



LÚPUS ERITEMATOSO DISCOIDE EM CÃES

Wanessa Ferreira Ataíde¹, Vera Lucia Dias da Silva², Henrique Trevizoli Ferraz²,
Andréia Vitor Couto do Amaral², Alana Flávia Romani²

¹Médica Veterinária. Mestranda em Biociência Animal - Universidade Federal de Jataí, Jataí, Brasil. (wanessafataide@gmail.com).

²Professor(a) do curso de Medicina Veterinária –Universidade Federal de Jataí, Jataí, Brasil.

Recebido em: 06/04/2019 – Aprovado em: 10/06/2019 – Publicado em: 30/06/2019
DOI: 10.18677/EnciBio_2019A81

RESUMO

A ocorrência de dermatopatias é cada vez mais comum na casuística da clínica de pequenos animais, principalmente em cães. Dentre as enfermidades que acometem as estruturas dérmicas destacam-se as doenças imunomediadas, a exemplo do complexo lúpus eritematoso. As principais formas clínicas deste são: o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e o lúpus eritematoso discoide (LED). Esta última forma (considerada a variante benigna do LES) é uma das dermatoses imunomediadas mais frequentemente diagnosticadas no Brasil e em outros países, como os Estados Unidos, e possui duas variantes: a forma localizada e a generalizada. A etiopatogenia da doença ainda não está bem elucidada, porém acredita-se que animais com predisposição genética, pelagem clara e alta exposição à radiação ultravioleta podem ter maior chance de desenvolver o LED. O diagnóstico é feito pela anamnese, exame físico e características das lesões, sendo o exame histopatológico o principal exame confirmatório, considerado padrão ouro. O diagnóstico diferencial do LED deve ser feito principalmente através das doenças com origem no plano nasal, sendo as principais: LES, complexo pênfigo, dermatofitose, síndrome uveodermatológica e vitiligo. O tratamento exige esquema terapêutico individual, na maior parte dos casos ao longo da vida do animal. O prognóstico da doença é considerado favorável, devido ao não acometimento sistêmico.

PALAVRAS-CHAVE: Canino, dermatopatia, histopatologia.

DISCOID ERYTHEMATOSUS LUPUS IN DOGS: REVIEW

ABSTRACT

The occurrence of dermatopathies is increasingly common in the casuistry of the small animal clinic, especially in dogs. Among the diseases that affect the dermal structures, immunomediated diseases, such as the lupus erythematosus complex, stand out. The main clinical forms of this are systemic erythematosus lupus (SEL) and discoid erythematosus lupus (DEL). The latter form (considered the benign variant of SEL) is one of the immunomediated dermatoses most frequently diagnosed in Brazil and in other countries, such as the United States and has two variants: the localized and the generalized form. The

etiopathogenesis of the disease is not understood, but it is believed that animals with genetic predisposition, clear coat and high exposure to ultraviolet radiation may have a greater chance of developing DEL. The diagnosis, made by anamnesis, physical examination and characteristics of the lesions, and histopathological analyses is the main confirmatory examination, considered gold standard. The differential diagnosis can be made mainly with diseases with origin in the nasal plane, being the main: SEL, pemphigus complex, dermatophytosis, uveodermatologic syndrome and vitiligo. The treatment requires individual therapeutic scheme, in most cases throughout the life of the animal. The prognosis of the disease is considered favorable due to non-systemic involvement.

KEYWORDS: Canine, skin disease, histopathology.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo, desempenhando várias funções essenciais para o bem-estar do animal e sendo responsável por aproximadamente 16% do peso vivo. Devido à sua constante interação com o ambiente, sua função mais importante é a capacidade de proteger os tecidos internos, fornecendo proteção física, química e microbiológica, minimizando a ação de patógenos e a perda de água. Também desempenha outras funções como regulação da temperatura corporal, isolamento e fornecimento de meios que permitem o animal ter sensações (SCOTT et al., 1996; MCNEIL et al., 2014; FERREIRA et al., 2015).

Segundo Simões et al. (2014), as duas camadas principais da pele são a epiderme e a derme, compostas por vários componentes glandulares, epiteliais e neurovasculares. A epiderme é a camada mais externa e age como uma barreira física contra patógenos e exposição ultravioleta, já a derme é responsável pelas respostas fisiológicas da pele e é constituída de vasos sanguíneos, fibroblastos e células do sistema imune. A epiderme também desempenha um papel ativo na resposta imunológica do corpo a fatores externos. Entre a derme e a camada basal da pele, há uma complexa junção denominada de zona da membrana basal, que possui importância para o diagnóstico de diversas doenças autoimunes (OLIVRY; LINDER, 2012).

As dermatopatias autoimunes têm de 0,3 a 1,4 % de ocorrência, dentre todas as dermatoses caninas (LARSSON; OTSUKA, 2000). Tizard (2014) as define como conjunto de doenças causadas por uma orientação desordenada na resposta efetora do sistema imunológico dos pacientes acometidos, fazendo com que haja resposta incomum e anormal, contra componentes de seu próprio organismo.

A autoimunidade é um processo multifatorial, resultante de uma falha na autotolerância, permitindo ativação de linfócitos T e B, que pode produzir uma patologia do tecido e doença autoimune (DAY et al., 2012). O complexo lúpus eritematoso engloba várias dermatopatias autoimunes que podem ser manifestadas pelas formas: lúpus eritematoso sistêmico (LES), lúpus eritematoso cutâneo esfoliativo (LECE), lúpus eritematoso cutâneo vesicular (LECV), oniquite lupoide canina e lúpus eritematoso discoide (LED) (LARSSON; OTSUKA, 2000, BANOVIC et al., 2017).

Segundo Olivry et al. (2018), o LED pode ter duas variantes, a forma localizada chamada de Lúpus Eritematoso Discoide localizado facial (LEDL) que acomete o nariz e a face, e a forma generalizada, chamada de Lúpus Eritematoso Discoide Generalizado (LEDG) em que as lesões atingem áreas além da face, podendo atingir o dorso, a parte lateral e ventral do tórax, dentre outras.

Diferentemente da variedade sistêmica (LES), que pode causar vários sinais clínicos no animal, como febre, poliartrite, proteinúria, anemia, úlceras orais, manifestações cutâneas e desordens neurológicas, no LED não há comprometimento sistêmico, as lesões se restringem somente à pele. As principais alterações causadas pela forma benigna são: despigmentação, eritema, descamação do focinho e região distal dos membros, órgãos genitais e cavidade oral. Diante disso, prognóstico para o LED é considerado como favorável (BANOVIC, 2018).

DESENVOLVIMENTO DEFINIÇÃO

O termo lúpus é derivado do latim, proposto por Herbenes em 916 d.C, para caracterizar o quadro lesional parecido com o derivado de mordidas de canídeos selvagens. Já o termo discoide envolve o aspecto morfológico em formato de “disco” das injurias faciais vistas em humanos acometidos.

O LED, também conhecido como lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC), caracteriza-se como uma afecção dermatológica imunomediada, de caráter benigno, sendo diferenciada da forma sistêmica (LES) devido a ausência de manifestações extra tegumentares. No LED, devido a uma resposta imunológica autoimune contra o próprio tecido, ocorrem reações de hipersensibilidade que se manifestam na pele (SCOTT et al., 1996; LARSSON; OTSUKA, 2000).

ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia da doença ainda não está bem esclarecida. O LED pode acometer tanto humanos quanto animais, porém em animais ainda não foi observada uma progressão para o LES (SCOTT et al., 1996). Rosenkrantz (2005) suspeitou de algumas causas que podem predispor a doença como reações medicamentosas, iniciamento viral e exposição à radiação ultravioleta.

Segundo Tizard (2014), a manifestação clínica do LED é oriunda do desenvolvimento de auto-anticorpos e imunocomplexos, que são os principais fatores que causam danos nos tecidos. Como descrito em humanos, pressupõe-se que a origem dessa anormalidade seja vinculada a fatores ambientais e genéticos, predispondo o animal desenvolver tal enfermidade.

O LED, em sua maioria, acomete animais geneticamente predispostos e expostos a radiação ultravioleta. A exposição ao sol exacerba as lesões em 50% dos casos, sendo que isso ocorre devido a geração de uma cascata inflamatória que a radiação ultravioleta causa, levando à destruição dos componentes da derme e epiderme, resultando em uma reação imunomediada crônica e local, levando o aparecimento de lesões como descamação, crostas e despigmentação (SCOTT et al., 1996; LARSSON; OTSUKA, 2000; NUTTAL et al., 2011).

Em humanos, a radiação UVB pode lesar o ácido desoxirribonucleico (DNA) através do rompimento de seus filamentos, levando à apoptose dos queratinócitos, bem como comprometendo a formação de dímeros de pirimidina. Esse mesmo mecanismo acontece nos cães, entretanto ocorre a partir do comprometimento de proteínas nucleares como as histonas e a ribonucleoproteína (RNA). A radiação UVB causa também alterações expressivas na morfologia dos queratinócitos (TIZARD, 2014).

Já a radiação UVA também leva a morte celular (programada) dos queratinócitos, porém por meio de alterações provocadas no mecanismo de oxidação da mitocôndria. A exposição continua a esses raios

provoca a ligação e produção de autoanticorpos aos antígenos nucleares expressos sobre a superfície de queratinócitos apoptóticos, contudo em grau reduzido em relação a da radiação UVB. Sabe-se que a agressão dos queratinócitos é menos grave pela radiação UVA quando comparada a UVB devido ao tamanho do comprimento de onda, que é de 290 a 320 nm (radiação UVB) e de 320 a 400 nm (radiação UVA), sendo que quanto menor o comprimento de onda, maior será a liberação de sua energia, levando a maiores danos teciduais (LARSSON; OTSUKA, 2000).

Portanto, em cães a radiação ultravioleta é o principal fator ambiental desencadeante do LED. Já em pacientes humanos existem outros fatores principais que podem desencadear a doença, além da radiação, a exemplo da radiação ionizante, traumas mecânicos e injúrias térmicas (RUOCCO et al., 2013 citado por ODAGUIRI, 2013). Larsson e Otsuka (2000) afirmaram que no LED tem-se como característica da apresentação das lesões de pele: a fotossensibilidade (UVA e UVB), a lesão de queratinócitos, a infiltração plasmocitária, a produção de autoanticorpos e a deposição de imunocomplexos.

Em pacientes humanos, estudos demonstraram que os linfócitos que infiltram-se nas lesões cutâneas, tanto no LED quanto no LES, são em sua maioria células T, e que as células T auxiliares predominam no LED, enquanto que as células T supressoras predominam no LES. Entretanto, diferentemente dos humanos, em pacientes caninos os plasmócitos são proeminentes, sugerindo uma patogenia diferente. No entanto não se sabe exatamente o papel destes plasmócitos e linfócitos (SCOTT et al., 1996; GERHAUSER et al., 2006). De acordo Scott et al. (1996), em doenças como o LED estão envolvidas reações de hipersensibilidade tipo II ou III, resultando em reações anormais imunes.

Larsson e Otsuka (2000) criaram uma hipótese para o mecanismo responsável pelo desencadeamento das lesões de LED: a luz ultravioleta, tanto UVA como UVB, penetra ao nível das células basais induzindo a expressão aumentada de auto-antígenos (citoplasmáticos e nucleares) na superfície da membrana celular dos queratinócitos. Posteriormente, há a produção de auto-anticorpos que se ligam aos antígenos superficiais dos queratinócitos ao nível da membrana basal, estimulando fenômenos citotóxicos. Os queratinócitos que foram lesionados liberam interleucinas (IL₁, IL₃, IL₆ e IL₈), estimuladores e ativadores de granulócitos, fatores de necrose tumoral, macrófagos e monócitos.

EPIDEMIOLOGIA

O primeiro caso desta afecção em cães foi descoberto em 1979, por GRIFFIN e colaboradores, na Califórnia, em dois cães, pertencentes a raça borzoi e collie, que apresentaram perfil histopatológico e clínico condizente com o LED. No Brasil, o primeiro caso foi descoberto em 1985, por Larsson e colaboradores, em um cão sem raça definida. A doença pode acometer, além dos cães, os gatos e equinos, apesar de ser bem raro em felinos. Ainda não se tem relatos de ocorrência no Brasil em outras espécies de animais domésticos ou selvagens (LARSSON; OTSUKA, 2000; CORNEJO et al., 2015).

Segundo Scott et al. (1996), as dermatopatias autoimunes correspondem de 1,0 a 1,5% dos casos de atendimentos em dermatologia. Dentre as variedades de Lúpus eritematoso, o LED é a forma mais frequente nos cães (BALAZS, 2017). Em um estudo realizado pelo setor de dermatologia na UNESP de Botucatu, o LED ficou em primeiro lugar em ocorrência das doenças autoimunes, acometendo 60% dos animais do estudo, sendo que o segundo caso mais

encontrado foi de pênfigo foliáceo. Já nos Estados Unidos, o LED é considerado a segunda dermatose autoimune nos cães, ficando atrás somente da ocorrência de pênfigo foliáceo (LARSSON; OTSUKA, 2000).

O LED pode acometer tanto machos quanto fêmeas, não havendo forte predileção por sexo nem por idade. Entretanto, para Larsson e Otsuka (2000), o LED é mais frequente em animais de dois a cinco anos de vida. As raças mais acometidas são os collies, pastores alemães, brittany spaniels, shetland sheepdogs, huskies siberianos, border collie, bull terrier, pinsher e pointers alemães de pelo curto (PALUMBO, 2010; ROSSI et al., 2015).

De acordo com Banovic (2018), pastores alemães são mais predispostos a desenvolverem a forma localizada do Lúpus Discoide do que a forma generalizada. O Lúpus discoide generalizado comumente atinge animais adultos. Em um recente estudo de caso por Banovic (2018) a idade de animais com LEDG variou de 5 a 12 anos, sendo a média de idade de 9 anos. Gross et al., (2009) relataram que o pastor alemão branco faz parte de um subgrupo de alto risco de apresentação da doença e pode ser acometido por lesões graves.

SINAIS CLÍNICOS

No LED não há envolvimento sistêmico, apresentando aspecto morfológico e tegumentar diferente do que ocorre em humanos. Geralmente manifesta-se de forma localizada com lesões ulcerativas e erosivas na região do nariz (ODAGUIRI, 2013; CORNEJO, et al., 2015).

Em cães, no LED localizado, o quadro inicia-se com eritema e descamação, com discromia progressiva do plano nasal (a despigmentação nasal precoce é manifestada como mudança de cor para azul escuro ou cinza), além da comum perda da arquitetura em “calçamento de pedras” (Figura 1), adquirindo uma superfície de aparência lisa, auxiliando no diagnóstico diferencial para o vitiligo. Posteriormente, surgem lesões erosivas, ulcerativas e formação de crostas (LARSSON; OTSUKA, 2000; CORNEJO et al., 2015; ROSSI et al., 2015; BALAZS, 2017).

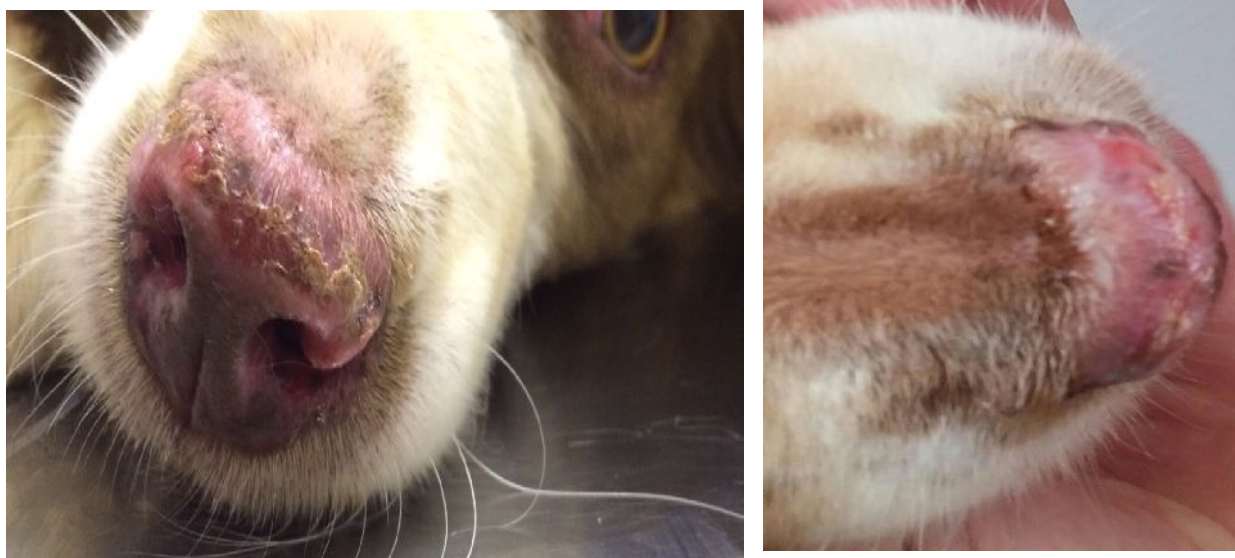


FIGURA 1 - Animal com LEDL: Lesão alopecica e eritematosa em ponte nasal, com perda de aspecto em calçamento de pedras e perda tecidual do plano nasal e presença de crostas hemáticas. Fonte: Arquivo pessoal (2015).

A dermatite nasal, observada em grande parte dos casos, tem aspecto típico em “asa de borboleta” ou em “vespertílio”, assim como em humanos. No início as lesões tendem a acometer dorsalmente a junção entre a pele e o plano nasal com pelo ou em torno das faces medial ou ventral das dobras alares. Com o decorrer do tempo, podem evoluir para toda região nasal, inclusive na ponte nasal. As lesões, apesar de menos frequente, podem também acometer a região periocular e pina da orelha em padrão bilateral. (SCOTT et al., 1996; LARSSON; OTSUKA, 2000; GOO et al., 2008; PALUMBO et al., 2010; OLIVRY et al., 2015).

Oberkirchner et al. (2011) descreveram a forma generalizada (LEDG) em que o animal apresentava lesões ulcerativas e erosivas, com áreas hipopigmentadas, que se encontravam no dorso, pescoço e nas extremidades laterais, porém o animal não tinha comprometimento sistêmico. Banovic et al. (2014) também diagnosticaram a variante generalizada em outro cão, macho, de 6 anos de idade. O animal apresentava prurido (raro), lesões escamativas e crostosas no dorso da cabeça, no pescoço e no dorso do abdômen. Os autores ainda relataram que em humanos também existe essa distinção entre a forma localizada e a generalizada, sendo que a chance do LED generalizado progredir para envolvimento sistêmico (LES) é de 28%, enquanto que para a forma localizada o risco é de apenas 5%. Em estudo realizado por Goo et al. (2008), no Colégio de Medicina Veterinária da Universidade Nacional Kyungpook, em Washington, nos Estados Unidos, também foi observado o LEDG em um paciente canino, de raça Spitz, de 3 anos de idade, onde as lesões foram encontradas no dorso do animal e o padrão de lesões caracterizado por eritema generalizado em todo o dorso, com presença de crostas e descamações.

Em humanos as lesões clássicas do LEDG, usualmente, consistem em eritema precoce e variáveis máculas escamosas ou pápulas que lentamente envolvem placas em forma de moedas com escamas aderentes, tamponamento folicular e hiperpigmentação periférica, geralmente secundária à inflamação (BANOVIC et al., 2016).

Segundo Ferreira et al. (2015), otites também são manifestações clínicas do LED, pois sabe-se que as doenças autoimunes se encontram entre as causas primárias de otite. No estudo realizado por Palumbo et al. (2010), no período de 1988 a 2007 no Serviço de Dermatologia do Hospital Veterinário da UNESP de Botucatu, dentre os animais acometidos pelo LED, a maioria das lesões se localizavam em plano nasal (85%), narina (47,5%), região periocular (47,5%), comissura labial (30%), membros (22,5%), coxins (12,5%), escroto (12,5%) e prepúcio (12,5%). As lesões mais frequentemente observadas no estudo em cães foram: crostas (75,5%), despigmentação (67,5%), eritema (60%), alopecia (35%), ulceração (30%), exsudação (15%), hiperqueratose (12,5%) e pápula (7,5%).

De acordo com Larsson e Otsuka (2000), no LED pode haver dor e prurido, de intensidade variável, e a formação de cicatriz e graus variáveis de leucodermia são comuns. Na ocorrência de lesões nasais agravantes, com formação de úlceras atingindo as arteríolas, pode acontecer quadro de hemorragia pulsátil episódica, embora rara. Os carcinomas de células escamosas raramente se desenvolvem das lesões de LED (NUTTAL et al., 2011).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LED, tanto na medicina veterinária quanto na humana, se dá através da anamnese, exames de sangue complementares, exame físico, características das lesões, juntamente com exames confirmatórios,

como histopatológico, que é atualmente considerado como exame padrão ouro (*gold standard*) para confirmação da doença. Na maior parte dos casos este exame dispensa outros como a imunofluorescência e os testes de anticorpos antinucleares que, em sua maioria, resultam em negativos (NUTTAL et al., 2011; OBERKIRCHER et al., 2011).

De acordo com Oberkircher et al. (2011) para excluir outras dermatoses que não são autoimunes é muito importante observar a presença ou não de lesão no plano nasal, uma vez que, na maioria dos casos, as dermatoses autoimunes atingem essa região do corpo do animal.

Para realização do exame histopatológico, deve se retirar fragmentos das lesões do plano nasal e/ou região perilabial, onde haja presença de despigmentação (lesões que apresentam tonalidade acinzentada e com perda de pigmentação), evitando áreas traumatizadas e com presença de úlceras ou crostas. Entretanto, em locais como o plano nasal, pode ocorrer, no momento da incisão, grande hemorragia devido à alta vascularização presente neste local (GROSS et al., 2009; ODAGUIRI, 2013). Para a forma generalizada do LED, deve se retirar fragmentos de vários locais afetados, com margem grande desde áreas de pele normal até áreas afetadas (BANOVIC, 2018).

Os principais achados histopatológicos do LED canino são frequentemente encontrados na camada basal da pele e na camada superficial da derme, podendo envolver a junção dermo-epidérmica, que perde sua conformação habitual, tornando-se desigual. Isso ocorre devido a apoptose das células basais, que é uma lesão característica do LED, evidenciada pela eosinofilia e redução do tamanho dos queratinócitos, formando estruturas chamadas corpos colóides ou de civate (GROSS et al., 2009; OLIVRY et al., 2015; LUCIA et al., 2017; BANOVIC, 2018).

Outras alterações histológicas presentes em lesões do LED são a dermatite de interface (Figura 2-A), que de acordo com Werner (2008) tem como principal alvo a junção dermo-epidérmica, que é destruída por infiltrado inflamatório leve a moderado. Nesse tipo de dermatite várias células da porção infundibular do epitélio folicular e da camada basal da epiderme apresentam apoptose e/ou degeneração hidrópica. Outro achado histológico de grande relevância é a dermatite liquenoide, em que há presença de infiltrado inflamatório (Figura 2-B), superficial lamelar ou em banda, localizada logo abaixo da junção dermo-epidérmica (FERREIRA FILHO, 2014).

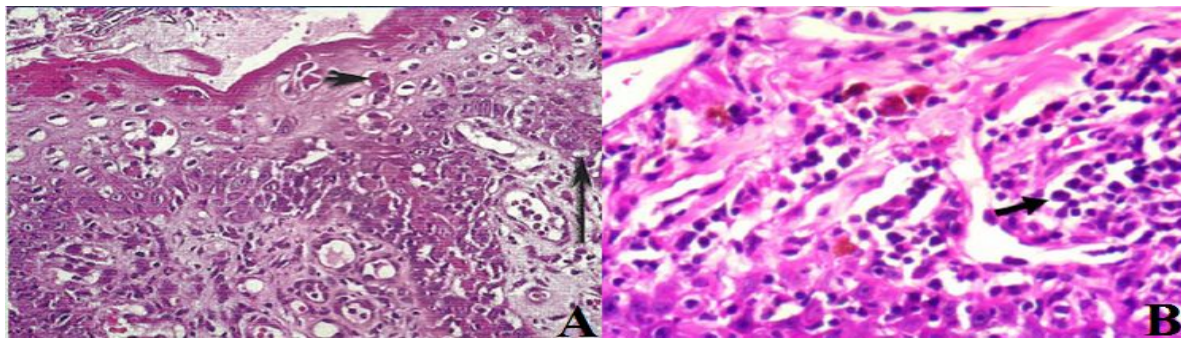


FIGURA 2- (A) Dermatite de interface: degeneração hidrópica da camada basal (seta) e vários queratinócitos necróticos em todas as camadas da epiderme; (B) numerosos linfócitos e plasmócitos caracterizando o infiltrado inflamatório predominante.

Fonte: (A) WERNER (2008); (B) FERREIRA FILHO (2014)

Dentre as características histopatológicas mais importantes estão a incontinência pigmentar, espessamento da zona da membrana basal, queratinócitos apoptóticos, degeneração hidrópica focal das células basais da epiderme, acúmulos grandes de plasmócitos e células mononucleares em torno dos vasos, apêndices dérmicos e a mucinose (ácido mucopolissacarídeo) dérmica de variados graus. Outra característica frequente que pode ocorrer durante a realização da biopsia é o chamado “artefato de Stannard”, em que há uma separação da junção dermo-epidérmica da amostra, evidenciando fragilidade no tecido, pois só danos da interface poderiam causar essa separação durante o preparo da lâmina (SCOTT et al., 1996; LUCIA et al., 2017; BANOVIC, 2018).

Na imunopatologia, pela imunofluorescência direta (IFD), pode ocorrer ao longo da membrana basal a deposição de imunoglobulinas (IgA: 70%, IgG: 40% e IgM: 40%) e células do complemento (C₃: 90%), apresentando aspecto linear a granuloso, irregular ou regular. Como existe a presença de IgM normalmente na membrana basal do coxim e focinho de cães e gatos, deve se ter cuidado quanto a interpretação dos resultados do exame imunopatológico, evitando resultados falso positivos. Outro fator que pode levar a resultados incongruentes é o tratamento com glicocorticoides tópicos ou sistêmicos, que pode gerar diagnósticos falso negativos (OLIVRY; LINDER, 2012).

Segundo Banovic (2018) pelo método de imunofluorescência direta, pode haver deposição de imunoglobulinas em 90 % dos cães com a forma generalizada da doença. Para realização da biopsia visando exame imunopatológico, deve-se optar por retirada de fragmentos de áreas despigmentadas, eritematosas e não ulceradas, se possível recorrendo-se ao fixador de Michel, que auxilia na preservação da amostra por mais tempo (ODAGUIRI 2013).

Para Larsson e Otsuka (2000), os resultados dos testes de imunofluorescência indireta (IFI) são sempre negativos, enquanto que os testes de IFD são frequentemente positivos, sendo ambos os testes considerados dispensáveis para a confirmação do LED, já que a histopatologia é o exame de eleição.

Odaguiri (2013), em sua dissertação de mestrado sobre a correlação entre achados clínicos e histopatológicos com os da IFD no diagnóstico do LED canino, observou através dos dados dos diagnósticos feitos em 11 cães amostrados do grupo I, que o diagnóstico do LED foi firmado em 100% dos animais por meio da IFD, enquanto que o histopatológico firmou o diagnóstico em somente 81,8 % dos cães. Diante disso, concluiu que “a reação de IFD mostrou-se, portanto, ser método de diagnóstico exequível e útil sendo os seus resultados, substancialmente confiáveis para o estabelecimento do diagnóstico do LED canino”.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os principais diagnósticos diferenciais relativos ao LED são: LES, dermatofitose, complexo pênfigo (foliáceo ou eritematoso), piodermatite mucocutânea, vitiligo, dermatites actínicas, de contato ou traumáticas, farmacodermia (eritema polimorfo), micose fungóide, carcinoma espinocelular, nariz de collie, demodicose, síndrome uveodermatológica e leishmaniose (SCOTT et al., 1996; ODAGUIRI, 2013; FARIAS; MONTI, 2014).

TRATAMENTO

O protocolo terapêutico do LED, em grande parte dos casos, deve ser realizado ao longo de toda a vida do animal, sendo que a escolha

do melhor protocolo deve ser feita de acordo com a gravidade das lesões e com a opção do proprietário, podendo o tratamento ser alterado com base na remissão ou não do quadro (LARSSON; OTSUKA, 2000; OBERKIRCHNER et al., 2011). O tratamento desta afecção deve ser apropriado para cada animal. Em alguns casos, o tratamento pode ser feito somente com medicações tópicas e vitaminas, já em casos graves e refratários a estes tratamentos emprega-se corticoterapia oral (SCOTT et al. 1996).

Para garantir o sucesso do tratamento é de extrema importância o médico veterinário orientar os proprietários quanto à exposição do animal à radiação solar, principalmente em horários de grande intensidade, como das 8:00 às 17:00 horas, bem como da importância do uso de filtros solares tópicos, com fator de proteção solar (FPS) acima de 15, regularmente nas áreas lesionadas (FARIAS; MONTI, 2014).

O uso de imunossupressores tópicos no plano nasal e nas demais lesões, inicialmente, pode se dar por fármacos potentes como a fluocinolona ou betametasona em DMSO, a cada doze horas. Após a remissão das lesões podem ser aplicados, conforme a necessidade, uma vez ao dia, de 48 em 48 horas ou de 78 em 78 horas, podendo ser alterados para fármacos de menor potência, a exemplo da hidrocortisona de 1 a 2% (LARSSON; OTSUKA, 2000; FERREIRA FILHO et al., 2014). A fluocinolona também é utilizada no tratamento do LED em humanos, segundo Jessop et al. (2017), o uso o creme a base de fluocinolona a 0,05% comparado ao uso do creme a base de hidrocortisona a 1% em pacientes com LED, teve resultados melhores do que a hidrocortisona na resolução das lesões da pele destes pacientes.

Dentre os tratamentos tópicos comumente utilizados, inclui-se ainda os inibidores da calcineurina, a exemplo do tacrolimus 0,1%, recomendando-se aplicação duas vezes ao dia nos locais afetados (NUTTAL et al., 2011; BANOVIC et al., 2017).

Oberkirchner et al. (2011) recomendaram o uso do tacrolimus tópico 0,1% (Protopic®, Astellas Pharma, Deerfield, IL, USA) em uma cadela atendida na Universidade do Estado da Carolina do Norte, que tinha uma variação mais rara do LED: o generalizado. Para avaliar a eficácia do tratamento tópico com o tacrolimus foi recomendado ao proprietário aplicar o medicamento somente em um lado do corpo do animal, deixando as lesões do outro lado sem o tratamento, depois de quatro dias do início dessa terapia foi notado que o lado do corpo do animal em que foi aplicado tal medicamento, apresentou-se sem eritema e sem erosões, entretanto no lado não tratado, apresentou-se mais eritematoso e com início de úlceras.

Segundo Banovic et al. (2017), os efeitos adversos do uso do Tacrolimus tópico são limitados a sensações de formigamento na pele, eritema ou lesões parecidas a foliculites. Já em animais, em recentes estudos foi relatado reações adversas a tal medicamento em apenas um animal, e logo após foi interrompido o seu uso.

Os glicocorticoides sistêmicos constituem a terapia imunossupressora mais comumente usada para remissão das lesões, sendo a prednisolona, em dose baixa e dias alternados, e a prednisona os fármacos de primeira escolha. Em casos graves ou não responsivos, a dose imunossupressora recomendada varia entre 2,2 – 4,4 mg/kg de prednisolona ou prednisona, via oral (VO), de 12 em 12 horas, passando, em caso de melhora, para intervalos de 48 em 48 horas. Para manutenção a longo prazo, a dose recomendada de prednisona ou prednisolona por alguns autores é de 0,5 a 1,0 mg/kg, VO, de 48 em 48 h

(ROSENKRANTZ, 2005; NUTTAL et al., 2011; OLIVRY et al., 2015).

Em alguns casos onde não se tem sucesso com tal tratamento, pode-se fazer uma terapia imunossupressora mais potente, podendo os glicocorticoides serem associados com azatioprina, na dose de 2,2 mg/kg, VO, uma vez ao dia, posteriormente aumentando o intervalo para 48 em 48 h, ou ainda o clorambucil na dose de 0,2 mg/kg, VO, inicialmente uma vez ao dia e, posteriormente, espaçando o intervalo para 48 em 48 horas (LARSSON; OTSUKA, 2000; RHODES, 2003).

O uso de ácidos graxos (ômega 3) como terapia adjuvante vem sendo recomendado por apresentar propriedades anti-inflamatórias através da sua conversão em resolvinas e protectinas, que funcionam em conjunto com o receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama e o receptor acoplado a proteína G. Tais propriedades tornam os ácidos graxos ômega 3 suplementos úteis no controle de doenças autoimunes (SCOTT et al., 1996; ROSSI et al., 2015).

A vitamina E (DL-acetato de alfa tocoferol) é um antioxidante importante para estabilização das membranas e em doses altas tem efeito imunorregulador e de reduzir a inflamação. Todavia, estudos ainda não comprovaram a eficiência do tratamento com o seu uso isolado, e sim com associações a outros tratamentos aqui citados. Esta vitamina tem uma fase refratária de um a dois meses antes que seu efeito positivo seja percebido clinicamente, podendo ser associada concomitante aos glicocorticoides sistêmicos. A dose recomendada é de 400 a 800 unidades internacionais (UI) por animal a cada 12 horas, duas horas antes ou após a alimentação. Se a dose escolhida for a de 400 UI, o intervalo de administração permanece entre 12 em 12 horas, porém se optar por a dose maior, de 800 UI, deve-se administrar somente uma vez ao dia (SCOTT et al., 1996; FARIAS; MONTI, 2014).

Se esses tratamentos não forem efetivos, pode-se ainda optar pela combinação de tetraciclina e niacinamida (nicotinamida), na dose de 100 mg, VO, a cada 8 horas para cães com menos de cinco quilos, 250 mg para cães entre cinco a dez quilos e 500 mg, VO, a cada 8 horas para cães com mais de dez quilos (mesma dose para ambos os fármacos). Segundo Adolph et al. 2014, a combinação entre a tetraciclina e a niacinamida vem sendo usada desde 1992 no tratamento de dermatopatias autoimunes, devido a poder anti-inflamatório e imunomodulador que essa associação gera (FARIAS; MONTI, 2014).

A doxiciclina (10 mg/kg, VO, a cada 24 horas) pode ser utilizada em substituição a tetraciclina. Alguns efeitos colaterais raramente podem ser observados com a utilização destas associações, como vômitos, diarreia e anorexia. Alguns autores relataram uma eficácia de até 70% dos casos em que se utilizaram esta associação. Os efeitos benéficos dessa combinação podem levar até oito semanas para surgir (SCOTT et al., 1996; ROSENKRANTZ, 2005, ROSSI et al., 2015; JESSOP et al., 2017; BLACK et al., 2017).

Nuttal et al. (2011) recomendaram o uso da ciclosporina em animais com lesões disseminadas e graves, na dose de 5,0 a 7,5 mg/kg, VO, uma vez ao dia, para remissão das lesões. Já Banovic et al. (2017) recomendam o uso da ciclosporina entre 5,0 a 10,0 mg/kg, em associação com o Tacrolimus, não só para o LED, mas para outras variantes do Lúpus.

Um relato de caso realizado por Banovic et al. (2014), em um cão macho, de 42 kg, que apresentava a forma generalizada, descreveu os efeitos do tratamento dessa doença com a ciclosporina. O tratamento do animal teve início com associação entre doxiciclina (5,0 mg/kg, 3 vezes ao dia) com niacinamida (500 mg, 3 vezes ao dia) e prednisona (1,0 mg/kg, por um mês). Após quatro

meses e sem sucesso com esta terapia, optou-se pela administração da ciclosporina (5,0 mg/kg, uma vez ao dia, Atopica®) com dexametasona (0,2 mg/kg, uma vez ao dia, Roxane®), e foi recomendado manter o animal longe da exposição solar. Quatro semanas depois, como as lesões ainda estavam presentes, optou-se pela substituição da dexametasona pelo cetoconazol (1,0 mg/kg, uma vez ao dia, Teva Pharmaceuticals®, Sellersville, PA, USA) ainda em associação com a ciclosporina. Passados mais quatro meses o prurido e o eritema foram resolvidos, sendo que obteve-se remissão das lesões por mais 6 meses com a combinação de ciclosporina e cetoconazol a cada três dias, demonstrando uma outra forma alternativa de tratamento para o LED, tanto o generalizado quanto o localizado.

PROGNÓSTICO

Diferentemente de sua variante sistêmica, o prognóstico do LED em pacientes caninos é considerado como favorável. Na maioria dos casos, com tratamento adequado, alcança-se a remissão das lesões. Entretanto, em maior parte dos casos, a terapia deve ser realizada durante toda a vida do animal (LARSSON; OTSUKA, 2000; OBERKIRCHNER et al., 2011). Segundo Rosenkrantz (2005), o uso de um protocolo imunossupressor em toda a vida do animal pode levar a um prognóstico reservado, porém com o uso de uma terapia mais branda o prognóstico pode ser melhorado.

Em pacientes humanos raramente foi observado desenvolvimento de carcinoma espinocelular através das lesões do LED, entretanto em cães só existe um relato até hoje de desenvolvimento desta neoplasia a partir das lesões cutâneas do LED, sendo apontada com uma rara, porém possível complicação desta doença. Em cães, diferentemente dos pacientes humanos, até hoje não se tem relato da conversão do LED para a forma sistêmica (LES) (ROSSI et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, podemos perceber que o LED é uma dermatose autoimune benigna, de baixa ocorrência na casuística de cães, porém de grande relevância por estar entre as mais frequentes doenças autoimunes, exigindo do clínico conhecimento para diagnosticar e conduzir a terapia da melhor maneira possível.

A etiopatogenia da doença ainda não está bem esclarecida, portanto é de suma importância o clínico levar em considerações fatores que podem agravar ou desencadear a doença, tais como predisposição genética de algumas raças, como o Border collie, e a exposição à radiação ultravioleta, que contribui diretamente para o surgimento e/ou agravamento das lesões nesses animais. Assim sendo, a orientação correta aos proprietários quanto à necessidade de se evitar a exposição do animal ao sol e o uso de protetores solares é indispensável para o sucesso no tratamento, bem como em seguir rigorosamente a terapia prescrita, seja ela tópica ou sistêmica, respeitando as doses e intervalos de administração.

Pode cursar com manifestações cutâneas como eritema, erosões, úlceras e presença de crostas, principalmente na região do plano nasal. Com diagnóstico baseado na anamnese, sinais clínicos e histopatologia do tecido afetado, que é o exame diagnóstico definitivo, onde se encontra frequentemente dermatite de interface e liquenóide.

Considerando-se a casuística da doença, mais pesquisas relacionadas ao diagnóstico precoce do LED faz-se necessário. O segredo para tal pode estar aliado a experimentos imunológicos avançados envolvendo, por exemplo,

o reconhecimento do estímulo inicial para o desenvolvimento dos auto-anticorpos, assim como o reconhecimento dos receptores celulares a estes anticorpos.

REFERÊNCIAS

ADOLPH, E. R.; SCOTT, D. W; MILLER, Jr. W. H, & Erb, H. N. Efficacy of Tetracycline and Niacinamide for the Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus in 17 Dogs. **The Japanese Journal of Veterinary Dermatology**, 20(1), 9–15, 2014. Disponível em: < <https://doi.org/doi/10.2736/jjvd.20.9>>. doi: 10.2736/jjvd.20.9.

BALAZS, V. Caso clínico: Lupus eritematoso mucocutâneo en un perro. **Revista hospitales veterinarios – digital**. Santiago, Chile, 2017. Disponível em: www.rhv.cl/index.php?option=com.

BANOVIC, F.; OLIVRY, T.; LINDER, K. E. Ciclosporin therapy for canine generalized discoid lúpus erythematosus refractory to doxycycline and niacinamide. **Veterinary Dermatology**, Carolina do Norte, n. 25, p.48, mar. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/vde.12139>>. doi:10.1111/vde.12139.

BANOVIC, F; KEITH E. LINDER; URI. M; ROSSI, M. A; OLIVRY. T. Clinical and microscopic features of generalized discoid lupus erythematosus in dogs (10 cases). **Veterinary Dermatology**, Giorgia, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/vde.12389>>. doi: 10.1111/vde.12389.

BANOVIC, F., ROBSON, D., LINEK, M., & OLIVRY, T. Therapeutic effectiveness of calcineurin inhibitors in canine vesicular cutaneous lupus erythematosus. **Veterinary Dermatology**, 28(5), 493–e115, 2017. Disponível em :<http://dx.doi.org/10.1111/vde.12448>>. doi: 10.1111/vde.12448.

BANOVIC, F.; Canine Cutaneous Lupus Erythematosus –Newely Discovered Variants. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 2018. Disponível em: <doi:10.1016/j.cvsm.2018.08.004>. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.08.004.

BLACK, L.J; HECHLER, A.C; Duffy, M. E; Beatty, S.S.K. Presumed lupus erythematosus cells identified in bronchoalveolar lavage fluid from a Mexican Hairless dog. **Veterinary Clinical Patology**, 0/0, 1–6, 2017. Disponível em: <doi: 10.1111/vcp.12471>. doi 10.1111/vcp.12471.

CORNEJO, C. L; CORNEJO, C.L; DIAZ, S. Lupus eritematoso cutâneo canino: algunas consideraciones acerca de la cercanía humana con los animales. **Rev. Med Chile**, Chile, v 143, p.405-407, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000300020>>. doi: 10.4067/S0034-98872015000300020.

DAY, M. J.; SCHULTZ, R. D. **Veterinary Immunology – Principles and Practice**. Londres: Manson Publishing, 2012. 256 p.

FARIAS, M. R.; MONTI, F. Qual o seu diagnóstico?. **Medvep Dermato**, Curitiba, v. 3, n. 9, p.167; 234, 235, abr./jun. 2014.

FERREIRA FILHO, S. G.; FERNANDES, F. L.; CHAMALETE, M. O.; CRUZEIRO, R. S. Lúpus Eritematoso Discoide Canino: Relato de Caso. **PUBVET**, Londrina, v.8, n.22, nov/2014. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/artigo/345/lupus-eritematoso-discoide-canino-relato-de-caso>.

FERREIRA, T. C.; PINHEIRO, A. D. N.; LEITE, A. K. R. M.; GUEDES, R. F. M; PINHEIRO, D. C. Patogenia, biomarcadores e imunoterapia nas dermatopatias autoimunes em cães e gatos. Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Ceará, v.9, n.2, 299-319, jun/2015.

GERHAUSER, I.; STROTHMANN-LVERSSSEN. A.; BAUMGORTNER, W. A case of interface perianal dermatitis in a dog: Is this an unusual manifestation of lupus erythematosus? **Veterinary Pathology**, Washington, v.43, n.5, p.761-764, 2006. Disponível em: < <https://10.1354/vp.43-5-761>>. doi:10.1354/vp.43-5-761.

GOO, M. J.; PARK, J. K.; HONG, I. H.; YANG, H. J.; YUAN, D. W.; KI, M. R.; HAN, J. Y.; KIM, T. H.; WILLIAMS, B. H.; JEONG, K. S. Discoid Lúpus Erythematosus (DLE) in a Spitz Dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, Washington, D. C, fev, p. 633-635, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1292/jvms.70.633>>. doi: 10.1292/jvms.70.633.

GROSS, L. T.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. **Doenças de Pele do Cão e do Gato – Diagnóstico Clínico e Histopatológico**. 2 ed. São Paulo:Roca, 2009. 904 p.

JESSOP., S; WHITELAW, DA.; GRAINJE, MJ.; JAYASEKERA, P. **Drugs for discoid lúpus erythematosus (review)**. Cochrane database of 2017 systematic reviews. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858>>. doi 10.1002/14651858.

LARSSON, C. E.; OTSUKA, M. Lúpus Eritematoso Discoide- LED: Revisão e casuística em serviço especializado da Capital de São Paulo. **Revisa de Educação Continuada em .Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, Campinas, v.3, n. 1, p. 29 – 36, 2000. Disponível em: <https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/3349/2554>.

LUCIA, M; M. G; BARDAG, M; FONDEVILA, D.M; FABBRIS, E; et al. A retrospective study comparing histopathological and immunopathological features of nasal planum dermatitis in 20 dogs with discoid lupus erythematosus or leishmaniosis. **Vet Dermatol**, Padova, Itália, v.28, p.200–e46, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vde.12419>>. doi: 10.1111/vde.12419.

MCNEIL, E.; MANZUC, P.; ARIAS, P. T. Lúpus Discoide Felino. **Veterinary Focus**, União Europeia, v.21, n.3, p.29-30, 2014.

NUTTAL, T.; HARVEY, R. G.; McKEEVER, P. J. **Manual Colorido de Dermatologia em Cães e Gatos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, p. 448-581, 2011.

OBERKIRCHNER, U.; LINDER, K. E.; OLIVRY, T. Successful treatment of a novel generalized variant of canine discoid lúpus erythematosus with oral hydroxychloroquine. **Veterinary Dermatology**, n.23, p.65, **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.16 n.29; p.1007 2019

mai/2011. Disponível em:<<https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00994.x>>. doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.00994.

ODAGUIRI, J. **Correlação entre achados clínicos e histopatológicos com aqueles da imunofluorescência direta no diagnóstico de Lúpus Eritematoso Discoide Canino**. 2013. 69 p. Dissertação (Mestre em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

OLIVRY, T.; LINDER, K. E. Bilaterally Symmetrical Alopecia With Reticulated Hyperpigmentation: A Manifestation of Cutaneous Lúpus Erythematosus in a Dog With Systemic Lúpus Erythematosus. **Veterinary Pathology**, v. 50, n. 4, p. 682-685, 2012. Disponível em :<<https://doi.org/10.1177/0300985812463406>>. doi 10.1177/0300985812463406.

OLIVRY, T.; ROSSI, M. A.; BANOVIC, F.; LINDER, K. E. Mucocutaneous lúpus erythematosus in dogs (21 cases). **Veterinary Dermatology**, North Carolina, v.26, p.256, march. 2015. Disponível em :<<https://doi.org/10.1111/vde.12217>>. doi:10.1111/vde.12217.

OLIVRY, T.; LINDER, K. E.; BANOVIC, F. Cutaneous lupus erythematosus in dogs: a comprehensive review. **BMC Veterinary Research**, 14:132, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1446-8>>. doi: 0.1186/s12917-018-1446-8.

PALUMBO, M. I. P.; MACHADO, L. H. A.; CONTI, J. P.; OLIVEIRA, F. C.; RODRIGUES, J. C. Incidência das dermatopatias autoimunes em cães e gatos e estudo retrospectivo de 40 casos de lúpus Eritematoso Discoide atendidos no serviço de dermatologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP- Botucatu. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 31, n. 3, p. 739-744, jul./set. 2010.

RHODES, K. H. Dermatoses imunomediadas. In: Bichard, S. J.,Sherding. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2003. p.355-360, 2003.

ROSENKRANTZ, W. S. Lúpus Eritematoso Discoide. In: RHODES, K. H. **Dermatologia em Pequenos Animais-Consulta em 5 minutos**. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p.420-423, 2005.

ROSSI, M. A; MESSENGER, L. M; LINDER, K.E; OLIVRY, T. Generalized Canine Discoid Lupus Erythematosus Responsive to Tetracycline and Niacinamide Therapy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 51(3), 171–175, 2015. Disponível em:<<https://doi.org/10.5326/jaaha-ms-6116>>. doi: 10.5326/jaaha-ms-6116.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Dermatologia de Pequenos Animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, p.538-542.1996.

SIMÕES, M. C. F.; SOUSA, J. J.; PAIS, A. A. Skin cancer and new treatment perspectives: a review. **Cancer Letters**, v.357, p. 8-42, nov/2014.

TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 551 p.

WERNER, J. Padrões dermatohistopatológicos no diagnóstico dermatológico. **Clínica veterinária**, São Paulo, n.73, p. 38 -42, mar./abr. 2008.