

Universidade de Santo Amaro
Curso de Graduação em Medicina Veterinária

Isadora D'Alessandro Adamo

ALOPECIA X: UMA REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo

2018

Isadora D'Alessandro Adamo

ALOPECIA X: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro-UNISA como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária. Orientadora Prof^a Dr^a Viviani de Marco Bernardes.

São Paulo

2018

Isadora D'Alessandro Adamo

ALOPECIA X: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro-UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária. Orientadora Prof^a Dr^a Viviani de Marco Bernardes.

São Paulo, de de 2018.

Banca Examinadora

Prof^a.

Prof^a. Dr^a Viviani de Marco Bernardes

Conceito Final _____

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

À Instituição Universidade de Santo Amaro pela oportunidade de realizar este trabalho.

A minha orientadora Viviani de Marco Bernardes, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos na execução desse trabalho.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Agradeço a minha mãe Denise Silvia Mattioli D'Alessandro, heroína que me deu a oportunidade de fazer este curso, por apoio, incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço.

À minha namorada Larissa Pretel Viana Menezes por todo carinho, apoio e paciência que teve comigo durante o término deste curso.

Aos meus amigos queridos da veterinária Larissa Nogueira e Gregory Bergmann por estarem comigo durante boa parte do curso e trilharem comigo o mesmo caminho.

À minha amiga Vanesa Nozaki quem me cedeu a casa para que diversas vezes eu pudesse escrever este trabalho.

RESUMO

A alopecia X ou “Aprisionamento do folículo piloso” é uma condição clínica comumente observada em raças nórdicas, especialmente na raça Spitz Alemão. Ocorre tanto em machos quanto em fêmeas, sendo descrita em cães com idade entre um e doze anos, independentemente de seu status sexual, embora acometa mais frequentemente os machos com um a cinco anos de idade. A causa e patogênese da alopecia X ainda permanecem desconhecidas atualmente, mas há indícios de fatores genéticos atrelados a essa doença. As manifestações clínicas da Alopecia X compreendem alterações dermatológicas que mimetizam outras alopecias endócrinas como o hiperadrenocorticismismo e o hipotireoidismo. Observa-se o desenvolvimento de um pelame seco e sem brilho, perda do pelame primário, dando aspecto de pelame infantil, e na sequência perda do pelame secundário surgindo amplas áreas alopécicas. O diagnóstico da Alopecia X é primordialmente clínico e realizado a partir da exclusão de doenças endócrinas e outras causas de alopecia não inflamatória, com base em testes hormonais e exame histopatológico de fragmento cutâneo. Não há um tratamento específico para a Alopecia X, mas sim respostas variáveis a diferentes tipos de fármacos e procedimentos. As opções terapêuticas mais utilizadas para se obter o recrescimento piloso incluem a castração, o uso de melatonina, trilostano, deslorelina ou a realização do microagulhamento. Todas possuem vantagens e desvantagens, com taxas de sucesso terapêutico que variam de 30 a 85%. Além disso, pode ocorrer recidiva após meses ou anos do recrescimento piloso.

Palavras Chaves: Dermatose endócrina, alopecia não inflamatória, melatonina, trilostano, microagulhamento

ABSTRACT

Alopecia X or "Hair follicle entrapment" is a common clinical condition observed in Nordic breeds, especially in the German Spitz breed. It occurs in both males and females, and is described in dogs aged one to twelve years, regardless of their sexual status, although it most commonly affects males between one and five years of age. The cause and pathogenesis of alopecia X still remain unknown today, but there are indications of genetic factors linked to this disease. The clinical manifestations of Alopecia X include dermatological alterations that mimic other endocrine alopecias such as hyperadrenocorticism and hypothyroidism. It is observed the development of a dry and lackluster pelt, loss of the primary pelt, giving the appearance of a child's pelt, and subsequent loss of the secondary peling resulting in large areas alopécicas. The diagnosis of Alopecia X is primarily clinical and performed from the exclusion of endocrine diseases and other causes of non-inflammatory alopecia, based on hormonal tests and histopathological examination of cutaneous fragment. There is no specific treatment for Alopecia X, but rather variable responses to different types of drugs and procedures. The most widely used therapeutic options for achieving hair regrowth include castration, use of melatonin, trilostane, deslorelin, or microneedle removal. They all have advantages and disadvantages, with therapeutic success rates ranging from 30 to 85%. In addition, relapse may occur after months or years of hair regrowth.

Keywords: Endocrine dermatosis, non-inflammatory alopecia, melatonin, trilostane, microneedle

Lista de Figuras

Figura 1.....	13
Figura 2.....	16
Figura 3.....	21
Figura 4.....	22
Figura 5.....	26
Figura 6.....	31
Figura 7.....	35
Figura 8.....	37
Figura 9.....	38

Lista de Quadros

Quadro 1.....22

Quadro 2.....28

Quadro 3.....39

Lista de Abreviaturas

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

GnRH: Hormônio Liberador de Gonadotrofina

FSH: Hormônio folículo estimulante

LH: hormônio luteinizante

T4: Tiroxina

TSH: Hormônio tireoestimulante

Shh: *Sonic Hedgehog*

Wnt: *Wingless-type Mouse Mammary Tumor Virus Integration site*

Tgf- β : *β -Catenina, Transforming Growth Factor*

Fgf: *Fibroblast Growth Factor*

Bmp: *Bone Morphogenic Protein*

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DHT: Desidrotosterona

CYP: Família de enzimas do citocromo P 450

ESR: Receptor de estrógeno

KISS1: Gene da kisspeptina 1

Mg: Miligramas

Kg: Quilograma

POMC: Proopiomelanocotina

3- β -HSD: 3 Beta Hidroxesteroide-desidrogenase

NFATc1: Fator de transcrição

SOX9, LHX2, LGR5, TCF7L1 e GLI1: Genes codificadores de marcadores no folículo piloso

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1. Definição	13
3.2. Aspectos Epidemiológicos.....	13
3.3. O Ciclo Piloso	14
4. ETIOPATOGENIA	17
4.1. Fatores genéticos	19
4.2. Hormônios e receptores hormonais.....	23
5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	26
6. DIAGNÓSTICO	27
6.1. Testes hormonais.....	28
6.2. Exame histopatológico.....	29
7. TRATAMENTO.....	32
7.1. Castração	32
7.2. Melatonina.....	32
7.3. Trilostano.....	33
7.4. Deslorelina	36
7.5. Microagulhamento	37
7.6. Terapia Adjuvante	39
8. CONCLUSÃO.....	41
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. Introdução

Hoje em dia a raça Spitz Alemão vem sendo cada vez mais apreciada pelos tutores e sendo assim as doenças mais pertinentes e direcionadas a essa raça vêm ganhando uma lente de aumento. Sabe-se que as alterações dermatológicas são bem frequentes na rotina veterinária, evidentemente porque as alterações dermatológicas são visíveis aos tutores que se preocupam com a estética de seus animais. (LOTRHOP et. al,1988).

O termo Alopecia X que hoje é assim denominada já passou por diversas nomenclaturas, sendo essas pseudo-Cushing, síndrome da hiperplasia adrenal congênita, alopecia responsiva ao hormônio de crescimento, alopecia responsiva à biópsia, dermatose responsiva à castração, mas que hoje em dia está sendo chamada de Alopecia X (SCHMEITZEL et. al, 1990; SCOTT, et al, 2001). Muitas dermatopatias são identificadas pelos animais domésticos apresentando grande semelhança entre si, com ausência de prurido, queda do pelame, que são muito semelhantes às doenças endócrinas que apresentam alopecia associada (MELIÁN, 2004; PARADIS, 2000).

Isso torna o diagnóstico da Alopecia difícil e minucioso necessitando da utilização de exames complementares além do diagnóstico primordialmente clínico (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006. A Alopecia X exige um critério de diagnóstico específico para que possa ser constatada (CERUNDOLO, 2004).

Hoje os tratamentos que existem para essa dermatopatia ainda são pouco estudados, mas é possível conseguir um bom índice de repilação. Os mais utilizados atualmente são a castração, melatonina e o trilostano, com índices de repilação que podem atingir até 85% (FRANK, 2013; CERUNDOLO, 2004).

2. Objetivo

Com o grande aumento da popularidade da raça Spitz alemão, a Alopecia X vem sendo diagnosticada com mais frequência na rotina clínica. No entanto, ainda há pouco conhecimento sobre sua patogênese o que dificulta o seu tratamento. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre os dados epidemiológicos, patogênese, diagnóstico e tratamento, tendo como base os principais artigos científicos publicados na área.

3. Revisão de Literatura

3.1. Definição

A Alopecia X ou “Aprisionamento do folículo piloso” é uma condição clínica comumente observada em raças nórdicas, especialmente na raça Spitz Alemão. Já recebeu várias denominações no passado, como síndrome pseudo-Cushing, síndrome da hiperplasia adrenal congênita, alopecia responsiva ao hormônio de crescimento, alopecia responsiva à biópsia, dermatose responsiva à castração, dentre outros (SCHMEITZEL et. al, 1990; SCOTT, et al, 2001). Essa grande diversidade nas nomenclaturas se deve aos diferentes resultados de testes hormonais ou às diferentes respostas clínicas frente a várias modalidades terapêuticas (CERUNDOLO, et al, 2004).

3.2. Aspectos Epidemiológicos

A Alopecia X ocorre tanto em machos quanto em fêmeas, sendo descrita em cães com idade entre um e doze anos, independentemente de seu status sexual, embora acometa mais frequentemente os machos com um a cinco anos de idade (GROSS, et al, 2005). As raças predispostas (figura 1) são aquelas que apresentam um manto piloso denso e duplo, como, por exemplo, o pomerânio ou Spitz alemão, Chow chow, Keeshonds, Samoieda e Malamute do Alaska, e também Poodles miniaturas (FRANK et al, 2003; FRANK, et al, 2004; SCOT, et al, 2001).



Figura 1. Raças predispostas a desenvolverem Alopecia X. 1 – Spitz Alemão. 2- Poodle. 3- Malamute do Alaska. 4- Samoieda. 5- Keeshond. 6. Chow Chow. Fonte: VIDA ANIMAL. acesso em: 16 de novembro de 2018.

Trabalhos epidemiológicos recentes realizados nos Estados Unidos com 1.017 Spitzes Alemães, sendo com 508 machos e 507 fêmeas revelaram que 97 cães correspondendo à 19,9% dos machos e 56 cães correspondendo à 11,2% das fêmeas foram diagnosticados com Alopecia X. Já ao avaliar outras raças como, por exemplo, o Chow chow, dentre os 2.790 cães avaliados, sendo 1325 machos e 1465 fêmeas, apenas 23 cães correspondendo à 1,7% dos machos e 19 cadelas correspondendo 1,3% das fêmeas apresentavam a condição (OFA, 2016).

A raça Spitz Alemão é a mais afetada pela Alopecia X por ser a mais predisposta, mas também por ter se tornado uma raça muito popular no Brasil. Em 2015 foram registrados no Brasil 14.074 Spitzes Alemães (variedades Anão e Pequeno), sendo considerada a 3ª raça em número de registros (dados da Confederação Brasileira de Cinofilia).

3.3. O Ciclo Piloso

O ciclo piloso consiste em uma série de eventos de crescimento, regressão e remodelação ritmicamente recorrentes do pelo. Esses eventos são controlados por complexa interação entre sinais químicos do microambiente folicular que abrangem células tronco epiteliais, junto com o microambiente dérmico, composto por células fibroblásticas, adipócitos, células do sistema imune e células nervosas, interagindo com fatores sistêmicos

importantes, como hormônios, fatores genéticos, idade e fatores ambientais que englobam fotoperíodo e nutrição. (BRUNNER, et. al, 2017).

O ciclo piloso consiste em fases, denominadas fase catágena, telógena, exógena e anágena. A fase catágena é caracterizada pela regressão do folículo piloso, a fase telógena pela quiescência e período de repouso do folículo; a fase exógena é representada pela queda da haste pilosa e a fase anágena que é a fase ativa do crescimento piloso. Há ainda uma fase intermediária que é encontrada entre a fase exógena e a fase anágena, quando o folículo fica vazio, até que ocorra uma nova onda de crescimento folicular chamada de fase quenógena. Este processo regenerativo cíclico é suportado pelas células tronco epiteliais, que atuam como um reservatório necessário para a manutenção e remodelamento do epitélio ao longo do ciclo piloso. Essas populações de células tronco epiteliais são caracterizadas por diferentes marcadores e residem em nichos foliculares com diferentes microambientes envolvidos em sua manutenção e função. (BRUNNER et. al, 2017).

O estado dos folículos pilosos é regido por complexa e delicada interação entre receptores, seus ligantes e fatores de transcrição que originam diversas vias de sinalização que interagem entre si. Dentre as vias temos *Sonic Hedgehog* (Shh), o *Wingless-type Mouse Mammary Tumor Virus Integration site* (Wnt)/ β -Catenina, *Transforming Growth Factor* (Tgf)- β , *Fibroblast Growth Factor* (Fgf) e *Bone Morphogenic Protein* (Bmp) ilustradas na Figura 4. Apesar de extensas pesquisas, ainda não se sabe exatamente como estas vias interagem entre si e com outros elementos contribuintes do ciclo piloso. Sabe-se que o Bmp, de origem dérmica, adiposa e epitelial, suprime a ativação e proliferação das células tronco epiteliais, enquanto Wnt e Shh iniciam e promovem o ciclo piloso, desta forma gerando uma nova haste pilosa (ALCOLEA, 2014; BRUNNER et. al, 2017; ROMPOLAS, 2014).

O ciclo piloso atende a diversas funções no organismo de mamíferos, como por exemplo, o controle do comprimento do pelo que se torna variável na dependência de sua localização, troca periódica para a limpeza da superfície corpórea, adaptação e mudança da cobertura pilosa em resposta às mudanças no ambiente, proteção contra formação imprópria do folículo e proteção contra degeneração maligna (PAUS, 2004; STENN, 2001).

Experimentos com transplantes demonstraram que o sistema oscilatório primordial do ciclo piloso, reside na pele, e provavelmente no próprio folículo piloso, tendo em vista que o ciclo prossegue mesmo após o transplante de folículos para outros locais do tegumento e em cultura de folículos *in vitro* (EBLING, 1988; PAUS, et al., 1999; PAUS, 2004; STENN, 2001). Entretanto, em condições fisiológicas, as alterações na inervação e vascularização folicular durante as diferentes fases do ciclo, bem como a presença de mastócitos e macrófagos perifoliculares provavelmente são componentes que integram o controle do ciclo e, apesar de dispensáveis, podem desempenhar um papel de sintonia fina neste (PAUS, 2004).

Muitos mamíferos apresentam o ciclo piloso sincronizado, onde grandes coleções de folículos ciclam em conjunto. Em camundongos, com o envelhecimento, estas ondas de crescimento sincronizado se tornam menos frequentes. Ainda não está completamente esclarecido como tais ondas se alastram pelo tegumento, mas estudos sugerem que estas ondas de crescimento são controladas por fatores intrínsecos aos grupos de folículos pilosos, influenciados pelos folículos adjacentes e/ou estímulos sistêmicos como, por exemplo, estímulos hormonais. Portanto, apesar do ciclo ser intrínseco e essencialmente autônomo, é influenciado por fatores locais, ambientais e sistêmicos (PAUS, 2004).

A morfologia folicular e mecanismos básicos do ciclo piloso são semelhantes nas diversas espécies de mamíferos, mas há diferenças expressivas entre murinos, humanos e cães. Além da variação sazonal há grandes diferenças entre as diversas raças, principalmente relativas à duração das fases telógena e anágena. O primeiro sinal da Alopecia X, relatado de forma bastante consistente pelos tutores é a falha na troca da pelagem infantil. A primeira troca nesta raça costuma ocorrer, de forma muito marcante, em torno dos quatro meses de idade, quando a pelagem infantil é substituída pela pelagem juvenil/adulta e quando a coloração definitiva é então estabelecida (Figura 2). A falha na troca da pelagem infantil na idade apropriada sugere uma perturbação precoce do ciclo piloso e pode ser um importante elemento preditivo e auxiliar no diagnóstico da Alopecia X, (BAPTISTA, 2017).



Figura 2. Cães da raça Spitz Alemão ilustrando da troca normal do pelame de acordo com o desenvolvimento. Fonte: Sunryze Pomeranians, 2017. Disponível em <http://www.sunryzepoms.com/>.

4. Etiopatogenia

Hoje em dia a causa e patogênese da Alopecia X ainda permanecem desconhecidas. A Alopecia X foi descrita pela primeira vez por Siegel (1977), sendo chamada naquela época de síndrome pseudo-Cushing devido às semelhanças com o quadro dermatológico desenvolvido por cães com hiperadrenocorticismismo (síndrome de Cushing), no entanto os animais não apresentavam sintomas clínicos ou alterações laboratoriais compatíveis com hipercortisolismo. Posteriormente, foi sugerido um quadro de hipossomatotropismo no cão adulto, já que alguns animais apresentaram repilação após o uso de hormônio de crescimento bovino. No entanto, a deficiência de hormônio do crescimento não foi constatada nesses animais e nem todos respondiam corretamente ao tratamento de reposição de hormônio do crescimento (FELDMAN, 2004; FRANK, 2005).

A resposta variada a diversos tipos de tratamentos levou a várias denominações ao longo do tempo, em busca de possíveis causas da doença, sendo a mais recente “Alopecia X”, refletindo a falta de conhecimento sobre a etiopatogenia da doença (CERUNDOLO et al, 2007; FRANK, 2013).

A maior predisposição que raças nórdicas /primitivas apresentam para a doença, e a análise genealógica dos cães afetados além de sua manifestação clínica relativamente precoce, sugerem o caráter hereditário da Alopecia X (FRANK, 2005; GROSS, et al, 2005; ROSENKRANTZ, 2004). Entretanto, até o presente, o modo de transmissão hereditária ainda não foi elucidado e nas últimas décadas alguns genes foram estudados em cães com Alopecia X e poucas alterações significativas foram encontradas (MAUSBERG et al., 2007; MAUSBERG et al., 2008; TAKADA et al., 2002;).

Vários trabalhos foram publicados apontando anormalidades das concentrações séricas dos hormônios esteroidais intermediários produzidos na glândula adrenal em indivíduos afetados, porém até hoje sua significância clínica permanece incerta (FRANK et. al, 2003; SCHMEITZEL1990).

4.1. Fatores genéticos

O sequenciamento genético realizado a partir de amostras de pele de cães da raça Spitz Alemão com Alopecia X foi comparado com amostras cutâneas de cães hígidos da mesma raça, sendo possível identificar 569 genes hiperregulados e outros 1029 hiporregulados (Figura 3), nos cães com a doença, sugerindo uma forte influência genética para o desenvolvimento da doença Alopecia X (BRUNNER et, al 2017).

Ao analisar os genes das vias de sinalização do Wnt, Shh, Bmp, FGF e TGF- β , todas reconhecidamente, envolvidas no controle do ciclo piloso, foram identificados 47 genes expressos de maneiras diferentes nas vias de sinalização, principalmente os genes que codificam moléculas relacionadas às vias de sinalização Wnt e Shh, que são as principais envolvidas na indução e manutenção da fase anágeno. Estes genes estão hiporregulados nos cães alopécicos. Também foram identificadas alterações em genes que codificam marcadores de células tronco do folículo piloso: SOX9, LHX2, LGR5, TCF7L1 e GLI1 hiporregulados e o fator de transcrição NFATc1, um marcador de quiescência das células tronco do folículo piloso, também estava hiperrregulado (Figura 4). Além das alterações nestes genes envolvidos diretamente nas vias de sinalização associadas ao folículo piloso, foram identificadas alterações em dez genes envolvidos na síntese de hormônios sexuais, vitamina D e metabolismo da melatonina (BRUNNER et al, 2017).

Estas alterações suportam também a hipótese de que o metabolismo de hormônios sexuais esteja alterado localmente na pele de indivíduos com Alopecia X, pois foram notadas alterações em genes que codificam enzimas do metabolismo do estradiol e estrona, e dos receptores de estrógeno (BRUNNER et al, 2017). Um estudo também foi capaz de revelar que há a presença da expressão da enzima 5 α redutase na pele de cães que apresentavam Alopecia X. Essa enzima é conhecida por converter os hormônios sexuais do microambiente dérmico, (SOUZA, et al, 2015).

Além disso, constatou-se uma hiperregulação das enzimas CYP1A1 e CYP1B1, sabidamente envolvidas na degradação plasmática da melatonina, e provavelmente na pele, visto que a melatonina é também produzida e metabolizada nesta (Quadro 1). Este achado pode contribuir para a compreensão do papel terapêutico que a melatonina exógena exerce em cães com Alopecia X, compensando pelo menos parcialmente esta degradação local aumentada (BRUNNER et al, 2017, FRANK, 2006; PARADIS, 2000).

A biossíntese e o metabolismo dos hormônios sexuais são realizados por uma complexa cascata envolvendo hormônios e enzimas do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Desde que foi demonstrado que a pele tem seu próprio sistema neuroendócrino, essas interações também podem ocorrer neste microambiente, (MUTENER, 2012).

Ainda assim sabe-se que a pele é um órgão alvo para os neuropeptídeos principalmente para os derivados de proopiomelanocortina, este é um hormônio que tem o papel de estimular os receptores de ACTH nos melanócitos, e sua produção é mediada pelo hormônio adrenocorticotrófico localmente. Isso ocorre devido ao gene POMC que codifica a proopiomelanocortina, ser estimulado através de alterações fisiológicas associadas ao ciclo piloso, por exemplo, a exposição prolongada à radiação ultravioleta pode por sua vez desencadear a produção de proopiomelanocortina. (SLOMINSKI, 2000a).

Dessa forma a proopiomelanocortina estimula os receptores de ACTH encontrados na pele, para a produção do hormônio adrenocorticotrófico, e posteriormente, induz a produção de cortisona local a fim de neutralizar o estresse e manter a integridade da barreira dérmica o que resulta no atraso da fase anágena do ciclo piloso colaborando com a paralisia folicular, então esse estudo afirma que quanto maior forem alterações fisiológicas associadas ao ciclo piloso, maior vai ser a estimulação do gene POMC

Quadro 1. Regulação gênica e metabolismo hormonal sistêmico baseado no aumento ou diminuição dos hormônios sexuais descritos na Figura 3.

Genes Hiperregulados	Metabolismo Hormonal Sistêmico
CYP1A1	Melatonina, Estradiol, Estrona
CYP1B1	Melatonina, Estradiol, Estrona
PRKCB	Testosterona e Estrógeno
Genes Hiporregulados	Metabolismo Hormonal Sistêmico
RXRG	Calcitriol
VDR	Calcitriol
CYP27B1	Calcitriol
CYP24A1	Vitamina D
WNT5A	Testosterona e Estradiol
KISS1	Testosterona e Estradiol
HSD17B14	(DHEA)- Dehidroepiandrosterona, Androstenidiona e Estradiol
ESR2	Estradiol

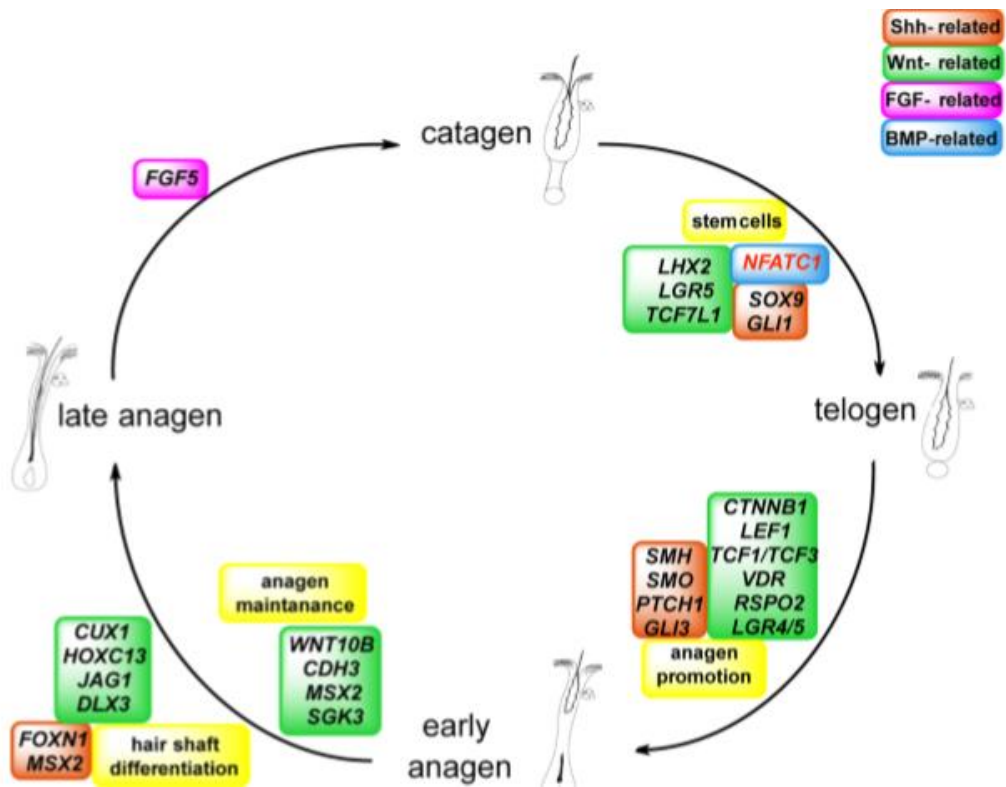


Figura 4 - Genes alterados localmente em cães da raça Spitz Alemão com Alopecia X e sua função fisiológica local específica das vias de sinalização durante as fases do ciclo piloso. Fonte: BRUNNER et al, 2017.

4.2. Hormônios e Receptores Hormonais

Uma das primeiras teorias relacionava a Alopecia X à deficiência adulta do hormônio de crescimento, principalmente devido aos efeitos benéficos da aplicação deste hormônio em alguns cães afetados (PARKER, 1980). Cães com hiposomatotropismo (nanismo hipofisário), condição congênita, apresentam melanodermia e alopecia. Ratos transgênicos com o hormônio de crescimento suprimido apresentam dois ciclos pilosos após o nascimento e entram em uma longa fase telógena (estacionamento do crescimento folicular). Esta teoria foi refutada por vários estudos realizados a partir do estudo de Lotrhop, (1988).

Dessa forma concluiu-se que após a realização de um estudo em cães com Alopecia X submetidos a um teste de estimulação com xilazina e clonidina, ambos agonistas α -adrenérgicos, que por sua vez, estimulam a liberação de hormônio do crescimento pelo hipotálamo, apresentou resultados pouco consistentes. Além disso, quando houve suplementação direta com o hormônio do crescimento não houve melhora no quadro clínico. A partir disso concluiu-se que a deficiência adulta do hormônio de crescimento como causa da Alopecia X é altamente improvável (FELDMAN, 2004; FRANK, 2013).

A partir de 1990, foram iniciados os estudos investigativos nos hormônios esteroidais adrenocorticais na raça Spitz Alemão. Os autores na época sugeriram uma deficiência parcial da enzima 21-hidroxilase no córtex da glândula adrenal, como sendo a alteração responsável pelo aumento da concentração dos hormônios esteroidais intermediários, precursores do cortisol, como, por exemplo, a 17 hidroxiprogesterona, progesterona e androstenediona. No entanto, esses animais não apresentavam sinais de hipocortisolismo e hiperandrogenismo. Além disso, o gene que codifica a enzima 21-hidroxilase foi sequenciado em cães Spitz Alemão com Alopecia X e mutações não foram encontradas (SCHMEITZEL1990; TAKADA et. al, 2002).

O mesmo estudo se Schmeitzel, (1990) também avaliou os hormônios esteroides adrenais basais em um grupo controle com 12 Spitzen Alemães com o pelame intacto sete Spitzen Alemães com alopecia bilateral a partir da realização de um teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico. Ambos os grupos apresentaram concentrações hormonais aumentadas de progesterona quando comparados a um terceiro grupo formado

com 19 cães sem raça definida do grupo controle. Apenas a 17-hidroxiprogesterona apresentou diferença entre os cães afetados e não afetados, estando mais elevada nos primeiros. Entretanto, quando machos e fêmeas foram avaliados separadamente, os machos não apresentaram elevação na 17-hidroxiprogesterona.

O possível papel dos hormônios esteroides intermediários, da síntese do cortisol e dos hormônios sexuais em cães com Alopecia X foi revisitado mais recentemente em um estudo retrospectivo. Em 276 cães com Alopecia X, incluindo 63 Spitzes Alemães, 73% apresentaram pelo menos um hormônio sexual basal elevado, ou na condição pós estimulação com hormônio adrenocorticotrófico aumentado. Apesar da preponderância de elevações nas concentrações de hormônios sexuais, os autores concluíram que seria mais apropriado se referir à Alopecia X como “alopecia associada ao aprisionamento folicular” do que a um desbalanceamento adrenal sistêmico (FRANK et al, 2003).

Em estudo prospectivo com hormônios esteroides intermediários da síntese do cortisol e hormônios sexuais em cães com Alopecia X foram avaliados antes e durante o tratamento com mitotano e melatonina. O recrescimento piloso nos cães tratados não foi associado com a redução dos valores dos hormônios avaliados, sendo que muitos cães que responderam ao tratamento ainda apresentavam alterações hormonais (FRANK et al, 2004).

O gene da enzima 21-hidroxilase, responsável pela síndrome semelhante à Hiperplasia Adrenal Congênita em humanos, onde desencadeia o aumento da 17-hidroxiprogesterona, foi clonado e sequenciado em cães da raça Spitz Alemão com Alopecia X sem que mutações significativas tenham sido evidenciadas. As adrenais e hipófise de 14 cães da raça Spitz Alemão com Alopecia X foram avaliadas por tomografia computadorizada e não foram constatadas diferenças em relação aos cães sem Alopecia X que compunham o grupo controle (SHIBATA et al., 2005; TAKADA et al., 2002).

A hipercortisolemia foi examinada como a causa da Alopecia X em cães das raças Poodle Miniatura e Spitz Alemão. O estudo mostrou aumento na relação cortisol/creatinina urinários nos cães afetados, apesar das concentrações do cortisol após o teste de estimulação com ACTH estarem dentro dos valores de referência (CERUNDOLO et al, 2007). Tendo em vista que a hipercortisolemia está associada a outras manifestações clínicas, como poliúria, polidipsia, polifagia, etc., além de alterações do pelame, esta relação

não parece provável, pois justamente na Alopecia X há ausência desses sintomas clínicos. (FRANK, 2013).

Em estudo recente, os autores demonstraram que há uma desregulação de genes relevantes para o metabolismo de hormônios esteroides na pele de cães com Alopecia X. Paralelamente a isso, outros estudos realizados em murinos e humanos já haviam demonstrado que a unidade pilo-sebácea é alvo e também produtora de hormônios esteroides, inclusive de hormônio liberador de corticotrofina, do hormônio adrenocorticoesteróide, cortisol e estrógeno, produção esta, independente da produção sistêmica, (ITO et al, 2005; OHNEMUS, 2006; PUDDEFOOT, 2002).

Desta forma a mensuração dos níveis plasmáticos hormonais pode não ser um método apropriado para avaliar a contribuição hormonal para a doença, pois a desregulação hormonal na própria pele pode ser o fator endócrino mais importante do que o sistêmico, (BRUNNER et al, 2017; VUKELIC, 2011).

5. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença compreendem apenas alterações dermatológicas que mimetizam outras alopecias endócrinas como o hiperadrenocorticismismo e o hipotireoidismo. Inicialmente, observa-se o desenvolvimento de um pelame seco e sem brilho, e perda do pelame primário, dando aspecto de pelame infantil, e na sequência perda do pelame secundário surgindo amplas áreas alopécicas. (GROSS, et al., 2005; MELIÁN, 2004; PARADIS, 2000).

As primeiras áreas a se tornarem alopécicas são aquelas expostas a maior atrito, como face caudomedial de membros pélvicos, região perineal, base da cauda, colar cervical e região truncal, poupando cabeça e extremidades, sendo uma condição quase que patognomônica que podem ser observadas na Figura 5. Os pelos secundários retidos vão caindo lentamente e toda pele alopécica se torna hiperpigmentada. Uma característica clínica que chama atenção é o recrescimento piloso em áreas de trauma ou biópsia cutânea. (GROSS et al., 2005; MUNTENER et al., 2012).

Vale ressaltar que esses animais são absolutamente saudáveis, sem qualquer alteração sistêmica. No entanto, devido às similaridades do padrão lesional das dermatoses endócrinas, deve-se sempre investigar e excluir as endocrinopatias com reflexos tegumentares como hipotireoidismo, hiperadrenocorticismismo e distúrbios gonadais antes que o diagnóstico de Alopecia X seja estabelecido, (CERUNDOLO et al, 2007; FRANK, 2013).

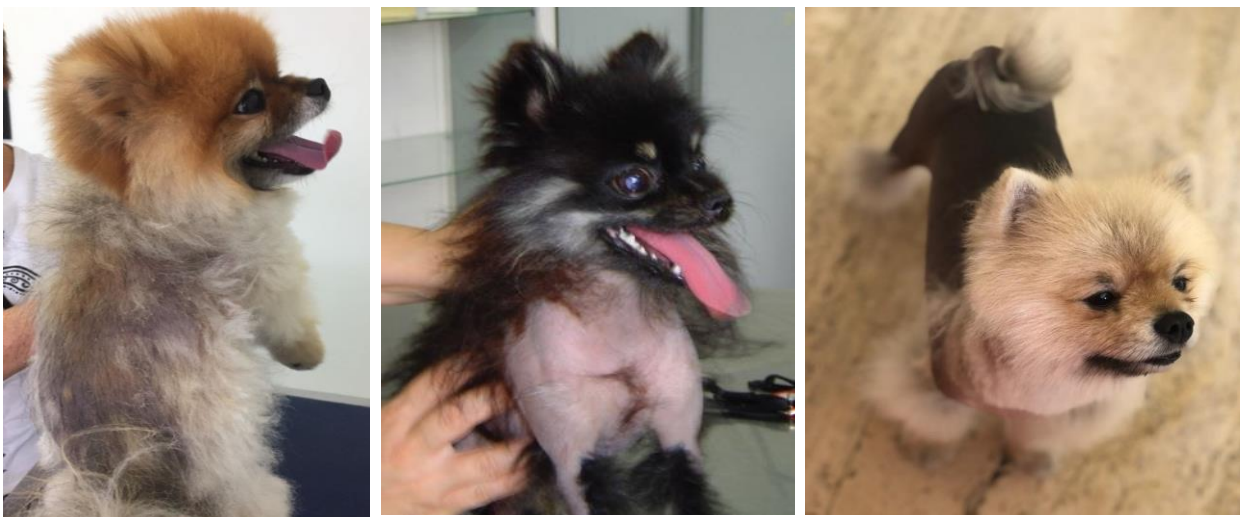


Figura 5. Aparência típica de Spitz Alemão com Alopecia X, demonstrando áreas alopécicas e hiperpigmentadas. Fonte: acervo pessoal da Dra Viviani de Marco.

6. Diagnóstico

O diagnóstico da Alopecia X é primordialmente clínico, a partir da exclusão de outros diagnósticos e dos dados pertinentes da resenha e histórico, como raça (raças nórdicas e Poodles), idade (geralmente entre um e cinco anos), localização das áreas alopécicas (poupando cabeça, membros torácicos e terço distal dos membros pélvicos) a ausência de prurido e de manifestações clínicas sistêmicas, como podemos observar na Figura 5, mais informações sobre o diagnóstico e sobre critério de inclusão de cães na Alopecia X estão dispostos no Quadro 2, (CERUNDOLO, 2004).

As principais doenças de origem hormonal que causam alopecia não inflamatória são o hiperadrenocorticismismo, o hipotireoidismo e o hiperestrogenismo. Estas três endocrinopatias causam diversas alterações sistêmicas e acometem cães mais velhos, mas mesmo assim devem ser obrigatoriamente excluídas, (PARADIS, 2000).

O hipotireoidismo primário adquirido é uma doença de cães de meia idade, sendo que os sintomas clínicos se desenvolvem geralmente entre os quatro e seis anos, tais como ganho de peso, letargia, bradicardia e arritmia, além de alterações dermatológicas como piodermite, disqueratinização, otite externa que acompanham a alopecia, geralmente simétrica e bilateral e também a “cauda de rato” (PARADIS, 2000; ROSENKRANTZ, 2004).

O hiperadrenocorticismismo espontâneo é uma doença que acomete cães mais velhos, geralmente acima de nove anos, podendo ser de origem hipofisária ou secundária a um tumor adrenal. O hipercortisolismo crônico causa diversas alterações sistêmicas como, por exemplo, poliúria, polifagia, polidipsia, fraqueza muscular, além de alterações dermatológicas como piodermite, disqueratinização e alopecia simétrica e bilateral (FELDMAN et al, 2015).

O hiperestrogenismo em cães é resultado da excessiva produção de estrógeno por tumores testiculares ou ovarianos e ainda cistos foliculares ovarianos, com manifestações clínicas sistêmicas representadas por sinais sugestivos de cio na cadela como secreção vulvar sanguinolenta e edemaciamento vulvar, aumento da libido, ginecomastia e no caso de machos, prepúcio pendular, dermatose linear prepucial hiperpigmentada, ginecomastia, além da presença de uma massa testicular palpável. Pode ser observada alteração cutânea como, alopecia simétrica bilateral, disqueratinização, hiperpigmentação em “noz mosada” (JOHNSON, 2013).

Quadro 2. Critérios para o diagnóstico de Alopecia X. Fonte: (CERUNDOLO, 2004).

1	A raça deve ser predisposta
2	Idade de início é entre 2 e 6 anos O padrão da alopecia: perda progressiva da pelagem truncal e/ou textura lanosa
3	do pelo, com ou sem hiperpigmentação da pele
4	Ausência de sinais clínicos sistêmicos
5	Sem alterações no hemograma e exames bioquímicos
6	Função tireoidiana normal Esteroidogênese anormal: possível aumento da concentração de 17 -
7	Hidroxiprogesterona pré e ou pós estimulação com ACTH Aumento na razão cortisol/creatinina urinária na maioria das amostras de urina
8	coletada por um período de 10 dias Leve ou moderada supressão da razão cortisol/creatinina urinária após teste de
9	supressão com baixa dose de Dexametasona
10	Achados histopatológicos de queratinização tricolemal dos folículos pilosos

6.1. Testes Hormonais

Para constatar a ausência de endocrinopatias que por ventura causam alopecia, são realizados alguns testes hormonais que promovem exclusão de hiperadrenocorticismismo e hipotireoidismo, garantindo maior confiabilidade no diagnóstico da Alopecia X.

A exclusão do hipotireoidismo nos animais com alopecia simétrica bilateral não pruriginosa é realizada através do teste de função da glândula tireoide. O teste consiste na determinação sérica da concentração do hormônio T4 (tiroxina) livre pelo método de diálise de equilíbrio, o qual deve apresentar valores dentro da normalidade. Esse teste se faz imperativo para o diagnóstico, pois não demonstra interferência de anticorpos e nem de proteínas circulantes no soro do paciente como ocorre com o T4 total (PANCIERA, 1999; NICHOLS INSTITUTE, 1996). Atrelado a esse teste, pode-se dosar também o TSH canino (hormônio tireostimulante) que quando realizado em conjunto gera uma acurácia de 90% no diagnóstico de hipotireoidismo contribuindo para exclusão desta endocrinopatia (PANCIERA, 1999).

Com relação à investigação do hiperadrenocorticismismo deve-se realizar o teste hormonal de estimulação com ACTH na dosagem de 5 µg/Kg, que consiste na determinação das concentrações séricas de cortisol antes e uma hora após o estímulo. Valores de cortisol pós ACTH superiores à 21 µg/dl são considerados compatíveis com hiperadrenocorticismismo e valores inferiores que 17 µg/dl são considerados normais. Valores

entre 17 e 21 são considerados suspeitos. A vantagem deste teste é sem dúvida a praticidade, por se tratar de um teste rápido que permite também a dosagem de outros hormônios esteroidais (BEHEND, 2006; FELDMAN, 2004; KERL, 1999; PETERSON, 2007). No entanto, o teste de primeira escolha para o diagnóstico de hiperadrenocorticismo em um animal com forte suspeita clínica é o teste de supressão com dexametasona (BEHREND et al, 2013).

Apesar das incertezas com relação ao papel dos hormônios esteroidais na patogênese da Alopecia X, alguns autores sugerem que seja feita a determinação da 17 hidroxiprogesterona basal e 1 hora após o estímulo com ACTH, sendo inclusive proposto como um critério de inclusão no diagnóstico da Alopecia X (CERUNDOLO, 2004; SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006). Entretanto, esses dados foram publicados há mais de 10 anos, sendo necessários novos estudos para continuidade desta prática.

Deve-se levar em consideração que as concentrações elevadas de 17 hidroxiprogesterona não são específicas da Alopecia X, pois podem ser identificadas também no hiperadrenocorticismo e em doenças não adrenais. (BEHREND, 2010; BEHREND et al., 2005).

Embora estudos anteriores realizados com cães da raça Spitz Alemão com Alopecia X apresentaram alteração em hormônios adrenais e sexuais, demonstrando um aumento da 17 hidroxiprogesterona e da progesterona após o teste de estimulação com ACTH, hoje em dia sabe-se que alterações hormonais locais são provavelmente os contribuintes endócrinos mais importantes, o que indica que a mensuração dos níveis plasmáticos hormonais pode não ser um método apropriado para avaliar a contribuição hormonal para a doença (BRUNNER et al., 2017; SCHMEITZEL, 1990).

6.2. Exame histopatológico

Os achados das biópsias de pele que são enviadas para o exame de histopatológico em cães com alopecias não inflamatórias são frequentemente inespecíficos e incapazes de

diferenciar da Alopecia X, o hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo, hiperestrogenismo e a alopecia sazonal do flanco, assim como outras condições de origem desconhecida, (GROSS et al., 2005).

Isso se dá pelo fato de que histologicamente cães com Alopecia X apresentam alterações comumente vistas em outras endocrinopatias. Nota-se uma discreta atrofia e hiperqueratose ortoqueratótica da epiderme, atrofia folicular, hiperpigmentação epidérmica, telogenização dos folículos pilosos, atrofia epidérmica, (PATEL, 2010b). Entretanto, a presença de “folículos em chama” difusamente distribuídos, aparentemente é mais proeminente e abundante em cães com Alopecia X do que em outras dermatopatias. Folículos em chama são caracterizados por queratinização tricolemal excessiva (Figura 5), (GROSS et al., 2005; MUNTENER et al., 2012).

Em estudo sobre as diferentes alopecias não inflamatórias evidenciou-se que cães com Alopecia X apresentam maior número de folículos em telógeno do que cães com outras alopecias não inflamatórias, bem como, já citado, a maior proporção de “folículos em chama”. O número de folículos em quenógeno, em todas as alopecias estudadas, é de três a quatro vezes e meia maior que no grupo controle, o que permite concluir que a indução do anágeno encontra-se prejudicada nestas condições, (MUNTENER et al., 2012).

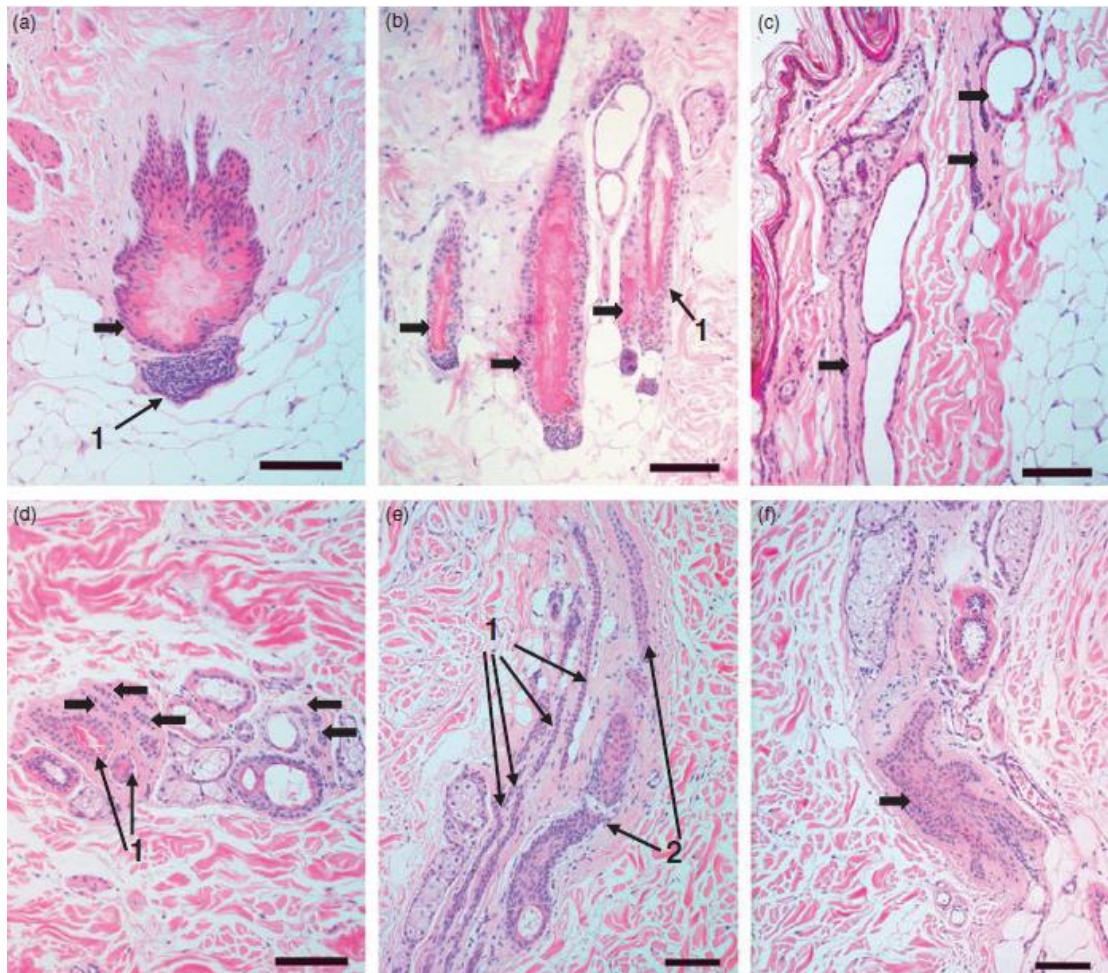


Figura 6. Fotomicrografias de folículos pilosos exibindo queratinização tricolemal excessiva, apresentando atrofia folicular ou distrofia folicular. (a) Exemplo de um folículo em telógeno contendo uma quantidade excessiva de queratinaização tricolemal, caracterizado por “folículo em chama”. Este folículo é distrófico, com uma forma anormal e uma bainha de tecido conjuntivo espessada, pode se notar a papila dérmica grande, espessada e deformada (seta 1). b) Nota-se três exemplos de folículos na fase de quenógeno, sem haste pilosa e com ausência das células de revestimento, com uma quantidade excessiva de queratinização tricolemal na bainha da raiz externa (setas grossas) e também caracterizam os “folículos em chama”. A seta 1 indica um folículo na fase de telógeno. c) São exemplos de folículos na fase de quenógeno apresentando atrofia, com, no máximo duas camadas de células representadas pelas setas. (d) Encontram-se secções transversais dos folículos na fase de telógeno apresentando atrofia (setas grossas), e ainda assim é possível observar os folículos adjacentes na fase de quenógeno com de tamanho normal, caracterizados, sobretudo, pela presença de queratinização tricolemal, mas sem o pelo (setas 1). e) Presença de folículos na fase de quenógeno evidenciando uma atrofia folicular (setas 1), bem como um folículo na fase quenógeno moderadamente distrófico formando uma bainha anormal com grande presença de tecido conjuntivo que se torna espessada. (setas 2). A ausência de fio de pelo foi confirmada por cortes seriados. (f) Exemplo de um folículo quenogênico distrófico exibindo uma forma alterada e uma bainha de tecido conjuntivo espessada (seta grossa). Coloração de hematoxilina e eosina. Escala representam 100 Im.

Fonte: MUNTENER et al., 2012.

7. Tratamento

Os tratamentos mais utilizados atualmente são a castração, melatonina e o trilostano, com índices de repilação que variam entre 40 a 85% e o microagulhamento com índices que pode chegar até 90% de recrescimento piloso. Porém embora esses sejam os mais famosos e eficientes até o momento, existem outros tratamentos que também devem ser levados em consideração, (BATISTA, 2017; CERUNDOLO, 2004; FRANK, 2013).

7.1. Castração

De acordo com Patel (2010a), a castração pode resultar no recrescimento piloso de machos e fêmeas e deve ser a primeira escolha terapêutica. Estima-se que a castração pode resultar em melhora da cobertura pilosa temporária ou permanente em cerca de 75% dos cães devido à redução das concentrações séricas de hormônios sexuais (FRANK, 2005; ROSENKRANTZ, 2004).

Um estudo mais antigo de estudo de Lothrop et. al, (1988), foi observado um recrescimento piloso parcial ou total de 60 a 83,3% dos casos, após a realização da castração, sendo a taxa de recidiva em torno de 15% durante os 12 meses de seguimento clínico. Um estudo mais recente, no entanto, realizado com 35 animais da raça Sptiz Alemão machos, com idade média de cinco anos, mostrou que logo após a castração houve recrescimento piloso total ou parcial em cerca de 49,2% dentro de um período de 6 meses e durante o período de acompanhamento desse animais não houve nenhum sinal de alopecia nos anos seguintes (HUI-PI, 2014).

7.2. Melatonina

A melatonina é um hormônio proteico produzido a partir do aminoácido L-triptofano que é transformado em serotonina e posteriormente em melatonina na glândula pineal, sua biossíntese depende de impulsos nervosos do núcleo supraquiasmático (DUNLAP, et al, 2007). Sabe-se que a síntese de melatonina é inibida pela luz que adentra a retina dos mamíferos tendo um pico de liberação na corrente sanguínea durante o período noturno. Em mamíferos sabe-se que a sua função está relacionada com o sistema reprodutivo, com a função tireoideana, regulação de foto período, indução do sono, manutenção da pelagem, termorregulação e as adaptações referentes as mudanças ambientais sazonais, (LINCOLN, 2006; RAJARATNAM et al., 2006).

Em cães o ritmo de produção de melatonina é noturno embora a sua função fisiológica ainda não esteja totalmente compreendida sabe-se que esse hormônio atua promovendo a fase anágena no folículo piloso. Dessa forma, preconiza-se que a administração exógena deste hormônio seja realizada no período noturno. (STANKOV et al., 1994; FRANK, 2004).

Sendo assim em cães, a melatonina pode estar relacionada com sua ação inibitória na enzima 21-hidroxilase e na aromatase, ambas envolvidas na síntese de hormônios adrenais e sexuais (PARADIS, 2000). E também inibe ativamente hormônio liberador de gonadotrofina na hipófise interferindo na síntese do estradiol, bloqueando os receptores de estrógeno a nível folicular auxiliando o recrescimento piloso (FRANK, 2004; FRANK, 2013).

Assim estudos apontam que o sucesso terapêutico da melatonina em cães pode variar de 30% a 50% em uma dose de 3 a 9mg/Kg por animal a cada 12 horas ou até podendo ser utilizada a cada oito horas. Um estudo realizado por Frank (2004), com 29 cães alopécicos sendo 23 Spitz Alemão, 9 fêmeas e 14 machos, com idade variando de 1,5 a 11 anos foram tratados com melatonina na dose de 3 a 6mg/animal, o que culminou em uma dose de 1,5mg/Kg a cada 12 horas. Resultando em um recrescimento piloso total ou parcial de 62% dos casos totais por um período que variou de 4 a 12 meses para ocorrer. Ainda esse estudo apontou mesmo após o uso prolongado da melatonina não houve diminuição significativa do cortisol, e dos hormônios sexuais androstenediona e progesterona logo após o tratamento, e curiosamente a 17- hidroxypregesterona aumentou. Podendo concluir que a repilação com o uso da melatonina não foi mediada pela redução dos hormônios esteroidais nesses 29 casos estudados, embora saiba que a melatonina exerça um papel nos receptores de estrógeno a nível folicular.

Um outro estudo relevante, também realizado com melatonina, verificou que há diferença quantitativa de receptores de estrógeno na fase de telógeno e anágeno. Este estudo foi realizado com 15 cães da raça Spitz Alemão com Alopecia X, os cães foram avaliados antes e três meses após tratamento com melatonina, pois acredita-se no seu possível efeito redutor dos receptores de estrógeno na pele dos animais. Na análise quantitativa por imunoistoquímica, os receptores de estrógeno foram encontrados em todas as células basais das glândulas sebáceas, bulbos pilosos e epitélio folicular dos pelos em telógeno (fase quiescente do ciclo piloso). Já os bulbos pilosos dos pelos em anágeno (fase

ativa do crescimento do ciclo) apresentaram marcação mínima ou nenhuma para estes mesmos receptores. Dessa forma a melatonina não parece ter influenciado a presença de receptores de estrógeno, inclusive nos cães responsivos ao tratamento (FRANK, 2006).

7.3. Trilostano

Outro fármaco utilizado no tratamento da Alopecia X é o trilostano. Trata-se de um medicamento inibidor competitivo da enzima 3 Beta Hidroxesteróide-desidrogenase (3- β -HSD), agindo sobre a esteroidogênese adrenal, reduzindo os níveis sanguíneos do cortisol e alguns de seus precursores (Figura 6), (CERUNDOLO, 2004).

Este é um medicamento originalmente indicado no tratamento do hiperadrenocorticismismo. Um estudo realizado por Ramsey (2010) comparando as doses iniciais 6mg/Kg de trilostano entre clínicas de seis países da América do Norte e Europa para o tratamento de hiperadrenocorticismismo, se mostrou eficaz, porém, por se tratar de uma dose muito alta e antifisiológica poderia desencadear mais facilmente o aparecimento de efeitos colaterais provocados pelo trilostano, como, por exemplo, hipoadrenocorticismismo iatrogênico que desencadeia vômito irregulares, prostração, diarreia, e em supressões adrenais mais graves pode gerar uma necrose de córtex de adrenal, e hipercalemia.

Em paralelo a isso doses altas de trilostano também foram colocadas em pauta em outro estudo realizado por Cerundolo (2004) para o tratamento da Alopecia X. A dose que foi utilizada nesse estudo, para que ocorresse o recrescimento piloso foi de 11,7 mg/Kg a cada 24 horas, o recrescimento piloso foi observado em cerca de 3 a 4 meses após o início do tratamento.

Desde 2011, foram propostos novos protocolos para o tratamento de hiperadrenocorticismismo com doses de trilostano bastante inferiores, variando entre 0,2 mg/Kg a 1,1 mg/Kg a cada 12 horas, com resposta terapêutica satisfatória, representada por remissão dos sintomas clínicos e redução do hipercortisolismo evidenciado pelo teste de estimulação com ACTH, (FELDMAN, 2011). Embora o uso deste protocolo na Alopecia X não tenha sido ainda publicado, tem sido utilizado com êxito na prática clínica, mas certamente, deve ser melhor estudado.

folículo piloso exercido pelo trilostano. Já foi demonstrado que o trilostano também tem esse efeito bloqueador de receptores de estrogênio em células de câncer de mama em humanos (PUDDEFOOT et al, 2002), no entanto este mecanismo ainda não está completamente esclarecido nos casos de Alopecia X.

7.4. Deslorelina

O acetato de deslorelina¹ é um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina na glândula hipófise (GnRH), licenciado para indução temporária de infertilidade em cães machos inteiros adultos saudáveis. Tem como mecanismo de ação se ligar aos receptores hipofisários, impedindo a liberação das gonadotrofinas FSH e LH. Pode ser usada no controle da reprodução, no tratamento de doenças dependentes de hormônios sexuais, como, por exemplo, hiperestrogenismo, e para castrações químicas em machos saudáveis (CERUNDOLO, 2013).

Estudos terapêuticos realizados em cães inteiros diagnosticados com Alopecia X, incluindo as raças predispostas como Spitz Alemão, Poodle, Chow Chow, que foram submetidos ao implante interescapular subcutâneo de Deslorelina na dose de 4,7mg por cão, (Figura 8), apresentaram um bom recrescimento piloso, em um período que variou de dois a quatro meses após a colocação do implante. Embora seja uma boa opção terapêutica, o tratamento se dá por injeção subcutânea, sendo o seu efeito transitório, podendo ocorrer redução da sua concentração após tempo indeterminado. Além disso, não se sabe totalmente como a deslorelina exerce seu papel nos receptores hormonais a nível de folículo piloso, algo que ainda não está totalmente compreendido, (ALBANESE et al., 2014; CERUNDOLO, 2013).



¹ Suprelorin; Virbac, Bury St Edmunds, UK

Figura 8. Ilustração do implante interescapular de Deslorelina. Fonte: ACC-D.ORG. Acesso em 16 de novembro de 2018.

7.5. Microagulhamento

O microagulhamento é um estímulo físico realizado diretamente na pele de animais alopecicos que não apresentaram nenhuma outra resposta terapêutica eficiente. Consiste em uma caneta dérmica ², (Figura 9), regulada para a profundidade de 3mm, que possui agulhas de 3mm e é aplicada várias vezes sobre a pele do animal (BATISTA, 2017).

Já é sabido que em murinos a fase de anágeno do ciclo piloso é iniciada após a realização de traumas, que são determinados pelo arranque mecânico dos pelos, raspagem vigorosa ou ainda exposição da pele à agentes químicos (cáusticos ou depilatórios), pois apenas o corte dos pelos não resulta em uma injúria efetiva na superfície da pele não estimula o epitélio folicular para que ocorra o crescimento piloso, (ARGYRIS, 1956; ARGYRIS 1976; LI, 1999; SILVER, 1969).

De forma interessante, foi verificado que a produção local do cortisol em humanos e suínos é estimulada por trauma local, nas primeiras horas após a injúria tecidual, o que compete a 1ª fase da inflamação e em seguida é inibida pela substituição do tecido de reparação. (ITO et al, 2005; OHNEMUS, 2006; PUDDEFOOT, 2002).

Sabe-se ainda que, em murinos é necessário que ocorra o arranque de por volta de 1000 fios de pelo, para que ocorra estimulação do anágeno nos folículos em determinada região, além de disso o sinal traumático que estimula o folículo piloso na fase de anágeno não se alastra além da área do trauma. (CHASE,1959; CHASE, 1954).

Estudos mais recentes foram capazes de evidenciar que os microtraumas provocados pelo microagulhamento foram capazes de estimular o folículo piloso. (JEONG et al, 2012; KIM et al, 2012; O'TOOLE, 2010). Sugerindo que os mecanismos que estimulam esse folículo estejam envolvidos à liberação do fator de crescimento derivado de plaquetas, com o mecanismo de reparação tecidual, e ativação de células tronco do bulbo piloso além do aumento da expressão gênica de genes relacionados ao crescimento piloso que são eles: EGF, β -Catenina e Wnt. (BRUNNER et al, 2017).

² Ultima N2-C MyM Micro needle Therapy Electric Derma Pen (MyM Micro Needling, Coréia)

Em outro estudo foi aplicado o microagulhamento com rolo dérmico, que é um ouro utensílio já utilizado nesta terapia em humanos. Consistindo em um rolo dérmico³ com em média 192 agulhas de 3mm. Foi utilizado em duas fêmeas da raça Spitz Alemão, irmãs de ninhada, com quatro anos de idade, diagnosticadas com Alopecia X que apresentavam queda de pelos. Em três meses ambas as pacientes apresentaram recrescimento piloso de cerca de 90% e mantiveram a pelagem após um ano a realização do microagulhamento com o rolo dérmico, sendo assim uma terapia interessante para o tratamento da Alopecia X (STOLL, 2015).

Em humanos a terapia com microagulhamento vem sendo utilizada para estimular a produção de colágeno e também para estimular o crescimento piloso em pacientes alopécicos. No entanto devido a formação de um eritema local preconiza-se o uso de antibióticos locais por uma semana e alguns cuidados especiais são preconizados, por exemplo, a não exposição da pele à radiação ultravioleta logo após a realização do microagulhamento. No entanto ainda existem poucas informações sobre os efeitos colaterais que podem ocorrer a pós a realização do microagulhamento em animais alopécicos, carecendo de estudos aprofundados para que esta terapia tão valiosa se torne um procedimento completamente seguro e garantido, (SATISH, 2009).



Figura 9. Ilustração da caneta dérmica à esquerda e do rolo dérmico à direita. Ambos utilizados para realização do microagulhamento. Fonte: DH-GATE.COM acesso em 16 de novembro de 2018.

7.6. Terapia Adjuvante

Como terapia adjuvante, sugere-se também que esses animais sejam submetidos à terapia tópica de hidratação, uma vez que apresentam um intenso ressecamento cutâneo e do pelame que restou. (CERUNDOLO, 2004)

³ Dermalroller®

Recomenda-se o uso dos mesmos produtos comerciais voltados para o tratamento da dermatite atópica, na qual o objetivo é hidratar a pele e reestabelecer a barreira cutânea (OLIVRY et al., 2010). Exemplos de produtos comerciais disponíveis para este fim estão representados no Quadro 3:

Quadro 3. Exemplos de tratamentos adjuvantes utilizados para a terapia complementar de animais com Alopecia X, seus princípios ativos e indicações.

Nome comercial	Princípio ativo	Indicação
Episoothe®	Cocamidopropil betaína	Animais com alta sensibilidade cutânea
Dermogen®	Germe de trigo, Lipossomas, Ácido Láctico e Glicerina	Animais com pele normal, sensível ou ressecada
Labyderm - Skin Soldier®	Extrato de Onopordum Acanthium, Ceramidas, Extrato de Calendula Officinalis, Hidroxietil, Extrato de Ácidos graxos ômega 3	Animais com a pele sensível a fim de reconstruir a barreira cutânea
Douxo Calm Shampoo®	Fitosfingosina, Óleo de argan, Manteiga de Karité	Animais que apresentem pele ressecada
Douxo Calm Microemulsão®	Fitosfingosina, Óleo de argan, Manteiga de Karité	Animais que apresentem pele ressecada
Allerderm spot on®	Colesterol, Ácidos Graxos, e Ceramidas	Animais que necessitem de melhoras nas condições da pelagem, hidratação e auxílio na manutenção da epiderme reduzindo a sensibilidade.
Hidrapet®	Óleo de Macadamia, Ceramidas e Silicone	Indicado para hidratação do pelame para facilitar o desembaraço e pentear.

8. Conclusão

Conclui-se que embora a Alopecia X seja uma doença unicamente estética, que causa mais desconforto para o tutor do que para animal afetado, pois o tutor acaba se sentindo diminuído e muitas vezes ludibriado. É papel do médico veterinário esclarecer sobre as manifestações clínicas, o diagnóstico, e também sobre tratamento. Colocando em destaque quais serão os benefícios e malefícios de cada terapia abordada durante o processo de repilação.

É possível concluir com o presente trabalho que hoje em dia os estudos que focam na Alopecia X estão engatinhando no que diz respeito a causa dessa dermatopatia. O principal método diagnóstico ainda é a resposta terapêutica da castração associada com as outras terapias citadas neste trabalho o que requer cautela e grande necessidade de estudos científicos aprofundados para o tratamento desta dermatopatia.

9. Referências Bibliográficas

- AACC.ORG [Internet]. Disponível em <<https://aacc-d.com.br/>> Acesso em 16 de novembro de 2018.
- ALBANESE, F.,MALERBA, E., ABRAMO, F.,VICENZO, M.FRACASSI, F. Deslorelin for the treatmentof hair cycle arrest in intact male dogs. *Veterinary Dermatology*, Bologna, v. 25, n.4, p. 519-521.
- ALCOLEA, M.P., JONES, P.H. Lineage analysis of epidermal stem cells. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. Carolina do Norte, v.4, n.1, p.1-16, nov. 2014.
- ARGYRIS, T.S. The effects of wounds on adjacent growing or resting hair follicles in mice. In: **Dermatololgy Symposium**. v.61, n.1, p. 31–36, jan. 1956.
- ARGYRIS, T.S. Kinetics of epidermal production during epidermal regeneration following abrasion in mice. **The American Journal of Pathology**, v.83, n.2, p. 329–340, mai. 1976.
- BAPTISTA, A.B., DE MARCO, V. Sinalização e desenvolvimento da Alopecia X em 171 cães da raça Spitz Alemão. In: Anais do III **Congresso Internacional da Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária**, 2017.
- BEHREND, E.N; KEMPPAINEN, R.J; BOOZER, A.L,. Serum 17-ahydroxyprogesterone and corticosterone concentrations in dogs with nonadrenal neoplasia and dogs with suspected hyperadrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.227 p. 1762-1767. 2005.
- BEHREND, E. N., KEMPPAINEN, R.J. BRUYETTE, D.S. Intramuscular administration of a low dose of ACTH for ACTH stimulation testing in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.229 p. 528-530, 2006.
- BEHREND, E.N.; KENNIS, R. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. v. 40, n. 2. p. 285-96. 2010.
- BEHREND, E.N, KOOISTRA, H.S., NELSON, R., REUSH, C.E., SCOOT-MONCRIEFF, J.C. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.27, n.6, p.1292-1304. Dec 2013.
- BRUNNER, M. A.T., JAGANNATHAN V., WALUK D.P., ROOSJE, P., LINEK, M., PANAKOVA, L., et. al. Novel insights into the pathways regulating the canine hair cycle and their deregulation in alopecia X. **Plos One**. Pisa, v. 12., n.10, p. 1-14, oct, 2017.

- CERUNDOLO R., LLOYD D.H., PERCHINO, A., EVANS, H., CAUVIN, A. Treatment of canine Alopecia X with trilostane. **Veterinary Dermatology**. Pensilvânia, v.15, n.5, p.285-93, mar/ 2004.
- CERUNDOLO R., LLOYD D.H, VAESSEN, M. M. A. R., MOL, J.A., KOOISTRA, H.S., RINJBERK, A. Alopecia in pomeranians and miniature poodles in association with high urinary corticoid:creatinine ratios and resistance to glucocorticoid feedback. **Veteterinary Record**, Londres, v.24, n.160(12), p. 393-397, mar 2007.
- CERUNDOLO, R; WARREN, Seminary of Veterinary Dermatology, In: **Abstracts of the 26th Annual Congress of the ECVD-ESVD**, Valencia, Spain. v.24, n.4, p.380, set, 2013.
- CHASE, H.B. Growth of hair. **Physiological Reviews**. v. 34, n.1 p.113-26., jan.1954.
- CHASE, H.B., EATON, G.J. The growth of hair follicles in waves. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 83 p.365-368 1959.
- DH-GATE [Internet]. Disponível em <https://dhgate.com/> Acesso em 16 de novembro de 2018.
- DUNLAP, K.L., ARLEIGH J.R.,TOSINI, G. KER, W.W., DUFFY L.K., Seasonal and diurnal melatonin exercising sled dogs. **Comparative Biochemistry and Physiology**. v.147, n. 4, p. 863-867. set 2007.
- EBLING, F.J. The hair cycle and its regulation. **Clinical Dermatology**, Sheffield, v. 6, n.4, p. 67– 73, oct 1988.
- FELDMAN E.C, NELSON, R.W, **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
- FELDMAN E. C. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administred orally in dogs with naturally occurring hyeradrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. California, v. 238, n.11, p.1441-1451, jun 2011.
- FELDMAN, E.C., NELSON, R.W., REUSCH C.R., SCOTT-MONVCRIEFF, C.R. **Canine and feline endocrinology**. 4h ed. 669p. 2015.
- FRANK, L.A., HNILICA K.A., OLIVER, J.W. Retrospective evaluation of sex hormones and steroid hormone intermediates in dogs with alopecia. **Veterinary Dermatology**, Tenesse, v. 4, n. 2, p.91-97. abr. 2003
- FRANK, L.A., HNILICA K.A., OLIVER, J.W. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonina and mitotane. **Veterinary Dermatology**. Tenesse, v.15 n5 p. 278-284. oct. 2004.

- FRANK, L.A., DONNEL, R.L., KANIA. S.A. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonina supplementation. **Veterinary Dermatology**, Tenesse, v. 17 n.4, p. 252-258, ago, 2006.
- FRANK, L.A. Oestrogen receptor antagonist and hair regrowth in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X). **Veterinary Dermatology**. Tenesse. v.18, n.1, p.63-66, fev, 2007.
- FRANK, L.A. Endocrine and metabolic diseases. In: MILLER, W.H., GRIFFIN, C.E., CAMPBELL, K.L. (org). **Muller & Kirk's small animal dermatology**. 7th edit. Elsevier. p. 537-540. 2013.
- GROSS, T.L. Atrophic diseases of the adnexa. In GROSS, T.L., IHRKE, P.J., WALDER, E.J., AFFOLTER, V.K. **Skin diseases of the dog and cat, clinical and histopathologic diagnosis**. Blackwell Science Ltd. Oxford, 944p. 2005.
- HUANG, H.P., LIEN, Y.H., CHANG, P.H. Effect of castration on hair re-growth in Pomeranians with hair cycle arrest (alopecia X). **Journal of Veterinary Science**. v.1 p.17-19. 2009.
- HYE-SUN, O.H., SMART, R. C. An estrogen receptor pathway regulates the telogen-anagen hair follicle transition and influences epidermal cell proliferation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. Carolina do Norte. v.93, p. 1225-12530. oct, 1996.
- ITO, N. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesize cortisol. **The FASEB Journal**. v. 19, n, 10, p. 1332-1334, ago, 2005
- JEONG, K., LEE, Y.J, KIM, J.E., PARK Y.M., KIM, B.J., KANG, H. Repeated microneedle stimulation induce the enhanced expression of hair-growth-related genes. **International Journal of Trichology**. v.4, n.2, p.117-130. jun.2012.
- JOHNSON, C.A. Estrogen and androgen related disorders. In: Rand, J. (editor): **Clinical endocrinology of companion animals**. Wiley-Blackwell, p467-487. 2013.
- KERL, M.E., PETERSON M.E., WALLACE M.S. Evaluation of a low-dose synthetic adrenocorticotrophic hormone stimulation test in clinically normal dogs and dogs with naturally developing hyperadrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 214 p.1497-1501. 1999.
- KIM, B.J., LIM, Y.Y., KIM, H.M., LEE, Y.W., WON, C.H., HUH, C.H., KAN, H. Hair follicle regeneration in mice after wounding by microneedle roller. . **International Journal of Trichology**. v.4, n.2, p.117–130. Jun. 2012.

- LI L.F., FIEDLER, V.C., KUMAR, R. Induction of hair growth by skin irritants and its relation to skin protein kinase C isoforms. **British Journal of Dermatology**. v. 140, n.4 p. 616-623. apr. 1999.
- LINCOLN, G.A., Decoding the nightly melatonin signal through circadian clockwork. **Molecular and Cellular Endocrinology**. v. 252, 69-73, 2006.
- LOTRHOP, C. Pathophysiology of canine growth hormone-responsive alopecia. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**. v. 10 1346–1349. 1988.
- MAUSBERG, E.M. DROGEMULLER, C., LEEB, T., DOLF, G., RUFENACTHT, S., WELLE, M. Evaluation of the CTSL2 gene as a candidate gene for alopecia X in Pomeranians and Keeshonden. **Animal Biotechnology**. v.18 n. 4 p.291-296, oct. 2007;
- MAUSBERG, E.M. DROGEMULLER, C., DOLF, G., RUFENACTHT, S., WELLE, M., LEEB, T. Exclusion of patched homolog 2 (PTCH2) as a candidate gene for alopecia X in Pomeranians and Keeshonden. **Veterinary Record**. v.163, n.4, p.121-123. 2008.
- MELIÁN, C. Alopecia X in dogs. In: **Proceedings of North American Veterinary Conference**. v. 18, Orlando, Florida, p. 371, 2004.
- MUNTENER, T., SCHUEPBACH-REGULA, G., FRANK, L., RUFENACHTS, S., WELLE M. Canine noninflammatory alopecia: a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics. **Veterinary Dermatology**. Tennessee. v.23, n.3, p.206-244. jun. 2012
- NICHOLS INSTITUTE DIAGNOSIS. **Free T4 – by equilibrium dialysis**. San Ruan, Capistrano, California, 1996.
- OFA [Internet]. Breed club health surveys. **Orthopedic foundation for animals**. Disponível em: <<http://www.offa.org/surveys/>> Acesso em 20 set. 2016.
- OHNEMUS, U., UENALAN, M., INZUNZA, J., GUSTAFSSON, J.A., PAUS, R. The hair follicle as an estrogen target and source. **Endocrine Reviews**. 2006 v.27, n.6, p.677-706, oct, 2006.
- OLIVRY, T., DOUGLAS, J. B., CLAUDE, F., HILARY, A. J. MUELLER, R. S., NUTALL, T., PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**. v.23, n. 3, p. 233-248. may, 2010.
- O'TOOLE, E.A., MELLERIO, J.E. Wound healing. In: Burns, T.B.; Cox, N.; Griffiths, C. (editors). **Rook's Textbook of Dermatology**. 8th ed. United Kingdom: Blackwell Publishing, p.1–27. 2010.

- PANCIERA, D. L. It's possible to diagnose hypotiroidism? **Journal of Small Animal Practice**. v. 40, p. 152-157, 1999.
- PATEL, A., FORSYTHE, P. Alopecia In: **Dermatologia Em Pequenos Animais** (Clínica veterinária na prática). Rio de Janeiro: Elsevier, p. 144-149, 2010a.
- PATEL, A., FORSYTHE, P. Alopecia canina recorrente dos flancos. In: **Dermatologia Em Pequenos Animais**. Barcelona: Elsevier, p.150-153, 2010b.
- PAUS, R., CHRISTOPH, T., MULLER-RO, S. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra incognita. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**. v. 4, n.3. p. 226-34, dec 1999.
- PAUS, R., FOITZIK, K. In: Search of the "hair cycle clock": a guided tour. **Differentiation**. v. 72, n. 9-10 p.489-511, dec. 2004.
- PARADIS M. Melatonin therapy in canine alopecia. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIII**. WB Saunders Philadelphia. p. 546-549. 2000.
- PUDDEFOOT, J.R, BARKER, S., GLOVER, H. R., MALOUITRE, S.D., VINSON, G.P., Non-competitive steroid inhibition of oestrogen receptor functions. **International Journal of Cancer**, Londres, v.17. n.7 p. 269-283, mai 2002.
- RAJARATNAM, S.M., DIJIK, D.J., MIDDLETON, B.,STONE, B.M., ARENDT, J. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of change in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. **Molecular and Cellular Endocrinology**. v.88 p. 4303-4309. 2006.
- RAMSEY, I. K. Trilostane in dogs. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**. v. 40, n.2, p. 269-283. mar, 2010.
- ROMPOLAS, P., GRECCO V. Stem cell dynamics in the hair follicle niche. **Seminars in Cell Developmental Biology**. New Have, v.;25 n.26, p 34–42. fev. 2014.
- ROSENKRANTZ, W. Hypothyroidism and other causes of non inflammatory alopecias. **Proceedings of Fifth World Congress of Veterinary Dermatology**. Viena, p.118-125. 2004
- SATISH, D. Microneedling with Dermaroller. **Journal of cutaneous and Aesthetic Surgery**, Bangalore. v.2, n.2 p. 110-111. jul, 2009.
- SCHMEITZEL, L.P., LOTHROP, C.D. Hormonal abnormalities in Pomeranians with normal coat and in Pomeranians with growth hormone–responsive dermatosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.197,n.10 p.1333-1341. nov 1990.
- SCOTT, D. W., MILLER, JR. W.H.,GRIFFIN, C.E. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 6ed. Philadelphia. W. B Saunders, p. 794-851. 2001.

- SHIBATA, K., KOIE, H., NAGATA, M. Clinicopathologic and Morphologic Analysis of the Adrenal Gland in Pomeranians with Non-Illness Alopecia. **Japanese Journal Veterinary Dermatology**, Toquio, v.11, n. 3, p.115-120, 2005.
- SIEBER-RUCKTUHL, N. BORETTI, F., WENGER, M. MASER-GLUTHC. Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen and endogenous ACTH concentrations in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism treated with trilostane. **Domestic Animal Endocrinology**. v.31, n.1 p. 63-75. 2006.
- SIEGEL, E.T. **Endocrine Disease of the Dog**. Philadelphia: Lea & Febiger, Philadelphia 1977.
- SILVER, A.F., CHASE H.B., ARSENAULT, C.T. Early anagen initiated by plucking compared with early spontaneous anagen. **Advances in biology of skin**, v.1, n.45, p.265–286. 1969.
- SLOMINSKI, A., WORTSMAN, J., LUGER, T. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. **Physiological Reviews**. v.80 p. 979–1020., 2000a.
- SLOMINSKI, A., WORTSMAN, J. Neuroendocrinology of the skin. **Endocrine Reviews**. v. 21, n. 5, p. 457-487. 2000b.
- SOUZA, L.B., PARADIS, M., ZAMBERLAM, G., BENOIT-BIANCAMANO, M.O., PRICE, C. Identification of 5 α -reductase isoenzymes in canine skin. **Veterinary Dermatology**. v.26 p. 363-381. 2015.
- STANKOV, K. L., ARLEIGH, J. R., GIANLUCA, T., WENDELL, W.K., LAWRENCE, K. D. Seasonal and diurnal melatonin production in exercising sled dogs. **Comparative Biochemistry and Physiology**. v.147 p. 863-867, 2007.
- STENN, K., PAUS, R. Controls of hair follicle cycling. **Physiological Reviews**. v. 81, n.1, p.449-494, jan 2001.
- STOLL, S., DIETLIN, C., NETT-METTLER, C.S. Microneedling as a successful treatment for alopecia X in two Pomeranian siblings. **Veterinary Dermatology**. v. 26, n. 5, p. 387-390. oct. 2015
- SUNRYZE POMERANIANS [Internet] **Criação especializada em Spitz Alemão**. Disponível em <<http://www.sunryzepoms.com/>>. Acesso em 16 de novembro de 2018.
- TAKADA, K., KITAMURA, H., TAKIGUCHI, M., SAITO, M., HASHIMOTO, A. Cloning of canine 21-hydroxylase gene and its polymorphic analysis as a candidate gene for congenital adrenal hyperplasia-like syndrome in Pomeranians. **Research in Veterinary Science**. Hokkaido. v. 73 n.2, p.159-63, oct, 2002.

VIDA ANIMAL [Internet]. **Raças Caninas**. Disponível em <<https://vidanimal.com.br/>> Acesso em 16 de novembro de 2018.

VUKELIC, S., STOAJDINOVICT, O., PASTAR, I., RABACHA, M., KRYZANOWSKA. A., LEBRUN, E., DAVIS, S.C, RESNIK, S., BREM. H., TOMIC-CANIC, M. Cortisol synthesis in epidermis is induced by IL-1 and tissue injury. **Journal Biology Chemistry**. v. 25, n. 286(12), p. 10265-1075, mar, 2011.