



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS ANIMAIS

CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

IASMIN MORAIS LIMA

COMPLEXO PÊNFIGO EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

MOSSORÓ

2024

IASMIN MORAIS LIMA

COMPLEXO PÊNFIGO EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal Rural
do Semi-Árido como requisito para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr Carlos Eduardo
Bezerra de Moura.

MOSSORÓ

2024

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

L LIMA, IASMIN MORAIS.
82729 COMPLEXO PÊNFIGO EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE
9c LITERATURA / IASMIN MORAIS LIMA. - 2024.
 38 f. : il.

 Orientador: CARLOS EDUARDO BEZERRA DE MOURA.
 Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina
Veterinária, 2024.

 1. Doença autoimune. 2. Vesicobolhoso. 3.
Acantólise. 4. Células epidérmicas. I. BEZERRA DE
MOURA, CARLOS EDUARDO , orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

COMPLEXO PÊNFIGO EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal Rural do Semi-Árido
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.

Defendida em: 07 / 10 / 2024.

BANCA EXAMINADORA

Carlos Eduardo Bezerra De
Moura, Prof. Dr. (UFERSA)
Presidente

Luís Carlos Santos Muniz
Filho, Med. Vet., Esp.
Membro Examinador

Mariana Aquino De Carvalho,
Med. Vet.
Membro Examinador

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho em agradecimento a minha mãe, que me ensinou a ter perseverança.

Ao meu pai, que me ensinou a ter força de vontade.

A minha avó, que me ensinou a confiar e a contar com Deus.

Aos meus irmãos, que me ensinaram sobre união.

A minha companheira canina, Theodora, que me ensinou a arte de amar e a cuidar dos animais.

Aos meus familiares e amigos que são quem eu conto quando preciso.

A minha parceira de vida, Maria Isabelle, que tem sido meu alicerce a três anos.

Agradeço ao meu orientador que aceitou me auxiliar e a conduzir a construção deste trabalho.

Agradeço a UFERSA, que além de me estruturar como profissional, me presenteou com grandes amigos que me acompanharam e ampararam durante toda a graduação.

SUMÁRIO

1.	Introdução	11
2.	Objetivos	12
2.1.	Objetivos Gerais	12
2.2.	Objetivos Específicos	12
3.	Metodologia	13
4.	Revisão Bibliográfica	14
4.1.	Estrutura da pele	14
4.2.	Pênfigo Foliáceo	16
4.3.	Pênfigo Eritematoso	19
4.4.	Pênfigo Vulgar	20
4.5.	Pênfigo Vegetante	22
4.6.	Pênfigo Paraneoplásico	24
5.	Diagnóstico	26
5.1	Diagnóstico diferencial	29
6.	Tratamento	30
7.	Prognóstico	33
8.	Considerações Finais	34
	Referências Bibliográficas	35

RESUMO

As enfermidades dermatológicas autoimunes, em cães e gatos, podem ser classificadas de duas maneiras: primárias ou autoimunes e secundárias ou imunomediadas. O grupo de doenças autoimunes que compõem o complexo pênfigo se evidenciam por apresentarem lesões de aspecto vesicobolhoso e pustular, geralmente de caráter asséptico, decorrentes do fenômeno acantolítico na camada intraepidérmica, fenômeno este que corresponde a desagregação das células epidérmicas. As doenças do complexo pênfigo incluem o Pênfigo Foliáceo, Pênfigo Eritematoso, Pênfigo Vulgar, Pênfigo Vegetante e Pênfigo Paraneoplásico. Objetiva-se com esta revisão descrever os diferentes tipos de pênfigo, os principais achados clínicos, relatar os métodos diagnósticos e discutir os principais protocolos terapêuticos utilizados na medicina veterinária.

Palavras-chave: Doença autoimune, vesicobolhoso, acantólise, células epidérmicas.

ABSTRACT

Autoimmune dermatological diseases in dogs and cats can be classified into two categories: primary or autoimmune and secondary or immune-mediated. The group of autoimmune diseases that comprise the pemphigus complex are characterized by vesiculobullous and pustular lesions, typically aseptic, resulting from the acantholytic phenomenon in the intraepidermal layer. This phenomenon corresponds to the disintegration of epidermal cells. The diseases of the pemphigus complex include Pemphigus Foliaceus, Pemphigus Erythematosus, Pemphigus Vulgaris, Pemphigus Vegetans, and Paraneoplastic Pemphigus. This review aims to describe the different types of pemphigus, their main clinical findings, report diagnostic methods, and discuss the main therapeutic protocols used in veterinary medicine.

Keywords: Autoimmune disease, vesiculobullous, acantholysis, epidermal cells.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagem histológica das camadas da epiderme	15
Figura 2: Região epidérmica em que cada pênfigo pode acometer	16
Figura 3: Ilustração de felino acometido por pênfigo foliáceo, apresentando lesões erosivas e crostosas em face, especialmente em porção periocular e orelhas	18
Figura 4: Imagem de cão da raça Chow Chow apresentando lesões erosivas e de aspecto hiperqueratinoso em focinho, porção periocular e orelhas	18
Figura 5: Imagem de cão acometido com pênfigo eritematoso apresentando despigmentação do focinho e plano nasal e formação de lesões crostosas	20
Figura 6: a: Lesões de face do pênfigo vulgar; b e c: Erosões e ulcerações em mucosa oral; d: Erosões na mucosa anal; e: Vesícula em gengiva; f: Mesma lesão da imagem “e” apresentando positividade ao sinal de Nikolsky	22
Figura 7: a e b: Lesões erosivas na gengiva e palato duro, respectivamente. c: Lesões erosivas e ulcerativas em mucosa anal. d: Pápulas coalescentes, hiperpigmentadas, crostosas e escamosas em região auricular. e: Pápulas escamosas semelhantes a verrugas no esterno de um cão	24
Figura 8: Figura de pênfigo paraneoplásico canino que apresenta lesões de caráter erosivo e ulcerativo em face (a), tronco (b), pavilhão auricular (c e d) e coxins (e)	25
Figura 9: Queratinócitos acantolíticos com aspecto de “roda dentada” rodeados por leucócitos neutrófilos	27
Figura 10: Histopatológico de animal acometido com pênfigo foliáceo. É possível identificar a formação vesicular com a presença de células acantolíticas e infiltrado inflamatório em seu interior na camada subcórnea	28
Figura 11: Histopatológico de mucosa oral com animal acometido por pênfigo vulgar. É possível identificar a presença de células acantolíticas e a formação da fenda epidérmica, acompanhado de intenso infiltrado inflamatório	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

(PF) Pênfigo Foliáceo

(Dsg-1) Desmogleínas 1

(Dsc-1) Desmocolina 1

(Dsg-3) Desmogleínas 3

(PE) Pênfigo Eritematoso

(PV) Pênfigo Vulgar

(PVeg) Pênfigo Vegetante

(PNP) Pênfigo Paraneoplásico

1. INTRODUÇÃO

A cútis é o maior órgão de um organismo, trata-se de uma estrutura responsável por promover a proteção dos componentes internos do indivíduo em relação ao meio externo. Em razão disso, por ser uma estrutura tão evidente e exteriorizada, a pele encontra-se suscetível a diversos processos, podendo estes serem alérgicos, imunomediados ou autoimunes, resultando, dessa forma, na alta frequência de atendimentos clínicos que são destinados aos casos de dermatologia veterinária (FEITOSA, 2020).

As enfermidades dermatológicas autoimunes podem ser classificadas de duas maneiras: primárias ou autoimunes e secundárias ou imunomediadas (LARSSON; LUCAS, 2020; BARBOSA, 2021). As enfermidades secundárias ou imunomediadas são aquelas desencadeadas em consequência de uma doença primária, ou seja, o antígeno desencadeador é um agente alheio ao organismo, provocando uma resposta imune, lesionando os tecidos, enquanto as enfermidades primárias ou autoimunes são desencadeadas quando linfócitos T e B não tolerantes encontram autoantígenos que estavam ocultos em células ou tecidos, levando a formação de anticorpos contra constituintes normais do organismo (TIZARD, 2019; LARSSON; LUCAS, 2020; SILVA, 2023).

O complexo pênfigo constitui um grupo de doenças autoimunes, as quais o termo “pênfigo” (pemphigus) foi intitulado no século XVIII pelo médico francês François Boissir de Lacroix Sauvage para descrever as erupções bolhosas da pele (MAGALHÃES; CASTRO, 2021). Dentre os distúrbios autoimunes mais importantes na dermatologia veterinária destacam-se as doenças do complexo pênfigo, dermatoses bolhosas subepidérmicas, lúpus, vitiligo e alopecia areata (LARSSON; LUCAS, 2020).

Tendo em vista a importância do complexo pênfigo frente às dermatopatias autoimunes, se faz necessário retificar e especificar o que há de mais importante para obtenção do diagnóstico e das terapêuticas a serem instituídas. Para isto, objetiva-se com esta revisão descrever os diferentes tipos de pênfigo, os principais achados clínicos, relatar os métodos diagnósticos e discutir os principais protocolos terapêuticos utilizados na medicina veterinária para o tratamento deste complexo, assim como seu prognóstico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Conduzir uma revisão de literatura sobre o complexo pênfigo em cães e gatos, identificando as principais particularidades entre os diferentes tipos de pênfigo, sinais clínicos característicos, métodos de diagnóstico empregados e abordagens terapêuticas utilizadas na medicina veterinária e o prognóstico associado.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever a fisiopatologia do complexo pênfigo em cães e gatos;
- Identificar os sinais clínicos associados a cada tipo de pênfigo em pequenos animais;
- Descrever os principais métodos de diagnóstico para o complexo pênfigo em pequenos animais;
- Discutir as principais abordagens terapêuticas para complexo pênfigo em cães e gatos;
- Explicar sobre prognóstico relacionado aos diferentes tipos de pênfigo em cães e gatos.

3. METODOLOGIA

Foram realizados levantamentos bibliográficos, dos quais utilizou-se como palavras-chave os termos e as seguintes combinações, em português: complexo pênfigo AND cães AND gatos; dermatopatias autoimunes AND cães AND gatos; pênfigo foliáceo AND cães AND gatos; pênfigo eritematoso AND cães AND gatos; pênfigo vulgar AND cães AND gatos; pênfigo paraneoplásico AND cães AND gatos; pênfigo vegetante AND cães AND gatos.

Em inglês, foram utilizados os seguintes termos e combinações: *pemphigus complex AND dogs AND cats; autoimmune skin diseases AND dogs AND cats; pemphigus foliaceus AND dogs AND cats; pemphigus erythematous AND dogs AND cats; pemphigus vulgaris AND dogs AND cats; paraneoplastic pemphigus AND dogs AND cats; pemphigus vegetans AND dogs AND cats.*

Em espanhol, os termos e combinações utilizadas foram: *complejo de pénfigo AND perros AND gatos; enfermedades autoinmunes de la piel AND perros Y gatos; pénfigo foliáceo Y perros Y gatos; pénfigo eritematoso Y perros Y gatos; pénfigo vulgar Y perros Y gatos; pénfigo paraneoplásico Y perros Y gatos; pénfigo vegetativo Y perros Y gatos.*

As buscas foram efetuadas nas principais bases de dados como Scielo, Google Scholar, Researchgate, BVS e PubMed, em revistas científicas de grande relevância como Elsevier, BMC Veterinary Research, Revista brasileira de Medicina veterinária, entre outras. além de livros, estudos de caso, revisões bibliográficas e demais publicações das quais possuem ênfase acerca do complexo pênfigo.

A partir do levantamento bibliográfico, foram utilizadas 52 referências. Albergando estudos do período de 2014 até as publicações e estudos mais recentes do ano de 2024.

4. REVISÃO DE LITERATURA

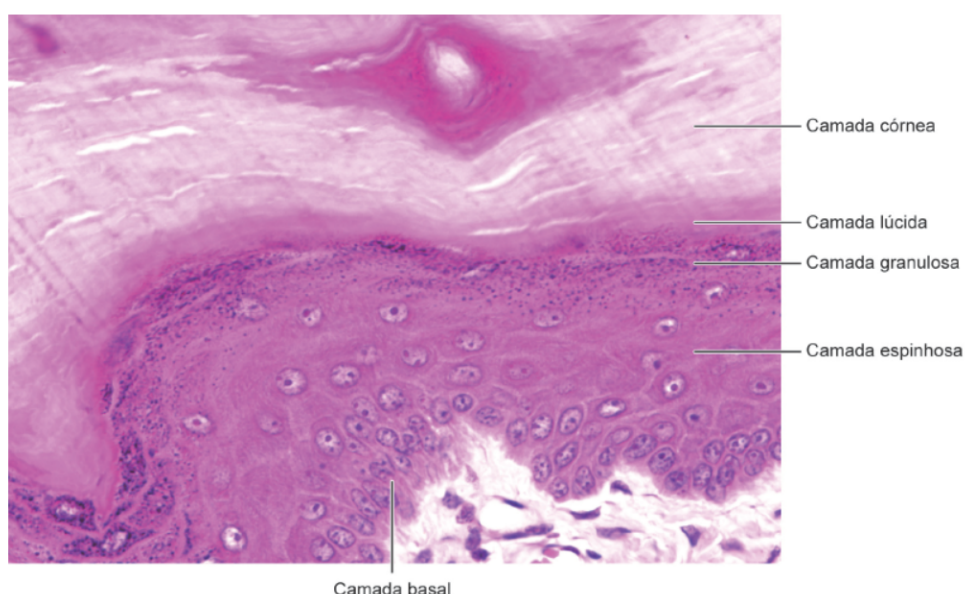
4.1 ESTRUTURA DA PELE

A pele é constituída por três camadas principais: a epiderme, que é a camada superficial mais fina; a derme, que é a camada intermediária; e a hipoderme, que é a camada mais profunda (SAMPAIO; LOPES, 2016; SILVA, 2023). A epiderme é uma estrutura avascular, composta por até cinco camadas distintas: Basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. A camada basal é a mais profunda e é fundamentalmente produtiva, os queratinócitos presentes nesse extrato são ativamente divididos por mitose, gerando novas células que se moverão para as camadas superiores, as células presentes nesta camada estão aderidas entre si e entre as células da camada acima dela; a camada espinhosa, estão presentes as células originadas por mitose na camada basal, as quais são aderidas fortemente umas às outras. Conforme as células da camada espinhosa migram para a superfície, elas acumulam grânulos de querato-hialina no citoplasma, esses grânulos são formados por polifilagrina e citoqueratina, precursores da filagrina, formando a camada granulosa. A camada lúcida, está presente apenas em áreas sem pêlos, como os coxins e narinas, serve como uma camada de transição entre a camada granulosa e a camada córnea. Finalmente, a camada córnea é a mais externa e é caracterizada por células queratinizadas e sem núcleo. A adesão entre si das células epidérmicas ocorre por meio dos desmossomos, glicoproteínas constituídas de proteínas polipeptídicas, placoglobina, desmoplaquinas, desmogleínas e desmocolinas (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019; FEITOSA, 2020; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2023).

A derme é formada por um tecido conjuntivo irregular que oferece manutenção e conecta a epiderme à tela subcutânea. A derme é estruturada através de duas camadas: Papilar e reticular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2023). A camada papilar é a mais superficial e possui comunicação com a epiderme, sendo composta por tecido conjuntivo frouxo, dispõe de vasos linfáticos e sanguíneos que tem função de nutrir e oxigenar as camadas mais profundas da epiderme, além de apresentar, também, fibras de colágeno, elastina e terminações nervosas (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019). A camada reticular é a mais profunda, composta por tecido conjuntivo denso, as fibras de colágeno e elastina são numerosas nessa porção, essa camada confere conexão à hipoderme (ALVES et al., 2019).

A hipoderme, tela subcutânea ou tecido subcutâneo, é constituída por tecido conjuntivo frouxo e possui quantidade variada de adipócitos, essa camada conecta de modo pouco fixo a derme aos órgãos profundos. Além disso, é a porção responsável pelo armazenamento energético, proteção contra impactos e isolamento térmico (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2023).

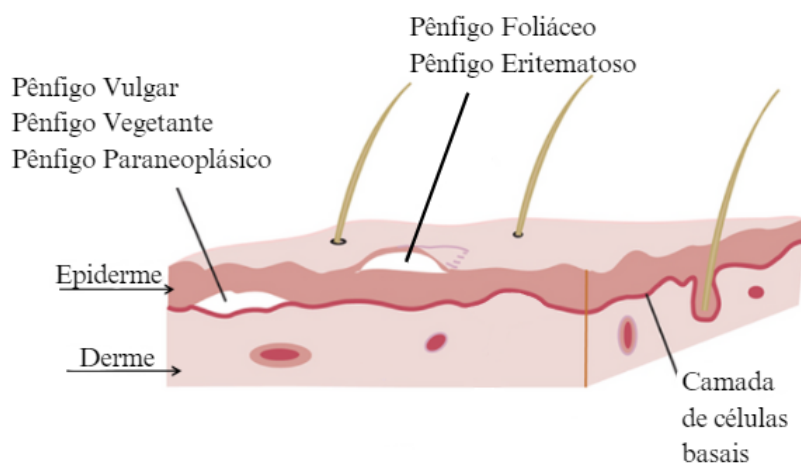
Figura 1: Imagem histológica das camadas da epiderme



Fonte: Junqueira e Carneiro, 2023.

O complexo pênfigo acomete tanto caninos quanto felinos, no entanto, também há relatos de casos em humanos, equinos e pequenos ruminantes (LARSSON; LUCAS, 2020). As doenças que compõem o complexo pênfigo se evidenciam por apresentarem lesões de aspecto vesicobolhoso e pustular, geralmente de caráter asséptico, decorrentes do fenômeno acantolítico na camada intraepidérmica, fenômeno este que corresponde a desagregação das células epidérmicas. O local onde ocorre a acantólise classifica o tipo de pênfigo (SOUZA et al., 2015; BARRETO, 2019; LARSSON; LUCAS, 2020), podendo ocorrer na porção mais superficial da epiderme, como a camada granulosa e/ou subcórnea, ocasionando o pênfigo foliáceo e o pênfigo eritematoso, e na porção mais profunda da epiderme, como na camada basal, ocasionando o pênfigo vulgar, pênfigo vegetante e pênfigo paraneoplásico (LARSSON; LUCAS, 2020; THAM et al., 2020; BARBOSA, 2021).

Figura 2: Região epidérmica em que cada pênfigo pode acometer.



Fonte: Imagem adaptada de TIZARD, 2019.

4.2 PÊNFIGO FOLIÁCEO

O pênfigo foliáceo (PF) é uma das dermatopatias bolhosas mais significativas na clínica médica de cães e gatos, sendo a enfermidade mais rotineira do complexo pênfigo. Os cães são mais acometidos que os gatos. As raças de cães Akita, Bearded Collie, Chow Chow, Dachshund, Doberman Pinscher, Finnish Spitz, Newfoundland, English Springer Spaniel, Cocker Spaniel, SharPei e Schipperke tendem a ter predisposição ao PF (RHODES; WERNER, 2014; RAMBO; RORIG; SILVEIRA, 2024), embora não existam comprovações a respeito da predisposição ao PF em felinos, estudos relatam que felinos domésticos de pêlo curto são mais acometidos em comparação aos de pêlo longo (JARK et al., 2022). A enfermidade acomete adultos por volta dos cinco anos de idade e idosos, não há evidências sobre predileção sexual (FURTADO; ZABEU 2024).

A etiopatogenia do pênfigo foliáceo pode estar associada ao uso de certos medicamentos, como, por exemplo, as sulfonamidas, penicilinas, metimazol e amitraz com metaflumizona e entre outros (RHODES; WERNER, 2014), a doenças crônicas ou, em alguns casos, pode não ter uma causa clara definida (BATTIROLA et al., 2022). O PF ocasiona o comprometimento das estruturas superficiais da epiderme que é composta predominantemente

por queratinócitos fortemente aderidos uns aos outros (STAR et al., 2024). Em humanos, o principal alvo dos autoanticorpos é o antígeno desmossômico desmogleína 1 (Dsg-1) (SCHMITT; WASCHKE, 2021), em cães, os autoanticorpos possuem como alvo as Dsg-1 e às desmocollinas 1 (Dsc-1), ambas são glicoproteínas do grupo das caderinas e fazem parte das moléculas de adesão dos desmossomos, estas são os principais alvos dos autoanticorpos de classe IgG (BARRETO, 2019; LARSSON; LUCAS, 2020; STARR, 2024). Em felinos, supõe-se que os autoanticorpos apresentam como alvo as Dsg-1, de modo semelhante aos humanos (IZYDORCZYK; PYE, 2024). A patogenia do PF ocorre quando os autoanticorpos se ligam às Dsg-1 e às Dsc-1, estas glicoproteínas estão presentes nas camadas mais superficiais da epiderme. Assim ocorre a internalização dos complexos antígeno-autoanticorpo e sua união com os lisossomos intracelulares. Essa agregação induz a formação da uroquinase, fator de ativação do plasminogênio, que transforma o plasminogênio em plasmina. A plasmina, por sua vez, degrada as moléculas de adesão intercelular, sucedendo à perda da coesão entre os queratinócitos, a ruptura da junção celular origina a formação de fendas epidérmicas. Essa descontinuidade da junção celular se denomina em um fenômeno conhecido como acantólise (ABREU et al., 2014; SOUZA et al., 2015; BARRETO, 2019; COSTA; CARVALHO, 2022).

Os sinais clínicos são caracterizados por uma dermatite pustular repentina, onde as lesões se apresentam em forma de crostas, pústulas, pápulas, escamas, áreas alopecicas e eritematosas, lesões com aspecto de hipo ou hiperpigmentação e hiperqueratose que podem acometer face, coxins e tronco (RHODES; WERNER, 2014; FERREIRA et al., 2015). Em felinos, estudos relatam predominância de lesões simétricas em face, coxins e dobras das garras, provocando o surgimento de paroníquias (BIZIKOVA; BURROWS, 2019; HOBI, 2022), as lesões podem estar presentes em região periareolar e perianal (IZYDORCZYK; PYE, 2024). Alguns animais podem apresentar um quadro sistêmico que inclui anorexia, febre, depressão, letargia e perda de peso (FERREIRA et al., 2015; HOBI, 2022).

Figura 3: Ilustração de felino acometido por pênfigo foliáceo, apresentando lesões erosivas e crostosas em face, especialmente em porção periocular e orelhas.



Fonte: BIZIKOVA & BURROWS, 2019.

Figura 4: Imagem de cão da raça Chow Chow apresentando lesões erosivas e de aspecto hiperqueratinoso em focinho, porção periocular e orelhas.



Fonte: RHODES E WERNER, 2014.

4.3 PÊNFIGO ERITEMATOSO

No Brasil, há poucos relatos de pênfigo eritematoso (PE), é uma enfermidade sazonal devido ao agravamento das lesões quando expostas a radiação ultravioleta (RHODES; WERNER, 2014; RAMBO; RORIG; SILVEIRA, 2024). Na medicina humana, o pênfigo eritematoso também é conhecido como síndrome de Senear-Usher ou pênfigo seborreico e se caracteriza pela presença de erupções bolhosas em áreas seborreicas do corpo (LOZANO et al., 2023; SOTO et al., 2024). Na medicina veterinária, o pênfigo eritematoso pode ser classificado como uma variante benigna do pênfigo foliáceo canino e felino, ou como uma síndrome que expressa o quadro clínico e histopatológico do pênfigo foliáceo ou eventual pênfigo vulgar, lúpus eritematoso cutâneo crônico ou de dermatite seborreica (LARSSON; LUCAS, 2020). Essa condição pode ser manifestada em caninos e felinos de qualquer idade, sexo ou raça, no entanto, é mais relatada em cães da raça Pastor Alemão, Border Collie e Pastor de Shetland (RHODES; WERNER, 2014; NOGUEIRA et al., 2023).

Na medicina humana, os pacientes com pênfigo eritematoso possuem autoanticorpos tanto para pênfigo foliáceo quanto para o lúpus eritematoso cutâneo (FERREIRA et al., 2015). A fisiopatologia do pênfigo eritematoso está relacionada à ação dos autoanticorpos de classe IgG que se ligam às proteínas Dsg-1, atuando de modo semelhante ao que ocorre no pênfigo foliáceo. (RHODES; WERNER, 2014; SOUZA et al., 2015). Assim se origina o fator de ativação do plasminogênio, transformando a coenzima em plasmina, esta é responsável por degradar as moléculas presentes nos desmossomos, ocasionando a acantólise das células epidérmicas (SOUZA et al., 2015; COSTA; CARVALHO, 2022). O processo de acantólise ocasiona a liberação de mediadores que são quimiotáticos às células T, desencadeando, desta maneira, uma resposta inflamatória local, liberando interleucinas que aumentam ainda mais a resposta inflamatória, ocasionando uma resposta imunomediada local (KLUGE, 2023).

Os sinais clínicos usualmente acometem face, orelhas e porção dorsal do focinho com áreas de eritema e despigmentação nasal que podem evoluir para formação de crostas e ulcerações, lesões simétricas de alopecia que sofrem foto agravamento pela radiação UV. As lesões apresentam prurido e dor localizada de nível variável (FERREIRA et al., 2015; LARSSON; LUCAS, 2020; DE MORAES, 2024).

Figura 5: Imagem de cão acometido com pênfigo eritematoso apresentando despigmentação do focinho e plano nasal e formação de lesões crostosas.



Fonte: RHODES & WERNER, 2014.

4.4 PÊNFIGO VULGAR

O pênfigo vulgar (PV) é a enfermidade do complexo pênfigo mais prevalente na medicina humana (HORBACH, 2022), enquanto, na medicina veterinária, corresponde a uma condição rara em cães e mais rara ainda em gatos, tendo em vista os poucos relatos presentes até então (THAM et al., 2020). O pênfigo vulgar é a forma mais grave das afecções do complexo pênfigo, afeta a porção mais profunda da epiderme, possui caráter de cronicidade. As lesões podem estar presentes na mucosa, junção mucocutânea e/ou tegumento; as lesões da mucosa e/ou da pele progridem de bolhas flácidas para erosões profundas que estão relacionadas ao quadro de angústia nos pacientes, especialmente quando as lesões se manifestam na cavidade oral. Pode acometer tanto cães quanto gatos, sem predileção sexual, contudo, existem mais relatos em cães da raça Pastor Alemão, Collie, Cocker Spaniel, Akita, Poodles e Schnauzer com idade acima de 6 anos de vida (RHODES; WERNER, 2014; SOUZA, et al., 2015; THAM et al., 2020; MORAES et al., 2018).

A fisiopatogenia do pênfigo vulgar está associada a ação dos autoanticorpos de classe IgG, subtipo IgG₁ e IgG₄, havendo predominância do tipo IgG₄, estes possuem como alvo principal a proteína desmossômica desmogleína 3 (Dsg-3) (LARSSON; LUCAS, 2020), esta glicoproteína está presente especialmente no estrato basal do epitélio das mucosas de humanos e animais, além de também estar associada a atividade mitótica das células-tronco epidérmicas (SCHMITT; WASCHKE, 2021). Logo, a reação antígeno-autoanticorpo acarreta na ativação do proto-oncogene c-Myc, fator de transcrição que desencadeia uma proliferação celular exacerbada, como resultado, as células lesionadas se dividem e deixam de manifestar as Dsg-3, fazendo com que não haja aderência umas às outras e, eventualmente, os queratinócitos se separam uns dos outros, ocasionando a acantólise que origina as fendas intraepidérmicas (TIZARD, 2019; THAM et al., 2020). Além disso, quando as lesões atingem a porção mucocutâneo, a IgG também passa a atuar sobre a Dsg-1, desencadeando um processo semelhante ao que ocorre no Pênfigo Foliáceo (LARSSON; LUCAS, 2020).

Os sinais clínicos normalmente se caracterizam pela presença de lesões de aspecto vesicobolhoso, erosivo e ulcerativo na cavidade oral, que podem interferir na alimentação do animal devido ao quadro de dor e desconforto (THAM et al., 2020), as lesões também podem estar presentes nas junções mucocutâneas, face, prepúcio, vulva, ânus e toda a pele (FERREIRA et al., 2015).

Figura 6: a: Lesões de face do pênfigo vulgar; b e c: Erosões e ulcerações em mucosa oral; d: Erosões na mucosa anal; e: Vesícula em gengiva; f: Mesma lesão da imagem “e” apresentando positividade ao sinal de Nikolsky



Fonte: Tham et al., 2020.

4.5 PÊNFIGO VEGETANTE

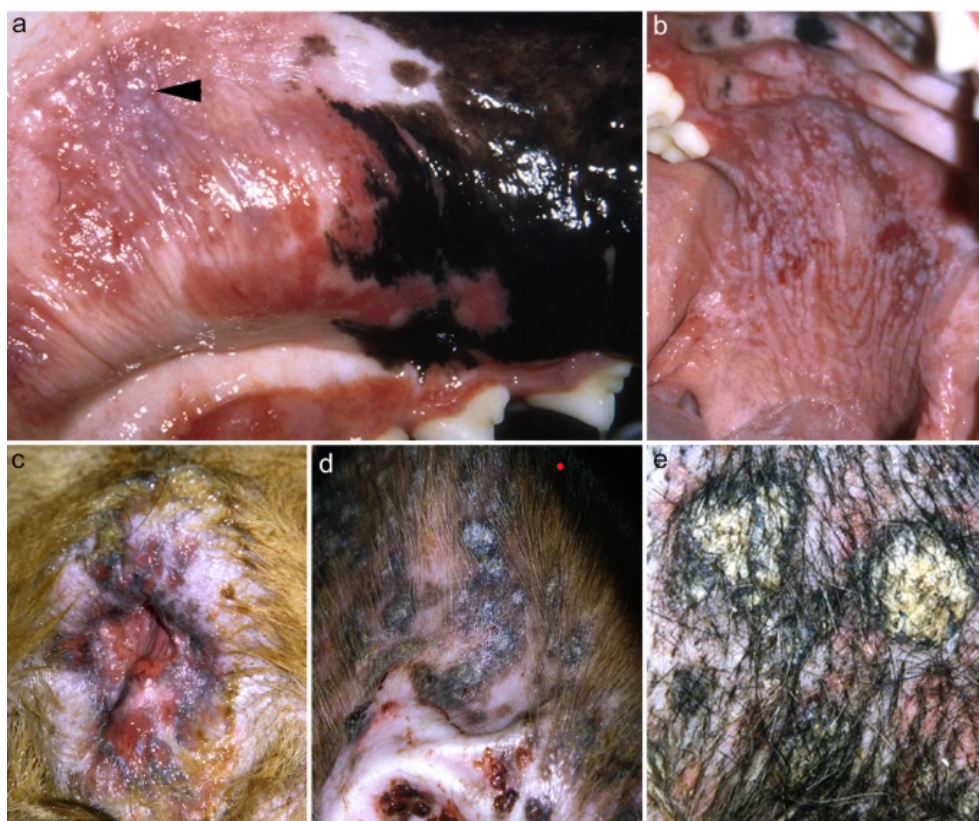
O pênfigo vegetante (PVeg) é classificado como uma variante excepcionalmente rara do pênfigo vulgar (BIZIKOVA et al., 2023). Na medicina humana, são reconhecidos dois subtipos de pênfigo vegetante: Pênfigo Vegetante de Neumann e Pênfigo Vegetante de Hollopeau. O Pênfigo Vegetante de Neumann inicia-se de modo semelhante ao pênfigo vulgar, com lesões de características vesicobolhosas que facilmente se rompem e formam lesões erosivas granulomatosas e hipertróficas. Enquanto, no Pênfigo Vegetante de Hollopeau, as lesões presentes caracterizam-se pelo aspecto pustuloso, onde, ao se romperem, formam placas vegetantes úmidas (RUOCCO et al., 2015; MERGLER et al., 2017; MESSERSMITH; KRAULAND, 2023).

Na medicina veterinária assim como na medicina humana, a fisiopatologia ainda não está devidamente compreendida devido a limitação de casos relatados, mas, acredita-se que a fisiopatogenia ocorra de modo semelhante ao que ocorre no pênfigo vulgar (THAM et al., 2020). Os autoanticorpos presentes na reação antígeno-autoanticorpo são de classe IgG e atuam sobre a proteína desmossômica Dsg-3, esta glicoproteína está presente nas células do

estrato basal, encontrada abundantemente nas células epidérmicas da mucosas, a interação dos autoanticorpos com as proteínas desencadeia a interrupção da comunicação entre as células epiteliais, resultando na formação de espaços intraepiteliais. Quando as lesões atingem a junção mucocutânea, a Dsg-1 também sofre ação das IgG, ocasionando a acantólise das células presentes nos estratos mais superficiais da pele. Estudos indicam que além das Dsg-1 e Dsg-3, os autoanticorpos também podem atuar sobre as desmocollinas, pois, podem agir sinergicamente com os autoanticorpos, desse modo, as Dsc deixam de se conectar as desmogleínas, aumentando o processo de acantólise (THAM et al., 2020; MESSERSMITH; KRAULAND, 2023).

Os sinais clínicos da doença correspondem a presença de lesões cutâneas com aspecto de pústulas e de caráter pruriginoso que podem estar presentes nas axilas, tórax, abdome e região inguinal. As lesões mucosas estão presentes na cavidade oral, prepúcio, vulva e ânus. À medida que a enfermidade avança, as lesões passam a se apresentar como crostas verrucosas úmidas e hiperplásicas, erosivas e/ou ulceradas. Ainda não se sabe como as lesões do pênfigo vegetante adquirem essas características, mas, sugere-se que a formação das placas vegetantes possa estar associada a infecções secundárias causadas por fungos e bactérias (THAM et al., 2020; MESSERSMITH; KRAULAND, 2023).

Figura 7: a e b: Lesões erosivas na gengiva e palato duro, respectivamente. c: Lesões erosivas e ulcerativas em mucosa anal. d: Pápulas coalescentes, hiperpigmentadas, crostosas e escamosas em região auricular. e: Pápulas escamosas semelhantes a verrugas no esterno de um cão.



Fonte: Tham et al., 2020.

4.6 PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO

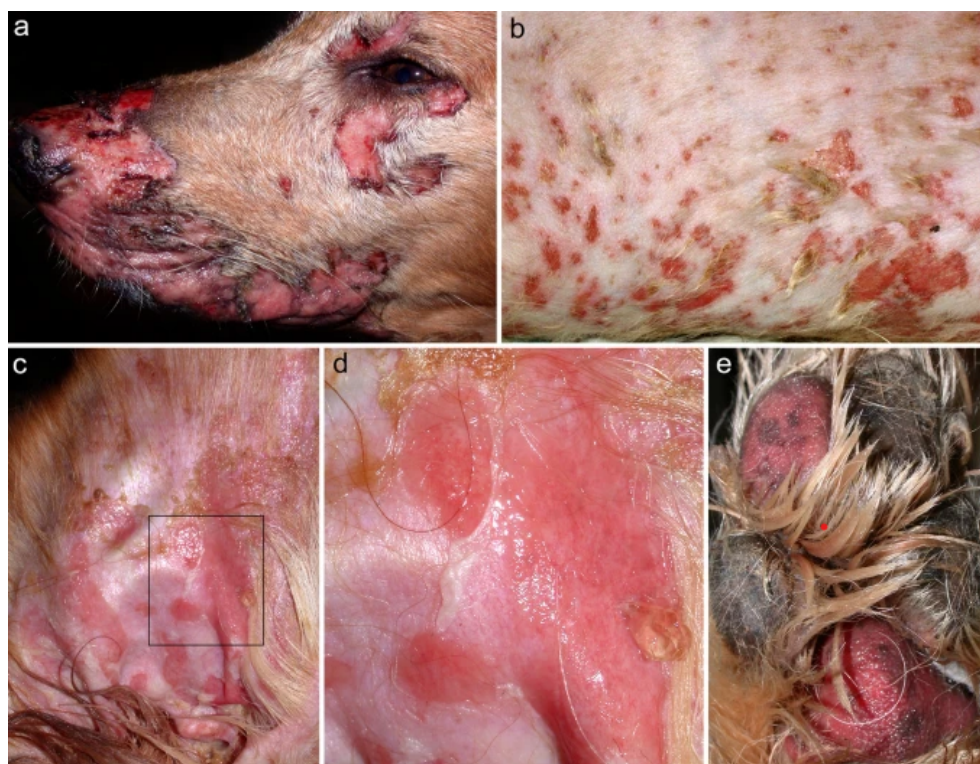
Em humanos, o pênfigo paraneoplásico (PNP) é uma enfermidade rara e fatal que está relacionada a condições neoplásicas de caráter maligno ou benigno, seu prognóstico depende do tipo de neoplasia em que está associado (WIECZOREK; CZERNIK, 2016). Na medicina veterinária, é uma condição ainda mais rara, sendo relatada em apenas 3 cães e um gato, ainda não se possui informações suficientes sobre a incidência e prevalência da doença (THAM et al., 2020). Na medicina humana, o desenvolvimento da enfermidade está mais associado a neoplasias linfoproliferativas, sarcomas, neoplasias originárias do timo, melanoma maligno e carcinomas de origem epitelial (KAPPIUS; UFKES; THIERS, 2019).

A fisiopatogenia do pênfigo paraneoplásico ainda não foi devidamente elucidada, mas, sabe-se até então que a enfermidade está associada a ação dos autoanticorpos de classe IgG, estes possuem como alvo diversas proteínas associadas aos queratinócitos, como as desmogleínas 1 e 3, desmocollinas 1, 2 e 3, envoplaquina, periplaquina, desmoplaquina 1 e 2, plectina, BP230 e o inibidor de protease alfa-2-macroglobulina (KAPPIUS; UFKES; THIERS, 2019; THAM et al., 2020). Supõe-se que a formação dos autoanticorpos no pênfigo

paraneoplásico esteja associada a produção dos anticorpos induzidos pela neoplasia, o que poderia provocar uma reação cruzada entre os antígenos neoplásicos e epiteliais (WIECZOREK; CZERNIK, 2016).

Os sinais clínicos do pênfigo paraneoplásico são caracterizados por lesões erosivas, ulceradas e dolorosas nas mucosas e morfologicamente variáveis na pele. Em humanos, alguns pacientes podem apresentar angústia respiratória progressiva, sendo a sintomatologia mais relatada como a causa mais comum de óbito do PNP (THAM et al., 2020; MALIK et al., 2021).

Figura 8: Figura de pênfigo paraneoplásico canino que apresenta lesões de caráter erosivo e ulcerativo em face (a), tronco (b), pavilhão auricular (c e d) e coxins (e).



Fonte: Tham et al., 2020.

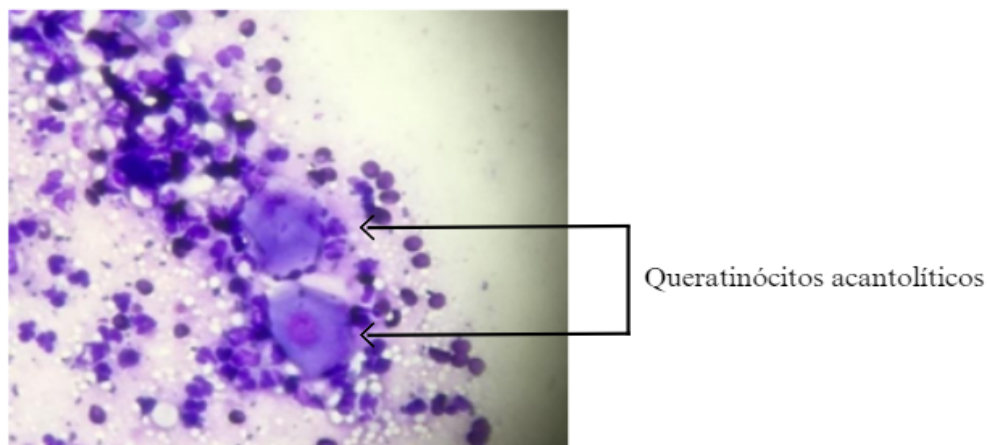
5 DIAGNÓSTICO

A obtenção do diagnóstico das doenças do complexo pênfigo pode ser obtida através do histórico clínico do animal, em que a identificação do paciente como idade, raça e o tipo de pelagem devem ser levadas em consideração, tendo em vista que algumas raças e pelagens são mais predispostas ao desenvolvimento das enfermidades, informações sobre o início do aparecimento das lesões e se já houve quadro semelhante anteriormente, se o animal possui histórico de atopia e/ou faz uso contínuo de medicações podem direcionar o médico veterinário a suspeitar sobre o complexo pênfigo (BARRETO, 2019; LARSSON; LUCAS, 2020; WACHHOLZ et al., 2022).

Para o exame físico, deve-se incluir, principalmente, a avaliação tegumentar averiguando se há positividade ao sinal de Asboe-Hansen, que consiste em uma leve pressão realizada sobre as vesículas, pústulas ou pápulas que identifica se o conteúdo é direcionado ao tecido adjacente ou não, e ao sinal de Nikolsky, que consiste em realizar uma pressão sobre o tecido adjacente a lesão, e, com o atrito, analisar se há descolamento cutâneo. Deve-se realizar também inspeção otológica e oral, tendo em vista que o pênfigo foliáceo, eritematoso e vulgar normalmente apresentam prevalência de regiões na manifestação das lesões. As lesões dos pênfigos superficiais tendem a se apresentar como pústulas, enquanto as lesões dos pênfigos profundos tendem a se apresentar como vesículas ou bolhas (FERREIRA et al., 2015; BARRETO, 2019; LARSSON; LUCAS, 2020; BATTIROLA et al., 2023).

O exame citológico é realizado através de amostras líquidas coletadas das lesões típicas do pênfigo, a coleta deve ser realizada por meio de punção por agulha fina, caso não seja possível, a coleta do material pode ser efetuada através da técnica de *imprint*. Na leitura da lâmina, é possível identificar queratinócitos acantolíticos agrupados ou isolados na presença de neutrófilos e/ou eosinófilos (ARAÚJO; GONDIM, 2019; LARSSON & LUCAS, 2020; BATTIROLA, 2023).

Figura 9: Queratinócitos acantolíticos com aspecto de “roda dentada” rodeados por leucócitos neutrófilos



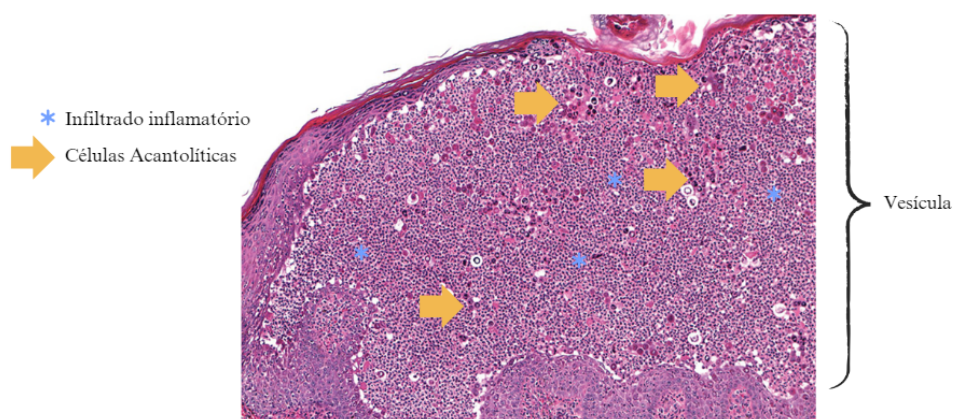
Fonte: Imagem adaptada de ARAÚJO & GONDIM, 2019.

O exame histopatológico da pele com a presença de lesões é essencial para a identificação do tipo de pênfigo, este exame corresponde ao padrão ouro para o diagnóstico das enfermidades do complexo pênfigo (WACHHOLZ et al., 2022). Para a realização do exame, é necessário a realização da biópsia de fragmentos da pele lesionada, devendo-se conservar ao máximo as características das lesões nos fragmentos coletados (SILVA, 2023). Segundo Larsson e Lucas (2020), a biópsia em várias regiões aumenta as chances de identificação das alterações e deve ser realizada antes do início do tratamento imunossupressor (CARREIRA, 2023).

Os achados histopatológicos característicos do pênfigo foliáceo correspondem a existência de projeções pustulares ou vesiculares na camada subcórnea, intragranulosa e intraespinhosa, incluindo internamente células acantolíticas com a presença de neutrófilos e, muitas vezes, eosinófilos. Os achados histológicos do pênfigo eritematoso são semelhantes ao do pênfigo foliáceo, contudo, o infiltrado inflamatório corresponde a presença de células mononucleares, plasmócitos, neutrófilos e/ou eosinófilos (FERREIRA et al., 2015; LARSSON; LUCAS, 2020; WACHHOLZ et al., 2022; SILVA, 2023). Enquanto no pênfigo vulgar, observa-se a presença de acantólise dos queratinócitos na porção suprabasal ou justabasal que provocam a formação de fendas que originam as bolhas. A resposta inflamatória do PV é do tipo perivascular a intersticial, contendo neutrófilos, linfócitos e células plasmáticas. O pênfigo vegetante e o pênfigo paraneoplásico apresentam poucos relatos descritos, logo, utiliza-se os achados histopatológicos humanos para classificar em

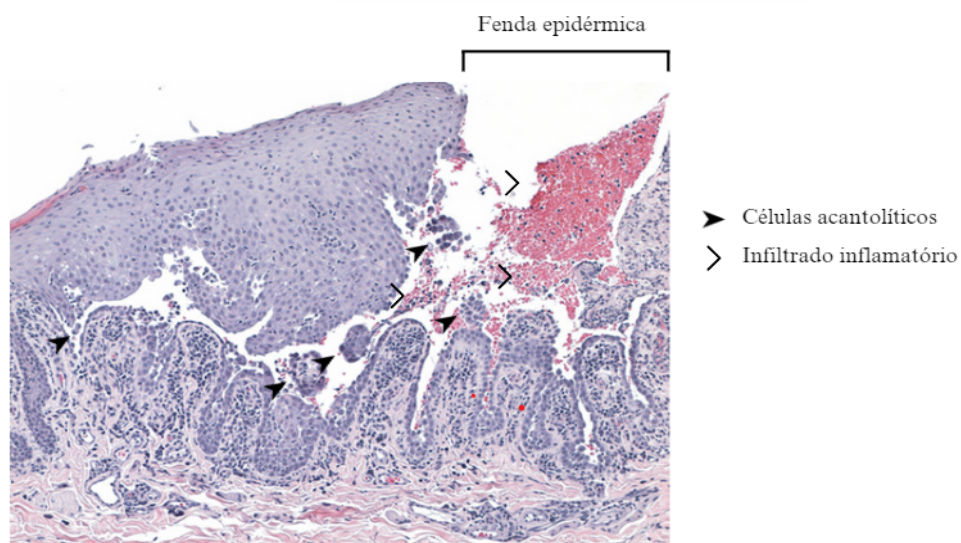
animais, contudo, sugere-se que essas enfermidades apresentam padrão semelhante ao PV (LARSSON; LUCAS, 2020; THAM et al., 2020).

Figura 10: Histopatológico de animal acometido com pênfigo foliáceo. É possível identificar a formação vesicular com a presença de células acantolíticas e infiltrado inflamatório em seu interior na camada subcórnea.



Fonte: Imagem adaptada de TIZARD, 2019.

Figura 11: Histopatológico de mucosa oral com animal acometido por pênfigo vulgar. É possível identificar a presença de células acantolíticas e a formação da fenda epidérmica, acompanhado de intenso infiltrado inflamatório.



Fonte: Imagem adaptada de TIZARD, 2019.

A imunofluorescência direta e indireta não é tão usual na clínica médica veterinária para o diagnóstico das dermatopatias autoimunes, isso ocorre em razão do seu alto custo, falsos negativos e a limitação de laboratórios que executem a modalidade (BIZIKOVA; BURROWS, 2019; LARSSON; LUCAS, 2020.) Os exames ajudam a identificar a presença de autoanticorpos e imunocomplexos dos quais podem estar relacionados a fisiopatogenia das enfermidades do complexo (LARSSON; LUCAS, 2020; THAM et al., 2020).

5.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Considerando que o complexo pênfigo é uma enfermidade pouco presente na rotina clínica veterinária e que seus sinais clínicos são semelhantes aos de outras dermatopatias. Deve-se atentar aos possíveis diagnósticos diferenciais, tais como dermatites fúngicas, piodermites, dermatites seborreicas, foliculites, leishmaniose cutânea, entre outras são possíveis diagnósticos (BATTIROLA et al., 2023).

O complexo pênfigo deve ser diferenciado de outras dermatopatias autoimunes, como penfigoide bolhoso, lúpus eritematoso discoide e sistêmico, dermatite linear por imunoglobulina A e dermatomiosite (ABREU et al., 2014; FERREIRA et al., 2015).

Segundo Larsson e Lucas (2020), a concentração sérica de Proteína C Reativa (PCr) pode ser considerada um biomarcador para auxiliar no diagnóstico diferencial, pois, o pênfigo foliáceo provoca uma resposta aguda que pode ser manifestada no aumento do nível sérico de PCr, enquanto, na maioria das vezes, as piodermites superficiais não provocam aumento nos níveis séricos de PCr, logo, pode ser utilizada para diferenciar as enfermidades.

6 TRATAMENTO

Em sua maioria, os glicocorticoides são os medicamentos de eleição para o tratamento de doenças imunomediadas (RIVIERI; PAPICHI, 2021), como o complexo pênfigo corresponde a um grupo de doenças autoimunes, o propósito do tratamento é desencadear uma resposta imunossupressora e imunomoduladora prolongada do paciente, para que assim, ocorra a supressão do quadro clínico e contenção da enfermidade (ABREU et al., 2014; SENHORELLO et al., 2021).

Para efeito imunossupressor, recomenda-se o uso inicial de fármacos intermediários que são indicados para tratamentos longos, como a prednisolona ou a prednisona, em razão da sua biodisponibilidade, a prednisolona é a droga de eleição tanto para cães quanto para gatos. Recomenda-se a dose inicial de 2 a 4 mg/kg, para cães propõe-se a dose de 1 a 2 mg/kg/SID ou BID e para gatos a dose de 2 a 3 mg/kg/SID ou BID (LARSSON; LUCAS, 2020; RIVIERI; PAPICHI, 2021). É indicado o uso de glicocorticoides por 10 a 14 dias e, posteriormente, deve-se reduzir 25% da dose de modo gradual a cada 2 a 4 semanas mediante a resposta do paciente ao tratamento (LARSSON; LUCAS, 2020; SENHORELLO et al., 2021; BIZIKOVA; LINDER; ANDERSON, 2023). De acordo com MERILRAJ et al. (2022), a indução da imunossupressão do animal pode ser realizada através da utilização de altas doses de glicocorticoide via intravenosa a cada 24 horas durante 3 dias, posteriormente deve-se realizar a manutenção da imunossupressão com prednisolona VO na dose de 1 a 2 mg/kg/SID tanto para gatos quanto para cães.

Outras drogas esteroidais também são recomendadas para a indução da imunossupressão via oral, como a metilprednisolona VO na dose de 0,8 a 2,4 mg/kg/SID ou BID para cães, triancinolona VO, em cães recomenda-se a dose de 0,1 a 0,3 mg/kg/ SID ou BID, em gatos, recomenda-se a dose de 0,3 a 1 mg/kg/SID ou BID, dexametasona VO, sugere-se a dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/SID ou BID tanto para cães quanto para gatos. Segundo Larsson e Lucas (2020), as drogas recomendadas para propiciar a indução da imunossupressão via intravenosa são a dexametasona na dose de 1 mg/kg/SID por 2 a 3 dias consecutivos tanto para cães quanto para gatos e succinato sódico de metilprednisolona na dose de 1 mg/kg/SID por 2 a 3 dias consecutivos tanto para cães quanto para gatos. Enquanto Rhodes e Werner (2014) afirmam que a indução da imunossupressão pelo uso de succinato sódico de metilprednisolona IV pode ser realizada na dose de 11 mg/kg/SID por três dias consecutivos, sendo aconselhável o seu uso em condições agudas. Em um estudo comparativo

de Tham e Davis (2024), a indução da imunossupressão por via intravenosa com a prednisolona na dose de 10 mg/kg/SID durante 3 dias consecutivos seguidos de manutenção VO com doses de menos que 2 mg/kg/SID apresentou uma boa resposta na remissão clínica de gatos com pênfigo foliáceo.

Tendo em vista os possíveis efeitos adversos provocados pelo uso constante de glicocorticoides a longo prazo, é possível optar pela indução da imunossupressão com outras drogas não glicocorticoides das quais podem ser submetidas à monoterapia ou associadas. (IZYDORCZYK; PYE, 2024). As drogas recomendadas são a Ciclosporina por VO na dose de 5 a 12,5 mg/kg/SID ou BID tanto para cães quanto para gatos, Clorambucil por VO na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/SID tanto para cães quanto para gatos, Ciclofosfamida por VO na dose de 1,5 mg/kg a cada 48 horas tanto para cães quanto para gatos, Micofenolato mofetil deve ser administrado apenas para cães por VO na dose de 20-40 mg/kg/SID e Azatioprina deve ser administrada apenas para cães na dose de 1,5 a 2,5 mg/kg/SID ou BID por VO (LARSSON; LUCAS, 2020).

De acordo com Izydorczyk e Pye (2024), alguns casos tratados com monoterapia de Ciclosporina ou Clorambucil não promoveram a remissão desejável do quadro clínico, contudo, apresentaram eficácia na remissão dos sintomas quando utilizados associados, sendo, portanto, boas opções para poupar o uso de glicocorticoides. Um estudo realizado com 14 cães acometidos por pênfigo foliáceo, foram tratados com micofenolato de mofetil em associação com corticoides, apenas 2 cães apresentaram respostas na remissão do quadro clínico, afirmando a necessidade de mais pesquisas sobre o uso da medicação (PUTRA et al., 2022). Segundo Tham e Davis (2024), não há relatos o suficiente que comprovem o efeito do micofenolato de mofetil quando comparado a outras drogas imunossupressoras.

O Oclacitinib é uma medicação brandamente utilizada no controle do prurido desencadeado por dermatites atópicas (GONZALES et al., 2014). Segundo Bures et al. (2023), foi realizado um estudo comparativo entre a eficácia do Oclacitinib e a Azatioprina em associação com glicocorticoides no tratamento do complexo pênfigo, a pesquisa foi efetuada com 30 cães acometidos de pênfigo foliáceo, 11 dos 15 animais tratados com Oclacitinib apresentaram remissão completa ou parcial do quadro clínico e 13 dos 15 animais tratados com Azatioprina apresentaram remissão completa ou parcial do quadro clínico, logo, é possível comprovar que o Oclacitinib em combinação aos corticosteroides é uma opção para tratamento do complexo pênfigo. Outro estudo realizado por Martinez, McDonald e Crowley

(2022), realizado com o uso do Oclacitinib em associação de solução tópica à base ácido fusídico e betametasona, foi eficaz no tratamento de pênfigo vulgar. O que conclui sobre a eficácia do uso do Oclacitinib associado a soluções tópicas de glicocorticoides para o tratamento de enfermidades do complexo pênfigo.

Na medicina humana, um dos métodos de tratamento é a utilização de Imunoglobulinas IgG por via endovenosa. (ALMEIDA et al., 2024) As IgG possuem ação múltipla, podendo interferir na multiplicação linfocitária, ajuste na liberação de mediadores inflamatórios, diminuição da produção de anticorpos e paralisação dos autoanticorpos. Na medicina veterinária ainda não foram relatados estudos o suficiente que abordem sobre o uso de imunoglobulinas para o tratamento do CP (LARSSON; LUCAS, 2020). Logo, é conveniente promover estudos sobre a utilização de imunoglobulinas para o tratamento de dermatopatias do complexo pênfigo em cães e gatos com base na literatura humana.

7 PROGNÓSTICO

O prognóstico para as enfermidades do complexo pênfigo pode ser classificado de reservado a favorável. A variação depende do tipo de pênfigo, da gravidade das lesões, da precocidade do diagnóstico e do tipo de tratamento instaurado (BARRETO, 2019; BATTIROLA, 2023). Tendo em vista que o tratamento para o controle dos sinais clínicos é realizado durante toda a vida do animal, deve-se considerar que a administração prolongada dos glicocorticoides podem acarretar e/ou agravar o quadro de infecções oportunistas, desencadear a supressão da glândula adrenal, pancreatite, dificuldade de cicatrização, hepatopatia, efeitos catabólicos nos músculos e tecidos conjuntivos (RHODES; WERNER, 2014; RIVIERI; PAPICHI, 2021). É importante acrescentar que nem todos os animais possuem uma resposta eficaz aos tratamentos para a remissão do quadro clínico, sendo, algumas vezes, optado pela eutanásia do animal (LARSSON; LUCAS, 2020). Além disso, o monitoramento frequente dos pacientes acometidos por CP pelo médico veterinário é primordial para o estabelecimento da qualidade de vida dos animais (RHODES; WERNER, 2014; BARRETO, 2019).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no que foi exposto, conclui-se que o complexo pênfigo alberga um grupo de dermatopatias autoimunes de baixa ocorrência quando comparado a outras dermatopatias, no entanto, o pênfigo foliáceo é a doença autoimune mais frequente na clínica médica de cães e gatos, podendo estar associada ao uso de algumas medicações, doenças crônicas ou causas não definidas. Além disso, os sinais clínicos dessas enfermidades são semelhantes aos de outras condições dermatológicas, o que pode, muitas vezes, acarretar em subdiagnósticos ou em diagnósticos errôneos. Desse modo, a obtenção do histórico clínico do animal, a realização dos exames físicos e a coleta de amostras para exames complementares, especialmente o exame histopatológico, são de suma importância para se concluir o diagnóstico definitivo. Os glicocorticoides são a classe de primeira escolha para a realização do tratamento, no entanto, a remissão dos sinais clínicos nem sempre será alcançada e muitas vezes pode acarretar em efeitos adversos, sendo necessário adequar o protocolo terapêutico mediante a individualidade do paciente. Apesar de ser uma condição incomum na clínica, é uma patologia que afeta diretamente na qualidade de vida dos animais e seus tutores, sendo necessário a realização de mais estudos e pesquisas para a elucidação dessa patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, Cássia Regina et al. Pênfigo foliáceo canino refratário ao tratamento com corticoide sistêmico: relato de caso. **Enciclopédia Biosfera**, v. 10, n. 18, 2014.
- ALMEIDA JR, Hiram Larangeira de et al. Tratamento bem-sucedido do pênfigo foliáceo eritrodérmico com imunoglobulina endovenosa. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 99, n. 1, p. 156-158, 2024.
- ALVES, Dalton Gonçalves Lima et al. Estrutura e função da pele. **Medicina Ambulatorial IV. Montes Claros-MG: Dejan Gráfica e Editora**, 2019.
- ARAUJO, Adjanna Karla Leite; GONDIM, Adriana Leão de Carvalho Lima. Pênfigo foliáceo canino: relato de caso. **Pubvet**, v. 13, p. 150, 2019.
- BARBOSA, Nathalia Pereira. Pênfigo Foliáceo Canino: Relato de Caso, 2021.
- BARRETO, Giovana Meireles Fixina. Estágio supervisionado obrigatório pênfigo foliáceo em cão (*Canis lupus familiaris*): relato de caso. 2019.
- BATTIROLA, Luana; GUSSO, Ana Bianca Ferreira; VALENTINI, Luciana. PÊNFIGO FOLIÁCEO: RELATO DE CASO. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG**, v. 5, n. 2, p. 213-223, 2022.
- BERNARDO, Ana Flávia Cunha; SANTOS, Kamila dos; SILVA, Débora Parreiras da. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em foco**, v. 1, n. 11, p. 1221-1233, 2019.
- JUNQUEIRA, L. C; CARNEIRO, J. *Biologia Molecular e Celular*. 10 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023.
- BIZIKOVA, Petra; BURROWS, Amanda. Feline pemphigus foliaceus: original case series and a comprehensive literature review. **BMC veterinary research**, v. 15, p. 1-15, 2019.
- BIZIKOVA, Petra; LINDER, Keith E.; ANDERSON, Jamie G. Erosive and ulcerative stomatitis in dogs and cats: which immune-mediated diseases to consider?. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 261, n. S1, p. S48-S57, 2023.
- DA COSTA FURTADO, Raíssa; ZABEU, Antonieta Marques Caldeira. USO DA FOTOTERAPIA 470, 590 E 660 NM NO TRATAMENTO COADJUVANTE DE PÊNFIGO FOLIÁCEO FELINO–RELATO DE CASO. **REVISTA FOCO**, v. 17, n. 3, p. e4630-e4630, 2024.
- DE ABREU SAMPAIO, Alexandre Botelho; LOPES, Luciana Almeida. Associação entre fototerapia e terapia fotodinâmica no tratamento de ferida cutânea em cão, 2016.
- DE LIMA WACHHOLZ, Péter et al. Pênfigo foliáceo em um cão–Relação clínica, citopatológica e histopatológica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e23611225683-e23611225683, 2022.
- DE MORAES, Fatima Abou Ghaouche et al. Erythematous pemphigus in dog without defined breed: case report. **Brazilian Journal of Development**, v. 10, n. 2, p. e67224-e67224, 2024.

DE SOUZA MORAES, Lara Rúbia et al. Pênfigo Vulgar em Cão Jovem–Relato de caso. In: **COMDEV 2018-CONGRESSO MEDVEP INTERNACIONAL DE DERMATOLOGIA VETERINÁRIA**. p. 60.

DOS SANTOS CARREIRA, Raquel. Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia. 2023.

DE SOUZA COSTA, Karolina Fernanda; DE CARVALHO, Flávia Clare Goulart. Pênfigo Dermatofítico-Relato de Caso. **Revista Saber Digital**, v. 15, n. 1, p. e20221506-e20221506, 2022.

FEITOSA, F. L. F. Semiologia Veterinária: A arte do Diagnóstico. 4 ed. São Paulo: Roca, 2020. 704 p.

FERREIRA, Tiago Cunha et al. Patogenia, biomarcadores e imunoterapia nas dermatopatias autoimunes em cães e gatos.: Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal: RBHSA**, v. 9, n. 2, p. 299-319, 2015.

GALÁN-LOZANO, Juan David et al. Síndrome de Senear-Usher (pênfigo seborreico): un caso excepcional. **Revista alergía México**, v. 70, n. 2, p. 102-106, 2023.

GONZALES, A. J. et al. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 37, n. 4, p. 317-324, 2014.

HERNANDEZ-BURES, Andrea et al. The use of oclacitinib compared to azathioprine in the management of canine pemphigus foliaceus: A retrospective analysis. **Veterinary Dermatology**, v. 34, n. 6, p. 554-566, 2023.

HOBİ, Stefan et al. Successful management of feline pemphigus foliaceus with pentoxifylline and topical hydrocortisone aceponate. **Veterinary Medicine and Science**, v. 8, n. 3, p. 937-944, 2022.

HORBACH, Keirla Marlene Aquino et al. Dermatose vesicobolhosa: pênfigo vulgar, um estudo de caso: Vesicobullous Dermatosi: pemphigus vulgaris, a case study. **Brazilian Journal of Development**, p. 57438-57451, 2022.

IZYDORCZYK, Veronica; PYE, Charlie. Pemphigus foliaceus in cats. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 65, n. 3, p. 297, 2024.

JARK, P. C., ESTANISLAU, C. de A., RONDELLI, M. C. H., FABRIS, V. E., COSTA, M. T., LOURENÇO, M. L. G., & MACHADO, L. H. A. (2014). Pênfigo foliáceo em um felino: relato de caso. **Veterinária e Zootecnia**, 21(4), 543–549, 2022.

KAPPIUS, R.H.; UFKES, N. A.; THIERS, B. H. Paraneoplastic pemphigus, 2019.

KLUGE, Lucas Jaeger et al. Análise do perfil dos pacientes caninos com dermatopatias autoimunes atendidos no Hospital Veterinário UFU. 2023.

LARSSON C.E.; LUCAS R. Tratado de medicina externa – Dermatologia Veterinária. São Caetano do Sul: **Editora Interbook**, 2020.

MAGALHÃES, Sonia Maria de; CASTRO, Dorian Erich. Estigmas, pesquisas e embates: uma história do pênfigo brasileiro, séculos XIX e XX. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 28, n. 1, p. 101-122, 2021.

- MALIK, Ali M. et al. An updated review of pemphigus diseases. **Medicina**, v. 57, n. 10, p. 1080, 2021.
- MARTINEZ, Nicola; MCDONALD, Beth; CROWLEY, Ann. A case report of the beneficial effect of oclacitinib in a dog with pemphigus vulgaris. **Veterinary Dermatology**, v. 33, n. 3, p. 237-e65, 2022.
- MERGLER, Rebecca et al. Atypical clinical and serological manifestation of pemphigus vegetans: a case report and review of the literature. **Case Reports in Dermatology**, v. 9, n. 1, p. 121-130, 2017.
- MERILRAJ, C. et al. Medical Management of Canine Pemphigus Foliaceus-A Case Report. **Reader's Desk**, v. 15, n. 2, p. 90, 2022.
- MESSERSMITH, Lynn; KRAULAND, Kevin. Pemphigus vegetans. In: **StatPearls**. StatPearls Publishing, 2023.
- NOGUEIRA A.T.; Furquim M.D.; BEUTLER H.P.; ALBERTI T.S.; ZAMBONI R. Achados anatomopatológicos de pênfigo eritematoso: relato de caso. **Revista Anais Unicruz**, 2023.
- PUTRA, Andhika; AUSTEL, Michaela; BANOVIC, Frane. A retrospective evaluation of the steroid sparing effects of oral mycophenolate mofetil (MMF) as an adjunct immunosuppressant for the treatment of canine pemphigus foliaceus. **Veterinary Dermatology**, v. 33, n. 1, p. 77-e24, 2022.
- RAMBO, Nalanda Isabela; DE LIMA RORIG, Maria Cecilia; DA SILVEIRA, Solimar Dutra. COMPLEXO PÊNFIGO: REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 8, p. 1722-1734, 2024.
- RHODES, H.K.; WERNER, H. A. Dermatologia De Pequenos Animais: Consulta Veterinária em 5 minutos. 2 ed. São Paulo: Roca, cap.20, p. 221-248, 2014.
- RIVIERI, J. E; PIPICH, M. G. Farmacologia e Terapêutica Veterinária. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- RUOCCO, Vincenzo et al. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). **Clinics in Dermatology**, v. 33, n. 4, p. 471-476, 2015
- SENHORELLO, Igor Luiz Salardani et al. Blefarite secundária a pênfigo foliáceo em cão: relato de dois casos. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n. 4, p. 6441-6452, 2021.
- SCHMITT, Thomas; WASCHKE, Jens. Autoantibody-specific signalling in pemphigus. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 701809, 2021.
- SILVA, Thiago Vírissimo Rocha. PÊNFIGO FOLIÁCEO EM CÃO: RELATO DE CASO. 2023.
- SOTO, Mary; VILLEGAS, Neiris; VIVAS, Sandra. Síndrome de Seneer Usher una variante poco frecuente del Pênfigo Foliáceo. **Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica**, v. 32, n. 1, p. 77-83, 2024.
- SOUZA, F.; NAUMES, L. B; BATISTA, M. H.; MODESTO, W. F.; SILVA, W. A. Complexo Pênfigo em pequenos animais - Revisão de Literatura, 2015.

STARR, Haley et al. Microarray Gene Expression Analysis of Lesional Skin in Canine Pemphigus Foliaceus. **Veterinary Sciences**, v. 11, n. 2, p. 89, 2024.

THAM, Heng L.; DAVIS, Jennifer L. Pharmacology of drugs used in autoimmune dermatopathies in cats and dogs: A narrative review. **Veterinary Dermatology**, 2024.

THAM, Heng L.; LINDER, Keith E.; OLIVRY, Thierry. Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses: a comprehensive review. **BMC veterinary research**, v. 16, n. 1, p. 457, 2020.

TIZARD, I. R. *Imunologia Veterinária*. 10 Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 414-415, 2018.

WIECZOREK, Marta; CZERNIK, Annette. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, p. 291-295, 2016.