

COMPLEXO PÊNFIGO EM PEQUENOS ANIMAIS- REVISÃO DE LITERATURA

COMPLEX PEMPHIGUS IN SMALL ANIMALS- LITERATURE REVIEW

¹SOUZA, F. ; ²NAUMES, L. B; ²BATISTA, M. H.; ²MODESTO, W. F.; ²SILVA, W. A.

¹Docente de Medicina Veterinária nas Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO

²Discentes em Medicina Veterinária nas Faculdades Integradas de Ourinhos –FIO

RESUMO

O complexo pênfigo refere-se a um grupo de doenças bolhosas autoimunes, com comprometimento cutâneo-mucoso, que tem como característica comum a presença de bolhas intra-epidérmicas, resultantes da perda da integridade das fixações intercelulares, fato que ocorre por acantólise, significando a perda da adesão entre as células epiteliais. Nos animais domésticos as principais formas clínicas compreendem o Pênfigo Foliáceo, Pênfigo Eritematoso e Pênfigo Vulgar. O pênfigo foliáceo acomete várias espécies, sendo a canina a mais comum, na qual anticorpos são dirigidos contra os componentes da epiderme, onde são responsáveis pela adesão dos queratinócitos. As raças predispostas ao pênfigo foliáceo e do pênfigo eritematoso são: Akita, Bearded Collie, Chow Chow, Dachshund, Doberman, Terranova, Pastor Alemão, Collie e Pastor de Shetland. O Pênfigo eritematoso é a segunda forma mais comum de pênfigo. Clinicamente, pode se observar dermatite pustular eritematosa de aparecimento súbito, similar ao pênfigo foliáceo. O pênfigo vulgar é uma forma muito grave de pênfigo e foi relatada em cães, gatos, equinos e caprinos ocorrendo mais profundamente na epiderme e também na mucosa oral. Acomete mais cães e gatos e, sem tratamento, pode ser fatal. Não há predileção sexual e é observada, principalmente, em animais de meia-idade. Há autores que a consideram mais comum em animais de raça pura como Poodles, Schnauzers, Cockers e Pastores Alemães. O objetivo do trabalho é desenvolver uma revisão de literatura sobre Complexo Pênfigo, abordando as diferenças com relação ao pênfigo foliáceo, pênfigo eritematoso e pênfigo vulgar, com foco em suas disfunções, patologia, alterações macroscópicas e microscópicas, tratamento, sinais clínicos e meios de diagnósticos das patologias estudadas.

Palavras-chave: Doenças Autoimune. Pênfigo Foliáceo. Acantólise e Dermatite Pustular.

ABSTRACT

The Complex Pemphigus refers to a group of autoimmune bullous diseases, with cutaneous-mucosal involvement, which has as a characteristic common the presence of intra epidermal bubbles, resulting from the loss of integrity of intercellular fixings, which occurs by acantholysis, meaning the loss of adhesion between epithelial cells. In domestic animals the main clinical forms comprise Pemphigus Foliaceus, Pemphigus Erythematous and Pemphigus Vulgaris. The pemphigus Foliaceus affects various species, being the most common canine, in which antibodies are directed against the components of the epidermis, where they are responsible for the adhesion of keratinocytes. The breeds predisposed to foliaceus and pemphigus erythematous are: Akita, Bearded Collie, Chow Chow, Dachshund, Doberman, Newfoundland, German Shepherd, Collie and Shetland Sheepdog. Pemphigus Erythematous is the second of form Pemphigus more common. Can be observed clinically, pustular dermatitis of erythematous sudden appearance, similar to Pemphigus Foliaceus. The pemphigus Vulgaris is a very serious of form Pemphigus and has been reported in dogs, cats, horses and goats occurring deeper into the epidermis and also on oral mucosa. Affects more dogs and cats and, untreated, can be fatal. There is no sexual predilection and is seen mainly in middle-aged animals. There are authors who consider it more common in purebred animals like Poodles, Schnauzers, English Cockers and German Shepherds. The objective is to develop a literature review on Complex Pemphigus, addressing the differences with pemphigus pemphigus, pemphigus erythematous and pemphigus vulgaris, focusing on its dysfunctions, pathology, macroscopic and microscopic changes, treatment, clinical signs and diagnostic means of the studied pathologies.

Keywords: Autoimmune Diseases. Pemphigus Foliaceus. Acantholysis and Pustular Dermatitis.

INTRODUÇÃO

O pênfigo é conhecido desde a antiguidade, descrito inicialmente por Hipócrates (460 – 330 A.C.), que refere-se a uma febre penfigóide (Guerra, 1990).

No Brasil, o primeiro registro de pênfigo feito por Paes Leme em 1903, perante uma tese apresentada à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. O termo pênfigo foi utilizado primeiramente para designar lesões bolhosas que comprometem o tecido cutâneo e, às vezes, o tecido mucoso (RIVITTI; SAMPAYO, 1998).

Na atualidade, refere-se a um grupo de doenças bolhosas autoimunes, com possível comprometimento das regiões cutâneas e/ou mucosas, cuja a característica principal é a presença de bolhas intra-epidérmicas, resultantes na ausência da integridade das fixações intercelulares, fato que ocorre por acantólise, resultando na perda da adesão entre as células epiteliais (MC GAVIN; ZACHARY, 2009).

As doenças imunológicas da pele são divididas em primárias ou autoimunes, e secundárias ou imunomediadas. As dermatoses imunomediadas resultam em um evento imunológico que não age diretamente contra os autoantígenos, não sendo a pele o antígeno primário (Scott et al, 2001). Já as afecções cutâneas autoimunes originam-se da produção de anticorpos e/ou da ativação de linfócitos contra os componentes próprios da pele (VAL, 2006).

O pênfigo caracteriza uma dermatopatia autoimune, indicando um conjunto de doenças que se expressam por uma reação de hipersensibilidade do tipo I e III contra componentes teciduais endógenos (LARSSON, 2006; COSTA-VAL, 2006), sendo observadas respostas do tipo celular ou humoral (MULLER, 2005).

Dentre as dermatopatias autoimunes, comumente em animais de companhia o complexo pênfigo apresenta-se em pênfigo foliáceo (PF), pênfigo eritematoso (PE) e pênfigo vulgar (PV) (Scott; Miller; Griffin, 1995; Larsson, 2005).

O pênfigo foliáceo (PF) acomete várias espécies, sendo a canina a mais comum (Macedo et al, 2008; Medleau; Hnilica, 2009). As raças predispostas são Akita, Bearded Collie, Chow Chow, Dachshund, Doberman e Terra Nova (Alexandrino, 2011). Já o Pênfigo eritematoso (PE) apresenta-se como a segunda forma mais comum (Gonsalves, 2005; Costa, 2006). As raças predispostas são: Pastor Alemão, Collie e Pastor de Shetland (Gonsalves, 2005).

Pênfigo vulgar (PV) é uma forma muito grave, e foi relatada em cães, gatos, equinos e caprinos ocorrendo mais profundamente na epiderme e também na mucosa oral (Mc Gavin; Zachary, 2009).

O objetivo do trabalho é desenvolver uma revisão de literatura sobre Complexo Pênfigo, abordando as diferenças com relação ao pênfigo foliáceo, pênfigo eritematoso e pênfigo vulgar, com foco em suas disfunções, patologia, alterações macroscópicas e microscópicas, tratamento, sinais clínicos e meios de diagnósticos das patologias estudadas.

DESENVOLVIMENTO

O Complexo Pênfigo é composto de alterações cutâneas autoimunes que resultam em acantólise e na presença de vesículas e, conseqüentemente, úlceras e erosões (Macedo et al, 2008).

Os pênfigos, incluídos dentre o grupo de infrequentes dermatoses autoimunes, são descritos tanto em seres humanos quanto em animais das espécies canina, felina, equina e caprina, apresentando comprometimento cutâneo e, por vezes, mucoso (ACKERMAN, 1985; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

Em cães e gatos, as coleções são vésico-pustulares ou, mais comumente, pustulares. Isto se dá devido ao rico infiltrado neutrofílico encontrado nestas lesões (IHRKE et al., 1985).

As dermatopatias autoimunes podem ser caracterizadas, de forma simples, como patologias causadas por uma orientação desordenada do sistema imune dos pacientes acometidos, que faz com que reaja de forma incomum e anormal contra componentes de seu próprio organismo (LARSSON, 2005; VAL, 2006). O complexo pênfigo e o complexo Lúpus eritematoso são hoje as duas principais dermatoses autoimunes diagnosticadas em todo o mundo (LARSSON, 2005).

A fisiopatologia do complexo pênfigo está associada à formação de autoanticorpos (podendo ser IgG, IgA ou IgM) direcionados contra as proteínas desmossômicas de membrana celular que mantém a aderência entre os queratinócitos epiteliais: desmogleínas do grupo caderina de moléculas de adesão (LARSSON, 2005; COSTA-VAL, 2006).

O antígeno-alvo altera de acordo com tipo de pênfigo (LARSSON, 2005). O mecanismo envolvido no complexo pênfigo consiste na ligação dos anticorpos aos antígenos específicos, levando à fusão com lisossomos intracelulares, resultando na síntese de uma enzima proteolítica (uroquinase), sendo um fator ativador do plasminogênio (BALDA et al, 2005; COSTA-VAL, 2006). Essa enzima é responsável

em converter o plasminogênio em plasmina, na qual hidrolisa as moléculas de adesão intracelular, gerando perda da aderência entre os queratinócitos, processo chamado de acantólise e, posteriormente, levando à formação de lacunas epidérmicas (Balda et al, 2005; Larsson, 2005; Costa-Val, 2006). Os queratinócitos apresentam formas mais arredondadas, denominados de acantócitos. O processo de acantólise, comum a todos os tipos de pênfigo, permite a ocorrência de vesículas intraepidermais (Costa-Val, 2006).

O mecanismo da produção dos anticorpos é pouco conhecido. Há hipóteses que sugerem a ocorrência de uma alteração da regulação imunológica ou um estímulo antigênico anômalo (Larsson, 2005). No entanto, deve-se ressaltar que há raças que são geneticamente susceptíveis a doença, como Chow chow, Labrador Retriever e Akita, podendo apresentar outros fatores, como agentes infecciosos, agentes ambientais e dermatopatias crônicas (Balda et al, 2005; Larsson, 2005).

PÊNFIGO FOLIÁCEO

O pênfigo foliáceo é uma dermatopatia autoimune, mais comum nos animais domésticos (Hargis; Ginn, 2012), que comete raças de cães como: Akita, Bearded Collie, Chow Chow, Dachshund, Doberman e Terranova (Alexandrino, 2011). Não há predisposição sexual em cães. Levantamentos relatam que 65% dos casos se manifestam nos primeiros cinco anos de vida (Ihrke et al, 1985; Larsson et al, 1998; Gomez et al, 2004).

Este tipo de pênfigo é subdividido em duas variedades: a comum, que é caracterizada por bolhas, e a vegetante por lesões vegetantes localizadas, afetando mucosa, face, axila, região inguinal, tronco e pavilhão auricular (Prado et al, 2001). No entanto, há relatos em gatos com histórico de lesões de pele crostosas que começam mais comumente sobre a parte externa da orelha e face, envolvendo o posterior do tronco e membros (Patel; Forsythe, 2010).

Fisiopatologia

Os anticorpos são dirigidos contra componentes da epiderme, em especial os desmossomos, que são os responsáveis pela aderência dos queratinócitos. Quando esses queratinócitos são destruídos, ocasionando o depósito de imunoglobulinas entre as células levando à acantólise, ocorrendo nas camadas mais superficiais da

pele, e a formação de vesículas ou bolhas sob o estrato córneo resultando em lesões crostosas, facilmente rompidas (HARVEY; MCKEEVER, 2004; BALDA et al, 2008; MEDLEAU; HNILICA, 2009).

As proteínas desmogleína I, constituintes dos desmossomos são os principais antígenos envolvidos. Após a ligação dos autoanticorpos aos antígenos do pêfigo, há a internalização e fusão com lisossomos intracelulares resultando na liberação e ativação do fator de ativação (uroquinase) do plasminogênio que o converterá em plasmina. A plasmina é a responsável pela hidrólise das moléculas de adesão intercelular, resultando na perda da coesão entre os queratinócitos (acantólise) e, conseqüentemente, à formação de lacunas intraepidérmicas (Olivry; Chan, 2001; Scott et al, 2001; Havery; Mckeever, 2004; Rosenkrantz, 2004; Val, 2006; Balda et al, 2008; Medleau; Hnilica, 2009).

Achados Macroscópicos

As lesões macroscópicas são similares em todas as espécies (Mc Gavin; Zachary, 2009). Iniciando com pústulas, tendo como evolução erosões, escamas, colarinhos epidérmicos, crostas hemomelicéricas e também alopecia. As pústulas podem ser grandes, irregulares e coalescentes englobando vários folículos pilosos, fato que este auxilia na diferenciação entre o pêfigo foliáceo e a foliculite bacteriana (Kuhl, Shofer, Goldschmidt, 1994).

Achados Microscópicos

Microscopicamente, a acantólise resulta na forma de “vesículas” muito transitórias. Pode-se observar nos equinos as pústulas subcórneas e intragranulares que contêm células acantolíticas, no entanto, em cães as pústulas frequentemente estão localizadas no estrato espinhoso. A derme abrange acúmulos perivasculares e intersticiais de células inflamatórias mistas (Mc Gavin; Zachary, 2009). As pústulas apresentam quantidade de neutrófilos, eosinófilos variantes e um número disseminado de ceratinócitos acantolíticos livremente flutuantes (Jones et al, 2000).

Sinais Clínicos

A doença pode apresentar lesões pustulares efêmeras devido à menor espessura da epiderme canina, à observação de lesões secundárias quase sempre

representadas por lesões pápulo-crostosas e em colarete epidérmico, decorrente da ruptura pustular (SCOTT et al, 2001). Em felinos, as lesões tendem a ser localizadas na cabeça, especialmente nas regiões periocular, periauricular, plano nasal e pinas, com possível hiperqueratose e fissura dos coxins palmo- plantares. Posteriormente, as patas, ventre, abdome e cauda são as regiões mais afetadas (Angus, 2005). O envolvimento de mucosas e junções mucocutâneas é bastante raro (Gomez et al, 2004; Muller et al, 2006).

Nos casos intensamente afetados, podem ocorrer quadros de anorexia, hipertermia e depressão podendo levar há dor e prurido (Larsson, 2005; Costa-Val, 2006).

Diagnóstico

Inicialmente, o diagnóstico é obtido a partir da anamnese, achados do exame físico e laboratoriais, sendo os exames de escolha para diagnóstico a citologia de aspirativa ou esfregaço e histopatológico (Steeves et al, 2002; Tilley; Smith Jr, 2003; Balda et al, 2005; Larsson, 2005; Costa- Val, 2006).

No entanto, o histopatológico de pele é o método de diagnóstico definitivo (HELTON-RHODES, 1997), pois confirma a acantólise subcorneal ou intragranulosa, que resulta na formação de fendas pela presença de células acantolíticas (Tilley; Smith Jr, 2003; Alexandrino, 2011).

O exame citológico do conteúdo de pústulas íntegras é o primeiro exame complementar em caso de suspeita de PF devido à sua simples e fácil execução (Olivry, 2006).

Diagnóstico Diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais são: pêfigo eritematoso, leishmaniose, foliculite bacteriana, lúpus eritematoso, dermatofitose, impetigo bolhoso demodicose, dermatite pustular subcorneal, dermatoses seborreicas e farmacodermias (Angus, 2005; Balda et al, 2005; Larsson, 2005; Costa-Val, 2006).

As diferenciações do pêfigo foliáceo com pêfigo vulgar podem ser verificadas através da ausência de lesões na boca e natureza generalizada das lesões de pele (COUTO, 2006; MEDLEAU; HNILICA, 2009).

Tratamento

O objetivo principal da terapia é minimizar os efeitos sendo que a cura completa da doença é dificilmente obtida pelos tratamentos disponíveis (Balda et al, 2005; Costa-Val, 2006).

Portanto, o tratamento preconizado para cães e gatos se baseia no uso de corticoesteróides, especialmente a prednisolona e prednisona (Larsson, 2005); já a antibioticoterapia é indicada em casos de infecções secundárias. Também é indicado o uso de imunossupressores como clorambucil, azatioprina, entre outros (Alexandrino, 2011). Os banhos a base de antibacterianos especiais também podem ajudar a evitar a exposição do animal ao Sol (Gomes et al, 2004).

Prognóstico

O prognóstico para os casos de pênfigo foliáceo oscila entre reservado a bom (Balda et al, 2008), sendo possível obter esse resultado através de uma terapia adequada sob acompanhamento do médico veterinário, com o intuito de evitar os efeitos colaterais como: depressão medular, trombocitopenia e nefrotoxicidade, observar com cautela já que a terapia pode levar o paciente a óbito (Alexandrino, 2011; Costa-Val, 2006).

PÊNFIGO ERITEMATOSO

É uma forma atípica e mais branda do pênfigo foliáceo, se manifesta em regiões restritas do animal. É marcado por eritemas ou bolhas podendo atingir a face, região pré-esternal e média dorsal. Sua evolução pode ser lenta, com mínima sintomatologia e sem comprometimento do estado geral do paciente, é denominado eritematoso por ser similar ao lúpus eritematoso (Mc Gavin; Zachary, 2009).

O pênfigo eritematoso foi descrito em cães e gatos e difere das outras formas de pênfigo porque os animais afetados tendem a ser positivos para o anticorpo antinuclear (ANA), uma característica do LE sistêmico, mas não do LE discoide. As vesículas, pústulas, e crostas ficam confinadas à face e exibem uma distribuição bilateralmente simétrica. Como ocorre com as formas de LE, pode ocorrer despigmentação do focinho e plano nasal, decorrente de fotossensibilidade (Jones et al, 2000).

É semelhante ao pênfigo foliáceo no que se refere às lesões que se desenvolvem na epiderme superficial, no entanto, as lesões não são restritas às camadas superficiais da epiderme (Mc Gavin; Zachary, 2009).

PÊNFIGO VULGAR

O pênfigo vulgar é uma doença bolhosa autoimune, que normalmente acomete mucosas, pele e tratos genitais, sendo potencialmente fatal. É subdividido em duas formas: a comum, que é apresentada por bolhas, e a vegetante, caracterizada por lesões vegetantes localizadas (Jones et al, 1997) e segundo Mc Gavin; Zachary, podendo afetar equinos e caprinos, sua evolução é ilimitada e tem como característica principal o aparecimento de bolhas intraepidérmicas, decorrente da acantólise.

Segundo Osborn (2006) não há predileção sexual e há uma maior incidência em animais de meia-idade. Contudo, consideram mais comum em animais de raça pura como, Akitas, Poodles, Schnauzers, Cockers e Pastores Alemães (LARSSON, 2006).

Nesta inconstância de pênfigo vulgar (PV), o componente celular alvo dos autoanticorpos é principalmente a desmogleína III (Breathnach, 2008), localizando-se nas camadas mais profundas da epiderme, comumente logo acima da membrana basal, o que resulta na formação de vesículas mais profundas, assim sendo, mais resistentes (WASCHKE, 2008).

Inicialmente as lesões da mucosa oral apresentam-se em forma de úlceras e, após algumas semanas ou meses, acomete também a pele mediante o aparecimento de vesículas e bolhas flácidas, ao se romperem, as lesões bolhosas dão origem a lesões erosadas disseminadas, dolorosas e com odor fétido característico, causando incomodo físico e emocional, além de deixar o indivíduo susceptível a infecções e infestações (PRADO et al, 2001).

Fisiopatologia

Autoanticorpos ligam-se a componentes antigênicos das glicoproteínas das superfícies de ceratinócitos, levando em ultima análise (por indução da plasmina) à lise das junções intercelulares e a formação de vesículas e bolhas contendo ceratinócitos acantolíticos. Nesse distúrbio, os desmossomas dos ceratinócitos são

destruídos, mas são poupados os hemidesmossomas que fixam as células basais a membrana basal subjacente, levando a formação de fendas suprabasais (JONES, et al, 1997).

Diagnóstico

A obtenção dos dados de anamnese e o exame clínico darão o direcionamento inicial do diagnóstico, mas ele só pode ser conclusivo após avaliação histopatológica (Breathnach, 2008). Pode-se observar na histopatologia das lesões coletadas por biópsia a presença de acantólise nas camadas profundas da epiderme (extrato espinhoso) e vesículas suprabasilares (BREATHNACH, 2008; Macedo et al, 2008; OSBORN, 2006). Na micrografia com imunofluorescência observa-se agregação de imunoglobulinas na desmogleína III de superfície celular (SATO; AOYAMA; KITAJIMA, 2000).

Diagnóstico Diferencial

Segundo Neville et al.; Darling & Daleye Munõz-Corcuera et al, precisa-se incluir os processos alérgicos a alguns medicamentos (como as penicilinas), úlceras traumáticas, eritema multiforme, a estomatite ulcerativa idiopática, o herpes simples, penfigóide bolhoso, penfigóide benigno das mucosas. E também associá-lo a outras doenças auto-imunes como o lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren e pênfigo paraneoplásico,

Tratamento

O tratamento se aproxima ao do pênfigo foliáceo. No entanto, o controle é de mais difícil obtenção, sendo necessária uma terapia com várias drogas (Osborn, 2006). A maior parte dos animais é tratado com uma combinação de esteróides com agentes imunossupressores, como ciclofosfamida, azatioprina, ou metrotexato. O tratamento tem como objetivo o controle dos sintomas sendo que são necessários a manutenção e o monitoramento durante toda a vida do paciente (FUKUSHIMA, 1982).

Achados Microscópicos

Consistem na separação dos queratinócitos das camadas epidérmicas inferiores, levando a perda de adesões intercelulares. Portanto, as células basais de queratinócitos permanecem ligadas à membrana basal, resultando em uma vesícula suprabasilar, deixando uma fileira de células basais aderidas a membrana basal (MCGAVIN; ZACHARY, 2009).

Achados Macroscópico

Ocorre o aparecimento de vesículas ou erosões secundárias e úlceras, ocasionalmente encontradas na mucosa oral, localizada na junção mucocutânea e na pele sujeita a estresse mecânico, como na axila ou virilha. Os animais podem apresentar: leucocitose, febris, deprimidos e anoréxicos. Por estar presente na grande maioria o envolvimento da mucosa oral, a sialorréia é uma queixa frequente (MCGAVIN; ZACHARY, 2009).

Prognóstico

Devido à grande ocorrência de infecções secundárias, e as altas doses de medicação necessárias para o controle da doença, o prognóstico do pênfigo vulgar é reservado (OSBORN, 2006).

CONCLUSÃO

O complexo pênfigo é um conjunto de alterações cutâneas autoimunes, que resultam na presença de vesículas e, posteriormente, úlceras e erosões. Essa patologia possui diversos diagnósticos diferenciais, pois os sinais clínicos são semelhantes, sendo assim, podendo ser confundida com outras dermatopatias autoimunes. Cada tipo de pênfigo possui predisposição por raças e seus sinais, por mais que são parecidos entre elas, cada qual pode ser identificadas através da localização corporal que elas expressam, portanto, deve-se realizar uma anamnese e exame físico detalhados, tendo desta maneira como diagnóstico definitivo para esse complexo a histologia.

REFERÊNCIAS

BALDA, A. C. et al. Pênfigo foliáceo canino: estudo retrospectivo de 43 casos clínicos e terapia (2000-2005). **Pesq. Vet. Bras**, v.28, n. 8, p. 387-392, 2008.

BARBOSA, M. V. F. Patofisiologia do Pênfigo Foliáceo em cães: revisão de literatura. **Medicina Veterinária**, v. 6, n. 3, p. 26-31, 2012.

CARLI, J. P. et al. **Pênfigo e suas variações**. Revista do Curso de Odontologia da Faculdade de Saúde da Universidade Metodista de São Paulo, v.19, n. 38, p. 15-19, 2011.

CISTIA, R. D. **Pênfigo foliáceo canino: relato de caso**.

GALVÃO, A. L. B. et al. **Pênfigo foliáceo em cão – relato de caso**.

GROSS ET AL. **Diagnóstico de pele do cão e do gato, diagnóstico clínico e histopatológico**. São Paulo: Roca, 2ª edição, 2009. 14-19 p.

FERNANDES, D. F. **Pênfigo foliáceo em cães**. Porto Alegre: UFRGS, 2009.

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

FRANCO, M. B. et al. Penfigóidebolhoso. Relato de caso. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 40, n. supl., p. 172-173, 2003.

LUCARTS, L. E. B. **Avaliação de exeqüibilidade e da efetividade da determinação de anticorpos séricos pela IFI, em cães acometidos por pênfigo foliáceo na pré e trans-terapia**.

MCGAVIN, M. D. e JAMES, F. Z. **Bases da patologia em veterinária**. Rio De Janeiro: Elsevier, 4. Ed., 2009. 234-236 p, 1218-1394 p.

PALUMBO, M. I. P. et al. **Incidência das dermatopatias auto-imunes em cães e gatos e estudo retrospectivo de 40 casos de lupus eritematoso discóide atendidos no serviço de dermatologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP – Botucatu**. Semina: Ciências Agrárias, v. 31, n. 3, p. 739-744, 2010.

PATEL, A.; FORSYTHE, P. **Dermatologia em pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 3ª série, 2010. 103 p.

RODRIGUES, A. M. S. **Lupus eritematoso discóide**. 2010

SILVA, JARDIM SOFIA. **Principais dermatoses autoimunes em pequenos Animais – revisão de literatura**. 2009.