

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

Raquel dos Reis

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA E IMUNOMODULADORA
NAS DERMATOPATIAS AUTOIMUNES EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE
LITERATURA**

Porto Alegre

2023/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA E IMUNOMODULADORA
NAS DERMATOPATIAS AUTOIMUNES EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE
LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado à Faculdade de Veterinária como
requisito parcial para obtenção da Graduação de
Medicina Veterinária**

**Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi
Coorientadora: M. V. Keylla Hörbe Steffen dos
Santos**

**Porto Alegre
2023/1**

Raquel dos Reis

ABORDAGEM TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA E IMUNOMODULADORA
NAS DERMATOPATIAS AUTOIMUNES EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE
LITERATURA

Porto Alegre, 25 de agosto de 2023

APROVADO POR:

Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi
Orientador e Presidente da Comissão

M.V. Keylla Hörbe Steffen dos Santos
Coorientadora e Membro da Comissão

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette
Membro da Comissão

Profa. Dra. Gabriela da Cruz Schaefer
Membro da Comissão

Dedico este trabalho à minha querida companheira canina Meg, que reacendeu minha paixão pela Medicina Veterinária, e que há dez anos tem estado fielmente ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao meu amado esposo Rafael. Seu apoio incondicional, assim como sua confiança em minha capacidade, foi essencial para que eu chegasse até aqui. Obrigada por nunca me deixar desistir. Nossa família é o combustível para toda conquista.

À minha irmã, Juliana, por ser minha parceira de vida e compartilhar dos sonhos e conquistas ao meu lado. Seu amor e parceria são fundamentais para mim. Esta conquista também é sua.

Às minhas queridas amigas, Ana Carolina Teixeira, Ana Carolina Scariot, Camila e Yasmin. Obrigada por estarem ao meu lado, vocês são muito importantes.

Ao setor de Dermatologia Veterinária da UFRGS, que me recebeu com carinho e me despertou a paixão pela dermatologia.

Ao meu querido orientador, Daniel Gerardi, que, além de me orientar nesta etapa acadêmica, é uma inspiração profissional.

À minha coorientadora Keylla, que proporcionou que este trabalho fosse realizado. Seu auxílio foi primordial.

Ao meu professor, José Luiz Rodrigues, que me orientou durante um grande período da graduação e me apresentou os caminhos para a construção do conhecimento acadêmico.

Por fim, agradeço à minha amada UFRGS, que me deu as ferramentas necessárias para que pudesse me tornar médica veterinária.

RESUMO

As patologias cutâneas autoimunes são pouco frequentes na rotina clínica, e a instituição de protocolos terapêuticos comumente gera dúvidas aos profissionais veterinários. O complexo pênfigo, o lúpus eritematoso cutâneo crônico e a síndrome uveodermatológica diferem entre si em sua apresentação clínica e etiopatogenia. No entanto, a terapêutica a ser estabelecida é semelhante. Sendo assim, o entendimento da doença, assim como das ferramentas diagnósticas, é fundamental para o estabelecimento de um protocolo farmacológico efetivo. Por essa razão, fármacos imunossupressores e imunomoduladores são empregados com frequência. Os glicocorticoides, até então, constituem a primeira linha de escolha farmacológica. Todavia, seu uso causa efeitos adversos que comumente dificultam ou inviabilizam a continuidade do tratamento. Na tentativa de adequar os protocolos e minimizar as dosagens de corticosteroides, adjuvantes terapêuticos são instituídos. Assim, fármacos como os agentes citotóxicos, inibidores da calcineurina, tetraciclina/nicotinamida e o oclacitinib costumam ser prescritos. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar estudos e relatos de casos mais atuais, de forma a contribuir com a validação das terapêuticas a serem estabelecidas. Possibilitando assim, conferir o caráter individualizado e multimodal dos protocolos farmacológicos nas dermatopatias autoimunes.

Palavras-chave: Dermatologia veterinária. Complexo pênfigo. Lúpus eritematoso cutâneo crônico. Síndrome uveodermatológica.

ABSTRACT

Autoimmune cutaneous pathologies are uncommon in the clinical routine, and the establishment of therapeutic protocols commonly raises questions for veterinary professionals. Pemphigus complex, chronic cutaneous lupus erythematosus and uveodermatologic syndrome differ in their clinical presentation and etiopathogenesis. However, the therapy to be established is similar. Therefore, understanding the disease, as well as the diagnostic tools, is essential for establishing an effective pharmacological protocol. For that reason, immunosuppressive and immunomodulatory drugs are frequently used. Glucocorticoids, so far, constitute the first line of pharmacological choice. However, its use has adverse effects that commonly make it difficult or unfeasible to continue the treatment. In an attempt to adapt protocols and minimize corticosteroid dosages, therapeutic adjuvants are instituted. Thus, drugs such as cytotoxic agents, calcineurin inhibitors, tetracycline/nicotinamide and oclacitinib are often prescribed. Therefore, the present work aims to synthesize more current studies and case reports, in order to contribute to the validation of therapies to be applied, thus conferring the individualized and multimodal character of pharmacological protocols in autoimmune skin diseases.

Keywords: *Veterinary dermatology. Pemphigus complex. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Uveodermatologic syndrome.*

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico

BID - a cada 12 horas

B3 - niacinamida

CP - Complexo pênfigo

DNA - ácido desoxirribonucleico

FDA - Federal Drug Administration

GC – Glicocorticoides

IL- Interleucina

JAK - janus quinase

kg – quilogramas

LECC - Lúpus eritematoso cutâneo crônico

mg – miligramas

MMF- micofenolato de mofetil

RNA - ácido ribonucleico

STAT - signal transducers and activators of transcription

SUD - Síndrome uveodermatológica

TID - Cada 8 horas

TPMT - tiopurina metiltransferase

UVA - ultravioleta A

UVB - ultravioleta B

VO - Via oral

6 MP - 6 Mercaptopurina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 GLICOCORTICOIDES	13
2.1 Aspectos gerais	13
2.2 Efeitos celulares e imunossupressores	13
2.3 Escolha do fármaco e escala de dose	14
2.4 Efeitos adversos	15
3 AGENTES CITOTÓXICOS	16
3.1 Aspectos gerais	16
3.2 Efeitos celulares e imunossupressores	16
3.3 Escolha do fármaco e escala de dose	17
3.4 Efeitos adversos	18
4 INIBIDORES DE CALCINEURINA	20
4.1 Aspectos gerais	20
4.2 Efeitos celulares e imunossupressores	20
4.3 Escolha do fármaco e escala de dose	20
4.4 Efeitos adversos	21
5 OCLACITINIB	22
5.1 Efeitos celulares e imunossupressores	22
5.2 Escolha do fármaco e escala de dose	22
5.3 Efeitos adversos	22
6 TETRACICLINA/NIACINAMIDA	23
6.1 Aspectos gerais	23
6.2 Efeitos celulares e imunossupressores	23
6.3 Escolha do fármaco e escala de dose	23
6.4 Efeitos adversos	23
7 PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS NAS DERMATOPATIAS AUTOIMUNES	24
7.1 Complexo pênfigo	24
7.1.1 Glicocorticoides.....	24
7.1.2 Azatioprina.....	26
7.1.3 Micofenolato de mofetil.....	26
7.1.4 Clorambucil.....	28
7.1.5 Ciclofosfamida.....	29
7.1.6 Tetraciclina/niacinamida.....	29

7.1.7 Ciclosporina.....	29
7.1.8 Oclacitinib.....	31
7.2 Lúpus eritematoso cutâneo crônico.....	31
7.2.1 Glicocorticoides.....	31
7.2.2 Azatioprina.....	32
7.2.3 Tetraciclina/niacinamida.....	32
7.2.4 Tacrolimus.....	32
7.2.5 Oclacitinib.....	33
7.3 Síndrome uveodermatológica.....	34
8 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

As desordens tegumentares autoimunes, como as do complexo pênfigo (CP), o lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) e a síndrome uveodermatológica (SUD), estão englobadas nas dermatopatias imunomediadas primárias. Essas atuam de forma a promover a ativação linfocitária, ou a produção de autoanticorpos direcionados a diversos antígenos em regiões da derme e da epiderme. São pouco frequentes na clínica dermatológica, e promovem diferentes apresentações cutâneas em cães e gatos. Essas comumente se assemelham a outras dermatopatias, levando a dificuldades em estabelecer diagnósticos adequados, comprometendo assim o tratamento do paciente. Os glicocorticoides (GC), até então, compõem a principal classe farmacológica frente ao tratamento dessas dermatopatias. Todavia, inúmeros fármacos imunossupressores não esteroidais têm sido empregados com a finalidade de induzir a regressão das lesões cutâneas, com menores efeitos adversos e mais adequados às complexidades dos quadros clínicos (Larsson; Lucas, 2016; Hnilica; Patterson, 2018; Silva *et al.*, 2018).

A terapêutica farmacológica para dermatopatias autoimunes visa diminuir a inflamação e a resposta imunológica voltada para as células do próprio tegumento, podendo ser tópico, sistêmico, ou ambos, sendo que a escolha de tratamento irá variar de acordo com o diagnóstico realizado e o caso clínico. Nos casos em que os protocolos à base de GCs conduzem a efeitos adversos que inviabilizam o tratamento ou quando há comorbidades limitantes ao paciente, pode-se associar fármacos imunomoduladores em doses imunossupressoras. Sendo assim, as imunoterapias comumente empregadas incluem os GCs, os agentes citotóxicos, os inibidores da calcineurina, a tetraciclina/niacinamida e o oclacitinib. Esses, por sua vez, podem ser instituídos como monoterapia, ou adjuvantes em terapêuticas multimodais (Riviere; Papich, 2018; Miller; Griffin; Campbell, 2013; Spinosa; Górnica; Bernardi, 2023).

Sendo assim, pode-se dividir os tratamentos em quatro fases: a fase de indução, em que são empregadas altas doses de fármacos com a finalidade de induzir a remissão das manifestações clínicas; a fase de transição, que prevê a diminuição das doses inicialmente empregadas, objetiva a redução dos efeitos adversos; a fase de manutenção, em que se chega na menor dose com efeito terapêutico, e a fase de cura, como ocorre no pênfigo induzido por fármacos, por exemplo, a qual é a fase em que os pacientes podem responder positivamente às fases anteriores e não manifestar sinais clínicos de doença (Miller; Griffin; Campbell, 2013).

Tendo em vista a variedade de protocolos utilizados frente ao tratamento das dermatopatias autoimunes, faz-se necessário revisar e elencar o que há de mais atual e relevante em relação às terapêuticas instituídas. Para isto, objetiva-se, com esta revisão, descrever os

principais fármacos utilizados, seus mecanismos de ação, escala de dose, efeitos adversos e respostas terapêuticas obtidas.

2 GLICOCORTICOIDES

2.1 Aspectos gerais

Os hormônios esteroides, também denominados corticosteroides, são sintetizados na porção cortical das glândulas adrenais, a partir do colesterol. Quando ocorre estimulação, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), produzido por células da adeno-hipófise, induz a secreção dos corticosteroides. A estrutura química, bem como seu mecanismo de ação, irá depender da região histológica das glândulas adrenais em que são produzidos. Os mineralocorticoides, como a aldosterona, por exemplo, produzidos na zona glomerulosa, irão atuar no equilíbrio hidroeletrólítico do animal. Já os GCs, produzidos na região fasciculada, promovem ação no metabolismo de proteínas e carboidratos (Spinosa; Górnjak; Bernardi, 2023).

2.2 Efeitos celulares e imunossupressores

Os receptores para GCs estão presentes na maioria dos tecidos, o que contribui para seus potentes efeitos adversos. Quando em repouso, esses receptores se encontram no citosol. Quando ligados aos GCs, formam um complexo receptor-ligante, que é levado ao interior do núcleo, no qual se formará juntamente com o DNA um domínio responsivo aos esteroides, modulando a transcrição gênica (Spinosa; Górnjak; Bernardi, 2023). Os efeitos celulares promovidos levam a ações genômicas, alterando a síntese proteica, e não genômica, relacionados aos seus efeitos na membrana celular, via receptores citosólicos (Riviere; Papich, 2018).

O efeito dos GCs no sistema imune inclui sua ação transitória sob a circulação dos leucócitos. Assim, uma neutrofilia decorrerá da mobilização dos neutrófilos das reservas medulares, e uma linfopenia pela diminuição da migração para o sítio de lesão. Não obstante, os GCs também influenciam na dinâmica das células linfoides, em que linfócitos intravasculares são direcionados para compartimentos extravasculares (Spinosa; Górnjak; Bernardi, 2023). Ademais, os GCs modulam a transcrição gênica dos linfócitos T, suprimindo sua síntese. Com isso, tem-se alterações no mecanismo de apresentação de antígenos e diminuição da resposta imune (Taves; Ashwell, 2015). Outros efeitos consistem na alteração da adesão e expressão de linfócitos T citotóxicos, assim como a diminuição da ação de citocinas, como a interleucina 2 (IL-2) (Riviere; Papich, 2018).

2.3 Escolha do fármaco e escala de dose

Os GCs ainda constituem a primeira linha de escolha para o tratamento de doenças autoimunes em cães e gatos, dado seu efeito tanto sob a imunidade inata, quanto na adquirida (Viviano, 2022). A potência desses fármacos no organismo ocorre a partir de sua atividade anti-inflamatória, afinidade aos receptores de GC e ligação a proteínas plasmáticas. Neste aspecto, a menor potência de ação sistêmica se relaciona à hidrocortisona e à cortisona. Os de potência intermediária incluem a prednisona, prednisolona, metilprednisolona e a triancinolona, mais adequados para doenças que cursam com terapias a longo prazo, como as dermatopatias autoimunes, por exemplo. Os mais potentes, e, conseqüentemente, com maiores efeitos adversos sob os sistemas orgânicos, são a betametasona e a dexametasona (Spinosa; Górnaiak; Bernardi, 2023). Os GCs tópicos também se distribuem em ordem de potência de ação. Sendo assim, os classificados como classe I são mais fortes, como o propionato de clobetasol e o dipropionato de betametasona em pomada, por exemplo. Os de classe II, considerados fortes, como a fluocinolona acetonida e o furoato de mometasona. Os de classe III, moderados, como o valerato de betametasona, e os classe IV, fracos, como a hidrocortisona, sendo que a potência do fármaco irá variar de acordo com as concentrações e a base em que são veiculados (Guaguère; Bensignor, 2005).

Em cães, os GCs por via oral (VO) de eleição para a indução da remissão das manifestações clínicas são a prednisona, na dose de 1 a 3 mg/kg, a cada 12 (BID) ou 24 (SID) horas, e a metilprednisolona (0,8 a 1,4 mg/kg, SID ou BID). Em casos de cães refratários ao uso dessas medicações, pode-se utilizar a triancinolona (0,1 a 0,3 mg/kg, BID ou SID) ou a dexametasona (0,1 a 0,2 mg/kg, SID ou BID). Em gatos, pode-se utilizar VO, a triancinolona (0,3 a 1 mg/kg, SID ou BID), dexametasona (mesma posologia que em cães) e a prednisolona (2 a 2,5 mg/kg, VO, SID ou BID) (Hnilica; Patterson, 2018). Ainda, preconiza-se a administração VO de prednisolona em relação à prednisona, nessa espécie. Isso ocorre devido às particularidades dos gatos na biotransformação da prednisona em prednisolona (forma ativa) (Favrot, 2013). Um estudo conduzido por Graham-Mize e Rosser (2004) concluiu que a prednisolona VO apresenta uma concentração sérica máxima maior que a prednisona VO em gatos. Sendo assim, o fármaco surge como uma opção superior nessa espécie. A posologia aplicada aos fármacos para a manutenção do tratamento se dará de acordo com a resposta clínica obtida na fase de indução. Quando ocorre a regressão das lesões, as doses inicialmente empregadas podem ser diminuídas e/ou adaptadas a um esquema de dias alternados. Além disso, a monoterapia com GC costuma cursar com efeitos adversos intoleráveis ao paciente. Logo, é importante a associação do tratamento com imunossuppressores não esteroidais,

conferindo o caráter terapêutico multimodal. Ainda, a terapia esteroidal tópica atua auxiliando na regressão das lesões cutâneas. Dessa forma, pode-se administrar, por exemplo, fluocinolona, mometasona, hidrocortisona, dexametasona e triancinolona BID (Hnilica; Patterson, 2018).

2.4 Efeitos Adversos

Devido ao grande número de receptores para GCs nos tecidos, espera-se também uma grande variedade de efeitos adversos associados à corticoterapia exógena. Pode-se citar os efeitos de caráter endócrino como sendo aqueles mais comuns, como a insuficiência adrenal iatrogênica, relacionada com a retirada abrupta do fármaco. Com isso, tem-se manifestações de oligúria, oligodipsia, anorexia e alterações gastrointestinais. Também, o hipercortisolismo, de caráter dose-dependente, mais associados a protocolos imunossupressores, conduzindo a manifestações clínicas de poliúria, polidipsia, polifagia, abdômen abaulado, atrofia muscular e lesões de pele (Spinosa; Górnjak; Bernardi, 2023; Tho *et al.*, 2019).

Tendo em vista seu antagonismo à insulina, pode ocorrer também diabetes *mellitus*, principalmente em felinos tratados por longos períodos. Além disso, sua ação imunossupressora predispõe ao desenvolvimento de infecções secundárias ao tratamento (Viviano, 2022). Ademais, efeitos adversos cutâneos também são relatados, tais como calcinose, atrofia, comedões além de infecções bacterianas, dermatofitose e maior ocorrência de malasseziose (Guaguère; Bensignor, 2005; Larsson; Lucas, 2016). Bizikova e Olivry (2015) relataram, em seu estudo com protocolos de GC, a ocorrência de efeitos adversos como diarreia transitória, comportamento agressivo transitório, melena, e um paciente evoluiu para eutanásia, a pedido do tutor, devido a manifestações clínicas compatíveis com hiperglicocorticoidismo iatrogênico. Em virtude dos efeitos adversos acima citados, Larsson (2016) recomenda o monitoramento terapêutico através de exames bioquímicos, bem como hematológicos e urinários, duas vezes ao ano.

3 AGENTES CITOTÓXICOS

3.1 Aspectos gerais

Os agentes citotóxicos incluem os agentes antimetabólitos azatioprina e micofenolato de mofetil (MMF), e os agentes alquilantes ciclofosfamida e clorambucil. Esses fármacos modulam a resposta imune ao interferir na síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) e do ácido ribonucleico (RNA). Sendo assim, os agentes antimetabólitos inibem a via de síntese de nucleotídeos, e os agentes alquilantes possibilitam a ligação cruzada entre macromoléculas de DNA, levando a um efeito citotóxico (Golan *et al.*, 2021). De maneira não seletiva, esse efeito citotóxico se estende para outras células com capacidade de autorreplicação, como as do tecido hematopoiético, por exemplo, promovendo efeitos adversos, como pancitopenia e mielotoxicidade (Spinosa; Górnaiak; Bernardi, 2023).

3.2 Efeitos celulares e imunossupressores

Os fármacos antimetabólitos são semelhantes estruturalmente aos metabólitos endógenos, o que possibilita sua ação na síntese de DNA, no decorrer da fase S. Tal mecanismo interfere na divisão celular levando a efeitos citotóxicos. Já os agentes alquilantes são derivados de mostardas nitrogenadas, sendo que sua denominação provém da capacidade de ligação cruzada (bis-alquilação) entre o agente e o DNA. Assim, ocorre alteração no pareamento de bases, promovendo danos no DNA e morte celular (Golan *et al.*, 2021; Riviere; Papich, 2018; Wolverton, 2015).

No âmbito dos agentes antimetabólitos, a azatioprina se caracteriza por ser um pró-fármaco, que sofre metabolização transformando-se em 6-mercaptopurina (6-MP), sua forma ativa. O fármaco promove uma ação supressora voltada aos linfócitos T (em maior grau) e B, ao interferir na ativação e mitose dessas células, repercutindo diretamente no ciclo celular. Dentre seus principais efeitos, pode-se citar a mielossupressão como o mais proeminente, com uma ação voltada mais aos linfócitos que hemácias e plaquetas. Tal efeito também surge de maneira a contribuir com os efeitos imunossupressores do fármaco. Além disso, podemos citar seu potencial anti-inflamatório, advindo de seu mecanismo inibitório sobre a população de macrófagos (Tizard, 2023).

O MMF é um pró-fármaco, que a partir de reações de hidrólise transforma-se em ácido micofenólico, sua forma ativa. O fármaco pode ser classificado como um antimetabólito com características mais seletivas e efeitos mais pronunciados em linfócitos. O ácido micofenólico exerce sua ação ao inibir a síntese de DNA, ligando-se de maneira não competitiva à enzima monofosfato desidrogenase. Essa enzima é fundamental para a via *de novo*, na qual os linfócitos

ativos são dependentes. Sendo assim, a proliferação de linfócitos T e B, bem como a diferenciação de linfócitos T são impedidos, levando a efeitos imunossupressores mais específicos e com menores consequências aos demais sistemas (Spinosa; Górnaiak; Bernardi, 2023; Tizard, 2023; Wolverton, 2015).

No que tange aos agentes alquilantes, os impactos sobre o sistema imune advêm de seu mecanismo de ação danoso ao DNA. Nessa categoria, tem-se a ciclofosfamida como sendo um dos agentes imunossupressores de maior potência. Os produtos oriundos da metabolização deste fármaco, como a acroleína e a mostarda fosforamida, são os responsáveis pela supressão de linfócitos T e B, e, assim, depressão do sistema imune. O clorambucil é um agente alquilante que resulta em danos ao DNA, da mesma maneira que a ciclofosfamida, interferindo na dinâmica das células imunes. No entanto, seu início de ação é tardio e seu efeito menos tóxico (Riviere; Papich, 2018; Wolverton, 2015).

3.3 Escolha do fármaco e escala de dose

A depender do perfil clínico do paciente, assim como das particularidades das respostas terapêuticas frente ao uso tradicional dos GCs, pode-se aderir a protocolos heterodoxos (fármacos não esteroidais) como adjuvantes imunomoduladores e imunossupressores. Nesse aspecto, cita-se a associação dos agentes citotóxicos para a obtenção de êxito no tratamento farmacológico. Assim, a azatioprina se revela como opção de fármaco sistêmico a ser utilizado em associação aos corticosteroides, ou como monoterapia. Também age como um poupador de GC, podendo ser empregado tão logo seja realizado o diagnóstico de doenças que compõem o complexo pênfigo. No entanto, sua resposta clínica é mais tardia, levando em torno de quatro a oito semanas para o início da remissão do quadro clínico (Larsson; Lucas, 2016).

A posologia indicada da azatioprina, para indução da remissão das manifestações clínicas em cães, é de 1,5 a 2,5 mg/kg, VO, SID ou a cada 48 horas (Hnilica; Patterson, 2018). Para manutenção, indica-se de 1,5 a 2,5 mg/kg, VO, a cada 48 ou 72 horas (Hnilica; Patterson, 2018; Koch; Torres; Plumb, 2012). O uso do fármaco é contraindicado no tratamento do PF em pacientes felinos, devido à ocorrência de trombocitopenia e leucopenia, que podem conduzir à morte do animal (Larsson; Lucas, 2016; Miller; Griffin; Campbell, 2013). Riviere e Papich (2018) relatam como dosagem sugerida para a terapia imunossupressora 2 mg/kg, VO, SID. Em tratamentos a longo prazo pode-se instituir a dosagem de 0,5 a 1 mg/kg, em associação à prednisona, sendo ambos em protocolos de dias alternados.

O clorambucil surge como um fármaco alternativo ao uso da azatioprina, quando esse cursa com efeitos adversos intoleráveis. Diversos protocolos podem ser empregados com

clorambucil como adjuvante imunossupressor, como em associação à ciclosporina ou a corticosteroides, atuando como um poupador desse. Também pode ser utilizado como monoterapia, sendo facultativo em dermatopatias autoimunes em felinos (Guaguère; Bensignor, 2005; Larsson; Lucas, 2016). É proposta a dose de 0,1 a 0,2 mg/kg, VO, SID, para indução da remissão em cães e gatos, e a mesma dosagem, porém a cada 48 horas para a manutenção (Hnilica; Patterson, 2018; Miller; Griffin; Campbell, 2013). Riviere e Papich (2018) indicam a dosagem de 2 a 6 mg/m², VO, SID, para cães, e em gatos a dosagem de 0,1 a 0,2 mg/kg, VO, também SID. O autor relata que, quando ocorre melhora das manifestações clínicas, a terapia pode ser modificada para dias alternados.

Em virtude da gravidade das lesões associadas ao CP, assim como as severas reações adversas aos corticosteroides, pode-se associar à terapia esteroidal o MMF. Protocolos terapêuticos indicam a posologia de 10 a 20 mg/kg, VO, BID ou a cada 8 horas (TID), na indução da remissão das manifestações clínicas. Espera-se resposta terapêutica dentro de 8 a 12 semanas. Para a manutenção, sugere-se atingir a menor dose terapêutica possível (Hnilica; Patterson, 2018; Miller; Griffin; Campbell, 2013). Larsson e Lucas (2016) relatam que uma posologia de 20 a 40 mg/kg, VO, TID, para o tratamento do PF, possibilita, em alguns casos, a redução da corticoterapia. Além disso, para o tratamento sistêmico das demais dermatopatias autoimunes, os autores preconizam o emprego da dosagem indicada do MMF para o CP.

A ciclofosfamida pode ser administrada quando a resposta terapêutica aos demais fármacos não é efetiva. Contudo, há poucas evidências que corroborem com sua eficácia frente aos demais fármacos imunossupressores. A posologia recomendada para cães e gatos é de 1,5 mg/kg, VO, ou 50 mg/m² em esquema de dias alternados. Para a manutenção, recomenda-se a posologia (em ambas as espécies) de 25 a 50 mg/m², ou 0,75 a 1,5 mg/kg, VO, a cada 48 horas (Almeida; Magalhães; Lima, 2023; Hnilica; Patterson, 2018).

3.4 Efeitos adversos

Os agentes citotóxicos comumente cursam com efeitos adversos relacionados ao trato gastrointestinal, levando a quadros de náuseas, vômitos e diarreia. Nesse aspecto, o MMF apresenta maior importância devido ao seu dano direto ao epitélio intestinal. A ciclofosfamida, assim como o clorambucil e a azatioprina, está relacionada a quadros de mielossupressão. Além disso, a ciclofosfamida também pode levar a cistite hemorrágica estéril, condição que não ocorre com o uso dos demais agentes citotóxicos. Ademais, o uso prolongado desses fármacos frequentemente está associado à maior ocorrência de infecções secundárias, devido a seus efeitos depressores do sistema imune. Há um fator genético vinculado à metabolização da

azatioprina em 6-MP, principalmente em felinos. Nessa espécie, há uma deficiência na enzima tiopurina metiltransferase (TPMT), que é a responsável por converter o 6-MP em metabólitos inativos não tóxicos. Todavia, em casos de menor atuação da enzima, ocorre uma maior ativação do 6-MP, que conduz a efeitos tóxicos, principalmente mielossupressão. Sendo assim, o fármaco não ser administrado nessa espécie (Riviere; Papich, 2018; Wolverton, 2021).

Devido aos expressivos efeitos adversos citados, sugere-se que seja realizado o acompanhamento terapêutico do paciente. No primeiro trimestre de tratamento com os agentes citotóxicos, deve-se realizar hemograma a cada duas ou três semanas. Além disso, bioquímicos sanguíneos também são importantes, recomendando-se realizá-los a cada dois ou três meses (Larsson; Lucas, 2016).

4 INIBIDORES DA CALCINEURINA

4.1 Aspectos gerais

O mecanismo de ação dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) são similares. De maneira geral, ambos irão desempenhar sua ação na sinalização dos fatores de transcrição de células T, impedindo que ela ocorra. No entanto, além de diferirem quanto a sua estrutura, os fármacos agem em receptores celulares diferentes. A ciclosporina liga-se ao receptor ciclofilina, enquanto o tacrolimus ao receptor FKBP-12 (Spinosa; Górnaiak; Bernardi, 2023; Wolverton, 2015). Ademais, os fármacos possuem origens diferentes. A ciclosporina deriva de um fungo, o *Tolypocladium inflatum*, e o tacrolimus é um antibiótico macrolídeo derivado da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* (Griffies *et al.*, 2004; Riviere; Papich, 2018).

4.2 Efeitos celulares e imunossupressores

Os efeitos imunossupressores dos inibidores da calcineurina decorrem de sua ação mais seletiva aos linfócitos T. Linfócitos e células dendríticas, assim como diversas células do organismo animal, apresentam proteínas citoplasmáticas denominadas calcineurinas. A ativação destas proteínas, por sua vez, atua como fator de transcrição de interleucinas inflamatórias, como a IL-2, entre outras citocinas. Assim, o mecanismo de ação da ciclosporina envolve a ligação do fármaco à calcineurina, em um sítio receptor denominado ciclofilina. A ligação forma um complexo que impede a fosforilação do fator nuclear de células T ativadas, que, por fim, têm sua ação bloqueada. Com isso, há uma produção ineficiente de citocinas, principalmente IL-2, promovendo, conseqüentemente, um declínio em células T auxiliares e T citotóxicas. O mecanismo de ação do tacrolimus ocorre de forma semelhante a ciclosporina. No entanto, sua ligação à calcineurina se dá em um sítio diferente, ocorrendo no receptor FKBP12 (Riviere; Papich, 2018; Spinosa; Górnaiak; Bernardi, 2023; Wolverton, 2015).

4.3 Escolha do fármaco e escala de dose

Assim como nos demais fármacos imunossupressores não esteroidais, a ciclosporina VO se revela como uma alternativa a pacientes refratários à monoterapia à base de GC. Dessa forma, sugere-se uma associação do fármaco a protocolos esteroidais em uma dosagem de 5 a 12,5 mg/kg, VO, BID ou SID, para cães e gatos. Após a introdução do fármaco, espera-se uma resposta clínica entre 8 e 12 semanas. Ainda, o cetoconazol exerce um efeito potencializador da ciclosporina, a partir de sua ação inibitória sobre o citocromo p450 e glicoproteína P. Sendo assim, uma associação do fármaco a um protocolo terapêutico contendo corticosteroides e ciclosporina pode ser benéfico. Em relação ao tacrolimus, sua aplicação se dá de forma tópica

nas lesões, na concentração de 0,1%, BID, e atua otimizando os protocolos terapêuticos e potencializando a remissão das lesões. Para ambos os fármacos, as dosagens de manutenção são as menores doses efetivas capazes de promoverem efeito terapêutico (Hnilica; Patterson, 2018; Larsson; Lucas, 2016; Miller; Griffin; Campbell, 2013; Riviere; Papich, 2018).

4.4 Efeitos adversos

A administração oral da ciclosporina pode levar, mais comumente, a quadros clínicos que cursam com náusea, vômito e diarreia, mas esses efeitos são autolimitantes e geralmente cessam após a segunda ou terceira semana de tratamento. Além disso, eventualmente, pode haver o aparecimento de hiperplasia gengival, assim como outras lesões hiperplásicas tegumentares. No entanto, é preciso cautela ao administrar o fármaco em pacientes felinos soronegativos para *Toxoplasma gondii*. Quando ocorre o contato com o agente durante tratamentos prolongados com a ciclosporina, pode ocorrer um agravamento da infecção. A aplicação tópica do tacrolimus possui mínima absorção sistêmica, não induzindo a efeitos adversos significativos (Riviere; Papich, 2018).

5 OCLACITINIB

5.1 Efeitos celulares e imunossupressores

Aprovado pelo Federal Drug Administration (FDA) para uso em animais em 2013, o oclacitinib é um fármaco recente e promissor na medicina veterinária. Seu mecanismo de ação consiste na inibição das vias Janus quinases (JAK), preferencialmente JAK-1. Estas, por sua vez, são tirosinas quinases não receptoras que modulam a expressão gênica de diversas citocinas e enzimas pró-inflamatórias. As enzimas da família JAK e STAT (*signal transducers and activators of transcription*) são responsáveis por estabelecer a comunicação intracelular, e assim regular a função de células T. Logo, citocinas dependentes da JAK para a sua expressão terão sua produção diminuída. Dessa forma, com o uso do fármaco, observa-se uma diminuição da ação da IL-31, bem como das IL-2, IL-4, IL-6 e IL-13, entre outras. Contudo, o fármaco apresenta maior eficácia em cães quando comparado a gatos. Nos felinos há necessidade de uso de dosagens maiores e não há indicação em bula. Ainda, não há estudos controlados que padronizem o uso na espécie (Banovic *et al.*, 2019; Riviere; Papich, 2018).

5.2 Escolha do fármaco e escala de dose

O oclacitinib é comumente administrado como monoterapia (principalmente), podendo também ser associado a protocolos terapêuticos esteroidais. Sugere-se seu emprego em cães e gatos na dosagem inicial, VO, de 0,4 a 0,6 mg/kg, BID, na indução da remissão clínica. Na manutenção, sua dosagem pode ser gradativamente diminuída até a menor dose eficaz. Além disso, alguns casos reportaram emprego de dosagens maiores em cães para a indução da remissão, variando de 0,9 mg/kg a 1,8 mg/kg SID (Harvey *et al.*, 2023; Hnilica; Patterson, 2018)

5.3 Efeitos adversos

Poucos efeitos adversos são relatados referentes ao uso do fármaco. Os principais estão associados ao trato gastrointestinal, levando a vômito e/ou diarreia (Riviere; Papich, 2018).

6 TETRACICLINA/NIACINAMIDA

6.1 Aspectos gerais

A tetraciclina pertence à classe dos antimicrobianos produzidos a partir de espécies da bactéria *Streptomyces*. Além de seus efeitos bacteriostáticos, o fármaco possui características imunomoduladoras. Já niacinamida (nicotinamida) é uma vitamina (B3), que, quando usada em associação à tetraciclina, promove ação terapêutica complementar sob algumas dermatopatias autoimunes e imunomediadas, como o LECC, por exemplo (Koch; Torres; Plumb, 2012; Spinosa; Górnaiak; Bernardi, 2023).

6.2 Efeitos celulares e imunossupressores

Sugere-se que os efeitos imunomoduladores da tetraciclina sejam decorrentes de sua ação inibitória sobre o sistema complemento (C3). Além disso, seus efeitos sobre as prostaglandinas favorecem o controle da inflamação. A niacinamida desempenha seu papel no sistema imune ao agir bloqueando a liberação de histamina, mediada por IgE, e a desgranulação de mastócitos (Koch; Torres; Plumb, 2012).

6.3 Escolha do fármaco e escala de dose

Miller, Griffin e Campbell (2013) relatam que o uso associado da tetraciclina com a nicotinamida é benéfico em 50 a 70% dos casos de cães com LECC, sendo, portanto, uma alternativa terapêutica não esteroideal para a doença. A posologia empregada pode ser utilizada para ambos os fármacos. Em cães com menos de 10 kg, recomenda-se 250 mg, VO, TID. Cães acima de 10 kg devem receber 500 mg, VO, TID.

6.4 Efeitos adversos

Os efeitos adversos da tetraciclina estão mais frequentemente relacionados a sinais gastrointestinais. Devido a sua ação irritante sobre as mucosas, pode causar náusea, vômito e diarreia, além de inapetência. Quando empregada em altas doses, é capaz de gerar a hepatotoxicidade e necrose tubular renal. Ademais, devido à característica do fármaco em ligar-se ao cálcio, o uso em animais em crescimento pode acarretar prejuízos na formação óssea e dentária. Além disso, efeitos cardiovasculares, como arritmias, também podem ser observados. Efeitos adversos relacionados ao uso da nicotinamida são raros, mas, quando presentes, promovem sinais gastrointestinais como náusea, vômito e diarreia (Koch; Torres; Plumb, 2012; Spinosa; Górnaiak; Bernardi, 2023).

7 PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS NAS DERMATOPATIAS AUTOIMUNES

7.1 Complexo pênfigo

7.1.1 Glicocorticoides

Hnilica e Patterson (2018) indica, como protocolo terapêutico para as patologias do CP em cães, iniciar com GC (prednisona, metilprednisolona) em doses imunossupressoras. Em gatos, pode-se iniciar com prednisolona, dexametasona ou triancinolona. O fármaco deve ser administrado diariamente ao longo de 2 a 8 semanas, observando-se a resposta clínica. Em caso de resposta favorável, o corticosteroide deve ser reduzido gradativamente até que se obtenha a menor dose efetiva, que comumente ocorre no período de 2 a 3 meses. Em caso de não ocorrer regressão satisfatória das lesões, ou quando os efeitos adversos são intoleráveis, sugere-se imunossupressores não esteroidais como alternativa. Tal protocolo se aplica também às demais patologias cutâneas autoimunes, com variações em dose e associações farmacológicas de acordo com a complexidade de cada quadro e particularidades do paciente. Sendo assim, alguns casos irão necessitar de terapia tópica, bem como do uso de antibióticos para infecções secundárias, reforçando assim o caráter multimodal do protocolo terapêutico a ser instituído.

Balda *et al.* (2008), em seu estudo retrospectivo com 43 casos de PF canino, no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo, constataram que 53,5% dos pacientes avaliados responderam de maneira satisfatória à monoterapia com GC. A dose empregada foi de 1 a 2 mg/kg, SID, por 45 dias. Ainda, 46,5 % dos casos necessitaram de associação com a azatioprina. Sendo assim, do total de animais acompanhados, 86% obtiveram uma resposta favorável ao tratamento com GC como monoterapia, ou em associação a imunossupressores não esteroidais.

Um estudo comparativo realizado no Serviço de Dermatologia Veterinária da Universidade da Carolina do Norte, no período de outubro de 1993 a dezembro de 2013, com cães diagnosticados também com PF, avaliou a pulsoterapia com glicocorticoides na fase de indução da remissão clínica. Com uma amostra de 38 animais, 20 pertenciam ao grupo da terapia de pulso, sendo administrados prednisona ou prednisolona, VO, na dose de 10 mg/kg, SID, por 3 dias, seguido da remissão da dose até atingir o alvo 2 mg/kg ou menos. No grupo tradicional, foi administrado prednisona ou prednisolona, com dosagem mínima de 2 mg/kg/SID, mantendo a dose até a remissão das manifestações clínicas. O período de indução se deu nas primeiras 12 semanas de tratamento. Os resultados obtidos mostraram que 61% dos casos atingiram remissão clínica no grupo da terapia de pulso, em um período médio de 6,9 semanas (nesses cães, a dose total máxima de GCs oral administrada foi menor em comparação ao grupo tradicional). Ainda, dois cães responderam rapidamente à pulsoterapia, apresentando significativa regressão das lesões em 10 dias. Em contrapartida, o grupo tradicional apresentou

15% de remissão das manifestações clínicas, levando em média 9,1 semanas (Bizikova; Olivry, 2015).

Em pacientes felinos, o tratamento do PF à base de triancinolona (0,3-1mg/kg) ou dexametasona (0,1-0,2 mg/kg), VO, é mais efetivo que a prednisolona (2-2,5 mg/kg) e a metilprednisolona (2-2,5 mg/kg) (Hnilica; Patterson, 2018). Conquanto, um estudo retrospectivo realizado no período de 1995 a 2013, em um serviço de dermatologia na Austrália, avaliou a eficácia da monoterapia à base de prednisolona no tratamento de 37 felinos diagnosticados com PF. Os resultados mostraram que 97% dos gatos apresentaram remissão completa das manifestações clínicas em 8 semanas de tratamento. Desses, 89% dos gatos regrediram suas lesões com dosagens médias diárias de 2,3 mg/kg, VO. Ainda, em 14% dos gatos foi possível descontinuar o tratamento farmacológico, permanecendo sem a manifestação de lesões por, pelo menos, 12 meses. Os efeitos adversos relatados durante o estudo foram mínimos, sendo relatados polifagia e ganho de peso, infecções secundárias de trato respiratório superior, além da ocorrência de diarreia (Simpson; Burton, 2013).

7.1.2 Azatioprina

O estudo conduzido por Olivry, Bergvall e Atlee (2004) avaliou a remissão prolongada do PF em seis cães após protocolos imunossupressores à base de GC, com ou sem o uso de azatioprina. Os cães analisados tiveram o diagnóstico de PF a partir de exame histológico, e dos seis casos, em cinco foram adicionados azatioprina como adjuvante imunossupressor. O fármaco foi introduzido devido a efeitos adversos importantes ou à baixa resposta frente à monoterapia com GC. Os protocolos de indução iniciaram com prednisona ou prednisolona em doses imunossupressoras, sendo que, em um paciente, a azatioprina foi iniciada juntamente com o GC. O intervalo de doses de GC foi de 0,5 a 2,0 mg/kg, BID, ou em esquema de dias alternados. Para a azatioprina, o intervalo de dose foi de 1,4 a 3,3 mg/kg SID, ou em esquema de dias alternados. Os resultados demonstram que, em alguns cães, a terapêutica imunossupressora heterodoxa pode levar a uma rápida regressão das lesões. Além disso, aqueles que obtiveram resposta favorável permaneceram, em média, um ano e meio sem manifestar lesões mesmo com a redução gradual e consequente interrupção dos fármacos.

7.1.3 Micofenolato de mofetil

Ackermann, May e Frank (2016) realizaram um estudo retrospectivo a partir de uma amostra de 14 cães diagnosticados com dermatopatias autoimunes ou imunomediadas, que fizeram uso do MMF, VO, como adjuvante ao tratamento. O estudo avaliou a eficácia do

fármaco, bem como seus efeitos adversos. Assim, nove animais apresentaram diagnóstico para PF, sendo que seis obtiveram remissão completa das lesões, dois obtiveram regressão parcial e um descontinuou o tratamento em virtude dos efeitos adversos (diarreia e hematoquezia). As doses variaram de 10 a 39 mg/kg/ SID ou BID com duração média de 5,7 semanas para atingir a remissão. Entretanto, nenhum animal seguiu sem a administração MMF para a manutenção da remissão. Porém, as doses tanto de GCs quanto de MMF puderam ser diminuídas. Os efeitos adversos relatados se relacionavam em sua maioria a quadros clínicos de diarreia e vômito, de caráter transitório.

Um estudo produzido por Putra, Austel e Banovic (2022) objetivou avaliar a eficácia terapêutica da associação do MMF à terapia com GC em cães diagnosticados com PF. A amostra selecionada foi de 11 cães diagnosticados com PF entre os anos de 2005 e 2015, que fizeram tratamento com GC (sistêmico e/ou tópico) e MMF. Os resultados obtidos mostraram que seis animais alcançaram um resultado satisfatório com a terapia combinada com GC. Destes, dois obtiveram remissão completa das lesões, com dosagens médias de MMF de 39 mg/kg/dia, VO, e quatro apresentaram remissão parcial, com dosagens médias de MMF de 26 mg/kg/dia, VO. Já aqueles com resposta terapêutica ruim (4/11) fizeram uso de posologia aproximada de MMF de 28,4 mg/kg, com duração média de 74 dias para a fase de indução. Logo, o estudo sugere uma melhor resposta do MMF quando utilizado em dosagens maiores. Os animais foram avaliados durante a fase de indução e manutenção. Em todos os casos, na fase de manutenção, o MMF não pode ser utilizado como monoterapia, sendo necessária a substituição por outros fármacos imunossuppressores não esteroidais. Os efeitos adversos relacionados a quadros gastrointestinais foram as principais objeções quanto à continuidade do fármaco.

7.1.4 Clorambucil

Para o tratamento do CP em pacientes felinos, Almeida, Magalhães e Lima (2023) sugerem que o fármaco possa ser utilizado como um agente secundário na terapia esteroideal, ou como monoterapia. A dosagem indicada é de 2 mg, VO, por animal, administrados a cada 48 horas. Em casos de animais com pênfigo generalizado pouco responsivos a imunoterapia com prednisolona, o fármaco pode ser associado. A dose indicada é de 0,1 a 0,2 mg/kg, VO, SID ou a cada 48 horas.

Para cães, os autores sugerem dois modelos terapêuticos para o tratamento do CP. O primeiro, fazendo uso do fármaco, a cada 24 ou 48 horas, na dosagem de 0,2 mg/kg, em associação à prednisona BID, ambos VO. O segundo, fazendo-se o uso diário do clorambucil

na dosagem de 0,1 a 0,2 mg/kg, VO, em associação à prednisona BID, até que se alcance uma melhora de 75% das lesões. Espera-se que a melhora ocorra no período de 4 a 8 semanas. Quando satisfatório, o tratamento inicial deve ser adaptado para um esquema de dias alternados até que se encontre a menor dose terapêutica efetiva.

7.1.5 Ciclofosfamida

Almeida, Magalhães e Lima (2023) propõem que o fármaco possa ser empregado para o tratamento do CP em cães e gatos, quando não responsivos à monoterapia esteroidal e/ou quando ocorrem efeitos adversos intoleráveis. O protocolo imunossupressor sugerido para ambas as espécies é iniciar na dosagem de 50 mg/m², VO, a cada 48 horas, adequando a dosagem de acordo com a manifestação de efeitos adversos. No entanto, os autores relatam que para terapias de longo prazo em cães deve-se priorizar o emprego da azatioprina ou da ciclosporina, em virtude dos efeitos adversos. Para gatos, os autores dão preferência a ciclosporina ou clorambucil.

7.1.6 Tetraciclina/niacinamida

Edginton *et al.* (2011) avaliaram em seu estudo o êxito terapêutico do uso da tetraciclina e niacinamida frente ao tratamento do PE e PF. Da amostra de 34 cães, 29 deram seguimento ao estudo. Destes, 62% responderam de maneira satisfatória ao tratamento. A posologia empregada foi de 250 a 500 mg, em ambos os fármacos, VO, TID. A resposta ocorreu em um período de três a seis semanas, sendo a resposta máxima em 12 a 20 semanas. Em quatro cães foi possível reduzir a frequência de utilização do fármaco para BID, e em um foi mantida a frequência SID. Em ambos os casos, a redução da dose foi efetiva para a manutenção da resposta terapêutica. Os efeitos adversos relatados relacionavam-se a quadros gastrointestinais, mais atribuídos à niacinamida.

7.1.7 Ciclosporina

Olivry, Rivierre e Murphy (2003) conduziram um estudo piloto verificando a eficácia da ciclosporina como monoterapia para a indução da remissão em cães com PF. A amostra era composta por cinco cães com diagnóstico de PF, que foram avaliados ao longo de três meses. A dose inicialmente empregada foi de 5 mg/kg, VO, SID, aumentando-se para 10 mg/kg quando resultados não satisfatórios na avaliação posterior. Os resultados obtidos no estudo demonstraram que a ciclosporina não foi eficaz como monoterapia para a indução da remissão

das manifestações clínicas. Nenhum dos animais conseguiu manter uma resposta favorável, sendo descontinuado o tratamento devido ao aumento dos escores lesionais.

Um estudo retrospectivo, realizado por Irwin, Beale e Fadok (2012), avaliou a efetividade do emprego da ciclosporina modificada, VO, como monoterapia ou adjuvante no tratamento do PF felino. Além disso, o trabalho comparou o potencial poupador de GC do fármaco em relação ao clorambucil. O estudo ocorreu no período de 1999 a 2010, e os pacientes receberam Atopica[®] cápsulas ou Neoral[®] suspensão ou cápsulas. Para a amostra, foram estabelecidos dois grupos (clorambucil e ciclosporina), cada um contendo seis animais. No grupo ciclosporina, dois pacientes recebiam prednisolona VO (intervalo de dose de 2 a 3,1 mg/kg/dia), três receberam dexametasona (0,13 a 0,2 mg/kg/dia) e um paciente não fazia uso de GC e atingiu a remissão apenas com o uso da ciclosporina (5,6 mg/kg/SID). Nestes pacientes, o intervalo de dose de ciclosporina foi de 4,4 a 5,6 mg/kg SID. A duração média do tratamento foi de 4,4 anos. Os resultados obtidos demonstraram eficácia da ciclosporina como poupador de GC, à medida que todos os animais do grupo foram retirados da corticoterapia. O paciente em monoterapia com ciclosporina entrou em remissão clínica. No entanto, em apenas um animal foi possível a retirada dos GC no grupo clorambucil.

Um trabalho mais recente, articulado por Chong, Austel e Banovic (2022), também avaliou o efeito poupador de GC da ciclosporina oral modificada, quando usada como adjuvante no tratamento de cães com PF. A análise retrospectiva foi referente ao período de 2015 a 2020, em que 11 cães atenderam aos critérios de inclusão. Os animais foram avaliados durante a fase de indução e manutenção, sendo que a modalidade terapêutica se valeu do uso de GC, tópicos e/ou sistêmicos, associados ao uso VO da ciclosporina e/ou cetoconazol. Os resultados mostraram que a remissão completa das lesões foi atingida por nove cães na fase de indução em um período médio de 65 dias. Desses, quatro receberam uma combinação de ciclosporina (dosagem média de 3 mg/kg/dia), cetoconazol (dosagem média de 3,6 mg/kg/dia) e GC, e cinco receberam GC e ciclosporina (posologia média diária de 6,2 mg/kg). Dos cães que atingiram a remissão completa, a retirada do GC sem a recorrência de lesões foi possível em cinco cães na fase de manutenção. No entanto, em quatro cães os GCs foram necessários, devido à ocorrência de recidivas.

7.1 8 Oclacitinib

Carrasco, Martynez e Albinayana (2021) relataram o caso de um paciente felino, diagnosticado com PF, que apresentou melhora clínica com o emprego do oclacitinib como monoterapia. A paciente se tratava de uma felina de 13 anos, com comorbidades que

inviabilizavam o tratamento com GC. Assim, o oclacitinib surgiu como uma alternativa. A posologia empregada foi de 1 mg/kg, VO, BID, e na primeira semana houve uma redução de mais de 50% das lesões. A dose foi diminuída para 0,5 mg/kg, BID, e a melhora se manteve. Após seis semanas, o fármaco foi suspenso e em 24 horas a paciente recidivou com as manifestações clínicas. Assim que o fármaco foi administrado novamente, os sinais regrediram.

7.2 Lúpus eritematoso cutâneo crônico

7.2.1 Glicocorticoides

Para o LECC, a terapia a ser instituída deve ser multimodal. O controle das manifestações clínicas requer o uso de xampus para a remoção de crostas, tratamento tópico à base de imunomoduladores, GC VO, bem como a associação a mudanças de manejo, relacionado à não exposição à radiação solar. Ademais, o tratamento tópico atua como um adjuvante no controle da doença, além de possibilitar o uso de doses menores de corticosteroides para a remissão e manutenção do tratamento (Hnilica; Patterson, 2018; Miller; Griffin; Campbell, 2013). Eles constituem uma importante ferramenta no controle da doença, principalmente os de Classes I e II. Todavia, outras terapias são também efetivas frente ao LECC em relação aos corticosteroides e imunossuppressores não esteroidais, como a associação de nicotinamida-tetraciclina (Guaguère; Bensignor, 2005). Em pacientes felinos, a patologia possui apresentação rara. No entanto, as lesões associadas são mais frequentemente visualizadas na face e nas orelhas do que no plano nasal. A terapêutica a ser estabelecida segue os mesmos padrões no tratamento do LECC em cães, e alguns relatos anedóticos revelam uma boa resposta na remissão das lesões frente ao uso da ciclosporina (Miller; Griffin; Campbell, 2013).

Larsson e Lucas (2016) mencionam que o tratamento sistêmico esteroide ou não esteroide do LECC deve seguir os mesmos moldes dos protocolos empregados no CP. Entretanto, por se tratar de uma doença de caráter mais benigno, preconiza-se o uso de posologias mais baixas.

7.2.2 Azatioprina

O uso da azatioprina pode ser indicado em casos de lesões graves não responsivas à corticoterapia tópica ou sistêmica, com o intuito de diminuir a posologia desses. A dosagem do fármaco indicada pelos autores segue a mesma para as demais dermatopatias autoimunes (1 a 2 mg/kg/dia, VO) (Guaguère; Bensignor, 2005).

7.2.3 Tetraciclina/niacinamida

Adolph *et al.* (2014) analisaram a resposta terapêutica do uso da tetraciclina/niacinamida em 12 cães com LECC. Desses, oito (67%) obtiveram resposta satisfatória. A dosagem empregada variou de 9,6 a 33,33 mg/kg, VO, TID, sendo a resposta terapêutica obtida em uma a 10 semanas. Em quatro dos oito cães a frequência de administração do fármaco foi reduzida para BID, e todos permaneceram em remissão. Ainda, desses, em dois a frequência do fármaco foi reduzida para a cada SID, sendo que ambos os pacientes apresentaram recidiva do quadro.

7.2.4 Tacrolimus

O emprego do tacrolimus tópico, BID, na concentração de 0,03% foi avaliado como monoterapia para tratamento do LECC em um estudo promovido por Messinger, Strauss e Jonas (2017). O estudo se deu sob a forma cruzado randomizado, duplo-cego controlado por placebo, com uma amostra de 21 cães com diagnóstico de LECC. Desses, 19 permaneceram no estudo. Os resultados demonstraram que 13 (72%) dos 18 animais que receberam a pomada contendo tacrolimus apresentaram melhora clínica de suas lesões, à medida que três (17%) de 19 animais melhoraram com administração de placebo. Ainda, o fármaco apresentou poucos efeitos adversos, o que o torna uma alternativa ao uso dos GC tópicos, assim como tratamentos sistêmicos.

Griffies *et al.* (2004) avaliaram, em seu estudo retrospectivo com 12 cães, o uso de tacrolimus 0,1% tópico como monoterapia ou terapia adjuvante no tratamento do LECC e PE. Do total, 10 tinham o diagnóstico de LECC e dois de PE. Dos 10 cães avaliados, oito apresentaram melhora com tratamento. Desses, dois obtiveram melhora parcial e não fizeram uso de tratamentos sistêmicos. Os seis animais restantes estavam sob uso de protocolos medicamentosos esteroidais ou não esteroidais.

7.2.5 Oclacitinib

Um estudo recente, realizado por Harvey *et al.* (2023), avaliou a efetividade do oclacitinib VO no tratamento do LECC e suas variantes. A amostra era composta por sete cães, sendo que quatro apresentavam diagnóstico para a variante facial discoide. A dosagem administrada do oclacitinib variou de 0,45 a 1,8 mg/kg, VO, BID ou SID. Os primeiros resultados satisfatórios foram visualizados em duas a três semanas, em todos os animais, sendo que o tempo médio para atingir a remissão foi em torno de dois meses. Dos quatro cães com lesões faciais, três obtiveram remissão completa e um apresentou boa resposta (em que houve

redução de, pelo menos, 50% das lesões). Ainda, para as demais variantes, todas apresentaram resultados favoráveis ao uso do oclacitinib, indicando sua eficácia frente ao tratamento do LECC e suas variantes.

7.3 Síndrome uveodermatológica

Dado o componente genético associado a raça akita na SUD, os protocolos farmacológicos empregados relacionam-se a espécie canina e possuem caráter multimodal. Corticosteroides sistêmicos, como a prednisolona VO na dose de 1-2 mg/kg, podem ser empregados para a indução da remissão das manifestações clínicas. Além disso, faz-se necessária a associação de colírios contendo prednisolona (1%), dexametasona (0,1%) ou tacrolimus (0,03%) em sua composição, aplicados BID ou TID (Oliveira *et al.*, 2020).

Miller, Griffin e Campbell (2013) relatam como protocolo terapêutico o uso de GC, VO, em doses imunossupressoras, assim como o uso de azatioprina e ciclofosfamida. Para o tratamento ocular, o autor indica o uso de GC subconjuntivais, podendo ser útil também o uso de colírio à base de atropina.

Tilley e Junior (2015) recomendam que se inicie o protocolo medicamentoso com doses elevadas de imunossupressores VO, como prednisona (1,1 a 2,2 mg/kg BID ou SID) e azatioprina (1,5 a 2,5 SID) para induzir a remissão clínica. Os autores relatam que em alguns casos o uso da azatioprina pôde ser descontinuado; no entanto, o uso de GC comumente é mais prolongado. Além disso, em situações que cursam com uveíte anterior, tratamentos tópicos ou subconjuntivais à base de cicloplégicos e corticosteroides podem ser necessários.

Laus *et al.* (2004) relataram a ocorrência de SUD em um cão da raça fila brasileiro de 5 anos. As manifestações clínicas ocorriam há cerca de um mês, e cursavam com perda gradual de visão, além de despigmentação em regiões torácica e facial (nariz e pálpebras) associado a regiões alopécicas. A partir de biópsia de pele, associada ao histórico clínico, chegou-se ao diagnóstico sugestivo de SUD. O tratamento imunossupressor inicial se deu a partir do emprego de prednisona, VO, na posologia de 2 mg/kg, BID. Também foi estabelecido tratamento ocular. Assim, foram realizadas injeções subconjuntivais de metilprednisolona (1 aplicação de 8 mg em cada olho) a cada 15 dias. Ademais, colírios à base de prednisona 1%, a cada quatro horas, bem como colírio de indometacina 1%, a cada seis horas, também foram empregados. Para evitar o aumento da pressão intraocular, foram prescritos o uso de colírios à base de dorzolamida e timolol. Após 15 dias de protocolo terapêutico, o paciente foi reavaliado e as lesões iniciais apresentaram melhora. Em 2 meses de tratamento houve uma melhora significativa do quadro, com regressão do processo inflamatório ocular, além de repigmentação

de áreas alopécicas, bem como retorno do crescimento do pelo. A visão do paciente foi completamente preservada.

Pye (2009) relatou o caso de SUD em uma canina akita. A paciente manifestava manifestações clínicas oculares referentes à uveíte anterior, assim como descolamento bolhoso em ambos os olhos. O diagnóstico de SUD se baseou no histórico clínico e o protocolo terapêutico foi iniciado. Assim, o tratamento sistêmico se deu a partir da administração de prednisona e azatioprina, ambos na posologia de 1,25 mg/kg, VO, SID. Para o tratamento oftálmico, foi prescrito o uso de colírio à base de acetato de prednisona 1%, com aplicação a cada 6 horas. Em uma semana de protocolo, a paciente foi reavaliada e apresentava completa recolocação da retina direita. Na retina esquerda, a porção ventral ainda se encontrava deslocada. Reavaliações quinzenais foram combinadas para o acompanhamento da recolocação da retina esquerda, e assim redução gradativa do protocolo inicial. A paciente não apresentava lesões dermatológicas e a visão foi restabelecida em sua totalidade.

Zarfoss *et al.* (2018) realizaram um estudo retrospectivo com 50 cães diagnosticados com SUD. O objetivo do estudo foi determinar os fatores que influenciam o prognóstico visual de cães com SUD, assim como avaliar o tratamento empregado e as manifestações clínicas relacionadas. A análise retrospectiva se deu do período de 1985 a 2013. Dos 50 cães selecionados, 37 eram da raça akita. Ainda, em oito cães as informações de acompanhamento foram perdidas, restando 42 animais no estudo. As manifestações clínicas mais comuns eram relacionadas a erupção aquosa, anormalidades da íris e descolamento de retina. A terapêutica sistêmica empregada foi de prednisona em 42 animais (intervalos de dose de 0,26 mg/kg a 2,0 mg/kg) e azatioprina em 22 animais (intervalos de 0,68 mg/kg a 1,6 mg/kg), ambos VO, SID. Em 15 animais a prednisona necessitou ser reduzida ou interrompida devido a efeitos adversos como polidipsia, poliúria, polifagia e hepatopatia. A ciclosporina foi prescrita a 4 cães (5 mg/kg a 7,65, VO e SID) que tiveram a posologia da prednisona reduzida. Ainda, em dois desses cães, o cetoconazol foi empregado nas dosagens de 8,2 e 8,6 mg/kg, VO, SID, para reduzir a dosagem da ciclosporina. Dos cães em tratamento com a prednisona, oito descontinuaram completamente seu uso. Em relação à azatioprina, oito cães descontinuaram seu uso também em virtude dos efeitos adversos (trombocitopenia, pancitopenia, hepatopatia). O tratamento ocular se deu a partir da aplicação oftálmica de prednisona 1%, BID ou TID, além de dorzolamida e timolol 1%. A duração média dos tratamentos foi de 10 meses, e, em 10 cães, de 36 inicialmente cegos, a visão foi totalmente restabelecida.

8 CONCLUSÃO

Dadas as particularidades de cada dermatopatia autoimune, bem como a apresentação clínica de cada animal, o tratamento farmacológico deve ser individualizado. Dessa forma, o êxito terapêutico depende da complexidade do quadro clínico, de comorbidades associadas, assim como a adesão por parte do tutor. Além disso, faz-se necessário que o profissional veterinário tenha conhecimento dessas dermatopatias, estabelecendo diagnósticos diferenciais e imunoterapias adequadas ao animal. As doenças cutâneas autoimunes cursam com tratamentos farmacológicos imunossupressores prolongados, que conduzem a efeitos citotóxicos e depressores do sistema imune. Sendo assim, o monitoramento terapêutico é parte essencial do tratamento. Visitas regulares são necessárias para o acompanhamento de infecções secundárias e efeitos adversos que possam vir a ocorrer. Para isso, exames hematológicos surgem como importantes ferramentas, e atuam de forma a contribuir para uma resposta clínica mais eficaz. Contudo, é indispensável esclarecer ao tutor quanto às expectativas em relação ao tratamento, visto que nem sempre será possível obter resultados excelentes. Em muitos casos, um resultado intermediário será mais benéfico ao paciente. Logo, o protocolo deve ser constantemente reavaliado, para que se chegue a menores doses efetivas de fármacos associadas a uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, A. L.; MAY, E. R.; FRANK, L. A. Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin disease in 14 dogs – a retrospective evaluation. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 2, p. 195-244, dez. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vde.12400>. Acesso em: 3 jul. 2023.
- ADOLPH, E. R.; SCOTT, D. W.; JUNIOR, W. H. M.; ERB, H. N. Efficacy of Tetracycline and Niacinamide for the Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus in 17 Dogs (1997–2011). **Japanese Journal of Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 1, p. 9-15, 2014. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjvd/20/1/20_9/_pdf. Acesso em: 11 jul. 2023.
- ALMEIDA, K. S. de.; MAGALHÃES, V. de S.; LIMA, T. de M. **Manejo correto do medicamento oncológico na saúde animal: guia farmacoterapêutico**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2023. P. 23-25, 37-39.
- BALDAL, A. C.; IKEDA, M. O.; LARSSON JUNIOR, C. E.; MICHALANY, N. S.; LARSSON, C. E. Pênfigo foliáceo canino: estudo retrospectivo de 43 casos clínicos e terapia (2000-2005). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 8, p. 387-392, ago. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/GxJffgCg9QyYZZRZkLnBtds/>. Acesso em: 18 jul. 2023.
- BANOVIC, F. *et al.* Immunomodulatory *in vitro* effects of oclacitinib on canine T-cell proliferation and cytokine production. **Veterinary Dermatology**, v. 30, n. 1, p. 17-26, fev. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vde.12698>. Acesso em: 22 jun. 2023.
- BIZIKOVA, P.; OLIVRY, T. Oral glucocorticoid pulse therapy for induction of treatment of canine pemphigus foliaceus – a comparative study. **Veterinary Dermatology**, v. 26, n. 5, p. 354-358, out. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248494/>. Acesso em: 14 jul. 2023.
- CARRASCO, I.; MARTYNEZ, M.; ALBINAYANA, G. Beneficial effect of oclacitinib in a case of feline pemphigus foliaceus. **Veterinary Dermatology**, v. 32, n. 3, p. 299-301, mar. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vde.12949>. Acesso em: 16 jun. 2023.
- CHONG, E.; AUSTEL, M.; BANOVIC, F. A Retrospective Evaluation of the Steroid-Sparing Effect of Oral Modified Ciclosporin for Treatment of Canine Pemphigus Foliaceus. **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 4, p. 153, 2022. Disponível em: https://www.mdpi.com/2306-7381/9/4/153/review_report. Acesso em: 10 jul. 2023.
- EDGINTON, H. D. *et al.* Efficacy of Tetracycline and Niacinamide for the Treatment of Superficial Pemphigus (Pemphigus Foliaceus, Pemphigus Erythematosus) in 34 Dogs. **Japanese Journal of Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 4, p. 241-246, 2011. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjvd/17/4/17_4_241/_pdf. Acesso em: 5 jul. 2023.
- FAVROT, C. Feline non-flea induced hypersensitivity dermatitis: clinical features, diagnosis and treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 9, p. 778–784, set. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966004/>. Acesso em: 24 jul. 2023.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Cap. 38, p. 680-695; cap. 45, p. 797-798.

GRAHAM-MIZE, C. A.; ROSSER, E. J. Bioavailability and activity of prednisone and prednisolone in the feline patient. Allergy and Dermatology Veterinary Referral Center, **Veterinary Dermatology**, v. 15, 1ª ed., p. 7-10, ago. 2004. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3164.2004.00410_2-6.x. Acesso em: 19 jul. 2023.

GRIFFIES, J. D. *et al.* Topical 0.1% Tacrolimus for the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus and Pemphigus Erythematosus in Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 1, p. 29-41, jan./fev. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736903/>. Acesso em: 16 jul. 2023.

GUAGUÈRE, É.; BENSIGNOR, E. **Terapêutica dermatológica do cão**. São Paulo: Roca, 2005. Cap. 3, p. 23-29; cap. 4, p. 33-47; cap. 15, p. 216-222.

HARVEY, R. G. *et al.* Effective treatment of canine chronic cutaneous lupus erythematosus variants with oclacitinib: Seven cases. **Veterinary Dermatology**, v. 34, n. 1, p. 53-58, fev. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36229964/>. Acesso em: 21 jul. 2023.

HNILICA, K. A.; PATTERSON, A. P. **Dermatologia de Pequenos Animais: atlas colorido e guia terapêutico**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. Cap. 8, p. 244-266.

IRWIN, K. E.; BEALE, K. M.; FADOK, V. A. Use of modified ciclosporin in the management of feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 5, p. 403-476, out. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3164.2012.01069.x>. Acesso em: 7 jul. 2023.

KOCH, S. N.; TORRES, S. M. F.; PLUMB, D. C. **Canine and feline dermatology drug handbook**. 1ª ed. Estados Unidos: Wiley-Blackwell, 2012. P. 18-19, 157-159, 199-201.

LARSSON, C. E.; LUCAS, R. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016. Cap 50-52, p. 737-760.

LAUS, J. L. *et al.* Uveodermatologic syndrome in a Brazilian Fila dog. **Veterinary Ophthalmology**, v. 7, n. 3, p. 193-196, 2004. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/36131>. Acesso em: 14 jul. 2023.

MESSINGER, L.; STRAUSS, T.; JONAS, L. A Randomized, Double-Blinded Placebo Controlled Crossover Study Evaluating Page 2 of 6 0.03% Tacrolimus Ointment Monotherapy in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus in Dogs. **SOJ Veterinary Sciences**, v. 3, n. 1, p. 1-6, mar. 2017. Disponível em: <https://symbiosisonlinepublishing.com/veterinary-sciences/veterinary-sciences25.php>. Acesso em: 13 jul. 2023.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 7ª ed. Saint Louis: Elsevier, 2013. Cap. 9, p. 432-462.

OLIVEIRA, A. T. C. *et al.* Clinical, diagnostic and therapeutic approach of uveodermatologic syndrome in dogs: a review. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 14, n. 2, p. 248-261, abr./jun. 2020.

OLIVRY, T.; BERGVALL, K. E.; ATLEE, B. A. Prolonged remission after immunosuppressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. 4, p. 245-252, ago. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15305932/>. Acesso em: 2 jul. 2023.

OLIVRY, T.; LINDER, K. E. Dermatoses affecting desmosomes in animals: a mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5-6, p. 313-326, out./dez. 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2009.00821.x>. Acesso em: 25 jun. 2023.

OLIVRY, T.; RIVIERRE, C.; MURPHY, K. M. Efficacy of cyclosporin for treatment induction of canine pemphigus foliaceus. **The Veterinary Record**, v. 152, n. 2, p. 53-54, fev. 2003. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/10928806_Efficacy_of_cyclosporin_for_treatment_induction_of_canine_pemphigus_foliaceus. Acesso em: 8 jul. 2023.

PUTRA, A.; AUSTEL, M.; BANOVIC, F. 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. 77-84, fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34697841/>. Acesso em: 4 jul. 2023.

PYE, C. C. Uveodermatologic syndrome in an Akita. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 50, n. 8, p. 861-864, ago. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2711475/>. Acesso em: 9 jul. 2023.

RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Adams Booth: farmacologia e terapêutica veterinária**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. P. 605, p. 793; Cap. 45, 980-994.

SILVA, V. L. da. *et al.* Diagnóstico e tratamento de lúpus eritematoso discoide canino: Relato de caso. **Pubvet**, v. 12, n. 3, a. 54, p. 1-6, mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n3a54.1-6>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SIMPSON, D. L.; BURTON, G. G. Use of prednisolone as monotherapy in the treatment of feline pemphigus foliaceus: a retrospective study of 37 cats. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 6, p. 598-601, out. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118463/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

SPINOSA, H. de S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. Cap. 23, p. 341-352, cap. 56, p. 826-830.

TAVES, M. D.; ASHWELL, J. D. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, p. 233-243, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-00464-0>. Acesso em: 18 jun. 2023.

THO, J. S.; ROMÃO, F. G.; ALMEIDA, B. F. M.; FLORIANO, B. P. Avaliação dos efeitos da terapia com prednisona em cães com dermatopatia. **Ars Veterinaria**, Jaboticabal, v. 35, n. 3, p. 122-126, 219. Disponível em: <https://arsveterinaria.org.br/index.php/ars/article/view/1220>. Acesso em: 20 jun. 2023.

TILLEY, L. P.; JUNIOR, F. W. K. S. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécies canina e felina**. 5ª ed. Barueri: Manole, 2015. P. 1193.

TIZARD, I. **Autoimmune Diseases in Domestic Animals**. 1ª ed. Saint Louis, Missouri: Elsevier, 2022. Cap. 10, p. 117-131.

TIZARD, I. **Imunologia veterinária**. 10ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan Ltda., 2023. Cap. 41, p. 426-470.

VIVIANO, K. R. Glucocorticoids, Cyclosporine, Azathioprine, Chlorambucil, and Mycophenolate in Dogs and Cats Clinical Uses, Pharmacology, and Side Effects. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Madison, v. 35, n. 3, p. 797–817, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.009>.

WOLVERTON, S. E. **Terapêutica dermatológica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Cap. 14-17, p. 181-225.

ZARFOSS, M. K. *et al.* Clinical findings and outcomes for dogs with uveodermatologic syndrome. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 252, n. 10, p. 1263-1271, maio 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29701516/>. Acesso em: 17 jul. 2023.