. 1, p. 245-255, 2006.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, p.1-16. 2010.

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

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.

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**. 6° ed. Philadelphia: Saunders, p. 1528, 2001.

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

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.

WHITE, S. D.; CARLOTTI, D. N.; PIN, D.; BONENBERGER, T.; IHRKE, P. J.; MONET, E.; NISHIFUJI, K.; IWASAKI, T.; PAPICH, M. G. Putative drug-related pemphigus foliaceus in four dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 13, p. 195-202, 2002.

YABUZOE, A.; SHIMIZU, A.; NISHIFUJI, K.; MOMOI, Y.; ISHIKO, A.; IWASAKI, T. Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocyte. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 127, p. 57-64, 2009.

ZHOU, Z.; CORNET, S.; PETERSEN, A.; ROSSER, E.; NOLAND, E. L. Clinical presentation, treatment and outcome in dogs with pemphigus foliaceus with and without vasculopathic lesions: an evaluation of 41 cases. **Veterinary Dermatology**, v. 32, n. 5, p. 1-8, 2021.