Vitória Maria Fonseca Alvim

LÚPUS ERITEMATOSO DISCOIDE OU MULTISSISTÊMICO EM PEQUENOS ANIMAIS: Revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Vitória Maria Fonseca Alvim

LÚPUS ERITEMATOSO DISCOIDE OU MULTISSISTÊMICO EM PEQUENOS ANIMAIS: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Vitória Maria Fonseca Alvim

LÚPUS ERITEMATOSO DISCOIDE OU MULTISSISTÊMICO EM PEQUENOS ANIMAIS: revisão de literatura

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leonardo Toshio Oshio
Prof^a. Me. Anna Marcela Neves Dias
Prof^a. Me. Rafaella Tortoriello Barbosa Sampaio

LÚPUS ERITEMATOSO DISCOIDE OU MULTISSISTÊMICO EM PEQUENOS ANIMAIS: revisão de literatura

DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS OR MULTISYSTEM IN SMALL ANIMALS: review VITÓRIA MARIA FONSECA ALVIM¹, LEONARDO TOSHIO OSHIO²

RESUMO

Introdução: Uma mesma doença autoimune pode se manifestar de formas diversas e o Lúpus Eritematoso é um exemplo disso. Podendo se apresentar na sua forma mais branda, a cutânea ou discoide, onde atinge tecidos epidérmicos, ou na sua forma mais grave, a multissistêmica, onde além da pele, atinge órgãos específicos. Objetivo: Abordar a diferença dos dois tipos de lúpus no cotidiano da clínica médica veterinária. Métodos: Foram utilizados como meio de pesquisa, Scielo, Pubmed, Pubvet, enderecos eletrônicos de instituições de ensino superior com suas revistas e teses de pós-graduação, banco de dados da internet e livros. Revisão de Literatura: O lúpus é uma doença que muitas vezes é confundida com outras doenças autoimunes devido às suas características inespecíficas. Chamado de "o grande imitador", em sua fase discoide e branda afeta a região cutânea do animal, causando lesões que podem ou não se agravar se houver infecções secundárias em associação. Seu diagnóstico é realizado com exames de dermato-histopatologia, imunofluorescência ou biopsia cutânea. O tratamento durante a crise é feito à base de corticoides e vitaminas, depois dessas mantém-se o uso de medicações sem corticoide. Com esses sinais, o prognóstico dessa variação é bom já que este atinge principalmente a pele. Já na fase mais grave, a multissistêmica, afeta principalmente os órgãos e estes quando comprometidos desencadeiam diversos sinais clínicos no animal, que podem ou não se repercutir na pele e podem levar o animal a óbito. Para diagnosticar essa doença, é necessário que o animal faça exame de imunofluorescência por biópsia, que indica positivo de 97 a 100% ou testes ANA. O tratamento é feito à base de corticoides. medicações específicas para os sinais clínicos que o animal apresentar e antibióticos sistêmicos para evitar infecções secundárias, além dos tratamentos tópicos para as lesões de pele. O prognóstico desta variação é ruim e pode levar o animal à óbito em dois anos devido às complicações que ocorrem aos órgãos afetados. Considerações finais: O lúpus eritematoso discoide é a forma mais leve da doença, com sinais inespecíficos e como alvo principal a região cutânea. vem sendo facilmente confundida com outras doenças autoimunes e de pele, porém seu tratamento é mais fácil em comparação à outra variação de lúpus, a multissistêmica. Esta, quando presente, se apresenta com sinais inespecíficos e pode ser confundida com outras doenças, devido aos órgãos que ela afeta, seu prognóstico é ruim por se tratar de uma doença crônica, que por vezes faz o animal ter vários episódios de instabilidade.

Descritores: Doença autoimune; Anticorpos; Lúpus Discoide; Lúpus Multissistêmico; Pequenos Animais;

ABSTRACT

Introduction: The same autoimune disease can present itself in different ways, Lupus Erythematosus is an exemple of this. It can manifest itself in its mildest form, the skin or discoid form, where it affects epidermal tissues, or in its most severe form, the multissystemic form, where in addiction to the skin, it affects specific organs. Objective: Cover the difference between the two types of lupus in the daily routine of the veterinary clinic. Methods: Scielo, Pubmed, Pubvet, electronic adresses of higher education institutions with their magazines and postgraduate theses, internet databases and books were used as research means. Review: Lupus is a disease that is often confused with other autoimune diseases due to its non-specific characteristics. Called "the great imitator", in its discoid and mild phases affecting the identified region of the animal, causing injuries that may or may not worse if there are secondary infections in association. It diagnosis is made with dermatohistopathology exams, immunofluorescence or skin biopsy. And its treatment during the crisis is based on corticosteroids and vitamins, after which the use of medications with corticosteroids continues. With these signs, the prognosis for this variation is good as it mainly affects the skin. In the most serious phase, the multisystemic phase, it mainly affects the organs and these, when compromised, trigger various clinical signs in the animal, which may or may not affect the skin and may lead to the animal's death. To diagnose this disease, the animal must undergo an immunofluorencence biopsy test, which indicates a positive rate of 97 to 100%, or ANA tests. Treatment is based on corticosteroids, specific medications for clinical signs that the animal presents and systemic antibiotics to prevent secondary infections, in association to topical medications to skin injuries. The prognosis of these variation is poor and can lead to the animal's death within two years due to complications that occur in the affected organs. Final considerations: Discoid lupus erythematosus is the mildest form of the disease, with non-specific signs and the skin region as its main target. It has been confused with other autoimune and skin diseases, but its treatment is easier compared to the other variation of lupus, the multisystemic. This, when is present with non-specific signs and can be confused with other diseases due to the organs it affects, its prognosis is poor as it is a chronic disease, which sometimes causes the animal to have several episodes of instability.

Keywords: Autoimmune disease; Antibodies; Discoid lupus; Multisystem lupus; Small Animals.

INTRODUÇÃO

O sistema imune é composto por células, órgãos linfoides, citocinas (proteínas que auxiliam na ligação e regulamentação de outras células) e fatores humorais, que juntos têm a função de proteger o corpo do indivíduo contra agentes patogênicos externos, seja por via inalatória, tátil ou pelo paladar. Esses fatores externos estimulam a liberação de fatores imunológicos para a eliminação dos microrganismos, e resultam na formação de anticorpos, que faz com que este tenha uma resistência caso se reinfecte com o patógeno.¹

O corpo pode responder de duas formas quando entra em contato com algum patógeno. A primeira delas de forma inata, sendo as primeiras células de defesa como os neutrófilos, eosinófilos, mastócitos e plaquetas, ao entrarem em contato com o patógeno agem quando ainda não há familiaridade com este, como resposta demorada e imprecisa. O corpo também pode atuar de forma adquirida, no qual o organismo já desenvolveu anticorpos mediados pelos linfócitos B e T (células de memória), e as "natural killers" (NK), devido ao contato anterior contra os microrganismos, com resposta mais rápida e certeira.²

A maior parte das alterações de sistema imune resulta em dermatopatias, que podem ter impacto na pele de forma direta ou em órgãos específicos de forma indireta. A pele tem a função de barreira natural contra qualquer agente externo, servindo de proteção contra agressões, substâncias danosas, temperaturas, pressões e raios ultravioletas. Logo, se essa barreira for lesada devido a ferimento por prurido, dor, ou os agentes de autodefesa não respondem corretamente, acabam deixando-a vulnerável a outras doenças e/ou infecções secundárias, que complicam o quadro.³ Uma falta de resposta imunológica faz com que o sistema imunológico não consiga diferenciar o que é próprio (*self*) e o que não é (*non-self*). Dessa forma, os linfócitos T e B ficam arreativos ou extremamente responsivos aos próprios antígenos, resultando numa autodestruição do organismo e comprometendo fatores fisiológicos naturais, de forma sistêmica ou órgão específico, causando doenças autoimunes.^{1,2}

Dentre as doenças autoimunes, o lúpus se subdivide em eritematoso discoide, que afeta principalmente o tecido cutâneo, causando descamações nas narinas, eritemas e fotossensibilidade⁴ e em multissistêmico, menos frequente, porém mais grave e crônico, que faz com que as células de defesa do organismo destruam os órgãos e causem sinais inespecíficos no paciente, que variam

conforme o órgão afetado.⁴⁻⁶ Por ser uma doença autoimune, o indivíduo já tem a imunidade debilitada, então estará sempre vulnerável à outros fatores, estes, que em associação com a doença já instalada, podem piorar o quadro do animal.⁵

O objetivo desse trabalho foi revisar sobre o lúpus eritematoso discoide, que é a forma mais branda da doença, com sinais inespecíficos e facilmente confundidas com outras doenças autoimunes, esta, atinge principalmente a pele. Diferente do lúpus multissistêmico, que tem sinais inespecíficos devido aos órgãos que ele afeta, e que pode ou não refletir na pele.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa por meio de buscas em artigos acadêmicos disponíveis em bancos eletrônicos como Pubmed, Pubvet, Scielo, Google Acadêmico, endereços eletrônicos de instituições de ensino superior com suas revistas e teses de pós-graduação. Foram selecionados artigos de literatura médica veterinária de língua portuguesa e língua inglesa publicados entre 2001 a 2023 para confecção desde trabalho.

REVISÃO DE LITERATURA

Lúpus Eritematoso Discoide

A doença autoimune que pode se manifestar de duas formas no organismo, de forma mais branda e benigna da doença, chamada de Lúpus Eritematoso Discoide (LED), afetando apenas fatores tegumentares, deixando a pele mais frágil e com lesões específicas, onde o corpo responde contra os próprios fatores cutâneos, resultando em reações de hipersensibilidade. Porém este, se subdivide em quatro tipos.^{6,9}

Em Lúpus Eritematoso Esfoliativo (LECE), que é quando as lesões e regiões alopécicas afetam focinho, pavilhão auditivo, tronco dorsal, podendo se estender ao abdomem, membros e esterno. Em Lúpus Eritematoso Cutâneo Vesicular (LECV), que é quando as lesões ficam erosivas e ulceradas em região de ventre, região mucocutânea e cavidade oral.⁷ Em Lúpus Eritematoso Discoide Localizado Facial (LEDL), quando as lesões são localizadas na região da face. Em Lúpus Eritematoso Discoide Generalizado (LEDG), que é quando

as lesões são generalizadas pelas regiões do corpo.⁸ E em Lúpus Eritematoso Mucocutâneo (LEMC), onde as lesões ulcerativas aparecem ao redor do ânus, lábios, ao redor dos olhos e plano nasal, essas lesões fazem com que o animal vocalize de dor ao fazer as necessidades.⁹

Foi observado que o contato com raios ultravioletas agrava o quadro de LED e tem relação direta com a patogenia da doença devido à fotossensibilidade. No caso desta doença, não há preferência de sexo ou idade. Em gatos são raros os casos, porém são mais frequentes em cães das raças Pastor Alemão, Collie, Husky Siberiano, Pointer Alemão, Sheepdog. ^{6,10,11}

Os sinais mais observados em cães são uma despigmentação dorsal do focinho e pele (Figura 2), eritema e descamação do mesmo, discromia progressiva que varia do azul ao cinza e perda das crostas¹¹ seguidos de úlceras ou erosões (Figura 1).¹² Também apresentam lesões perioculares, nas orelhas (podendo atingir o pavilhão auricular), nas genitais (Figura 1), junções mucocutâneas (lábios, cavidade oral e perineal), nos membros¹³, e não comumente exsudações e pápulas.¹¹ Hiperqueratose nas patas e genitália são encontradas também. ^{14,15}

O prurido e dor são variantes, raramente há hemorragia por prurido intenso e podem resultar cicatrizes pós-tratamento. Nos gatos, quando ocorrem, o prurido se manifesta de forma variante, são frequentes lesões na face, pescoço e orelha, com eritemas, alopecia, descamação e formação de crostas. A exposição solar acentua as lesões e pode suceder em dermatites solares graves por cronicidade, que futuramente podem se desenvolver em carcinomas de células escamosas.

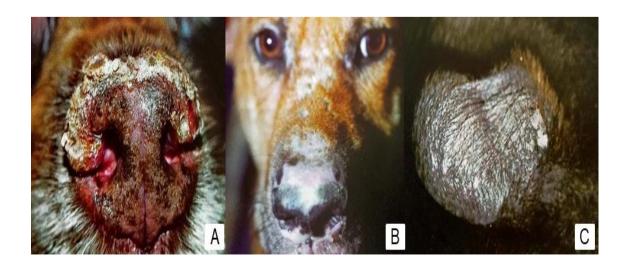


Figura 1: A- Cão com despigmentação, crostas e erosões no plano nasal, características de doença de pele autoimune; B- Alopecia focal e despigmentação no plano nasal e ponte no nasal; C- Hiperqueratose e crostas no escroto de um cão;

Fonte: Hnilica, Keith¹⁴

O diagnóstico é feito por dermato-histopatologia, imunofluorescência ou imuno- histoquímica (biopsia), e após a confirmação da doença, começa o protocolo de tratamento. TO teste anticorpos antinucleares (ANA) e teste de células LE se apresentam negativo no LED. Na histopatologia, procura-se áreas despigmentadas ou com lesões recentes, principalmente em regiões de lábio e focinho. No resultado terá dermatite interface liquenoide, incontinência pigmentar (Figura 2), espessamento focal da membrana basal, mucinose dérmica e acúmulo perivascular, apoptose de queratinócitos, perinexial de mononucleares e plasmócitos, além de deposição focal de IgG na membrana basal. 12,17,19,20,21

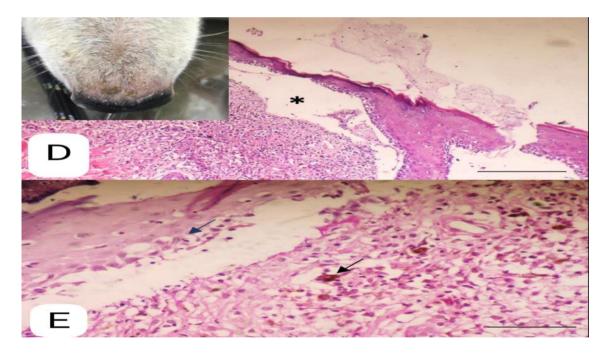


Figura 2: Apresentação clínico-histopatológica de paciente com lúpus eritematoso discoide. Em D, há dermatite de interface e liquenoide com presença de fenda (asterístico) evidenciada na junção dermo-epidérmica em amplificação 100x. Em E, vacuolização de células epidérmicas basais (seta azul) e incontinência pigmentar (seta preta) em amplificação de 400x.

Fonte: Adaptado de Lima-Verde et al.²³

Notou-se que cães com LED tem mais mucina (ácido mucopolissacarideo) que cães com outras dermatopatias quando se faz histopatologia.²² Juntamente com o exame anterior, faz-se a biopsia de pele, que não pode ser o único exame devido às chances de erro. Neste, apresenta-se com deposições de imunoglobina ou complemento na membrana basal.^{23, 24}

Com relação ao tratamento tópico, o mais usual é com a betametasona, fluocinolona ou ciclosporina 1 a 2% a cada 12 horas até cura das lesões e depois o uso a cada 24 horas e após, a cada 48 horas para manutenção. Se houverem lesões perioculares recomenda-se o uso de pomada oftálmica a base de gentamicina e hidrocortisona. O uso de vitamina E 800 Ul/dia em cães é associado, mas somente depois de 2 meses percebe-se resultado. Nos casos mais graves, o uso da prednisolona nas doses de 1 a 3 mg/kg, 2 vezes ao dia, por via oral, por 14 dias ou até a remissão das lesões. Após isso, há a redução para 1x ao dia na mesma dose por 14 dias, e em seguida a cada 48 horas por mais 14 dias. A dose de manutenção de 0,5 a 2 mg/kg a cada 48 horas. Em gatos, é feita da mesma forma, porém com dosagem de 2 a 2,25 mg/kg, e dosagem de manutenção de 2,5 a 5mg/kg de 2 a 7 dias, e a dexametasona é mais efetivo. Em associação à prednisolona pode ser usado pentoxifilina na dose de 10-30mg/kg a cada 8 ou 12 horas, por 30 dias consecutivos. 17, 25, 26

Os animais que não respondem a esse tratamento podem utilizar niamicina e tetraciclina combinadas, sucesso em 70% dos casos segundo Scott₁₉₉₆. Em cães com mais de 10kg, usa-se cada droga na dose de 500mg a cada 8 horas e cães com menos de 10kg, cada droga na dose de 250mg a cada 8 horas, e em 8 semanas devem aparecer os resultados.

Para tratamentos a longo prazo utilizam-se a ciclosporina (5mg/Kg a cada 24 horas), azatioprina (2,2mg/Kg a cada 24 horas, e depois a cada 48 horas), clorambunil (0,2mg/kg a cada 24 horas e depois a cada 48 horas), ciclofosfamida (1,5- 2-5mg/Kg por 4 dias consecutivos ou dias intercadalos durante uma semana ou 7mg/Kg por via intravenosa uma vez na semana), micofenolato de mofetil (22mg/Kg a cada 12 horas, e após melhora 10mg/Kg também a cada 12 horas), levamisole (3-7mg/Kg em dias alternados), leflunomida (4mg/Kg a cada 24 horas), estes devem mostrar resultados de 8 a 12 semanas desde o começo da terapia, e redução gradual das doses e frequência para manutenção. ^{17, 18, 27}

O auxilio de protetor solar nas áreas expostas à luz solar também é recomendado. Se não houver melhora, se devem adicionar outras medicações imunossupressoras, como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus tópico a 1%, clorambucil e ciclofosfamida em suas devidas doses e manutenções.^{14, 17}

Animais que tem essa doença devem evitar ao máximo a luz do sol, usando sempre filtro de proteção solar para evitar o agravamento das lesões cutâneas. Cicatrizes e leucodermias são permanentes, mas carcinomas podem ser uma possível sequela por conta das queimaduras solares.^{23, 28, 29}

Lúpus Eritematoso Multissistêmico

A outra variante é o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ou Multissitêmico, incomum no cotidiano da clínica, porém mais grave e relacionado a fatores multissistêmicos que podem secundariamente afetar a pele. Considerada uma doença inflamatória crônica e progressiva, multifatorial e com sinais clínicos inespecíficos, tem etiologia desconhecida, mas a principal teoria é que seja pela deficiência de células T supressoras e componentes do complemento, além da hiperatividade das células B, com isso há a produção excessiva de autoanticorpos que destroem o núcleo das células e desencadeiam diversos problemas no organismo, pois estes ficam circulantes na corrente sanguínea levando a destruições teciduais. Devido a cronicidade, podem levar à lesões inflamatórias. 18, 23, 30

O LES tem cinco características: fotossensibilidade, lesão dos queratinócitos, infiltração linfocitária, produção de auto-anticorpos e deposição de imunocomplexos. Quando se apresenta em cães, é mais comum nas raças dolicocefálicas, principalmente em Pastor Alemão, Collie, Spaniel Bretão, Pointer Alemão, Pinscher, Bull Terrier, Border Collie e Pastor de Shetland. É considerado raro em gatos, mas se encontrado, são normalmente nas raças Persa, Siamês e Himalaia com mais de 12 anos.³¹ Os sinais clínicos variam e dependentes da área que os imunocomplexos estão atuando, por ser uma doença progressiva, se não for tratada pode resultar em acometimento de outros sistemas.²⁸

Esses imunocomplexos se depositam em locais específicos no organismo do animal, levando a lesões glomerulares, necrose fibrinoide das paredes arteriolares, artrite e púrpura. 18 Essas lesões ativam o sistema complemento e

logo, linfócitos e neutrófilos que inflamam as paredes dos vasos, levam à deposição fibrinoide e esclerose.³² As hemácias também podem ser alvo desses auto-anticorpos, com ocorrência de uma anemia hemolítica, contra as plaquetas, levando à trombocitopenia, também podem ocorrer os anticorpos antilinfócitos, atrapalhando a regulação do sistema imune, antimusculares, levando à miosite, antimiocárdio, com mio e endocardite, e contra a membrana basal, levando à dermatite.²⁸

Em cães se manifestam de forma uni ou multifocal na face, orelhas, parte distal de membros, celulite, furunculose, leucodermia, transudação, lesões ulcerativas bolhosas, poliartrite, alopecia, febre, anemia, leucodermia, furunculose, celulite, úlceras orais (Figura 3), anorexia, letargia, além de hiperceratose nasal, de coxim (Figura 3) e escroto. 17, 32 Também é possível encontrar insuficiência renal com proteinúria, poliartrite, dermatites, linfadenopatia, esplenomegalia, anemia hemolítica, miosite. pericardite. trombocitopenia, anomalias neurológicas (convulsões) e leucopenia nos exames laboratoriais e de imagem. Em gatos, os sinais externos são os mesmos dos cães, mas podem ocorrer mudança de comportamento, presença de doença pulmonar, dermatite escamosa, descamativa, crostosa e alopécica resultando em cicatrizes. 33,34

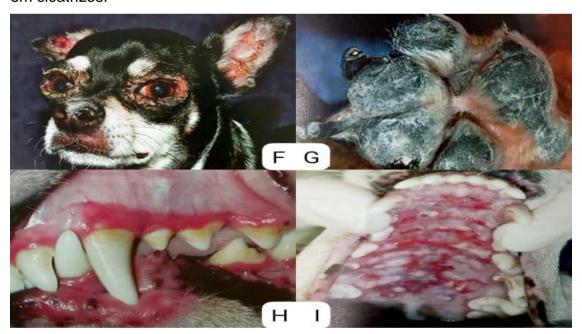


Figura 3: F- Cão com apresentação clínica de lúpus eritematoso sistêmico com dermatite ulcerativa e crostosa grave ao redor dos olhos e no pavilhão auricular, plano nasal também afetado, porém em menor gravidade. Em G, hiperceratose

e crostas nos coxins plantares, com lesão de vasculite no centro do coxim. Em H, dermatite erosiva na gengiva. Em I, erosões no palato de um cão. Fonte: Adaptado de Hnilica, Keith.¹⁴

Os exames complementares incluem dermatohistológico, hemograma, que se apresenta com anemia, leucopenia ou leucocitose e trombocitopenia. Urinálise com proteinúria, podendo ter glomerulonefrite, níveis elevados de aspartato de aminotransferase (AST) à alanina aminotransferase (ALT), que pode indicar lesões musculares. Na artrocentese há a presença de aumento de celularidade, neutrófilos não-degenerados e células mononucleares, ausência de bactérias e líquido sinovial com menor viscosidade. O teste de anticorpos antinucleares (ANA), imunofluorescência por biópsia dão de 97 a 100% de positivo em cães com essa doença³⁵ e por identificação de anticorpos na corrente sanguínea pelo teste de LE (detecta os anticorpos antinucleares do LES que pode sugerir muitos falsos negativos), são essenciais para o diagnóstico. Antes do diagnóstico definitivo devem-se descartar diagnósticos diferenciais, como, descartar infecção por riquétsia. ²⁸

Após a confirmação da doença, faz-se o tratamento do animal de acordo com os sinais clínicos apresentados, shampoo para remoção de crostas, antibióticos sistêmicos para evitar infecção secundária, uso de prednisolona 1 a 3 mg/kg por via oral, a cada 12 horas e redução gradual após oito semanas, utilizando a menor dose possível e em dias alternados, se houver efeitos adversos ou não melhora do quadro de 2 a 4 semanas, indica-se adicionar outras medicações ao antigo protocolo ou mudar o tratamento para triancinolona ou dexametasona. Indica-se também associar drogas imunossupressoras não esteroidais como azatioprina 2,2 mg/kg a cada 24 horas e após, a cada 48 horas ou clorambucil 0,2 mg/kg a cada 24 horas e depois, a cada 48 horas. Os fármacos como a ciclofosfamida e ciclosporina podem ser utilizados para alivio dos efeitos colaterais dos corticoides. A aspirina pode ser utilizada como adicional para controle de febre e dor, excesso se o animal estiver com trombocitopenia ou ulceração gastrointestinal. A esplenectomia é indicada para animais com trombocitopenia grave ou anemia hemolítica. Deve-se evitar a luz do sol, afim de não permitir que as lesões se agravem. O uso da medicação levamisol 2,5mg/kg por via oral a cada 48 horas tem trazido benefícios aos cães, como melhor longevidade e conforto para lidar com os sinais da doença. 14, 17

Recomenda-se também a aplicação tópica com hidrocortisona a 0,3%, *Aloe vera* a 5%, tacrolimus tópico a 1%, ácidos graxos essenciais e creme hidratante com ureia a 10%. Em gatos, dexametasona e triancinolona são as melhores escolhas e mais efetivas que as citadas anteriormente, a cada 12 horas, e de 2 a 8 semanas, até a menor dosagem e na menor frequência. Devese ser feito alternadamente glicocorticoide e esteroide. Outras drogas que podem ser utilizadas e possuem bons resultados são ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil, clorambucil, ciclofosfamida (só em cães), leflunomida. As respostas são percebidas de 8 a 12 semanas. Animais que utilizam glicocorticoides tem 50% melhor sobrevida. ^{28, 36, 37, 38}

Animais com essa característica têm recidiva e geralmente são imprevisíveis, os com alterações locais tem mais chances de sobrevida, os com alterações sistêmicas tem péssimo prognóstico e desenvolvem insuficiência renal, pancreatites medicamentosas, infecções respiratórias e evoluem para sepse. ^{22, 29, 38}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O prognóstico do Lúpus Eritematoso Discoide é bom, mas não há cura, logo o tratamento é para o resto da vida. Esses animais devem estar sempre se protegendo do sol para que não se agravem as lesões e qualquer alteração deve-se voltar imediatamente ao médico veterinário. Ao contrário do Lúpus Multissistêmico, que é mais grave devido aos órgãos que atinge e leva o animal à óbito em menos de 2 anos. Devido às suas complicações, é uma doença degenerativa crônica que mesmo tratando, tem muitas recidivas imprevisíveis.

REFERÊNCIAS

- 1- Ferreira JS, de Mesquita HL, Aragão DMO, Bastos CA. O sistema imunológico e a autoimunidade. UBM. 2018; 20 (39): 1-19.
- 2- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. The lancet. 2001; 357 (9270): 1-13.
- 3- Rodrigues C.P.F. Imunologia Básica: uma revisão aplicada a estudantes [CD-ROM]. Teófilo Otoni: NICE; 2022.

- 4- Vaz MAQ; Lúpus eritematoso em animais de pequenos porte: revisão de literatura. [Trabalho de conclusão de curso]. Juiz De Fora: Universidade Presidente Antônio Carlos; 2017.
- 5- Kuhn A, Bijl M. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. SAGE Publications [periódico de internet]. 2008; [citado 2022 Set 18]; 17 (5): [cerca de 5p.]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490414/
- 6- Gomes PMS. Lúpus eritematoso cutâneo: manifestações clínicas e análise laboratorial. Sustinere [periódico de internet]. 2015; [citado 2023 Ago 19]; 3 (1): [cerca de 9p.]. Disponível em: https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/sustinere/article/view/17324/12843
- 7- Lima AK, Cunha FR. Uso do oclacitinib no tratamento de lúpus eritematoso cutâneo vesicular em cão da raça Border Collie- relato de caso. Research, Society and Development [periódico de internet]. São Carlos. 11 (15): [cerca de 8p.]. Disponível em: https://www.rsdjournal.org
- 8- Leal SLRS, Silva JG, Tertulino MD, Barreto GMF, Noronha JA, Rodrigues LMN, Medeiros NC. Aspectos clínicos e histopatológicos de Lúpus Eritematoso Discoide canino: relato de caso [periódico de internet]. Recife. Universidade federal rural do Semi-Árido Mossoró. 15 (3): [cerca de 7p.]. Disponível em: https://www.journals.ufrpe.br
- 9- Olivry T, Linder KE, Banovic F. Cutaneous lupus erythematosus in dogs: a comprehensive review. BMC Veterinary Research [periódico de internet]. 2018; [citado em 05/12/2023]. 14:132. [cerca de 18p.]. Disponível em: https://bmcvetres.biomedcentral.com
- 10- Lucas R. Semiologia da pele. In: Feitosa FLF, editor. Semiologia Veterinária: A arte do diagnóstico. 2a ed. São Paulo: Roca; 2008.
- 11- Abbas AK, Litchman AH. Imunologia Básica. 3a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
- 12- Serafim LB. Lúpus eritematoso sistêmico em cão: relato de caso [Dissertação]. Areia: Universidade Federal da Paraíba; 2018.
- 13- Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Dermatologia de pequenos animais. 5a ed. Rio de Janeiro: Interlivros: 1996.
- 14- Gerhauser I, Strothmann-Luerssen A, Baumgartner WS. A case interface perineal dermatitis in a dog: is this na unusual manifestation of lupus erythematosus? Vet Pathol. 2006; [citado 2023 Set 22]; 43 (5): [cerca de 4 p]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16966456/
- 15- Medleau L, Hnilika KA. Dermatologia de pequenos animais. 4a ed. São Paulo: Roca; 2003.
- 16- Wolf SJ, Estadt SN, Theros J, Moore T, Ellis J. et al. Ultraviolet light induces increased T cell activation in lupus- prone mice via type I IFN-

- dependent inhibition of T regulatory cells. Journal of autoimmunity [periódico da internet]. 2019; [citado 2023 Set 22]; [cerca de 8 p.]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248690/
- 17- Ataide WF, da Silva VLD; Ferraz HT, do Amaral AVC, Romani AF. Lúpus eritematoso discoide em cães. Enciclopédia Biosfera [periódico de internet]. 2019; [citado 2023 Set 22]; 16 (29): [cerca de 15p.]. Disponível em: https://www.conhecer.org.br/enciclop/2019a/agrar/lupus.pdf
- 18- Hnilica KA. Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico. 3a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- 19- Tizard IR. Imunologia veterinária. 6a ed. Rio de Janeiro: Interlivros; 1996.
- 20- Gomes PMS. Lúpus eritematoso cutâneo: manifestações clínicas e análise laboratorial; Revista Sustinere [periódico de internet]. 2015; [citado 2023 Set 22]; 3 (1): [cerca de 18p.]; Disponível em: https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/sustinere/article/view/17324/12843
- 21- De Lucia M, Mezzalira G, Bardagi M, Fondevila DM, Fabbri E, Fondati A. A retrospective study comparing histopathologycal and immunopathologycal features of nasal planum dermatitis in 20 dogs with discoid lupus erythematosus or leishmaniosis. Veterinary dermatology [periódico de internet]. 2017; [citado 2023 Set 22]; 28 (2): [cerca de 9p.]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28133824/
- 22- Oliveira T, Rossi MA, Banovic F, Linder KE. Mucocutaneus lupus erythematosus in dogs (21 cases); Vet Dermatol [periódico da internet]. 2014; [citado em 20/08/2023]; 25 (152): [cerca de 10p.]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26096899/
- 23- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ. Veterinary dermatopathology- A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease. 4aed. Missouri: Mosby year book; 1992. 143-6.
- 24- Barker KP, Thomsett LR. Canine and feline dermatology. 1^aed. Massachusetts: Blackwell Scientific Publication; 1990. 231-53.
- 25- Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. American Journal of Clinical Dermatology [periódico de internet]. 2016; [citado 2023 Set 22]; 17 (2): [cerca de 12 p]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872954/
- 26- Lima-Verde JF, Ferreira TC, Nunes-Pinheiro DCS. Lupus eritematoso discoide em cão: relato de caso. PubVet [periódico de internet]. 2020; [citado 2023 Set 22]; 4 (1): [cerca de 5p.]. Disponível em: https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/685
- 27- Norris DA, Bennion SD, David-Bajar K. Pathomechanism of cutaneous lupus erythematosus. Baltimore, USA: Williams and Wilkins; 1997.

- 28- Pascoal RTC. Lúpus Eritematoso Sistêmico Canino: Revisão bibliográfica a propósito de um caso clínico. [dissertação]. Lisboa: Universidade técnica de Lisboa; 2010.
- 29- Bubniak FD. Lúpus eritematoso na espécie canina. Revisão de literatura [Monografia]. Curitiba: Universidade Federal Rural do Semi-Árido; 2009.
- 30- Hoskins JD. Geriatria e gerontologia do cão e do gato. 2a ed. São Paulo: Roca. 2008.
- 31- Banovic F. Canine cutaneous lupus erythematosus: Newly discovered variants. Veterinary Clinics Small Animals Practice [periódico da internet]. 2019; [citado 2023 Set 09]; 49 (1): [cerca de 9p.]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227971/
- 32- Palumbo MIP, Machado LHA, Conti JP, Oliveira FC, Rodrigues JC. Incidência em 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 [periódico de internet]. 2010 [citado 2023 Set 09]; 31 (3): [cerca de 5 p.]. Disponível em: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445744097025
- 33- Gorman NT. Imunologia. In: Ettinger SJ, Feldman EC. Tratado de medicina interna veterinária. 4a ed. São Paulo: Manole. 1997. 2735-65.
- 34- Silvestrini AR, Costa JL, Silvestrini GR, Silvestrini IR, Gruenewald, APC, Reis, M. Lupus eritematoso sistêmico: relato de caso. Pubvet [periódico de internet]. 2022; (citado em: 21/09/2023); 16 (2): [cerca de 6p.]. Disponível em: https://www.pubvet.com.br
- 35- Guimarães FC, Conceição RT, Flaiban KKMC, Arias MVB. Estudo retrospectivo em 18 cães com lúpus eritematoso sistêmico (2008-2018). Pubvet [periódico de internet]. 2022; [citado 2023 Set 09]; 16 (2): [cerca de 8p.]. Disponível em: https://www.pubvet.com.br.
- 36- Tizard IR. Imunologia vetrunária. 9a ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2014.
- 37- Larssom CE, Lucas R. Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária. São Paulo. 2019.
- 38- Rosado IR, Picelli JP, da Silva JG, Madeira MC, Zambarda TT, Alves EGL. Lúpus eritematoso sistêmico associado a manifestações neurológicas em cadela border collie. Veterinaria Acta Scientiae [periódico de internet]. 2021; [citado 2023 Set 09]; 49. Disponível em: https://www.seer.ufrgs.br