

Alexandre Bastos Baptista

**AVALIAÇÃO DO MICROAGULHAMENTO NA TERAPÊUTICA
DA ALOPECIA X EM CÃES DA RAÇA SPITZ ALEMÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária e Bem estar Animal.

Orientadora: Profa. Dra. Viviani De Marco Bernardes

São Paulo

2018

B172a Baptista, Alexandre Bastos

Avaliação do microagulhamento terapêutica da alopecia x em cães da raça spitz alemão / Alexandre Bastos Baptista. – São Paulo, 2018.

105 f. il.

Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária e Bem Estar Animal) – Universidade Santo Amaro, 2018.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Viviani de Marco Bernardes

1. Alopecia endócrina. 2. Aprisionamento do ciclo piloso. 3. Recrescimento piloso pós-trauma. 4. Método quantitativo de avaliação de alopecia. I. Bernardes, Viviani de Marco, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Elaborado por Ricardo Pereira de Souza – CRB8 / 9485

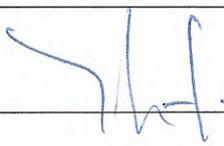
Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu*
Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal - Mestrado
Ata de Dissertação

Aos **quinze dias do mês de Agosto do ano de dois mil e dezoito**, no Setor de Pós-graduação do Campus I da Universidade Santo Amaro, situado à Rua Professor Enéas de Siqueira Neto, 340, Jd. Das Imbuías, São Paulo, Capital, conforme Regimento Geral e Regulamento de Pós-graduação da UNISA, teve início às 13h30min, o exame de defesa da dissertação intitulada “**Avaliação do Microagulhamento na terapêutica da Alopecia X em Cães da raça Spitz alemão**”, do(a) mestrando(a) **Alexandre Bastos Baptista**, regularmente matriculado(a) no programa de Mestrado em Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal. Os requisitos exigidos foram cumpridos conforme registros constantes nos arquivos da Secretaria da Pós-graduação, segundo encaminhamento do Prof. Doutor Kleber da Cunha Peixoto Junior, Coordenador do Programa. Os trabalhos foram instalados pelo(a) orientador(a) e Presidente da Banca Examinadora Profa. Doutora Viviani de Marco Bernardes, Doutora em Endocrinologia pela USP, que foi constituída pelos seguintes professores: Prof. Doutor Arlei Marcili, Doutor em Ciências (Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro) pela USP e Prof. Doutor Fabrizio Grandi, Doutor em Patologia pela FMB. A Banca Examinadora, tendo decidido aceitar a dissertação, passou à arguição do aluno(a). Encerrados os trabalhos deram, o parecer final conforme consta a seguir:

Profa. Doutora Viviani de Marco Bernardes

Parecer: APROVADO Assinatura: 

Prof. Doutor Arlei Marcili

Parecer: APROVADO Assinatura: 

Prof. Doutor Fabrizio Grandi

Parecer: ARNOVADO Assinatura: 

RESUMO

A alopecia X é uma dermatopatia não inflamatória e não pruriginosa, de etiopatogenia desconhecida, que afeta principalmente cães da raça spitz alemão (lulu da Pomerânia). A doença caracteriza-se pela perda progressiva do pelame, poupando apenas a cabeça e membros em seus estádios mais avançados. A grande popularidade do spitz alemão, uma das raças de cães mais criada no Brasil, somada à elevada ocorrência da alopecia X nestes animais e ao sucesso apenas parcial dos tratamentos disponíveis, tornam prementes o desenvolvimento e avaliação de outras alternativas terapêuticas para esta enfermidade. Por estes motivos, o objetivo principal do presente estudo foi avaliar a eficácia do microagulhamento no tratamento da alopecia X. A casuística foi composta por 23 cães da raça spitz alemão, diagnosticados com alopecia X. Todos os animais foram submetidos à técnica mista de microagulhamento, desenvolvida para este estudo, utilizando-se o rolo dérmico (região truncal) e a caneta dérmica (regiões cervical e perineal, membros pélvicos e cauda). Um novo método, o DAX-sa, foi desenvolvido e utilizado para estimar de forma objetiva a resposta terapêutica ao microagulhamento. Os índices de recrescimento piloso obtidos com o microagulhamento neste estudo foram: Excelente Recrescimento (80 a 100% de recrescimento piloso) em 14 cães (61%); Bom Recrescimento (60 a 80%) em 3 cães (13%); Razoável Recrescimento (40 a 60%) em 3 cães (13%); Mínimo Recrescimento (0 a 40%) em 3 cães (13%). O microagulhamento foi eficaz em promover o recrescimento piloso nos casos de alopecia X com perda severa do pelame (>80%), em casos crônicos (com duração superior a 24 meses) e em casos já tratados anteriormente com trilostano e melatonina, sem resposta. Estes resultados demonstraram que o microagulhamento é uma opção terapêutica satisfatória nos casos de alopecia X em cães da raça spitz alemão, com um elevado índice de recrescimento piloso e, portanto, uma alternativa viável aos tratamentos hormonais convencionais.

Palavras-chave: Alopecia Endócrina. Aprisionamento do Ciclo Piloso. Recrescimento Piloso Pós-trauma. Avaliação da Alopecia.

ABSTRACT

Alopecia X is a non-inflammatory and non-pruritic dermatopathy, of unknown etiopathogenesis, mainly affecting Pomeranians. The disease is characterized by progressive hair loss, sparing only the head and members in its most advanced stages. The great popularity of the Pomeranian, one of the most popular dog breeds in Brazil, coupled with the high occurrence of alopecia X in these animals and the only partial success of the available treatments, make of foremost importance the development and evaluation of therapeutic alternatives to this disease. The main objective of this study was to evaluate the efficacy of microneedling in the treatment of alopecia X. The sample consisted of 23 Pomeranians, diagnosed with alopecia X. All animals were subjected to the mixed microneedling technique, developed for this study, using the dermal roller (trunk) and the dermal pen (cervical and perineal areas, pelvic limbs and tail). A new method, the DAX-p, was developed to objectively estimate the therapeutic response to the microneedling. The hair regrowth rates obtained with the microneedling in this study were: Excellent Regrowth (80 to 100% of recoating) in 14 dogs (61%); Good Regrowth (60 to 80%) in 3 dogs (13%); Reasonable Regrowth (40 to 60%) in 3 dogs (13%); Minimum Regrowth (0 to 40%) in 3 dogs (13%). The microneedling was effective in promoting the hair regrowth in Pomeranians with severe hair loss (>80%), in chronic cases (more than 24 months) and in cases already treated previously without success with trilostane and melatonin. These results demonstrated that the microneedling is a satisfactory therapeutic option for Pomeranians with alopecia X, with a high index of hair regrowth and therefore a viable alternative to conventional hormonal treatments.

Key words: Endocrine Alopecia. Hair Cycle Arrest. Post-trauma Hair Regrowth. Alopecia Evaluation.

Lista de Figuras

Figura 1- Morfogênese folicular: fases 0-8.	13
Figura 2 – Início (esq.) e final (dir.) da fase catágena (cão).	16
Figura 3 – Fase Telógena (cão).	17
Figura 4 – Diferentes etapas da fase anágena (cão).	19
Figura 5- Genes alterados em cães da raça spitz alemão com alopecia X e sua função fisiológica específica durante as fases do ciclo piloso.	23
Figura 6- Desenvolvimento normal da pelagem de um filhote de spitz alemão, fotografado aos 3, 4, 5 e 7 meses. Na foto de 4 meses nota-se a queda acentuada da pelagem infantil.	40
Figura 7– SALT (Severity of Alopecia Tool): auxiliar visual para estimar a percentagem de perda capilar e do recrescimento piloso no escalpo humano.	45
Figura 8– DAX-sa (diagrama de avaliação da alopecia X para o spitz alemão): utilizado para registro das áreas alopécicas/hirsutas antes e após o microagulhamento.	46
Figura 9– Exemplo da comparação entre fotografias e DAX-sa para estabelecimento de áreas alopécicas.	49
Figura 10 – Etapas para o desenvolvimento do método para avaliação do percentual da alopecia total.	50
Figura 11– Aplicação do DAX-sa para registro das superfícies com cobertura pilosa em cão spitz alemão com alopecia X.	51
Figura 12- Exemplo da planimetria por matriz de pontos utilizada para o cálculo da superfície alopécica.	52
Figura 13- Exemplo da planimetria de pontos utilizada para o cálculo do recrescimento piloso após o microagulhamento.	53
Figura 14- Animal 1 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 98 dias pós microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	61
Figura 15- Animal 2 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 89 dias pós microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	62
Figura 16 - Animal 3 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 88 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	63
Figura 17- Animal 4 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 120 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	64
Figura 18- Animal 5 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 82 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	65
Figura 19- Animal 6 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 98 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	66
Figura 20- Animal 7 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 60 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	67
Figura 21- Animal 8 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 102 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	68
Figura 22- Animal 9 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 118 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	69
Figura 23 - Animal 10 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 105 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	70
Figura 24- Animal 11 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 65 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	71
Figura 25- Animal 12 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 88 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	72
Figura 26- Animal 13 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 99 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	73
Figura 27- Animal 14 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 93 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	74
Figura 28- Animal 15 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 115 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	75
Figura 29 - Animal 16 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 120 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	76
Figura 30- Animal 17 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 105 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	77
Figura 31- Animal 18 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 103 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.	78

Figura 32- Animal 19 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 63 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.....	79
Figura 33- Animal 20 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 90 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.....	80
Figura 34- Animal 21 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 98 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.....	81
Figura 35- Animal 22 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 120 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.....	82
Figura 36- Animal 23 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 120 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.....	83
Figura 37- Animal 10, projeção dorsal. Respostas a duas sessões de microagulhamento.	84
Figura 38 – Animais 6 (linha superior) e 22 (linha inferior), projeção dorsal.	85
Figura 39- Animal 2 no dia do 1º microagulhamento (esq.) em projeção dorsal (linha superior) e caudal (linha inferior), na reavaliação (centro) e no dia do 2º microagulhamento (dir.).....	86
Figura 40 – Recrescimento piloso nos 60 dias após o microagulhamento. Pode-se perceber a melanodermia no dia do microagulhamento. Aos 14 dias a pele hiperpigmentada está descamando e a partir dos 21 dias se nota o recrescimento piloso.	87
Figura 41– Animal 4: recrescimento piloso pós-microagulhamento.	87
Figura 42– Animal 7. Este exemplar foi o único a apresentar excelente recrescimento piloso na cauda após o microagulhamento.	88
Figura 43- Animal 18 – projeção caudal. Respostas a duas sessões de microagulhamento.	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de inclusão para alopecia X.....	23
Tabela 2 – Percentual em relação ao todo das áreas de superfície corporal de três exemplares da raça spitz alemão avaliada em projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	43
Tabela 3 - Identificação dos 23 animais submetidos ao microagulhamento, respectivas idades, idade de início da alopecia (IA), área corporal alopécica (AA) no dia do microagulhamento e troca da pelagem infantil (TPI).....	52
Tabela 4 - Animais do estudo que receberam outros tipos de tratamento para alopecia X e respectiva resposta, previamente à realização do microagulhamento.....	53
Tabela 5 - Percentual e índice do recrescimento piloso dos animais, avaliados pela planimetria de pontos, projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita e totais.....	56
Tabela 6 – Animal 1: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	57
Tabela 7 – Animal 2: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	58
Tabela 8 – Animal 3: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	59
Tabela 9 – Animal 4: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	60
Tabela 10 – Animal 5: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	61
Tabela 11 – Animal 6: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	62
Tabela 12 – Animal 7: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	63
Tabela 13 – Animal 8: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	64
Tabela 14 – Animal 9: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	65
Tabela 15 – Animal 10: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	66
Tabela 16 – Animal 11: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	67
Tabela 17 – Animal 12: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	68
Tabela 18 – Animal 13: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	69
Tabela 19 – Animal 14: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	70
Tabela 20 – Animal 15: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.....	71

Tabela 21 – Animal 16: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita	72
Tabela 22 – Animal 17: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita	73
Tabela 23 – Animal 18: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita	74
Tabela 24 – Animal 19: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita	75
Tabela 25 – Animal 20: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita	76
Tabela 26 – Animal 21: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita	77
Tabela 27 – Animal 22: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita	78
Tabela 28 – Animal 23: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita	79
Tabela 29 – Casos considerados severos (animais que apresentavam mais de 80% da superfície corporal analisada alopécica). Área alopécica inicial, percentual e índice de recrescimento piloso após o microagulhamento.	80

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Definição da Alopecia X	11
1.2 O Pelo, o Ciclo Piloso e seus Controles.....	11
1.2.1 Morfogênese Folicular.....	12
1.2.2 O Ciclo Piloso	15
1.2.3 Controles do Ciclo Piloso	18
1.3 Etiologia.....	21
1.3.1 Fatores Genéticos e Locais.....	21
1.3.2 Hormônios	23
1.3.3 Receptores Hormonais.....	25
1.4 Progressão da Alopecia X.....	26
1.5 Diagnóstico da Alopecia X	27
1.5.1 Histopatologia Cutânea	27
1.5.2 Diagnósticos Diferenciais da Alopecia X.....	28
1.5.3 Testes Hormonais	31
1.6 Tratamento	31
1.6.1 Microagulhamento: trauma e a estimulação do ciclo piloso.....	34
1.6.1.1 Rolo dérmico e Caneta Dérmica	35
2 JUSTIFICATIVA	36
3 OBJETIVO.....	37
4 MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1 Animais.....	38
4.2 Exame Dermatológico	41
4.3 Testes hormonais.....	42
4.4 Exame histopatológico cutâneo	42
4.5 Microagulhamento.....	42
4.6 Avaliação do Recrescimento Piloso	43
4.5.1 Severity of Alopecia Tool (SALT)	44
4.5.2 DAX-sa - Diagrama de Avaliação da Alopecia X para o Spitz Alemão	44
4.5.2.1 Avaliação da Alopecia e Recrescimento Piloso Totais	46
4.5.3 Avaliação do recrescimento Piloso após o Microagulhamento	47
5 RESULTADOS	54

5.1 Sinalização	54
5.2 Exclusão de outras dermatoses	54
5.2.1 Exame Histopatológico da Pele	55
5.3 Tratamentos Anteriores	55
5.4 Microagulhamento	57
5.5 Avaliação do Recrescimento Piloso	59
6 DISCUSSÃO	89
7 CONCLUSÕES	97
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
APÊNDICE A - Fotomicrografias da Pele dos Cães com Alopecia X	103
APÊNDICE B - Valores de Cortisol pós-ACTH e T4 livre	104
APÊNDICE C - Termo de Consentimento Cirúrgico para Alopecia X	105

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição da Alopecia X

A alopecia X é uma dermatopatia não inflamatória e não pruriginosa, de etiopatogenia desconhecida, que afeta principalmente a raça spitz alemão (lulu da Pomerânia), mas também cães de outras raças nórdicas, como o malamute dos Alasca, chow chow, keeshond, samoieda e também o poodle miniatura. A progressão da doença leva à perda progressiva do pelame e melanodermia, poupando apenas a cabeça e terços finais dos membros em seus estádios mais avançados (FRANK, 2013).

A alopecia não inflamatória e não pruriginosa, simétrica e bilateral, em cães, é uma manifestação comumente encontrada nas endocrinopatias, como Hiperadrenocorticismismo, Hipotireoidismo e Hiperestrogenismo, sendo denominada de dermatose endócrina. No entanto, nas raças nórdicas e Poodles ocorre uma forma de alopecia similar precedida por alteração de textura da pelagem, não relacionada as três endocrinopatias citadas. Os criadores destas raças em países de língua inglesa denominam esta condição de “black skin disease” (devido à melanodermia que acompanha a condição na maioria dos exemplares). Na literatura veterinária a condição recebeu diversas sinonímias, incluindo deficiência adulta do hormônio de crescimento, alopecia responsiva ao hormônio de crescimento, alopecia responsiva à castração, alopecia responsiva à biópsia, síndrome semelhante à hiperplasia adrenal congênita, aprisionamento do ciclo piloso e, mais recentemente, alopecia X (CERUNDOLO et al., 2007; FRANK, 2013). Adotaremos no presente estudo a denominação mais utilizada atualmente – alopecia X.

1.2 O Pelo, o Ciclo Piloso e seus Controles

A pelagem dos mamíferos serve a uma variedade de funções que vão muito além da estética, como por exemplo, homeostase térmica, camuflagem, comunicação social e sexual, percepção sensorial, proteção contra trauma, insultos dolorosos, picadas de insetos, etc. (MECKELBURG et al., 2009).

Apesar de alguns autores considerarem a alopecia X uma doença estética, cães que desenvolvem alopecia sofrem com o estresse térmico constante, pois não

têm glândulas sudoríparas e camada de gordura subcutânea desenvolvidas o suficiente para exercer a termorregulação de forma eficiente, como o ser humano, além de perderem a proteção que a pelagem fornece. A pele alopécica fica mais sujeita ao desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas e, principalmente nos exemplares mais claros que não desenvolvem a melanodermia, cânceres de pele.

Para melhor compreensão das doenças que levam à alteração do ciclo piloso, como a alopecia X, faz-se importante a análise do processo de morfogênese folicular, das características fisiológicas do ciclo piloso, bem como de seus controles.

1.2.1 Morfogênese folicular

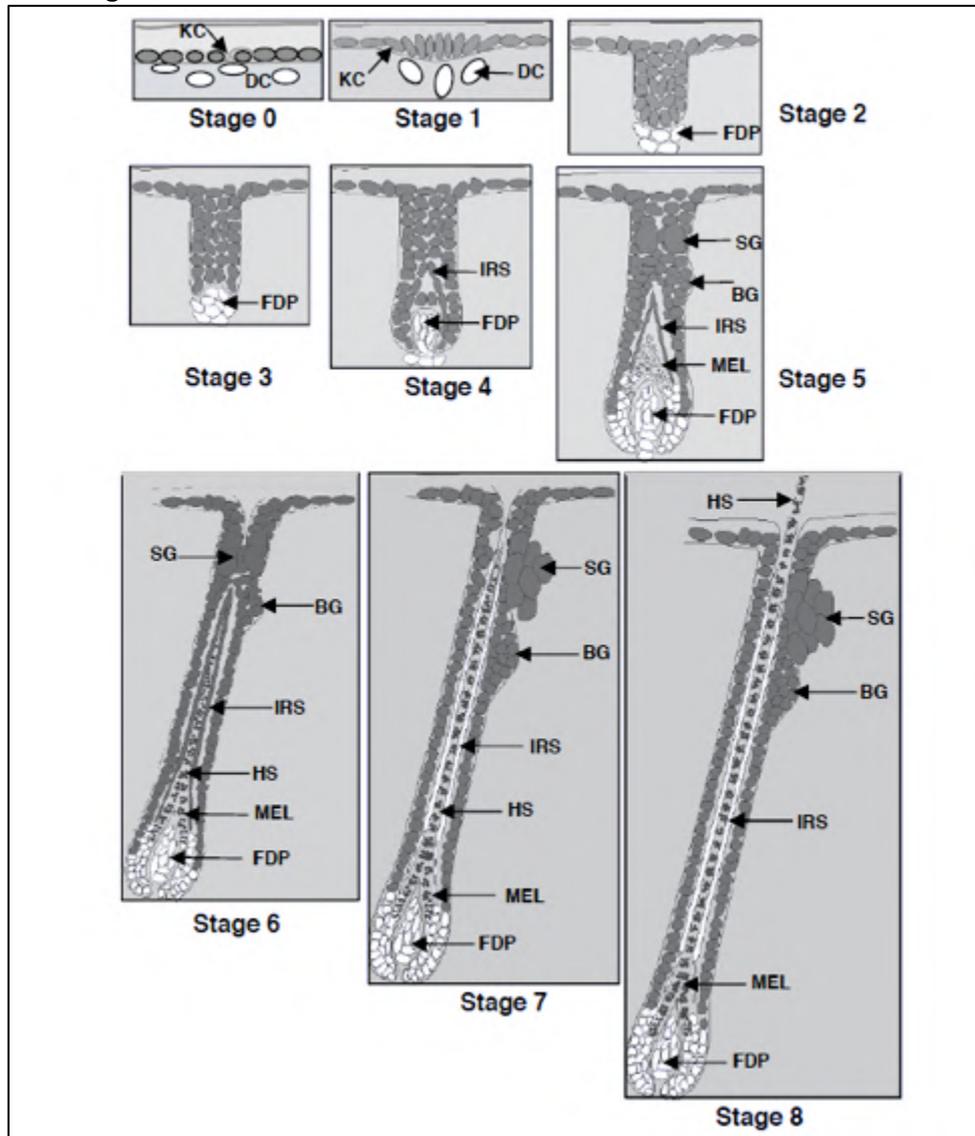
O início da formação do pelo, ainda na embriogênese, envolve a formação de agrupamentos de células epiteliais epidermais que se sobrepõe à um condensado de células mesenquimais, chamados de placoides. A formação de placoides é iniciada pela translocação da β -catenina para o núcleo de algumas das células dérmicas mesenquimais, promovendo a ativação gênica. O controle da iniciação da formação dos placoides é o responsável pela formação de diferentes tipos de pelos. Por exemplo, em camundongos a ectodisplasina é necessária para a formação dos pelos primários, enquanto a formação de pelos secundários depende das vias de sinalização wingless-type mouse mammary tumor virus integration site (“Wnt”)/ β -catenina e Noggin/lymphoid enhancer fator. A partir de sinais, então emitidos pelas células dérmicas mesenquimais, o epitélio inicia a expressão de moléculas promotoras ou repressoras da formação dos placoides. Esta sinalização inicial envolve fatores de crescimento de fibroblastos (“Fgfs”), inibidores de “bone morphogenic protein” (“Bmp”) e inibidores de “Wnt”, entre outros. Assim, a formação dos folículos pilosos envolve uma complexa interação entre o mesênquima e o epitélio. A ativação da via de sinalização “Wnt” é fundamental para a iniciação da morfogênese folicular (TOBIN, 2009). A esta fase inicial, denominada Fase 0, sucedem-se 8 fases, que serão apresentadas a seguir.

Fase 1: Formação do Mesênquima Folicular

Enquanto o placóide está sendo iniciado, este sinaliza para as células dérmicas começarem a se organizar sob o epitélio, iniciando a formação da papila dérmica. Esta

organização não se desenvolve na ausência de “Wnt”/ β -catenina (TOBIN, 2009) (FIGURA1).

Figura 1- Morfogênese folicular: fases 0-8.



Extraído de: Tobin (2009)

Legenda:

KC: queratinócitos; FDP: papila dérmica; DC: células dérmicas mesenquimais; SG: glândulas sebáceas; BG: protuberância dérmica; IRS: bainha radicular interna; HS: haste pilosa; MEL: melanina.

Fase 2: Crescimento Interno Folicular

Sinais da papila dérmica em formação induzem a proliferação celular e a consequente invaginação do placode epitelial, formando o folículo piloso de fase 2. Esta fase é dependente do Sonic Hedgehog (Shh) (TOBIN, 2009) (FIGURA 1).

Fase 3: Início da Organização do Bulbo

A partir da ativação/indução de diversas vias de diferenciação dos queratinócitos, há uma considerável reestruturação tecidual destes, formando uma coluna alongada destas células, distribuídas concentricamente em até sete camadas, e que continua a crescer em comprimento se aprofundando na derme (TOBIN, 2009) (FIGURA1).

Fase 4

As células epiteliais do bulbo em formação começam a circundar as células mesenquimais da papila dérmica. A coluna de queratinócitos continua a se aprofundar na derme e há indícios do início da formação da bainha radicular interna (TOBIN, 2009) (FIGURA1).

Fase 5

Um dos primeiros eventos de diferenciação celular no folículo em desenvolvimento é o início da formação da bainha radicular interna. O receptor de BMP é determinante na diferenciação do queratinócito em célula da bainha radicular interna ou célula da haste pilosa. Nesta fase a bainha radicular interna continua a se desenvolver e se estender em direção ao epitélio. Há o início da formação das glândulas sebáceas (TOBIN, 2009) (FIGURA1).

Fase 6

A haste pilosa (o pelo propriamente dito) em formação inicia sua passagem pelo centro do epitélio folicular (cujas células entram em apoptose, formando um canal) em direção à superfície da pele. O folículo se aprofunda cada vez mais até adentrar no subcutâneo. A bainha radicular interna agora apresenta múltiplas camadas e grânulos de melanina podem ser vistos nos queratinócitos corticais (TOBIN, 2009) (FIGURA1).

Fase 7

A haste pilosa irrompe da superfície da pele (TOBIN, 2009) (FIGURA1).

Fase 8

A haste pilosa atinge seu comprimento e diâmetro máximos. É justamente quando temos o término do crescimento da haste pilosa, no final do estágio 8 da morfogênese folicular, que tem início o ciclo piloso (TOBIN, 2009) (FIGURA1).

1.2.2 O Ciclo Piloso

O ciclo piloso atende a diversas funções no organismo de mamíferos: controle do comprimento do pelo, 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 mutações neoplásicas (STENN; PAULS, 2001).

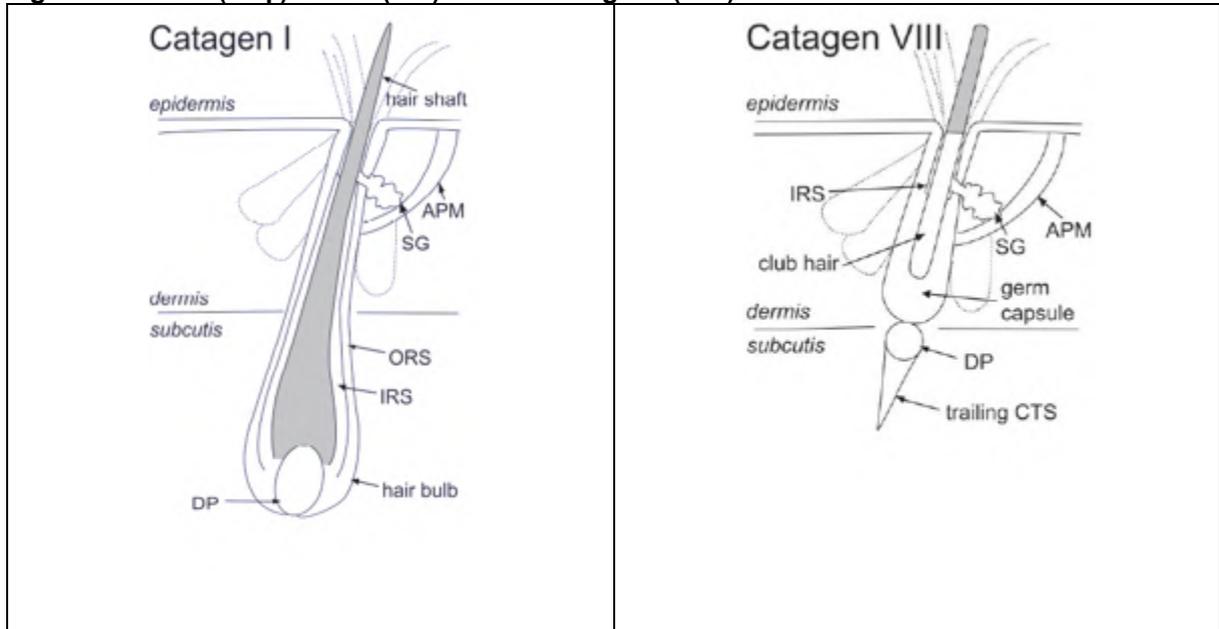
O ciclo piloso inicia ao final da morfogênese e é dividido em 3 fases principais (divididas em subfases), que se sucedem até o fim da vida do animal: catágena, telógena e anágena. Mais recentemente se propôs a inclusão de mais uma fase, a exógena. Todas essas fases serão descritas, sucintamente, a seguir.

Fase Catágena

O ciclo piloso inicia pela regressão da região proximal do folículo piloso, caracterizada por apoptose massiva e redução em mais de dois terços de sua massa tecidual. Esta perda tecidual é rápida e controlada, e envolve a remodelação do folículo e da derme circundante. O primeiro sinal que o folículo irá iniciar a regressão é a interrupção da melanogênese – assim a porção proximal da haste folicular não apresenta pigmentação. A partir daí linhagens específicas de queratinócitos na porção proximal do folículo entram em apoptose. Enquanto o epitélio folicular se encurta e afina, a papila dérmica acompanha este encurtamento em direção à derme, mantendo

entretanto o contato íntimo com o epitélio, essencial para a continuidade do ciclo piloso (TOBIN, 2009; MUNTENER et al., 2011) (FIGURA 2).

Figura 2 – Início (esq.) e final (dir.) da fase catágena (cão).



Adaptado de: Muntener et al. (2011)

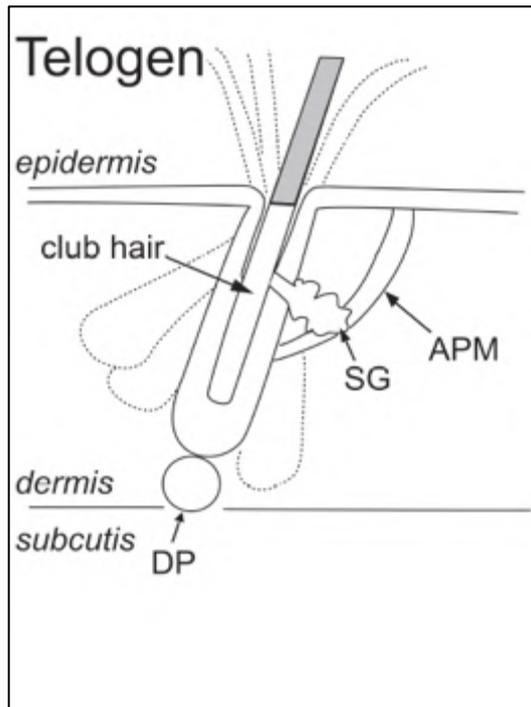
Legenda:

APM: músculo eretor do pelo; SG: glândula sebácea; ORS: bainha radicular externa; IRS: bainha radicular interna; DP: papila dérmica; CTS: tecido conjuntivo

Fase Telógena

Ao final da Fase Catágena o folículo piloso entra em um período estacionário chamado Fase Telógena. Nesta fase a bainha radicular interna é substituída por queratina tricolemal que ancora a haste pilosa no folículo. A porção proximal da haste pilosa adquire uma forma de escova formada por queratinócitos queratinizados (“club hair”). A papila dérmica permanece na base do folículo em telógeno. O folículo permanece vascularizado e innervado. A protuberância folicular e porções da bainha pilosa externa são reservatórios de diferentes populações de células tronco, incluindo melanoblastos, células tronco epiteliais e, possivelmente, células tronco mesenquimais (TOBIN, 2009; MUNTENER et al., 2011). Esta fase é a mais longa, principalmente em cães nórdicos de pelagem dupla (como o spitz alemão, chow chow, samoieda, etc.) nos quais pode durar até 2 anos (MUNTENER et al., 2011) (FIGURA 3).

Figura 3 – Fase Telógena (cão).



Adaptado de: Muntener et al. (2011)

Legenda:

APM: músculo eretor do pelo; SG: glândula sebácea; DP: papila dérmica.

Fase Exógena

Esta é a fase onde ocorre a queda da haste pilosa. Esta queda é um processo independente da fase anágena e não é promovida pela expulsão mecânica da haste antiga pela nova em crescimento, mas tem controles próprios, possivelmente relacionados a ação de proteases (TOBIN, 2009).

Folículo em Quenógeno

Não propriamente uma fase, o quenógeno é um termo descritivo do folículo piloso, quando já ocorreu a perda da haste pilosa e a nova ainda não emergiu (BRUNNER et al., 2017).

Fase Anágena

A fase anágena é a fase ativa do crescimento piloso e se assemelha à morfogênese, mas apresenta diferenças fundamentais. Por exemplo, alguns fatores

associados ao desenvolvimento tecidual na morfogênese podem promover uma involução tecidual no folículo que está ciclando. Nesta fase há o alargamento e aprofundamento da base folicular entre a porção proximal do folículo em repouso e a papila dérmica e esta é então englobada pelas células matriciais foliculares caracterizando a formação do bulbo. A nova bainha radicular interna começa a se formar acima da papila/bulbo que se aprofundam mais no subcutâneo. Há o alongamento da nova haste pilosa em direção à superfície. Paralelamente a este processo, a antiga haste pilosa, que está passando pelo exógeno, finalmente se solta. A nova haste pilosa chega ao infundíbulo e emerge da superfície da pele, continuando a crescer em comprimento (MUNTENER et al., 2011) (FIGURA 4).

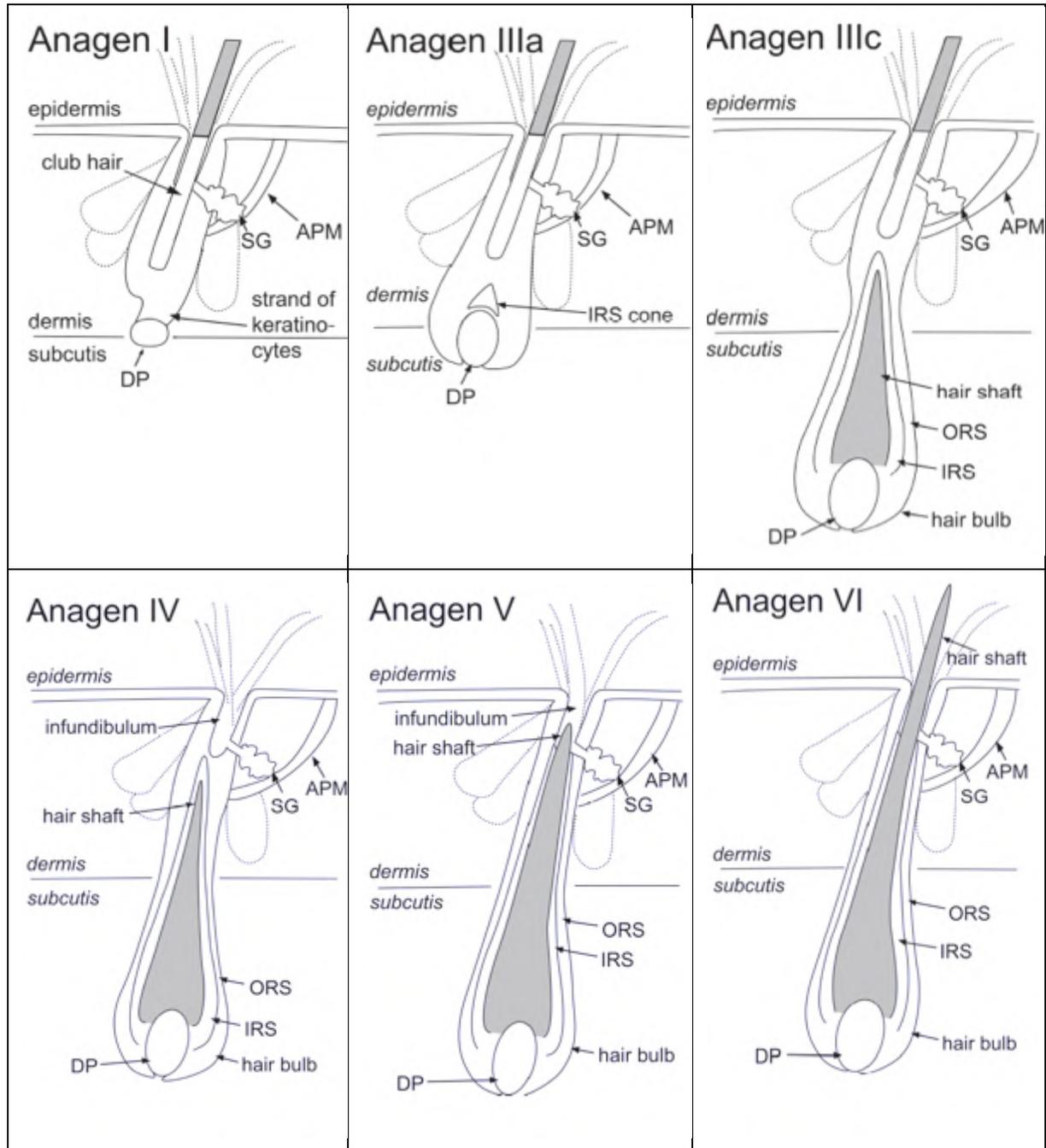
Não se sabe ao certo quais são os gatilhos que levam o folículo a iniciar a fase anágena, mas se acredita que as vias de sinalização “Wnt” e Shh sejam as principais envolvidas. A seguir, os controles do ciclo piloso serão discutidos.

1.2.3 Controles do Ciclo Piloso

Como dito anteriormente, o ciclo piloso consiste em série de eventos repetitivos de crescimento, regressão, remodelação e queda do pelo.

O ciclo piloso é intrínseco à pele e autônomo, controlado por fatores locais, a partir da complexa interação entre os microambientes folicular e dérmico, mas que sofre a influência de fatores hormonais e fatores externos (nutrição, fotoperíodo, etc.). 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. Como tais ondas se alastram pelo tegumento não é claro, 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 os produzidos por hormônios). Cães, por sua vez, apresentam o crescimento folicular em mosaico, com folículos em diferentes fases do ciclo (PAULS; FOITZIK, 2004).

Figura 4 – Diferentes etapas da fase anágena (cão).



Adaptado de: Muntener et al. (2011)

Legenda:

APM: músculo eretor do pelo; SG: glândula sebácea; ORS: bainha radicular externa; IRS: bainha radicular interna; DP: papila dérmica; CTS: tecido conjuntivo.

Hormônios são provavelmente os principais fatores sistêmicos que afetam o ciclo piloso. Mudanças sazonais, características de muitas espécies, incluindo o cão, são decorrentes principalmente de alterações no fotoperíodo, sinalizada ao organismo pela glândula pineal. De forma semelhante a prolactina também está envolvida na muda em mamíferos. Hormônios adrenais e sexuais retardam a fase anágena e, em

algumas condições, como o Hiperadrenocorticismo e o Hiperestrogenismo, temos alopecia simétrica e bilateral consequente do excesso hormonal. A tiroxina, por sua vez, acelera a atividade folicular e é a sua redução, vista no Hipotireoidismo, que irá provocar a alopecia (MUNTENER et al., 2011). Atualmente a produção local de hormônios na própria pele tem recebido destaque, inclusive pelo seu possível papel na alopecia X (BRUNNER et al., 2017).

Outro fator importante é a idade; a fase telógena vai se tornando mais longa em indivíduos mais velhos (MUNTENER et al., 2011).

Fatores ambientais também exercem influência sobre o ciclo piloso. Temperatura, mas principalmente, como visto acima, o fotoperíodo, determinam mudas sazonais em muitas espécies e deficiências nutricionais também podem levar a alterações no ciclo (MUNTENER et al., 2011).

Os fatores locais determinantes do ciclo piloso, como vimos anteriormente, envolvem a interação entre as células de origem ectodérmica do epitélio e as células de origem mesenquimal da derme. O ciclo é suportado pelas células tronco epiteliais, que atuam como um reservatório necessário para a manutenção e remodelamento do epitélio ao longo do ciclo piloso e a interação destas com a papila dérmica (mesenquimal). Estas populações de células tronco epiteliais são caracterizadas por diferentes marcadores imunoistoquímicos e residem em nichos foliculares. O ciclo dos folículos pilosos é regido por complexa e delicada interação entre receptores e seus ligantes e fatores de transcrição que atuam em diversas vias de sinalização. Dentre estas temos Shh, “Wnt”, β -catenina, “transforming growth factor” β (“Tgf β ”), “Fgf” e “Bmp”. 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 (BRUNNER et al., 2017). O folículo também gera melanócitos (origem neuroectodérmica), cujas células tronco foram localizadas na protuberância folicular, bem como componentes neurais, vasculares e musculares (TOBIN, 2009). Na sessão 1.3.1 serão descritos os achados recentes de alterações nestas vias de sinalização em animais com alopecia X.

1.3 Etiologia

A etiologia da alopecia X ainda não é completamente compreendida. A primeira descrição da doença foi realizada por Siegel (1977), denominada na época de síndrome pseudo-Cushing, devido às semelhanças com o quadro dermatológico desenvolvido por cães com hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing). A busca por possíveis causas e a resposta variada a diversos tratamentos levaram a outras denominações ao longo do tempo: deficiência de início adulto do hormônio de crescimento (hiposomatotropismo), dermatose responsiva ao hormônio de crescimento - ambas as denominações foram dadas devido ao recrescimento piloso em alguns cães a partir de aplicações de hormônio de crescimento (e posteriormente abandonadas pela incapacidade de demonstrar o hiposomatotropismo em cães afetados), alopecia responsiva à castração - pelo fato de cerca de 50% dos cães machos apresentarem recrescimento piloso após a orquiectomia; alopecia responsiva à biópsia – pelo recrescimento piloso nos locais de biópsia; síndrome semelhante à hiperplasia adrenal congênita – pela possibilidade da causa ser uma deficiência da CYP 21 (enzima participante da esteroidogênese adrenal) o que causa, em humanos, a hiperplasia adrenal congênita (alterações na CYP 21 em cães alopécicos foi descartada posteriormente) e, mais recentemente, aprisionamento do ciclo piloso (o pelo fica aprisionado nas fases telógena e quenógena) e alopecia X, esta última refletindo o conhecimento incompleto sobre a etiopatogenia da doença e termo escolhido no presente estudo.

As teorias sobre as causas do desenvolvimento da alopecia X envolvem alterações hormonais, tanto sistêmicas como locais; nos receptores hormonais ou ainda nos elementos que controlam localmente o ciclo piloso.

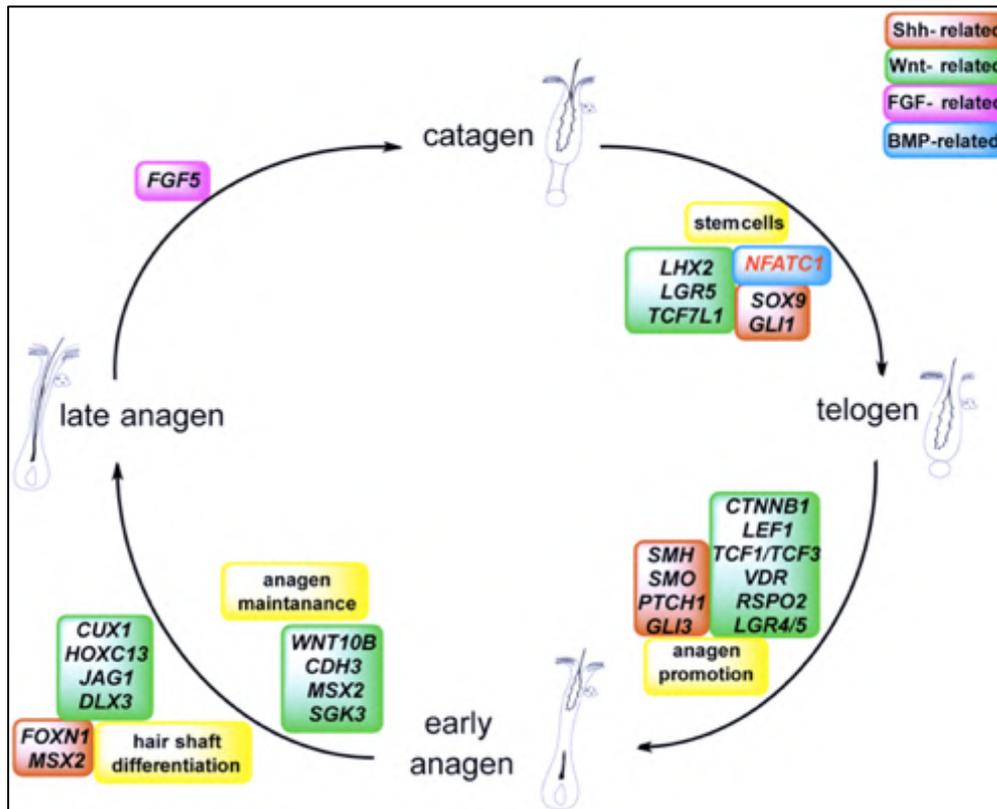
1.3.1 Fatores Genéticos e Locais

A forte predisposição que raças nórdicas apresentam para a doença, a análise genealógica dos cães afetados e sua manifestação relativamente precoce sugerem o caráter hereditário da alopecia X. Entretanto, até o presente momento, o modo de transmissão hereditária ainda não foi elucidado (MAUSBERG et al., 2007; MAUSBERG et al., 2008).

Nas últimas décadas alguns genes foram estudados em cães com alopecia X sem que fossem encontradas alterações nos mesmos (TAKADA et al., 2002; MAUSBERG et al., 2007; MAUSBERG et al., 2008).

Em estudo recente, o sequenciamento genético realizado a partir de amostras da pele de cães da raça spitz alemão com alopecia X, comparado com o de cães hígidos, foi capaz de identificar 569 genes hiper-expressos e 1029 hipo-expressos nos cães com a doença. Os autores analisaram os genes das vias de sinalização “Wnt”, Shh, “Bmp”, “Fgf” e “Tgf” β , todas reconhecidamente envolvidas no controle do ciclo piloso, e identificaram 47 genes expressos diferentemente, principalmente os que codificam moléculas relacionadas às vias de sinalização “Wnt” e Shh, que são as principais envolvidas na indução e manutenção da fase anágena. Estes genes estão hipo-expressos nos cães alopécicos. Também foram identificadas alterações em genes codificadores de células tronco do folículo piloso: *Sox9*, *Lhx2*, *Lgr5*, *Tcf7l1* e *Gli1*, hipo-regulados e o fator de transcrição *Nfatc1*, um marcador de quiescência das células tronco do folículo piloso, hiper-expressos (FIGURA 5). Além das alterações nestes genes envolvidos diretamente nas vias de sinalização associadas ao folículo piloso, foram identificadas alterações em 10 genes envolvidos na síntese de hormônios sexuais, vitamina D e metabolismo da melatonina. Estas alterações suportam a hipótese de que o metabolismo de hormônios sexuais está alterado localmente na pele de indivíduos com alopecia X. Estas alterações envolvem genes que codificam enzimas envolvidas na metabolização do estradiol e estrona e também em genes que codificam receptores de estrógeno. CYP1A1 e CYP1B1, enzimas sabidamente envolvidas na degradação plasmática da melatonina, provavelmente exercem o mesmo papel na pele, visto que a melatonina é também produzida e metabolizada nesta. Esta hiper-regulação constatada nos genes envolvidos na síntese da CYP1A1 e CYP1B1 na pele dos cães alopécicos pode contribuir para a compreensão do papel terapêutico que a melatonina exógena exerce em cães com a doença, compensando pelo menos parcialmente esta degradação local aumentada (BRUNNER et al., 2017).

Figura 5- Genes alterados em cães da raça spitz alemão com alopecia X e sua função fisiológica específica durante as fases do ciclo piloso.



Extraído de: Brunner et al. (2017)

Notas:

Genes em vermelho indicam super-regulação enquanto os em preto sub-regulação.

1.3.2 Hormônios

Uma das primeiras teorias sobre a etiologia da alopecia X a relacionava à deficiência adulta do hormônio de crescimento, principalmente devido aos efeitos benéficos da aplicação deste hormônio em alguns cães afetados (PARKER, SCOTT, 1980). Cães com hiposomatotropismo congênito (nanismo hipofisário), apresentam melanodermia e alopecia e ratos transgênicos, nos quais é suprimida a produção do hormônio de crescimento, apresentam dois ciclos pilosos após o nascimento e entram em uma longa fase telógena (estacionamento do crescimento folicular). Esta teoria foi posta em dúvida por vários estudos realizados a partir de 1988, a partir dos quais se concluiu que a deficiência adulta do hormônio de crescimento como causa da alopecia X é improvável (FRANK, 2013).

Em 1990, Schmeitzel e Lothrop avaliaram os hormônios esteroides adrenais basais e pós-ACTH em 7 cães da raça spitz alemão com alopecia bilateral e melanodermia e em 12 da mesma raça com o pelame intacto. Ambos os grupos

apresentaram concentrações hormonais aumentadas da Progesterona e DHEAS comparados a 19 cães SRD do grupo controle. Apenas a 17OH Progesterona apresentou diferença entre os cães afetados e não afetados, mais elevada nos primeiros. Entretanto, quando machos e fêmeas foram avaliados separadamente, os machos não apresentaram elevação na 17OH Progesterona (SCHMEITZEL; LOTHROP, 1990).

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 estudo retrospectivo. Em 276 cães com alopecia X, incluindo 63 da raça spitz alemão, 73% apresentaram pelo menos um hormônio sexual basal ou pós-ACTH elevado. 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, 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 21-hidroxilase, enzima responsável pela síndrome semelhante à hiperplasia adrenal congênita em humanos, onde há o aumento da 17OH Progesterona, foi clonado e sequenciado em cães da raça spitz alemão com alopecia X sem que mutações significativas tenham sido evidenciadas (TAKADA et al., 2002). As adrenais e hipófise de 14 cães da raça spitz alemão com alopecia X foram avaliados por tomografia computadorizada e não foram constatadas diferenças em relação aos controles (SHIBATA; KOIE; NAGATA, 2005).

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 em cães afetados destas raças, apesar das concentrações do cortisol pós 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 (FRANK, 2013).

Em estudo recente, foi demonstrada a desregulação de genes relevantes para o metabolismo hormonal esteroide na pele de cães com alopecia X (BRUNNER et al., 2017), como visto detalhadamente na subseção 1.3.2 acima. Estudos em murinos e humanos já haviam demonstrado que a unidade pilo-sebácea não é somente alvo, mas também produtora de hormônios esteroides, inclusive CRH, POMC, ACTH e Cortisol (ITO et al., 2005) e estrógeno (OHNEMUS, 2006), produção esta independente da sistêmica. 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 (1ª fase da inflamação) para em seguida ser inibido pela produção de IGF-1 do tecido em reparação (VUKELIC, 2011). 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 (BRUNNER et al., 2017).

1.3.3 Receptores Hormonais

Quinze cães da raça spitz alemão com alopecia X foram avaliados antes e três meses após tratamento com melatonina, usualmente utilizada na terapêutica e avaliada pelo possível efeito redutor dos receptores de estrógeno. Na análise imunoistoquímica, receptores de estrógeno foram encontrados em todas as células basais das glândulas sebáceas, bulbos pilosos e epitélio folicular dos pelos em fase telógena (fase quiescente do ciclo piloso). Já os bulbos pilosos dos pelos em anágeno apresentaram marcação mínima ou nenhuma para estes mesmos receptores. A melatonina não parece ter influenciado a presença de receptores de estrógeno, inclusive nos cães responsivos ao tratamento (FRANK; DONNELL; KANIA, 2006), entretanto o estudo mostrou a presença de receptores de estrógeno na fase telógena e sua ausência/redução na fase anágena.

O trilostano, bloqueador hormonal também utilizado na terapêutica da alopecia X (CERUNDOLO, 2004), tem efeito bloqueador da ativação de receptores de estrógeno em células de câncer de mama humanas (PUDDEFOOT et al., 2002). Ainda não foi demonstrado se a ação do trilostano na alopecia X tem relação com sua ação nestes receptores, mas é provável.

Em estudo realizado com Fulvestranto (antagonista do receptor de estrógeno) em 11 cães Spitz Alemães com alopecia X, não se obteve sucesso com a dose de

10mg/kg⁻¹, entretanto um Spitz do grupo controle que recebeu a dose de 20mg/kg⁻¹ apresentou recrescimento piloso substancial após 1 mês do tratamento. O custo do Fulvestranto, entretanto, torna o tratamento proibitivo (FRANK, 2007).

1.4 Progressão da Alopecia X

A alopecia X envolve alterações no pelame primeiro observadas entre um e três anos de idade, tanto em machos quanto fêmeas, independente do status reprodutivo. Perda simétrica da pelagem se desenvolve no dorso, regiões caudais dos membros pélvicos, períneo e pescoço e usualmente há alterações na cor e qualidade do pelame (BOND, 2004). As alterações dermatológicas simulam as de dermatoses endócrinas. Um dos primeiros sinais é a alteração gradual de textura do pelame, que vai se tornando progressivamente ressecado e opaco. A cabeça e extremidades distais são poupadas (FRANK, 2013).

Em estudo recente (BAPTISTA; DE MARCO, 2017), foi analisado o histórico de 171 cães da raça spitz alemão diagnosticados com alopecia X. Os resultados confirmaram a maior proporção de machos que de fêmeas afetados, sendo 132 (77,19%) machos e 39 (22,8%) fêmeas, mas, diferente dos dados encontrados na OFA (Orthopedic Foundation for Animals) que mostram uma proporção aproximada de 2:1 (OFA, 2016), esses dados apontaram a proporção aproximada de 3:1. A alopecia X teve seu início descrito entre seis e 72 meses, sendo que 88% dos cães apresentaram o início durante os três primeiros anos de vida, embora tenham sido observados casos mais tardios (11,92%), cujo início relatado foi posterior ao terceiro ano de vida. Descontados estes casos tardios a média de início das alterações foi de 14± 6 meses. O primeiro sinal da alopecia X, relatado de forma bastante consistente pelos tutores, em estudo realizado pelos autores, foi a falha na troca da pelagem infantil (avaliada em 107 cães), evidenciada em 93,46% (100) dos cães afetados (estes cães não apresentaram a 1ª troca ou a apresentaram de forma leve). Esta primeira troca, na raça spitz alemão, costuma ocorrer, de forma muito marcante, em torno dos 4 meses de idade, quando a pelagem infantil é substituída pela pelagem juvenil/adulta e quando a coloração definitiva é então estabelecida (FIGURA 6) (COILE, 2007). 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; DE MARCO, 2017).

1.5 Diagnóstico da Alopecia X

Já foram propostos diversos critérios de inclusão para o diagnóstico da alopecia X. Muitos destes critérios, utilizados no passado (TABELA 1), foram revistos e modificados ao longo dos anos.

O diagnóstico da alopecia X é realizado a partir da exclusão de outras doenças que podem causar um quadro semelhante e da análise dos dados pertinentes do histórico, como raça predisposta (raças nórdicas, principalmente o spitz alemão), idade (geralmente entre um e cinco anos), localização das áreas alopécicas (poupando cabeça, membros torácicos e terço distal dos membros pélvicos) e a não manifestação de outros sinais sistêmicos que caracterizam outras endocrinopatias, como veremos a seguir.

Tabela 1 – Critérios de inclusão para alopecia X.

1	A raça ser predisposta
2	Idade de início entre 2 e 6 anos
3	O padrão da alopecia: perda progressiva da pelagem truncal e/ou textura lanosa 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
7	Esteroidogênese anormal: concentração aumentada da 17OH-Progesterona pré e/ou pós estimulação com ACTH
8	Aumento na razão cortisol/creatinina urinária na maioria das amostras de urina coletadas por um período de 10 dias
9	Leve ou moderada supressão da razão cortisol/creatinina urinária após teste de supressão com baixa dose de dexametasona
10	Achados histológicos de queratinização tricolemal dos folículos pilosos

Fonte: Cerundolo et al. (2004)

1.5.1 Histopatologia Cutânea

A realização da biópsia cutânea é indicada durante a triagem diagnóstica da alopecia X, no entanto os achados histopatológicos não são específicos e não garantem um diagnóstico definitivo (GROSS et al., 2005). Muitas características microscópicas são comuns tanto na alopecia X quanto nas dermatoses endócrinas, mas mesmo assim, é um exame que auxilia no diagnóstico e afasta outras possibilidades, como as dermatites parasitárias, fúngicas, bacterianas, alérgicas, etc.

Os achados microscópicos usualmente identificados em cães com alopecia X são: hiperqueratose ortoqueratótica, queratose folicular, queratinização tricolemal excessiva (“folículos em chama”), poucos bulbos pequenos em anágeno, hiperpigmentação epidérmica, atrofia folicular e maior número de folículos em telógeno (MUNTENER et al., 2012).

Muitos desses achados também são observados no hiperadrenocorticismismo, hipotireoidismo, hiperestrogenismo e alopecia recorrente do flanco. 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. (GROSS et al., 2005).

Além disso, em estudo sobre as diferentes alopecias não inflamatórias evidenciou-se que cães com alopecia X apresentam maior número de folículos em telógeno e o número de folículos em quenógeno, em todas as alopecias estudadas, é de 3 a 4,5 vezes maior que no grupo controle (MUNTENER et al., 2012).

O exame histopatológico cutâneo também evidencia algumas características que estão associadas a determinadas doenças, como a presença de atrofia cutânea, atrofia da glândula sebácea e calcinose cutânea, mais sugestivos de hiperadrenocorticismismo; e o espessamento dérmico e hipertrofia do músculo pilo-erector que estão presentes no hipotireoidismo.

Dessa forma, a histopatologia cutânea é um exame auxiliar diagnóstico importante e que deve ser realizado, porém sem a expectativa de que o mesmo irá ser capaz de diferenciar os animais afetados por alopecia X daqueles que apresentam outras endocrinopatias.

1.5.2 Diagnósticos Diferenciais da Alopecia X

As doenças de origem hormonal que podem levar a quadro alopécico semelhante ao da alopecia X são o hiperadrenocorticismismo, o hipotireoidismo e o hiperestrogenismo. Estas endocrinopatias causam diversas alterações sistêmicas e acometem cães mais velhos (FRANK, 2013).

O hipotireoidismo primário adquirido é uma endocrinopatia bastante frequente que acomete cães de meia idade (4 a 6 anos), sendo as raças mais predispostas o Labrador, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Beagle, Maltês, dentre outras. As principais manifestações clínicas incluem o ganho de peso, letargia, bradicardia, face

trágica, e diversas alterações cutâneas como alopecia, geralmente simétrica e bilateral, piodermite recidivante não pruriginosa, disqueratinização e otite externa. Seu diagnóstico definitivo se baseia na identificação de baixas concentrações séricas de T4 livre e níveis elevados de TSH, embora este último possa estar normal em até 30% dos casos (SCOTT-MONCRIEFF, 2013).

Outra endocrinopatia que frequentemente causa alopecia não inflamatória e não pruriginosa é o hiperadrenocorticismismo (HAC). No entanto, esta é uma doença que causa importantes alterações sistêmicas. O HAC acomete, principalmente, cães com mais de 6 anos de idade, sendo que mais de 75% dos casos têm idade superior a 9 anos. As raças mais predispostas são poodle, teckel, beagle, yorkshire terrier, shih tzu, scottish terrier, Labrador retriever, boxer e outras. Sua forma espontânea compreende o HAC ACTH-dependente (85% dos casos) e a o HAC ACTH-independente, causado por tumores adrenais secretores de cortisol. Trata-se de uma doença caracterizada por hipercortisolismo crônico com diversas manifestações clínicas: poliúria, polifagia, polidipsia, abdomen pendular, ofegância, atrofia e fraqueza muscular, além de alterações dermatológicas, como piodermite recidivante, disqueratinização, atrofia cutânea, telangiectasia, hiperpigmentação cutânea e calcinosa cutânea. Para o diagnóstico definitivo, deve-se solicitar diversos exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos, além dos testes hormonais específicos (teste de supressão com baixa dose de dexametasona e teste de estimulação com ACTH) (BEHREND, 2015).

O hiperestrogenismo em cães é menos frequente e resulta da excessiva produção de estrógeno por tumores testiculares ou cistos foliculares ovarianos, com alterações clínicas associadas ao excesso de estrógeno, como ginecomastia, prepúcio pendular, massa testicular palpável, secreção vulvar sanguinolenta, edemaciamento vulvar, além de alopecia simétrica e bilateral (JOHNSON, 2013).

Machos e fêmeas não castrados que apresentem sinais sugestivos de hiperestrogenismo devem ter as gônadas avaliadas, pois geralmente a doença é resultante de cistos ou tumores ovarianos nas fêmeas e tumores testiculares (de células de Sertoli), em machos (MUNTENER et al., 2011).

O exame físico da pele é fundamental para a verificação de sinais de inflamação folicular e infecção. Mas é importante considerar que a presença de piodermite ou infecção fúngica não descarta a alopecia X, visto que estas condições podem estar

presentes simultaneamente. Também a existência de prurido, apesar de não característico da alopecia X, pode ocorrer pelo ressecamento da pele causado pela doença e por infecções oportunistas que podem estar também presentes. Doenças inflamatórias, notadamente a demodicose em sua forma generalizada, podem causar alopecia, entretanto esta geralmente tem padrão distinto do da alopecia X. No caso de suspeita, recomenda-se realizar a análise microscópica do raspado profundo da pele: a presença de grande número de ácaros adultos ou um aumento das formas imaturas fornecem o diagnóstico da demodicose. Outra doença inflamatória, esta rara na maioria das raças, mas relativamente frequente em samoiedas, e que pode produzir um quadro semelhante, é a adenite sebácea. Em cães alopecicos desta raça o diagnóstico diferencial é fundamental e deve ser feito a partir do exame histopatológico da pele (MUNTENER et al., 2011).

Displasias foliculares, como a displasia folicular do pelo negro e a alopecia por diluição de cor, iniciam ainda no 1º ano de vida e apresentam padrões de alopecia diferentes da alopecia X. Mas, em caso de dúvida, o exame histopatológico da pele, diagnóstico para estas displasias, deve ser realizado (MUNTENER et al., 2011).

A avaliação da progressão da alopecia também é um dado importante para o diagnóstico diferencial: alopecia truncal, não inflamatória, sazonal ou cíclica, é sugestiva de alopecia recorrente do flanco, mas esta não é relatada nas raças acometidas pela alopecia X. Também é importante avaliar durante a anamnese se houve algum evento estressante, como doenças, prenhez (ou mesmo o estro), lactação, etc., cerca de 1 a 3 meses antes da queda acentuada dos pelos, pois esta pode ser resultante de eflúvio telogênico – quando os folículos entram na fase telógena sincronicamente em consequência de evento estressante, vindo a cair em grande quantidade alguns meses depois (MUNTENER et al., 2011).

Talvez o principal diagnóstico diferencial da alopecia X seja a alopecia pós-tosa. Esta é definida como falha no recrescimento piloso após tricotomia ou tosa. A pelagem nos cães acometidos não cresce ou cresce de forma desigual, muitas vezes por muitos meses até anos. Assim como a alopecia X, a alopecia pós-tosa é mais frequente em cães de pelagem dupla (spitz alemão, chow chow, samoieda, malamute do Alaska). Cães destas raças têm uma fase telógena prolongada, que possivelmente evoluiu com o objetivo de poupar energia em climas de frio extremo (assim estas raças não teriam que trocar a pelagem constantemente, ou manter um ritmo de crescimento piloso constante, uma desvantagem nestes climas). Este tipo de pelagem se

desenvolveu para manter a temperatura elevada (29°C) próxima à pele. Quando ocorre a tosa este isolamento térmico é subitamente perdido, podendo causar a interrupção do crescimento piloso – assim os folículos pilosos, expostos repentinamente a baixas temperaturas pela tosa, podem entrar sincronicamente na fase telógena, sendo que o início da fase anágena fica postergado (por até 2 anos). Apesar de se assemelhar com os estádios iniciais da alopecia X, que também apresenta falha no recrescimento piloso, na alopecia pós-tosa não temos a hipotricose (MUNTENER et al., 2011).

1.5.3 Testes hormonais

Muitos cães da raça spitz alemão com alopecia X apresentam alteração em hormônios adrenais e sexuais, notadamente a 17OH Progesterona pós-ACTH (SCHMEITZEL; LOTHROP, 1990). Esta é a razão para a proposição do aumento da 17OH Progesterona como critério de inclusão no diagnóstico da Alopecia X (CERUNDOLO et al., 2004) (TABELA 1). Em outro estudo, 68,2% dos cães da raça spitz alemão com alopecia X apresentaram aumento na Progesterona pós-ACTH (FRANK; HNILICA; OLIVER, 2004). Em princípio a mensuração destes hormônios poderia servir como auxílio diagnóstico, mas aumento significativo não ocorre em todos os casos de alopecia X e, desta forma, talvez não devesse ser considerado um importante critério de inclusão. Além disso, recentemente foi demonstrado que alterações hormonais locais e não sistêmicas são provavelmente os contribuintes endócrinos mais importantes na alopecia X, o que indica que a mensuração dos níveis hormonais séricos pode não ser um método apropriado para o diagnóstico da doença (BRUNNER et al., 2017).

Considerando a falta de consistência em identificar alterações nos hormônios esteroidais intermediários em todos os cães com alopecia X, os testes hormonais mais importantes que devem ser empregados são aqueles relacionados à exclusão do hipotireoidismo e do hiperadrenocorticismos.

1.6 Tratamento

Diferentes tratamentos para a alopecia X já foram testados com diferentes graus de sucesso, incluindo a castração, melatonina, trilostano, deslorelin, hormônio de crescimento, mitotano e acetato de medroxiprogesterona (FRANK, 2012).

Atualmente os mais utilizados são a castração, a melatonina e o trilostano. A castração é o primeiro tratamento de escolha, visto promover o recrescimento piloso em muitos cães, embora muitas vezes de forma não permanente.

O hormônio de crescimento raramente é empregado pois pode induzir ao diabetes mellitus, tem custo elevado e a resposta terapêutica muito variável. O mitotano é um quimioterápico com ação adrenolítica, que também pode promover efeitos colaterais graves a partir da supressão excessiva da esteroidogênese adrenal (FRANK, 2012).

A melatonina é um hormônio que auxilia o recrescimento piloso (geralmente parcial) em cães afetados, mas o exato mecanismo de ação não é conhecido, podendo estar relacionado com sua ação inibitória na 21-hidroxilase e na aromatase (envolvidas na síntese de hormônios adrenais e sexuais) (FRANK, 2012). Em um estudo (FRANK; DONNELL; KANIA, 2006) os autores avaliaram os receptores de estrógeno em cães com alopecia X tratados com melatonina. O recrescimento piloso não foi relacionado com alteração nos receptores de estrógeno nos animais avaliados. Em estudo recente, os autores demonstraram o aumento da expressão cutânea das enzimas CYP1A1 e CYP1B1 de cães com alopecia X. Estas enzimas estão sabidamente envolvidas na degradação plasmática da melatonina, ação esta provavelmente também exercida na pele (visto que a melatonina também é produzida e metabolizada no sistema tegumentar). Esse achado na pele dos cães alopecicos pode contribuir para a compreensão do papel terapêutico que a melatonina exógena exerce em cães com a doença: a fonte exógena deste hormônio pode compensar uma possível degradação aumentada da melatonina sugerida pelo aumento demonstrado da CYP1A1 e CYP1B1 na pele de cães com alopecia X (BRUNNER et al., 2017).

O trilostano é um inibidor competitivo da enzima 3- β -HSD, agindo sobre a esteroidogênese adrenal, reduzindo os níveis de cortisol e alguns de seus precursores (CERUNDOLO, 2004).

O uso do trilostano foi utilizado na terapêutica da alopecia X (CERUNDOLO et al., 2004) a partir da hipótese levantada por Schmeitzel e Lothrop (1990) de que a alopecia X seria uma doença endócrina caracterizada pelo aumento sérico da 17OH Progesterona devido à uma deficiência parcial na enzima CYP 21, à semelhança da

hiperplasia adrenal congênita em humanos. Dessa forma, os autores postularam que o uso do trilostano, um bloqueador hormonal, poderia exercer efeito terapêutico na alopecia X a partir da regulação da esteroidogênese adrenal, notadamente pela sua ação inibitória na enzima 3β -HSD, responsável pela catalização da 17OH Pregnenolona em 17OH Progesterona. Realmente este estudo mostrou que 85% dos cães da raça spitz alemão (N = 16) tratados com trilostano apresentaram completo recrescimento piloso, entretanto os valores da 17OH Progesterona pós-ACTH não diminuíram com o uso do trilostano, pelo contrário, estes valores inesperadamente aumentaram. Outro estudo realizado por Takada et al. (2002) não encontrou mutações no gene da CYP 21 em cães com alopecia X, tornando a hipótese da hiperplasia adrenal congênita improvável, o que torna o recrescimento piloso obtido a partir do tratamento com trilostano um fenômeno ainda não compreendido. Uma possibilidade seria o efeito bloqueador da ativação de receptores de estrógeno que o trilostano exerce, já demonstrado em células de câncer de mama humanas (PUDDEFOOT et al., 2002). Ainda não foi demonstrado se a ação do trilostano na alopecia X tem relação com sua ação nestes receptores, mas esta ação periférica, no próprio folículo piloso, e não sistêmica, pode ser a responsável pelo efeito terapêutico deste composto em cães com alopecia X.

É ainda importante notar que o trilostano foi avaliado na terapêutica da alopecia X apenas no trabalho citado acima (CERUNDOLO et al., 2004), utilizando então doses muito superiores às preconizadas atualmente no tratamento do HAC, doença para a qual o medicamento é indicado originalmente (BEHREND, 2015). Não foram realizados mais estudos sobre os efeitos do trilostano na terapêutica da alopecia X nestas doses mais baixas.

De forma geral, o trilostano é bem tolerado pelos cães, com baixa incidência de efeitos colaterais, estimada em 10 a 15% dos casos, e incluem vômito, diarreia e prostração. Poucos cães desenvolvem hipoadrenocorticismismo durante o tratamento com o trilostano, embora discreta hiperpotassemia “assintomática” seja evidenciada em alguns casos. Espera-se que os efeitos do trilostano sejam rapidamente reversíveis, por se tratar de um inibidor enzimático. No entanto, se a terapia não for bem monitorada, o animal pode desenvolver hipoadrenocorticismismo iatrogênico (RAMSEY, 2010).

O trilostano e a melatonina não são sempre efetivos e o novo pelame raramente é permanente, podendo haver recidiva em alguns meses a alguns anos. Alguns

autores, inclusive, recomendam a manutenção do tratamento em forma de pulsoterapia mesmo após o recrescimento piloso (FRANK, 2013).

O microagulhamento, objeto do presente estudo, será abordado na próxima subseção.

1.5.1 Microagulhamento: trauma e a estimulação do ciclo piloso

Estudos com murinos mostram que a fase anágena pode ser iniciada por trauma (LI et al., 1999). Trauma aqui é entendido por arranque mecânico dos pelos, raspagem vigorosa ou exposição a agentes químicos (materiais cáusticos, agentes depilatórios). Apenas o corte dos pelos, sem injúria à superfície da pele e epitélio folicular não estimula o crescimento (SILVER; CHASE; ARSENAULT, 1969). Sabe-se que o estímulo traumático apresenta um determinado limiar, abaixo do qual, o crescimento sincronizado não ocorre, sendo, por exemplo, necessário o arranque de pelo menos 1000 fios de pelo em murinos para estimular o anágeno nos folículos de determinada região (CHASE; EATON, 1959). É também notável que o sinal traumático estimulante do anágeno não se alastra, além da área do trauma (CHASE, 1954).

A neogênese folicular pode ocorrer na pele adulta de camundongos a partir de trauma, desde que a ferida tenha tamanho suficiente e que se recupere fisiologicamente. Esta neogênese folicular foi demonstrada em estudo a partir da hiper-expressão de “*Wnt*”, sendo o primeiro a demonstrar que o número de folículos pilosos pode não estar determinado na fase embriogênica, pois pode ser aumentado a partir da regeneração de feridas. A via de sinalização “*Wnt*” nos queratinócitos epidérmicos se mostrou essencial na regeneração folicular, possivelmente por alteração no destino de células tronco e aumento das células capazes de produzir o pelo (ITO et al., 2007).

Estudos mais recentes (O'TOOLE; MELLERIO, 2010; KIM et al., 2012; KIM et al., 2016) demonstraram que microtraumas provocados pelo microagulhamento podem estimular o crescimento piloso. Os mecanismos sugeridos são aumento na liberação de fator de crescimento derivado de plaquetas, fatores de crescimento epidérmico pela ativação plaquetária e mecanismos de reparação tecidual, ativação de células tronco do bulbo piloso e hiper-expressão de genes de crescimento piloso, “*Vegf*”, *β-Catenina* e “*Wnt*”. Esta hipótese é suportada por estudo que demonstrou a hipo-expressão de genes que codificam “*Wnt*”, seus receptores e *β-Catenina*, além

da hiper-regulação de antagonistas de “Wnt” em cães com alopecia X (BRUNNER et al., 2017).

O microagulhamento foi aplicado em humanos com alopecia androgênica com bons resultados (DHURAT et al., 2013; DHURAT; MATHAPATI, 2015) e também em casos de alopecia areata (MYSORE; CHANDRASHEKAR; YEPURI, 2014)). Nos estudos realizados com pacientes com alopecia androgênica, os autores concluíram que a adição do microagulhamento aumentou a resposta ao tratamento mesmo entre os não responsivos à terapia medicamentosa.

Finalmente, pesquisadores suíços aplicaram o microagulhamento com rolo dérmico em duas fêmeas da raça spitz alemão, irmãs de ninhada, com quatro anos de idade, diagnosticadas com alopecia X (aparentemente com perda pilosa moderada/leve). Em três meses as pacientes apresentaram recrescimento piloso de cerca de 90% e mantiveram a pelagem após um ano do tratamento (STOLL; DIETLIN; NETT-METTLER, 2015).

1.6.1.1 Rolo Dérmico e Caneta Dérmica

O rolo dérmico é um equipamento que possui microagulhas de aço inoxidável que se dispõem em um cilindro acoplado em uma haste de manuseio. Todas as agulhas possuem um único comprimento que pode variar entre 0,5 a 3mm. Ao fazer a aplicação (ou rolamento) do rolo na pele, são feitos milhares de microperfurações.

A caneta dérmica é um aparelho elétrico onde é encaixado uma ponta estéril descartável com diversas microagulhas de aço inoxidável (estão disponíveis pontas com quantidades diversas de agulhas). Durante o microagulhamento o aparelho é simplesmente movido ao longo da pele enquanto a ação de pistão (em vez da pressão do operador) causa a penetração das agulhas. A profundidade é consistente em cada paciente, não dependendo da força do aplicador.

2 JUSTIFICATIVA

O spitz alemão é a raça mais afetada pela alopecia X, apresentando elevada ocorrência da doença. De 1017 cães da raça avaliados (497 machos e 498 fêmeas) nos EUA, 19,9% dos machos e 11,2% das fêmeas foram diagnosticados com alopecia X, frequência essa bem superior àquela encontrada na raça Chow Chow, onde dentre 2019 cães avaliados (1325 machos e 1465 fêmeas), apenas 1,7% dos machos e 1,3% das fêmeas apresentaram a condição (OFA, 2016).

Um dos fatores que tem colaborado muito para essa elevada incidência é a crescente popularidade da raça, tendo sido registrados, em 2015, 14074 cães da raça spitz alemão (variedades anão e pequeno) no Brasil, representando a 3ª raça em número de registros (dados da Confederação Brasileira de Cinofilia).

Como a patogênese da doença ainda não está bem estabelecida, inexistem tratamentos específicos. O que se observa na prática é que diferentes modalidades terapêuticas podem ser empregadas com respostas extremamente variáveis. Atualmente, os tratamentos mais utilizados são o trilostano e a melatonina, com índices de recrescimento piloso que variam entre 40 a 85% (CERUNDOLO, 2004; FRANK, 2013). E mesmo aqueles que apresentam recrescimento piloso completo, estão sujeitos à recidiva. Esses fármacos utilizados, por diferentes mecanismos de ação, estimulam o ciclo piloso, permitindo que o folículo saia do estado inativo e volte a ciclar, entretanto, exatamente como atuam não está esclarecido.

A grande popularidade da raça somada à alta incidência da alopecia X e o sucesso apenas parcial dos tratamentos disponíveis tornam necessários/prementes outros tratamentos alternativos e viáveis que promovam o recrescimento piloso.

O microagulhamento é um método alternativo aos tratamentos convencionais, bastante promissor, testado com sucesso em apenas dois animais, fêmeas irmãs de ninhada, e que precisa ser mais extensamente avaliado tanto em número de animais tratados, quanto nos métodos e tipos de aparelhos empregados para a sua realização.

3 OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo geral avaliar a técnica de microagulhamento na promoção do recrescimento piloso em cães da raça spitz alemão acometidos pela alopecia X..

Outros objetivos específicos incluem:

- propor um método de avaliação objetiva da alopecia X: este método deverá permitir quantificar e registrar, em cães da raça spitz alemão, as áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento e o recrescimento piloso obtido a partir do microagulhamento;
- avaliar a resposta terapêutica ao microagulhamento em cães que já foram submetidos anteriormente aos tratamentos convencionais (trilostano e melatonina);
- avaliar a resposta à técnica mista de microagulhamento;
- avaliar a resposta ao microagulhamento em cães com alopecia severa e generalizada (áreas alopécicas > 80%);
- avaliar a resposta ao microagulhamento em cães que iniciaram a alopecia há mais de 24 meses (alopecia X crônica).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

Foram incluídos 23 cães da raça spitz alemão, diagnosticados com alopecia X, atendidos na Clínica Veterinária SpecialVet¹ e Hospital Veterinário da Universidade Santo Amaro², no período de agosto de 2017 a fevereiro de 2018. Todos os animais foram submetidos à anamnese, exame físico (incluindo o dermatológico), coleta de sangue para realização de exames laboratoriais e testes hormonais a fim de se excluir outras causas de dermatoses endócrinas, e realização de biópsia de fragmento cutâneo para o exame histopatológico.

A seleção dos animais respeitou os seguintes critérios de inclusão:

- Cães castrados há pelo menos três meses (tempo em que o recrescimento piloso pós-castração já seria claramente percebido);
- Animais sem manifestações clínicas ou alterações laboratoriais sugestivas de hiperadrenocorticismo ou hipotireoidismo.
- Animais que não tenham sido submetidos a qualquer tipo de tratamento sistêmico para alopecia X, como melatonina e trilostano, nos últimos 30 dias (como estes compostos não tem efeito residual, qualquer recrescimento piloso resultante de seu uso poderia ser percebido até 30 dias após seu uso);
- Animais que não tenham sido submetidos à terapia com corticoide tópico ou sistêmico nos últimos 30 dias (devido ao seu efeito inibidor do crescimento piloso, o que poderia prejudicar os resultados do tratamento);
- Animais que não tenham apresentado prurido e/ou sinais de inflamação no exame dermatológico, podendo sugerir um quadro de origem infecciosa ou alérgica, ou ainda a presença de outros interferentes no quadro alopécico, sendo necessário nesses casos a realização de exames complementares, tais como: citologia cutânea, exame parasitológico de raspado cutâneo, cultura bacteriana ou fúngica, biópsia cutânea para o exame histopatológico;

¹ Rua Terebé 23, Tatuapé, São Paulo – SP

² Rua José Portolano, 57 - Jardim das Imbuías, São Paulo - SP

- Animais que não apresentassem alopecia ou hipotricose em regiões não comumente afetadas pela alopecia X (região cefálica, membros torácicos e terços distais dos membros pélvicos);
- Animais que não apresentassem sinais de possíveis endocrinopatias, como poliúria, polidipsia, polifagia, ganho de peso, apatia, letargia, abdomen distendido.
- Animais sem alterações eletrocardiográficas ou nos exames laboratoriais (hemograma, funções renal e hepática) que contraindicassem o procedimento anestésico.

Optamos por incluir apenas machos castrados, com no mínimo 3 meses da castração. A razão é o fato da orquiectomia realizada em cães machos afetados poder promover o recrescimento piloso em cerca de 50% dos casos de alopecia X (FRANK, 2013) – este efeito, pela experiência dos autores, quando ocorre, é claramente visível já em torno do 2º mês pós-castração. Os efeitos da castração em fêmeas, se algum, não estão devidamente descritos. Dos cães participantes, apenas um apresentou recrescimento piloso parcial após orquiectomia – neste caso foi necessário aguardar o quadro se estabilizar por trinta dias antes de proceder ao microagulhamento. Não foi pré-estabelecido o gênero masculino, no entanto a casuística final foi composta de 23 machos e apenas 2 fêmeas. Por este motivo, as fêmeas foram excluídas, visando reduzir possível variável interferente; embora, teoricamente, o status reprodutivo de fêmea ou macho castrado eliminaria possíveis diferenças hormonais gonadais na resposta ao tratamento, permitindo então extrapolar os resultados obtidos, independente de gênero.

O diagnóstico da alopecia X foi baseado nas informações obtidas a partir da anamnese, exame físico, exame dermatológico, exame histopatológico de fragmento cutâneo e exclusão das endocrinopatias, como HAC e hipotireoidismo, e de outras dermatoses.

Durante a anamnese, os tutores foram questionados quanto à troca da pelagem por volta dos 4 meses de idade, já que cães da raça spitz alemão apresentam normalmente intensa troca da pelagem infantil nesta idade. Para esta avaliação foi mostrada aos tutores a Figura 2, que apresenta a evolução da pelagem infantil normal, com a troca esperada aos 4 meses, e solicitada a comparação com seus animais quando na mesma idade. As respostas foram então classificadas como: N = troca normal (semelhante ao cão da Figura 6, aos 4 meses de idade); L = troca leve (percebida apenas na face e/ou pela mudança da cor ao longo de vários meses); NT

= troca não percebida. Os tutores também foram questionados sobre a idade do início das alterações do pelame (geralmente entre 1 e 5 anos de idade), evolução clínica do quadro (a alopecia X geralmente se inicia com hipotricose nas faces caudais proximais de membros pélvicos e região perineal, evoluindo para alopecia simétrica e bilateral em região cervical, truncal e caudal, poupando cabeça e extremidades dos membros), ausência de prurido e ausência de sinais clínicos sugestivos de hiperadrenocorticismo, como poliúria, polidipsia, polifagia, abdomen distendido; ou de hipotireoidismo, como ganho de peso, letargia, termofilia, piodermite recidivante, dentre outros.

Figura 6 - Desenvolvimento normal da pelagem de um filhote de spitz alemão, fotografado aos 3, 4, 5 e 7 meses. Na foto de 4 meses nota-se a queda acentuada da pelagem infantil.



Fonte: Sunryze Pomeranians, 2017. Disponível em <http://www.sunryzepoms.com/>. Reprodução autorizada.

4.2 Exame Dermatológico

Ao exame dermatológico, foi avaliada a presença de características clássicas da alopecia X como ressecamento do pelame, hipotricose e alopecia (poupando região cefálica, membros torácicos e terços distais dos membros pélvicos).

Nos animais que apresentaram histórico de prurido e/ou, no exame dermatológico, sinais de inflamação, infecção bacteriana ou fúngica, auto-mutilação, disqueratinização, hiperqueratose, lignificação, foram realizados os exames complementares mais apropriados: citologia cutânea, exame parasitológico de raspado cutâneo, cultura bacteriana ou fúngica, ou biópsias para o exame histopatológico. Infecções foram tratadas apropriadamente e os animais reavaliados. Optamos por excluir animais que, mesmo após tratamento, continuassem apresentando prurido, pela possibilidade de interferência no quadro alopécico.

4.3 Testes Hormonais

Durante a anamnese, os animais que apresentassem manifestações clínicas de endocrinopatias eram automaticamente excluídos do estudo. Nos animais sem sinais sistêmicos, foram ainda assim realizados os exames de função tireoidiana e adrenal, para exclusão segura dessas doenças.

Os animais foram encaminhados a um laboratório de hormônios de referência em São Paulo³ para a realização do teste de estimulação com ACTH e da dosagem de T4 livre por diálise de equilíbrio. O teste de estimulação consistiu na coleta de sangue para determinação do cortisol basal, seguido da aplicação endovenosa de ACTH sintético, tetracosactídeo (Synacthen®)⁴, na dose de 5mcg/kg, e nova coleta de sangue após 1 hora para determinação do cortisol após o estímulo. Já a dosagem de T4 livre foi obtida a partir da amostra basal. Os resultados dos testes hormonais que excluíram o diagnóstico de HAC e hipotireoidismo respeitaram os valores de referência propostos pelo laboratório: HAC considerado quando o cortisol pós ACTH é > 20 µg/dL e hipotireoidismo considerado quando o T4 Livre < 0,8 ng/dL. O cortisol sérico foi determinado pelo método de radioimunoensaio (RIA Coat-a-Count, Siemens

³ PROVET Medicina Veterinária Diagnóstica. Avenida Aratãs 1009

⁴ Fabricante: Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite, Austria. Ampola 250mcg/mL

Medical Solutions Diagnostics, Malvern, PA, USA) e o T4 livre também por radioimunoensaio (RIE) com preparo prévio da amostra por técnica de extração por diálise de equilíbrio, utilizando kit da empresa IVD Technologies e equipamento Wizard da Perkin Elmer.

4.4 Exame Histopatológico Cutâneo

Biópsias foram obtidas de 19 animais, fixadas em formol tamponado e processadas pelas técnicas histológicas usuais para análise histopatológica (PROPHET, 1992).

4.5 Microagulhamento

Para o microagulhamento foi utilizada a caneta dérmica Ultima N2-C MyM Micro Needle Therapy Electric Derma Pen (MyM Micro Needling, Coréia), regulada para a profundidade de 2,5mm, com cabeça de 36 agulhas de 0,33mm de diâmetro, e o rolo dérmico DRS300 (Derma Roller System, Guangzhou, China), que possui agulhas de 3mm de extensão e 0,5mm de diâmetro. A caneta dérmica, por permitir ajuste de profundidade, foi utilizada na cauda dos animais submetidos ao microagulhamento (profundidade 1mm) e no períneo e porção proximal caudal dos membros pélvicos e região cervical (profundidade 2,5mm). O rolo dérmico foi utilizado no tronco (à exceção da porção ventral, que não foi microagulhada).

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral inalatória no Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro ou na clínica veterinária SpecialVet.

No dia anterior ao procedimento os animais foram banhados com xampu de gluconato de clorexidina a 3%⁵, deixando o produto agir por 10 minutos antes do enxágue. Antes do microagulhamento, procedeu-se à epilação de toda a região a ser microagulhada (com exceção da cauda), seguida da assepsia da pele realizada com espuma de digliconato de clorexidina 2%⁶.

⁵ Hexadene® Spherulites™, Virbac Brasil

⁶ Riohex® Rioquímica Brasil

Na anestesia foi utilizado como medicação pré-anestésica cloridrato de metadona, dose 0,2 mg/kg⁷ e acepromazina⁸ dose 0,02 mg/kg. Na indução anestésica foi utilizado propofol IV⁹ dose 5mg/kg e cetamina IV¹⁰, dose 1,0 mg/kg. A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano¹¹, por vaporização (inalatório) e bolus de fentanil¹² de 2,5 mcg/kg IV, quando necessário, além do uso tópico de lidocaína gel¹³.

O rolo dérmico foi movido diagonalmente, verticalmente e horizontalmente, com pressão moderada, 40 vezes em cada direção. A caneta dérmica foi movida diagonalmente, verticalmente e horizontalmente, dez vezes em cada direção. Na cauda a caneta foi movida dez vezes longitudinalmente.

No pós-operatório, foi prescrito amoxicilina + clavulanato de potássio¹⁴ por via oral na dose de 12,5mg/kg/BID, durante sete dias, para prevenção de infecção bacteriana pós-trauma; dipirona por via oral na dose de 25 mg/kg/TID¹⁵ e cloridrato de tramadol¹⁶ por via oral 2mg/kg/TID por três a cinco dias para o controle da dor.

Foram prescritos banhos semanais com xampus e condicionadores¹⁷ hidratantes compostos de aveia coloidal, glicerina, cocamidopropil betaína além da aplicação semanal de complexo de ceramidas e ácidos graxos, em formulação spot-on¹⁸, iniciando duas semanas antes do microagulhamento e prosseguindo nos 120 dias posteriores a este. O objetivo foi o controle de possível variável interferente no recrescimento piloso (hidratação da pele).

4.5 Avaliação do Recrescimento Piloso

Diversos métodos já foram propostos na avaliação das alopecias humanas, atendendo às características das diversas condições.

Em condições em que a alopecia é difusa e as características da haste pilosa são fundamentais, como a alopecia androgênica humana, emprega-se o método de

⁷ Mytedom® 10mg/mL, solução injetável, Cristália Brasil

⁸ Acepran® 0,2%, solução injetável, Vetnil Brasil

⁹ Propotil® 1%, solução injetável, BioChimico Brasil

¹⁰ Quetamina® 1g/mL, solução injetável, Vetnil Brasil

¹¹ Isoforine®, solução inalatória, Cristália Brasil

¹² Fentanest® 0,05mg/mL, Cristália Brasil

¹³ Xilocaina® 2%, Gel Germed Brasil

¹⁴ Synulox® Comprimidos Palatáveis 50mg, Zoetis

¹⁵ Novalgina® gotas 500mg/mL, Sanofi-Aventi Brasil

¹⁶ Tramal® solução oral 100mg/mL, Pfizer Brasil

¹⁷ Episoothe™ Xampu e Episoothe™ Condicionador, Virbac Brasil

¹⁸ Allerderm® Spot-On, Virbac Brasil

avaliação automatizado, o TrichoScan, que permite a avaliação da densidade capilar, entre outros parâmetros. Reavaliação recente do TrichoScan, identificou várias hastas capilares que não foram detectadas pelo método e muitos erros na avaliação do programa devido a hastas intercruzadas, muito próximas ou sobrepostas, concluindo que ainda é necessária a otimização da análise pelo Trichoscan (TEMEL; GULKESEN; DICLE, 2018). O Trichoscan não foi validado para o uso em animais.

No presente estudo, era preciso um método que permitisse uma avaliação objetiva de áreas alopecicas/hirsutas, prévia e posterior ao microagulhamento e que, portanto, permitisse avaliar o recrescimento piloso em cada região em que este fosse realizado, além de ser capaz de estimar as áreas alopecicas/hirsutas totais e, portanto, o recrescimento piloso total nos animais. Até o momento, inexistente na literatura um método desenvolvido para cães que atendesse essa demanda. Por este motivo, foi desenvolvido um método próprio e inovador, o DAX-sa (diagrama para avaliação da alopecia X no spitz alemão) a partir de métodos utilizados na avaliação das alopecias em humanos e murinos.

4.5.1 Severity of Alopecia Tool (SALT)

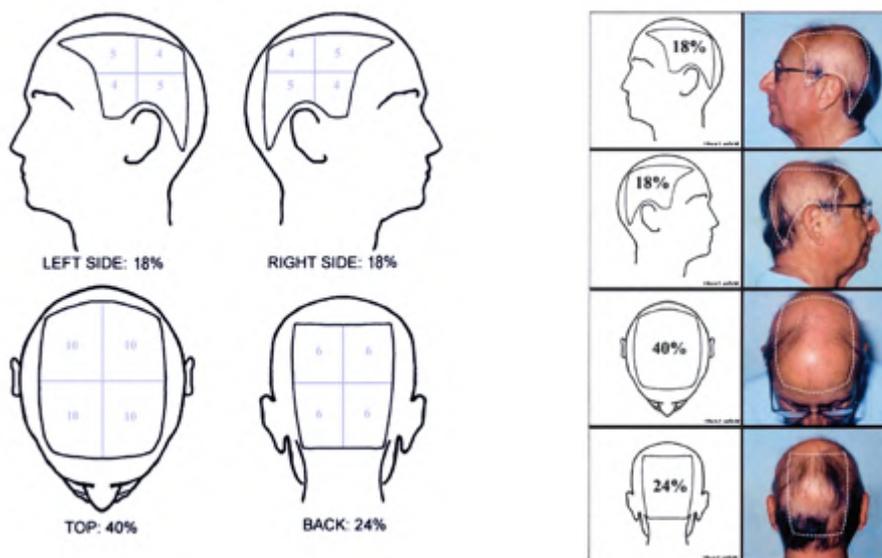
Para o desenvolvimento de método para avaliação do recrescimento piloso na alopecia X, é de especial interesse analisar aqueles desenvolvidos para avaliar condições que envolvam áreas extensas de alopecia e que permitam estimar a resposta ao tratamento. Um destes métodos, o SALT (Severity of Alopecia Tool), criado pela National Alopecia Areata Foundation (NAAF), para avaliação de pacientes humanos, foi desenvolvido visando facilitar a avaliação das áreas alopecicas através de um diagrama representativo das diversas regiões do escalpo humano (FIGURA 7). A partir do estabelecimento, pelo avaliador, do percentual da área alopecica de cada região representada no diagrama, este valor é multiplicado pelo percentual da área total que aquela região representa. Soma-se os resultados de cada região chegando-se assim à área total de alopecia do escalpo. Pode-se, através deste método, também avaliar o recrescimento piloso a partir de eventuais tratamentos (OLSEN et al, 2004).

4.5.2 DAX-sa - Diagrama de Avaliação da Alopecia X para o Spitz Alemão

Com o objetivo de desenvolver um método para a avaliação das áreas alopécicas da superfície corporal e as áreas de recrescimento piloso após a realização do microagulhamento, foram aplicados os princípios do método SALT. A partir das áreas acometidas pela alopecia X (membros pélvicos proximais, região perineal, cervical e truncal, poupando a cabeça, os membros torácicos, e os terços distais dos membros pélvicos), foram estabelecidas as áreas que seriam melhor avaliadas nas projeções dorsal, caudal e laterais (Figura 8), com especial atenção para que não houvesse sobreposição, ou seja, para que a mesma área não fosse avaliada em mais de uma projeção (Figura 12). As áreas de cada projeção foram então divididas em quadrantes. Os limites anatômicos dos quadrantes estão especificados na Figura 11.

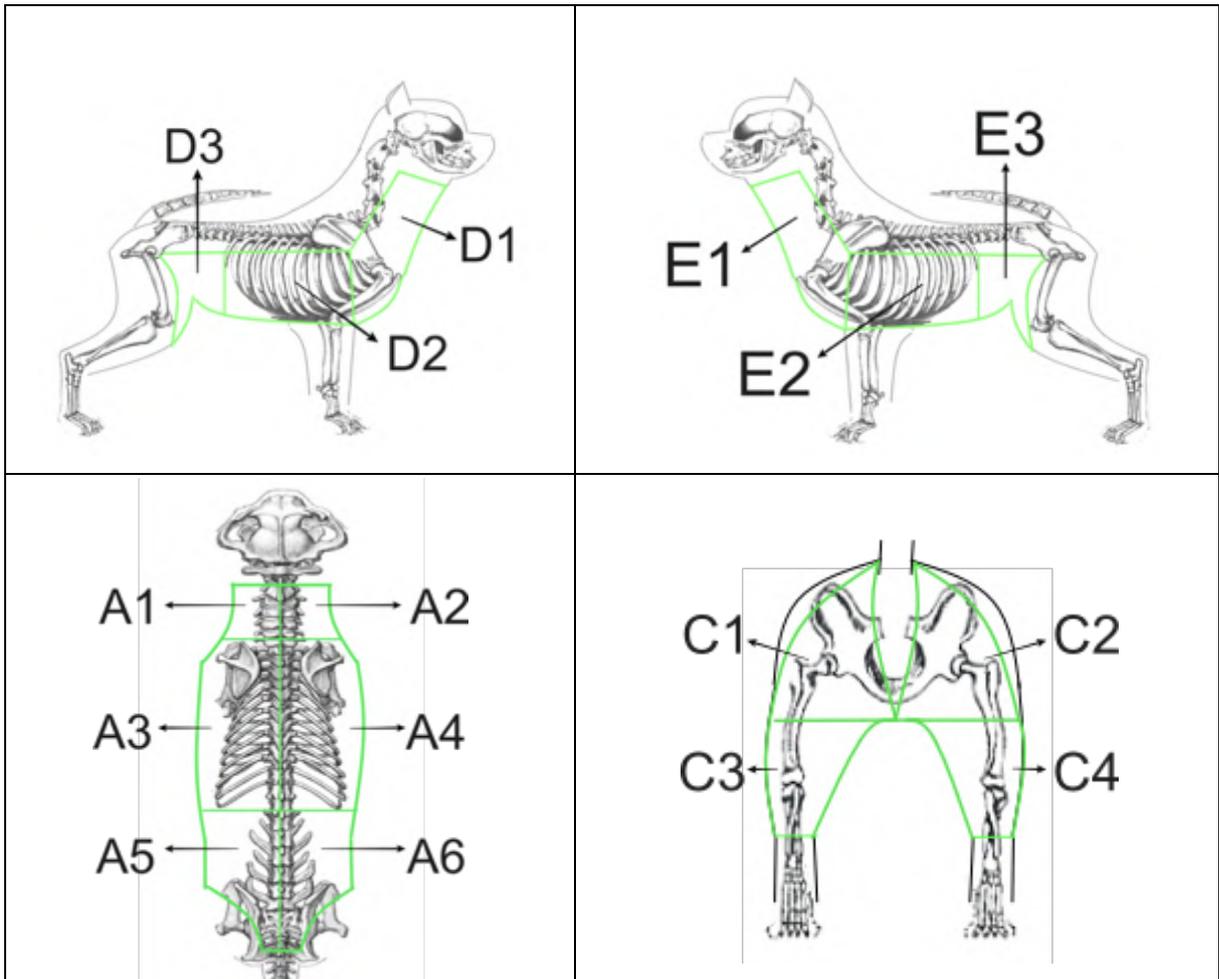
O DAX-sa foi utilizado para a avaliação de cada animal, onde a área hirsuta de cada quadrante foi registrada em avaliações pré e pós-microagulhamento e também aplicado nas fotografias de cada animal nas diversas projeções (Figura 11).

Figura 7– SALT (Severity of Alopecia Tool): auxiliar visual para estimar a porcentagem de perda capilar e do recrescimento piloso no escalpo humano.



Adaptado de : Olsen et al. (2004)

Figura 8 - DAX-sa (diagrama de avaliação da alopecia X para o spitz alemão): utilizado para registro das áreas alopécicas/hirsutas antes e após o microagulhamento.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

4.5.2.1 Avaliação da Alopecia e Recrescimento Piloso Totais

Três exemplares do estudo foram selecionados para o estabelecimento de proporções médias entre os quadrantes e a superfície total avaliada. Estes três animais apresentavam as maiores diferenças de tamanho entre os animais avaliados no estudo: 1,8 kg, 3,0 kg e 4,1 kg. Os quadrantes foram mensurados nos três animais, registrando as medidas em fotos. A partir da transposição destas medidas em matriz de pontos, aplicamos a planimetria e estabelecemos as proporções dos quadrantes e projeções em relação à superfície total avaliada. As etapas do desenvolvimento do método estão ilustradas na Figura 10. Os percentuais das áreas de superfície corporal das projeções dorsal, caudal e laterais (esquerda e direita), em relação à área de superfície corporal total destes três animais, podem ser vistas na Tabela 2. As médias

encontradas para cada quadrante foram então utilizadas na avaliação das áreas das superfícies alopecicas dos animais do estudo, pré e pós-microagulhamento, nos permitindo estimar aproximadamente a área alopecica total prévia e posterior ao tratamento e, portanto, o recrescimento piloso promovido pelo microagulhamento em cada projeção e o recrescimento piloso total.

Tabela 2 – Percentual em relação ao todo das áreas de superfície corporal de três exemplares da raça spitz alemão avaliada em projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

	PD	PC	PLE	PLD
Animal 1	39	18	21	21
Animal 2	42	15	21	21
Animal 3	44	10	23	23
Média	42	14	22	22
Desvio Padrão	2,51	4,04	1,15	1,15

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legenda:

PD: percentual em relação à área corporal total da área corporal avaliada em projeção dorsal;

PC: percentual em relação à área corporal total da área corporal avaliada em projeção caudal;

PLE: percentual em relação à área corporal total da área corporal avaliada em projeção lateral esquerda;

PLD: percentual em relação à área corporal total da área corporal avaliada em projeção lateral esquerda.

Obs.: a área corporal total considerada não inclui cabeça, cauda, ventre, membros torácicos e terços distais dos membros pélvicos.

4.5.3 Avaliação do Recrescimento Piloso após o Microagulhamento

Para a avaliação do recrescimento piloso os cães foram analisados imediatamente antes e entre 60 e 120 dias após o microagulhamento (em pelo menos duas ocasiões a partir dos 60 dias). Nestas avaliações foram registradas as áreas alopecicas em cada projeção no DAX-sa e tiradas fotografias nas diversas projeções (Figura 11), como preconizado pelo método de fotografia global, que consiste em série de fotografias em alta resolução, tiradas à distância de aproximadamente 50cm do animal, nas projeções dorsal, lateral esquerda e direita e caudal, sempre em condições semelhantes de iluminação e magnificação das imagens (CAULFIELD, 1996; CHAMBERLAIN; DAWBER, 2003).

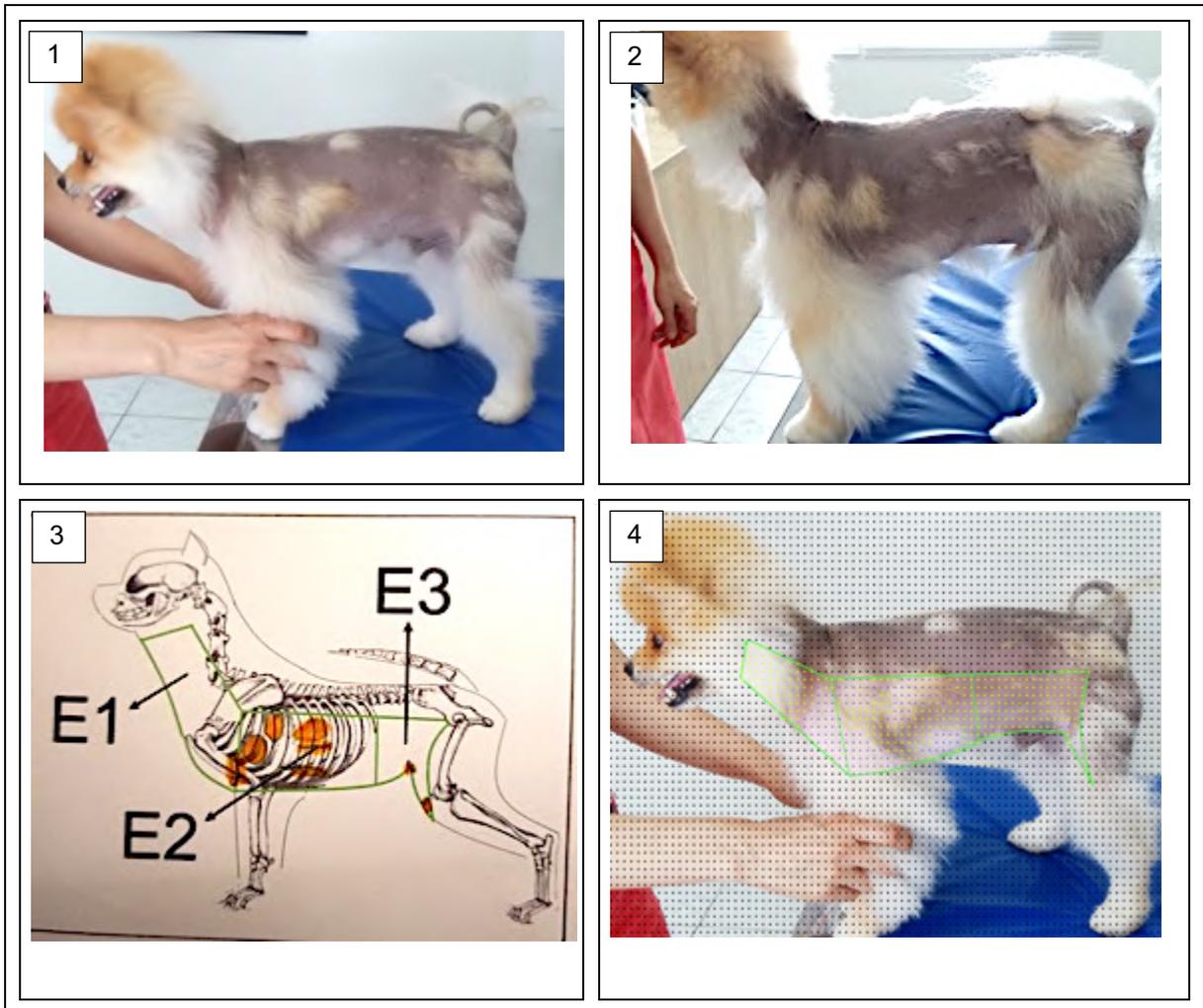
Na análise das imagens, as fotografias com os registros no DAX-sa foram comparadas, pois nem sempre todas as áreas alopecicas podem ser determinadas pelas fotografias (Figura 9). Foi então aplicada a planimetria por matriz de pontos, método proposto para avaliação do recrescimento piloso em camundongos

(OHNEMUS et al., 2004) que consiste na sobreposição nas imagens (no presente estudo já divididas em quadrantes) de pontos uniformemente equidistantes, preenchendo toda a superfície avaliada em cada projeção, para estimativa do percentual das superfícies alopecicas dorsal, caudal e lateral esquerda e direita, prévio e posterior ao microagulhamento, permitindo então avaliar o percentual de recrescimento piloso em cada projeção (Figura 9). Na Figura 12 se pode observar exemplo da planimetria por matriz de pontos utilizada para o cálculo da superfície alopecica em um dos quadrantes dorsais. Na Figura 13 pode-se observar a planimetria por matriz de pontos aplicada nas fotos pré e pós-microagulhamento, em projeção lateral esquerda de um animal, calculando-se a área alopecica inicial e após o tratamento e se estabelecendo o percentual de recrescimento piloso.

Após o cálculo dos percentuais em cada projeção das superfícies alopecicas pré e pós-microagulhamento, pelo método acima proposto, foi calculado o percentual total de alopecia pré e pós-microagulhamento e o percentual de recrescimento piloso total através do método DAX-sa.

De acordo com a taxa de sucesso da terapia, o recrescimento piloso foi classificado em: Excelente Recrescimento = ER (80 a 100%), Bom Recrescimento = BR (60 a 79%), Razoável Recrescimento = RR (40 a 59%) e Mínimo Recrescimento = MR (0 a 39%).

Figura 9 - Exemplo da comparação entre fotografias e DAX-sa para estabelecimento de áreas alopécicas.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

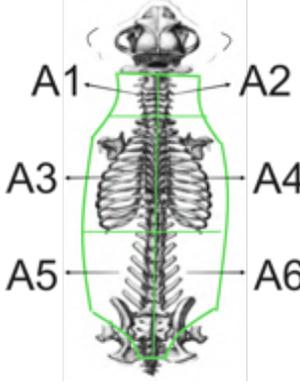
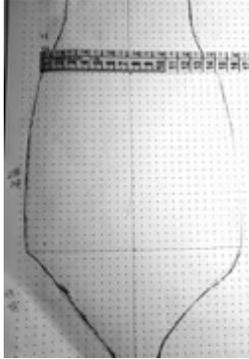
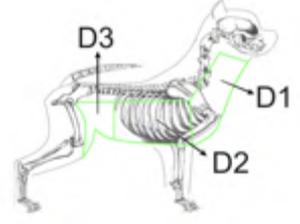
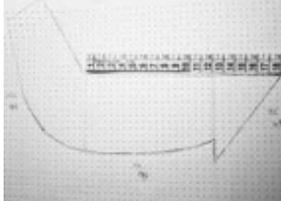
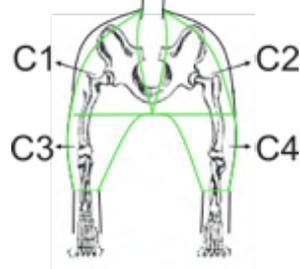
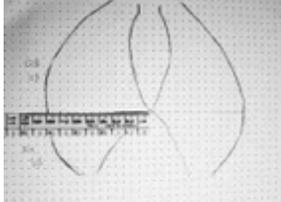
Notas:

Imagem 1: não se nota que toda a região cervical é alopécica, devido aos pelos craniais se estenderem cobrindo parte do pescoço.

Imagem 2: mesmo cão em outro ângulo: a falta de pelos na região cervical fica mais evidente.

Imagem 3: o DAX-sa da projeção lateral esquerda mostra as áreas com cobertura pilosa assinaladas em laranja, ficando clara a extensão da alopecia. A partir da comparação da fotografia com o DAX-sa é feita a aplicação da planimetria por matriz de pontos (imagem 4) onde os pontos das áreas com cobertura pilosa estão azuis e os pontos em áreas alopécicas continuam pretos, inclusive os da região cervical.

Figura 10 - Etapas para o desenvolvimento do método para avaliação do percentual da alopecia total.

			<p>A1=4% A2=4% A3=13% A4=13% A5=4% A6=4%</p> <p>Total projeção dorsal = 42%</p>
			<p>D1 = 9% D2 = 9% D3 = 3%</p> <p>E1 = 9% E2 = 9% E3 = 3%</p> <p>Total (de cada) projeção lateral = 21%</p>
			<p>C1 = 6% C2 = 6% C3 = 2% C4 = 2%</p> <p>Total projeção caudal = 16%</p>

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

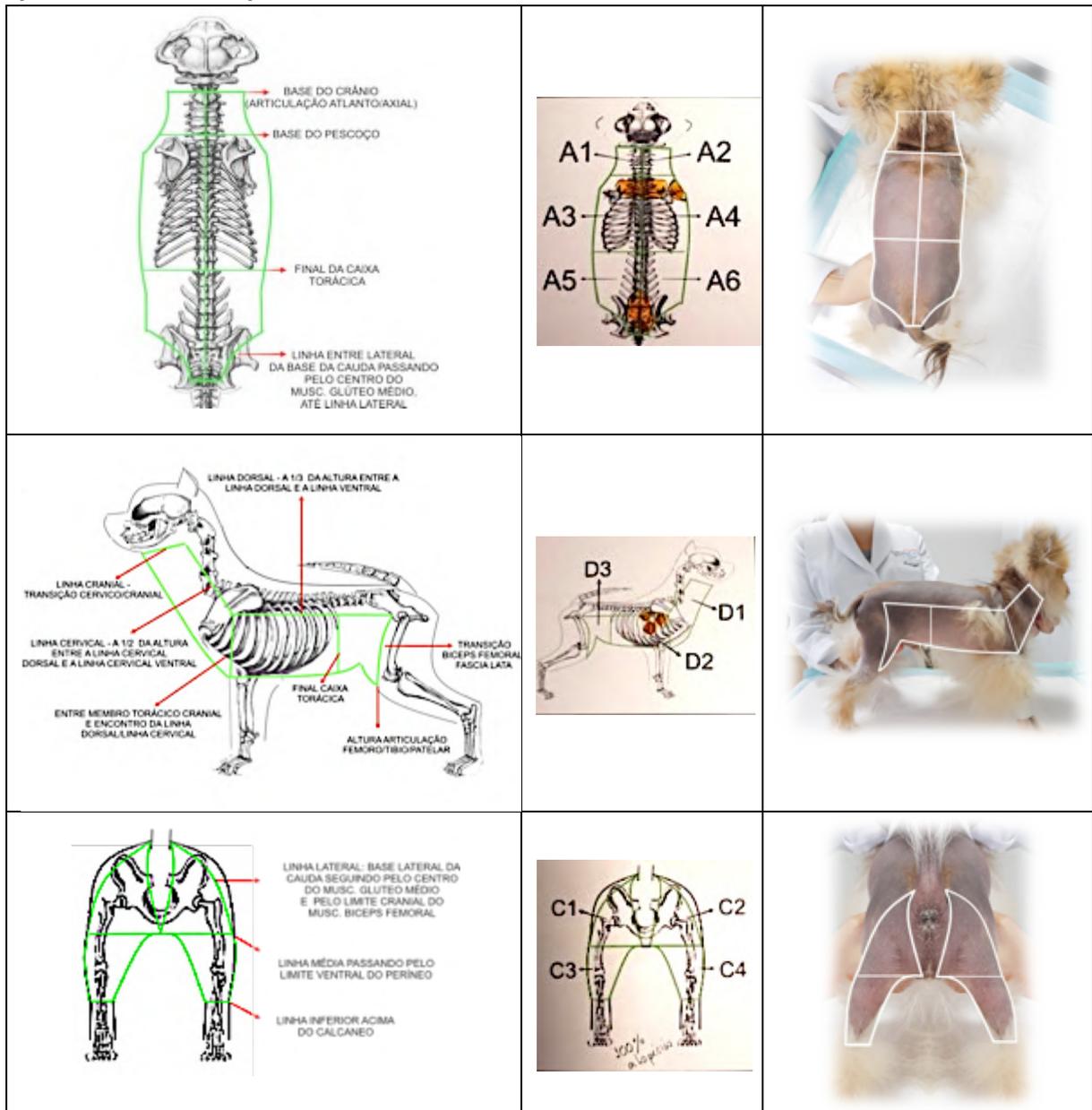
Notas:

Coluna 1: DAX-sa dividido em quadrantes.

Coluna 2: algumas das medidas tiradas em um dos exemplares.

Coluna 3: a transposição das medidas para a planimetria por matriz de pontos: a partir desta, aplicada a 3 diferentes exemplares, chegamos aos percentuais de cada quadrante em relação à área total (coluna 4).

Figura 11 - Aplicação do DAX-sa para registro das superfícies com cobertura pilosa em cão spitz alemão com alopecia X.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

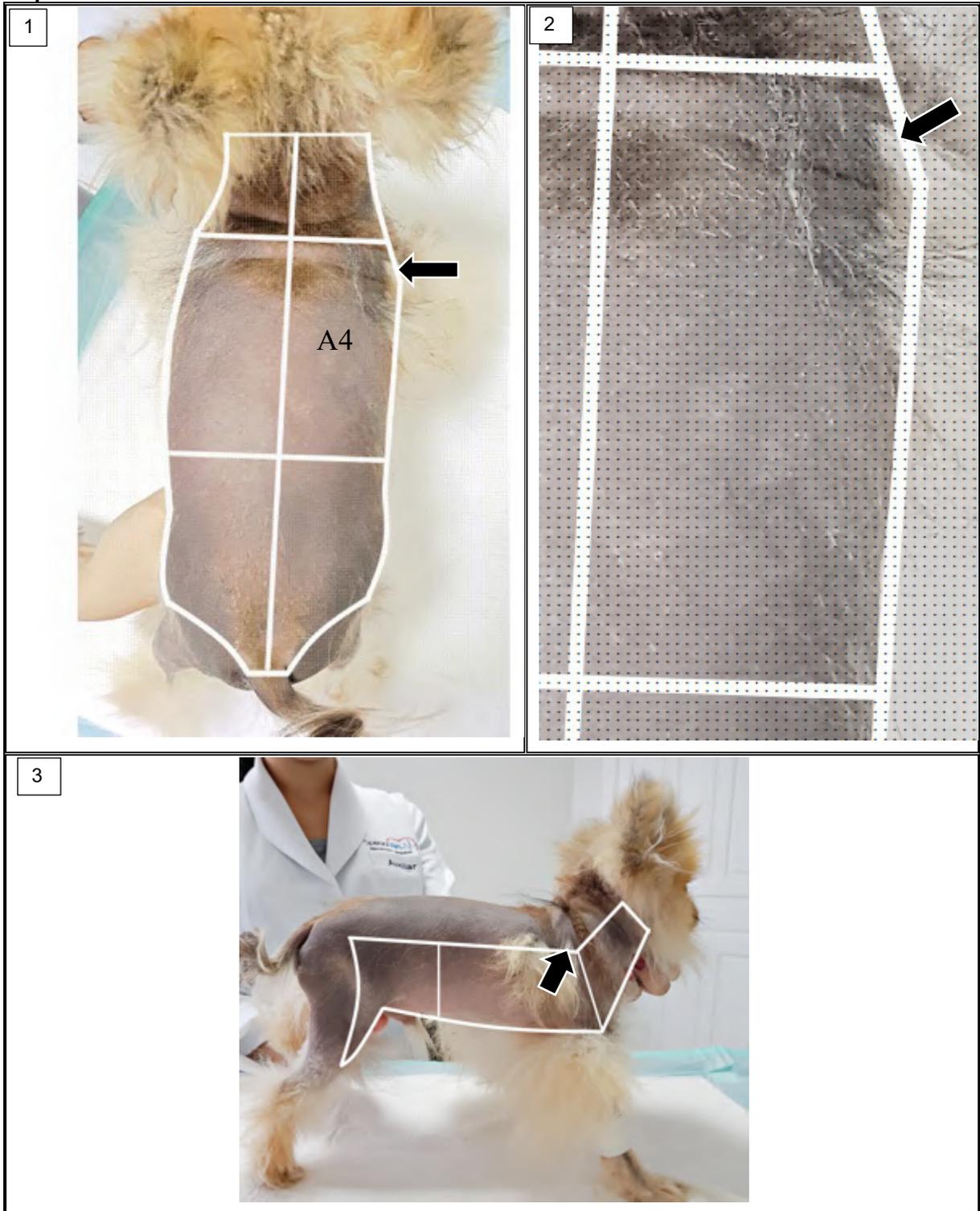
Coluna 1: os principais limites anatômicos dos quadrantes do DAX-sa nas diferentes projeções.

Coluna 2: áreas alopécicas marcadas no DAX-sa manualmente na avaliação presencial em 3 das 4 projeções.

Coluna 3: fotografias tiradas na avaliação em 3 das 4 projeções, já divididas em quadrantes.

O DAX-sa anotado manualmente é comparado com as fotografias; as áreas alopécicas são então estabelecidas e avaliadas a partir da planimetria por matriz de pontos (Figura 9). É possível calcular o percentual da área alopécica em cada quadrante e, a partir da multiplicação pela área que aquele quadrante representa em relação ao todo e a soma dos percentuais alopécicos em cada um, estimar a perda pilosa e o recrescimento piloso total.

Figura 12 - Exemplo da planimetria por matriz de pontos utilizada para o cálculo da superfície alopécica.



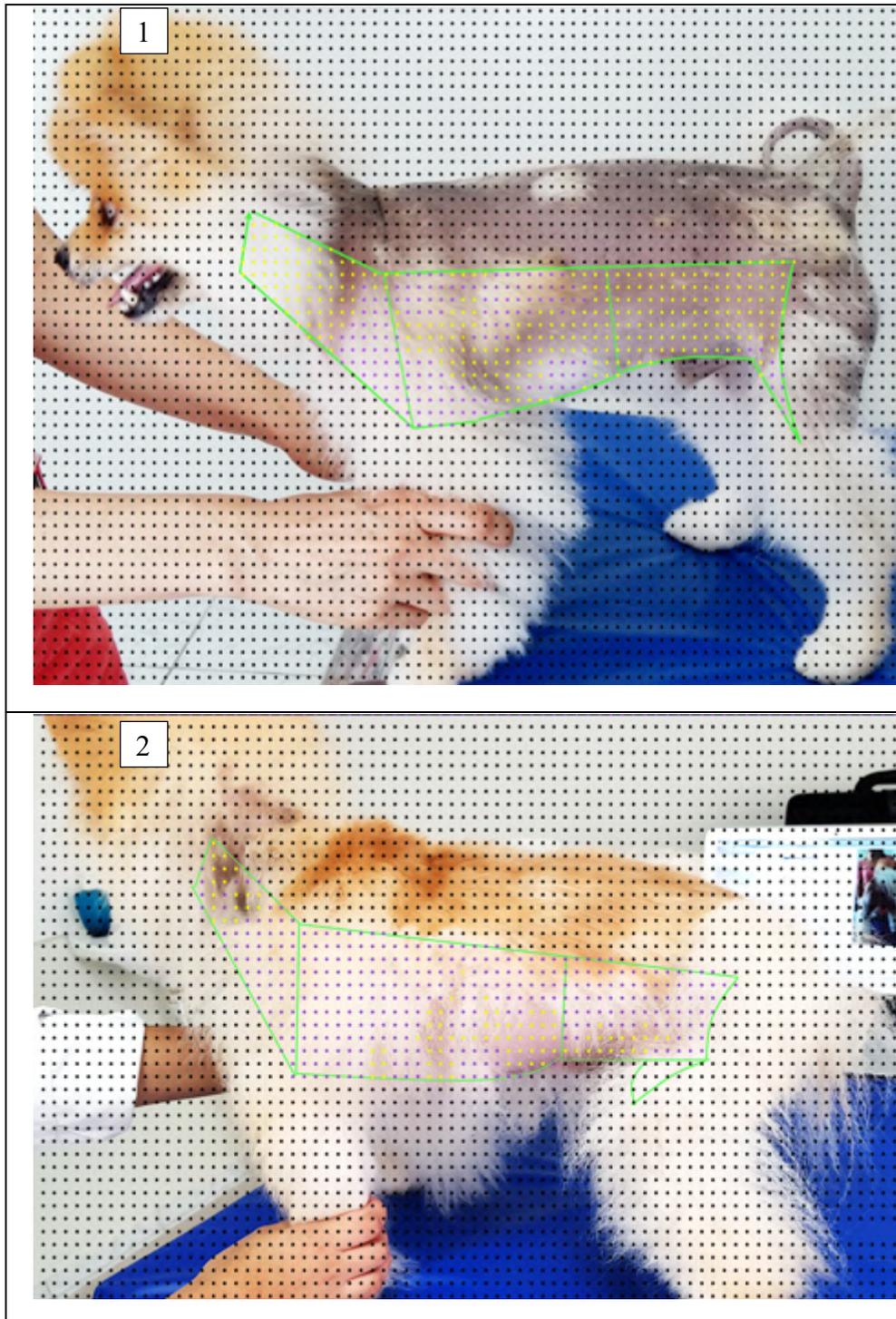
Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

Imagem 1: os quadrantes da projeção dorsal estão delimitados.

Imagem 2: o quadrante A4 está ampliado, podendo ser visualizada a matriz de pontos aplicada à imagem. Pontos totais do quadrante A4 = 1239 pontos. Superfície alopécica = 969 pontos = 78% (ou seja, 78% do quadrante A4 apresenta-se alopécico). As setas indicam um pequeno triângulo de pelos, visto em projeção dorsal nas fotografias 1 e 2 e em projeção lateral direita na imagem 3 mostrando que não há sobreposição entre a superfície avaliada na projeção dorsal e lateral.

Figura 13 - Exemplo da planimetria de pontos utilizada para o cálculo do recrescimento piloso após o microagulhamento.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

As linhas verdes delimitam os quadrantes avaliados na projeção lateral esquerda. Os pontos roxos marcam áreas hirsutas e os amarelos áreas alopécicas.

Imagem 1: Pré-microagulhamento: área lateral total = 472 pontos; área lateral alopécica = 320 pontos; percentual de alopecia da projeção lateral esquerda pré-microagulhamento = 68%.

Imagem 2: Pós-microagulhamento: área lateral total = 443 pontos; área lateral alopécica = 93 pontos; percentual de alopecia da projeção lateral esquerda pós-microagulhamento = 21%. Recrescimento piloso = 69%. IR = BR.

5 RESULTADOS

5.1 Sinalização

Vinte e três cães machos castrados, da raça spitz alemão, com diagnóstico de alopecia X foram incluídos no estudo. Os animais tinham entre 13 e 43 meses de idade no momento do microagulhamento.

Na anamnese os tutores foram questionados sobre a troca da pelagem infantil (mostrando a Figura 2, conforme anteriormente descrito). Segundo os tutores esta 1ª troca não ocorreu em doze dos animais do estudo (63% dos casos), cinco animais a apresentaram de forma muito leve (26%) e 2 (10%) a apresentaram em intensidade semelhante a do animal da Figura 2. Os tutores dos animais 5, 13, 21 e 23 os adquiriram mais velhos, desconhecendo se haviam passado pela troca de pelagem infantil (TABELA 3).

O início relatado das alterações na pelagem (alteração de textura/hipotricose) se deu entre os 8 e 28 meses (TABELA 3).

5.2 Exclusão de Outras Dermatoses

No exame dermatológico, três cães apresentavam sinais de piodermite difusa, sendo submetidos à cultura e antibiograma da pele e tratamento com antibiótico oral, anteriormente ao microagulhamento. Não foi relatado prurido nem constatadas outras alterações cutâneas, além da hipotricose/alopecia e melanodermia, em nenhum dos animais.

Em nenhum animal foi relatada qualquer manifestação clínica que levantasse a suspeita de endocrinopatias (além da hipotricose/alopecia).

Os resultados dos testes hormonais que excluíram o diagnóstico de HAC (considerado quando o cortisol pós-ACTH > 20 µg/dL) e de hipotireoidismo (considerado quando o T4 Livre < 0,8 ng/dL), estão descritas no Apêndice B. O animal 23 já havia sido submetido ao teste de supressão com baixa dose de dexametasona, pelo qual o HAC havia sido descartado, não tendo sido aplicado o teste de estimulação com ACTH neste animal.

5.2.1 Exame Histopatológico da Pele

A análise histopatológica de fragmento cutâneo foi realizada em 17 animais do estudo, sempre pelo mesmo examinador¹⁹, já que seis animais já haviam sido submetidos à biópsia cutânea e análise histopatológica, previamente à inclusão do estudo, em diferentes laboratórios. Os achados microscópicos da pele dos 17 cães revelaram, em graus variados: hiperqueratose ortoqueratótica laminar, hiperqueratose ortoqueratótica infundibular, melanose epidérmica e de glândulas sebáceas, telogenização folicular, atrofia folicular, folículos cenogênicos em chamas, infiltrado inflamatório perivascular superficial de linfócitos e plasmócitos, exocitose de linfócitos (APÊNDICE A). Apesar da presença de folículos em chama em todos os casos, o número de folículos apresentou variação.

De forma similar, os laudos de histopatologia cutânea dos outros seis animais, também apresentaram folículos em chama, hiperqueratose ortoqueratótica e telogenização folicular. Em todos os casos as alterações foram sugestivas de endocrinopatia (incluindo a alopecia X).

Como os testes hormonais e o exame histopatológico serviram como ferramenta auxiliar no diagnóstico da alopecia X, mas não fizeram parte dos objetivos deste projeto, tais resultados estão dispostos nos APÊNDICES A e B, respectivamente, e não foram incluídos no item Discussão.

5.3 Tratamentos Anteriores

Dos 23 animais, 15 (65%) já haviam sido tratados anteriormente para alopecia X, utilizando melatonina e/ou trilostano e/ou realizando a orquiectomia. Destes, apenas 1 havia tido resposta parcial à orquiectomia e melatonina (orquiectomia realizada 5 meses antes do microagulhamento e recrescimento piloso estacionado nos 3 meses anteriores ao procedimento). O animal 12 havia sido tratado anteriormente, com sucesso, com melatonina e trilostano, com recrescimento piloso total, mas havia recidivado há 12 meses, apresentando, no dia do microagulhamento, 89% da superfície corporal analisada alopécica (TABELA 4).

¹⁹ Exames histopatológicos realizados pelo Prof. Dr. Fabrizio Grandi

Tabela 3 - Identificação dos 23 animais submetidos ao microagulhamento, respectivas idades, idade de início da alopecia (IA), área corporal alopécica (AA) no dia do microagulhamento e troca da pelagem infantil (TPI).

Animal	Idade (meses)	Peso (kg)	IA	AA	TPI
1	30	3,1	12	88	L
2	14	3,8	12	28	L
3	13	2,9	10	50	N
4	20	2,6	13	86	N
5	24	4,1	15	100	...
6	34	2,5	12	98	N
7	34	2,7	26	75	N
8	20	3	15	17	L
9	14	3,2	8	99	N
10	23	3,4	15	92	N
11	28	2,9	11	81	C
12	43	2,4	12	89	N
13	42	3,3	24	84	...
14	20	2,8	12	85	N
15	39	2,9	13	90	N
16	35	3,1	14	98	N
17	24	2,3	10	82	L
18	23	2,4	13	75	L
19	35	2,6	15	71	N
20	36	3,1	28	18	N
21	26	3,5	9	85	...
22	14	2,3	8	92	C
23	31	1,8	24	79	...

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legenda:

IA: início da alopecia;

AA: área corporal alopécica total pré-microagulhamento (não considerados neste computo: cabeça, membros torácicos, porção distal dos membros pélvicos, ventre e cauda);

TPI: troca da pelagem infantil (em torno dos 4 meses de idade): N = não realizou a troca, L = troca de intensidade muito leve, C = troca completa

Tabela 4 - Animais do estudo que receberam outros tipos de tratamento para alopecia X e respectiva resposta, previamente à realização do microagulhamento.

Animal	Tratamentos anteriores	Resposta*
1	Melatonina + Orquiectomia	RP
3	Melatonina + Orquiectomia	SR
4	Melatonina	SR
5	Melatonina + Trilostano	SR
6	Melatonina	SR
7	Melatonina + Trilostano	SR
9	Melatonina + Trilostano	SR
10	Melatonina + Trilostano	SR
12	Melatonina + Trilostano	RT*
13	Melatonina	SR
15	Orquiectomia	SR
18	Melatonina + Trilostano	SR
19	Melatonina	SR
20	Melatonina	SR
22	Melatonina + Trilostano	SR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legenda:

RP = resposta parcial, SR = sem resposta, RT = resposta total.

*O animal 12 foi tratado com Melatonina + Trilostano e apresentou recuperação de todo o pelame. Entretanto, apresentou recidiva. Ao realizar o microagulhamento apresentava 89% da superfície corporal alopecica.

5.4 Microagulhamento

Os animais apresentavam áreas alopecicas pré-microagulhamento variáveis entre 17 a 100% da superfície corporal avaliada (TABELA 3), mas todos apresentavam alteração de textura do pelame em todo o corpo (à exceção da cabeça, membros torácicos e terços finais dos membros pélvicos), alguns já com hipotricose difusa.

Vinte e um tutores (91,3%) concordaram em realizar o microagulhamento em toda a superfície corporal. Todo o pelame alterado foi tricotomizado previamente ao microagulhamento, e então o microagulhamento foi realizado em todo o corpo (faces caudais proximais de membros pélvicos, região perineal, cervical, truncal e caudal). Apenas os tutores dos animais 2 e 20 optaram por restringir o microagulhamento às regiões propriamente alopecicas.

O animal 20 (Figura 32) havia sofrido tricotomia parcial há 6 meses, para realização de cirurgia na articulação coxo-femoral (retirada da cabeça do fêmur devido à necrose asséptica da mesma). Não houve crescimento dos pelos após a cirurgia. O microagulhamento promoveu um excelente recrescimento piloso nesta região; o pelo novo diferia do restante tanto em cor (muito mais intensa) como em textura (muito mais macia). Posteriormente, a hipotricose no restante do corpo se intensificou e, recentemente, os tutores optaram por realizar novo microagulhamento nas novas áreas alopécicas.

No animal 2 (FIGURAS 14 e 38) também a tutora optou por realizar o microagulhamento apenas na região claramente alopécica, que compreendia o terço final do dorso, períneo e regiões proximais caudais dos membros pélvicos. De forma semelhante, o recrescimento piloso foi excelente em toda a superfície microagulhada. Entretanto, a alopecia X progrediu nas regiões não microagulhadas, inclusive sem nenhum alongamento dos fios. Já a região microagulhada continuou apresentando o alongamento dos fios, promovendo uma diferença significativa com a região não tratada, como pode ser visto nas imagens. A tutora recentemente optou por realizar o microagulhamento no restante do corpo.

As caudas não foram tricotomizadas previamente ao microagulhamento, a caneta dérmica foi regulada para 1mm e passada longitudinalmente apenas 10 vezes, pois o sangramento nesta região é intenso, dificultando a realização do microagulhamento como o realizado nas outras regiões. A maioria dos animais do estudo apresentaram recrescimento mínimo nesta região e este, quando ocorreu, foi tardio (Figura 41).

Nos dias subsequentes ao microagulhamento os tutores relataram sensibilidade moderada a intensa nas áreas microagulhadas dos cães, usando como principais parâmetros a aversão ao toque e tremores. Os tutores também relataram eritema, falta de apetite, sono excessivo ou insônia, secreção em alguns pontos (verificou-se certo exsudato em alguns pontos), vocalizações e inquietude. A partir do 3º dia a frequência dos analgésicos foi reduzida para cada 12 horas e todas estas manifestações foram progressivamente desaparecendo. Cinco dias após o procedimento os animais já se encontravam completamente recuperados.

Após uma semana, a pele iniciou um processo de descamação intensa, onde a camada superior, hiperpigmentada nos cães com melanodermia, foi progressivamente perdida (Figura 40).

5.5 Avaliação do Recrescimento Piloso

Os animais do estudo foram acompanhados nos 4 meses seguintes ao microagulhamento através de fotografias e vídeos enviados pelos tutores e ao menos em duas avaliações presenciais entre 60 e 120 dias. Constatou-se que o recrescimento piloso nas áreas alopecicas teve início entre 30 e 80 dias após o procedimento.

Os animais apresentaram os seguintes índices de recrescimento piloso: Excelente (80 a 100% de recrescimento piloso = ER) em 14 cães (61%); Bom Recrescimento (60 a 80% = BR) em 3 cães (13%); Razoável Recrescimento (40 a 60% = RR) em 3 cães (13%); Mínimo Recrescimento (0 a 40% = MR) em 3 cães (13%) (TABELA 5; FIGURAS 14-36). Os percentuais de recrescimento piloso em cada projeção, o percentual de recrescimento total e os índices parciais e totais podem ser vistos na Tabela 5.

Em 11 dos 14 animais avaliados que tiveram excelente recrescimento, este ocorreu de forma homogênea e sincrônica, já sendo possível perceber a cobertura pilosa final aos 90 dias pós-microagulhamento. Os animais 7 e 19 já apresentavam recrescimento piloso em toda a superfície alopecica aos 60 dias após o microagulhamento (FIGURAS 20 e 32). Os animais 4, 6 e 22, entretanto, apresentaram crescimento assincrônico dos pelos, sendo que algumas regiões já mostravam expressivo crescimento no 2º mês pós-microagulhamento, enquanto outras só iniciaram o recrescimento durante o 3º mês (Figura 38 e Figura 41). Em todos os animais do estudo, após 90 dias do microagulhamento, observou-se apenas aumento do comprimento, mas não o surgimento de novos pelos.

Tabela 5 - Percentual e índice do recrescimento piloso dos animais, avaliados pelo DAX-sa, em projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita e totais.

Animal	RPPD (%)	RPPC (%)	RPPLE (%)	RPPLD (%)	RPT (%)	IRPPD	IRPPC	IRPPE	IRRRLD	IRPT
1	100	100	100	100	100	ER	ER	ER	ER	ER
2	89	100	100	100	95	ER	ER	ER	ER	ER
3	54	100	85	80	73	RR	ER	ER	ER	BR
4	88	78	84	81	84	ER	BR	ER	ER	ER
5	26	4	7	2	13	MR	MR	MR	MR	MR
6	81	62	100	100	86	ER	BR	ER	ER	ER
7	100	100	100	100	100	ER	ER	ER	ER	ER
8	100	100	100	100	100	ER	ER	ER	ER	ER
9	43	41	40	85	51	RR	RR	RR	ER	RR
10	47	0	13	58	35	RR	MR	MR	RR	MR
11	91	74	67	74	79	ER	BR	BR	BR	BR
12	55	49	42	47	50	RR	RR	RR	RR	RR
13	94	90	100	100	96	ER	ER	ER	ER	ER
14	33	0	71	42	38	MR	MR	BR	MR	MR
15	86	100	100	100	94	ER	ER	ER	ER	ER
16	69	100	95	100	86	BR	ER	ER	ER	ER
17	100	88	100	100	98	ER	ER	ER	ER	ER
18	69	11	89	96	70	BR	MR	ER	ER	BR
19	100	93	100	100	99	ER	ER	ER	ER	ER
20	100	100	..	100	100	ER	ER	..	ER	ER
21	100	100	100	100	100	ER	ER	ER	ER	ER
22	100	100	100	100	100	ER	ER	ER	ER	ER
23	56	0	77	82	57	RR	MR	BR	BR	RR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legenda:

RPVD: recrescimento piloso na projeção dorsal;

RPPC: recrescimento piloso na projeção caudal;

RPPLE: recrescimento piloso na projeção lateral esquerda;

RPPLD: recrescimento piloso na projeção lateral direita;

RPT: recrescimento piloso total.;

IRPPD: índice de recrescimento piloso na projeção dorsal;

IRPPC: índice de recrescimento piloso na projeção caudal;

IRPPE: índice de recrescimento piloso na projeção lateral esquerda;

IRPPLD: índice de recrescimento piloso na projeção lateral direita;

IRPT: índice de recrescimento piloso total (ER, BR, RR, MR).

ER = excelente recrescimento, BR = bom recrescimento, RR = razoável recrescimento e MR = mínimo recrescimento.

Figura 14- Animal 1 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 98 dias pós microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 6 – Animal 1: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopécica pré-MA (%)	Área Alopécica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	88	0	100	ER
Caudal	100	0	100	ER
Lateral Esq.	85	0	100	ER
Lateral Dir.	85	0	100	ER
Total	88	0	100	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

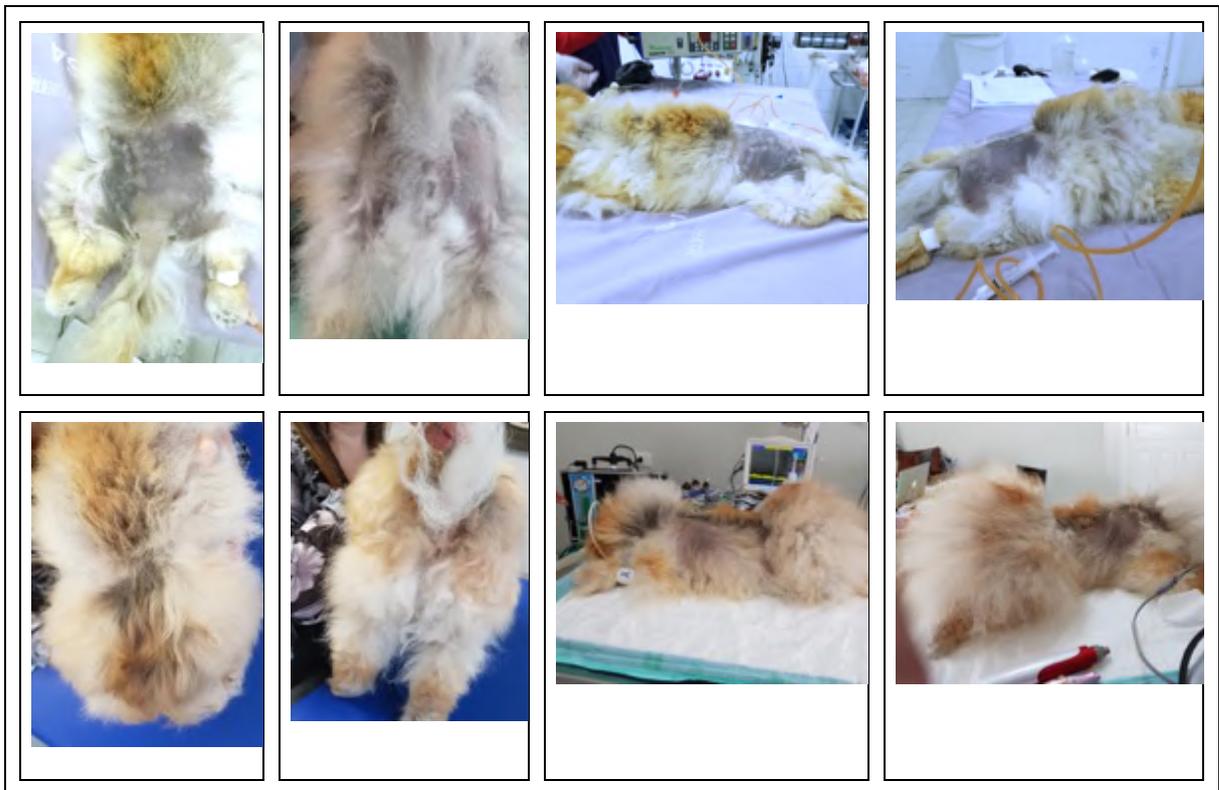
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 15- Animal 2 no dia do microagulhamento (linha superior) e e na reavaliação aos 89 dias pós microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 7 – Animal 2: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	28	3	89	ER
Caudal	82	0	100	ER
Lateral Esq.	10	0	100	ER
Lateral Dir.	5	0	100	ER
Total	28	1	95	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 16 - Animal 3 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 88 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 8 – Animal 3: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	61	28	54	RR
Caudal	96	0	100	ER
LE	20	3	85	ER
LD	25	5	80	ER
Total	50	13	73	BR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 17- Animal 4 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 120 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 9 – Animal 4: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	92	11	88	ER
Caudal	90	20	78	BR
LE	75	12	84	ER
LD	82	16	81	ER
Total	86	14	84	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 18- Animal 5 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 82 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 10 – Animal 5: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	100	74	26	MR
Caudal	100	96	4	MR
LE	100	93	7	MR
LD	100	98	2	MR
Total	100	87	13	MR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 19- Animal 6 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 98 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 11 – Animal 6: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	100	19	81	ER
Caudal	100	38	62	BR
Lateral Esq.	96	0	100	ER
Lateral Dir.	96	0	100	ER
Total	98	14	86	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

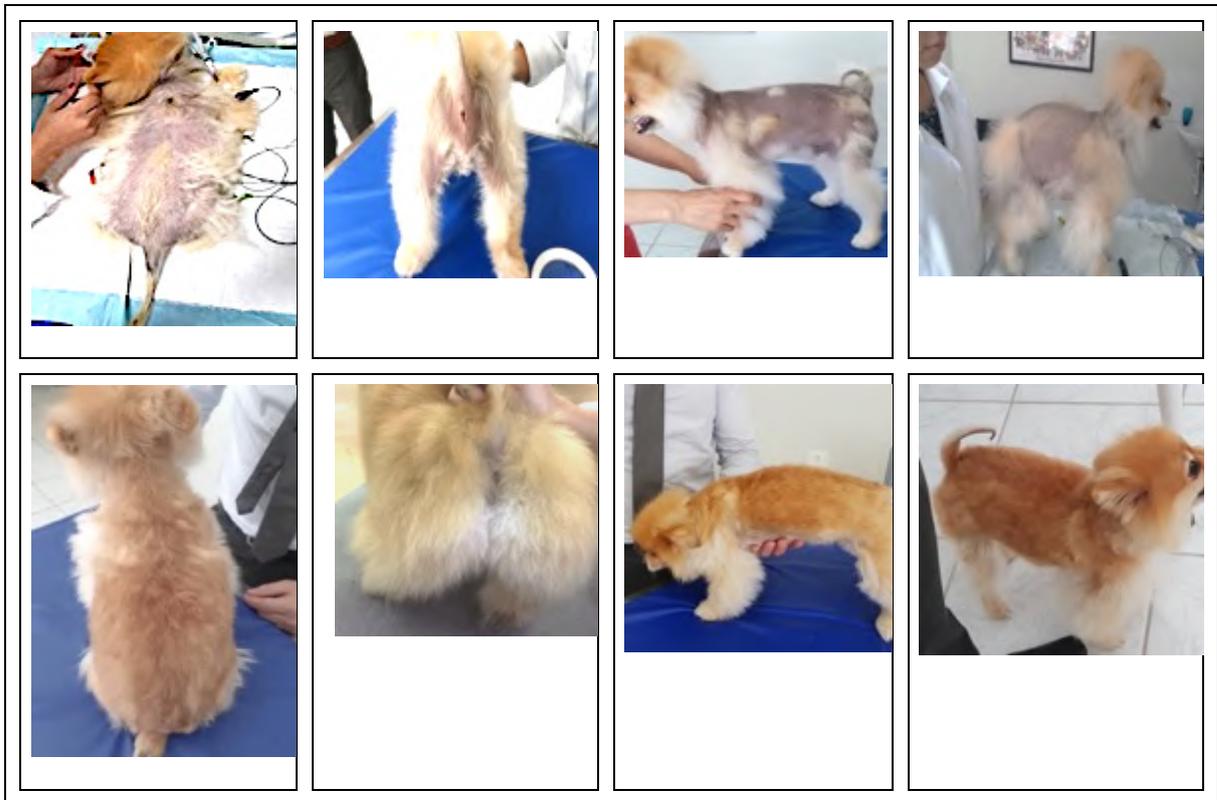
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 20- Animal 7 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 60 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 12 – Animal 7: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	78	0	100	ER
Caudal	70	0	100	ER
Lateral Esq.	85	0	100	ER
Lateral Dir.	75	0	100	ER
Total	75	0	100	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

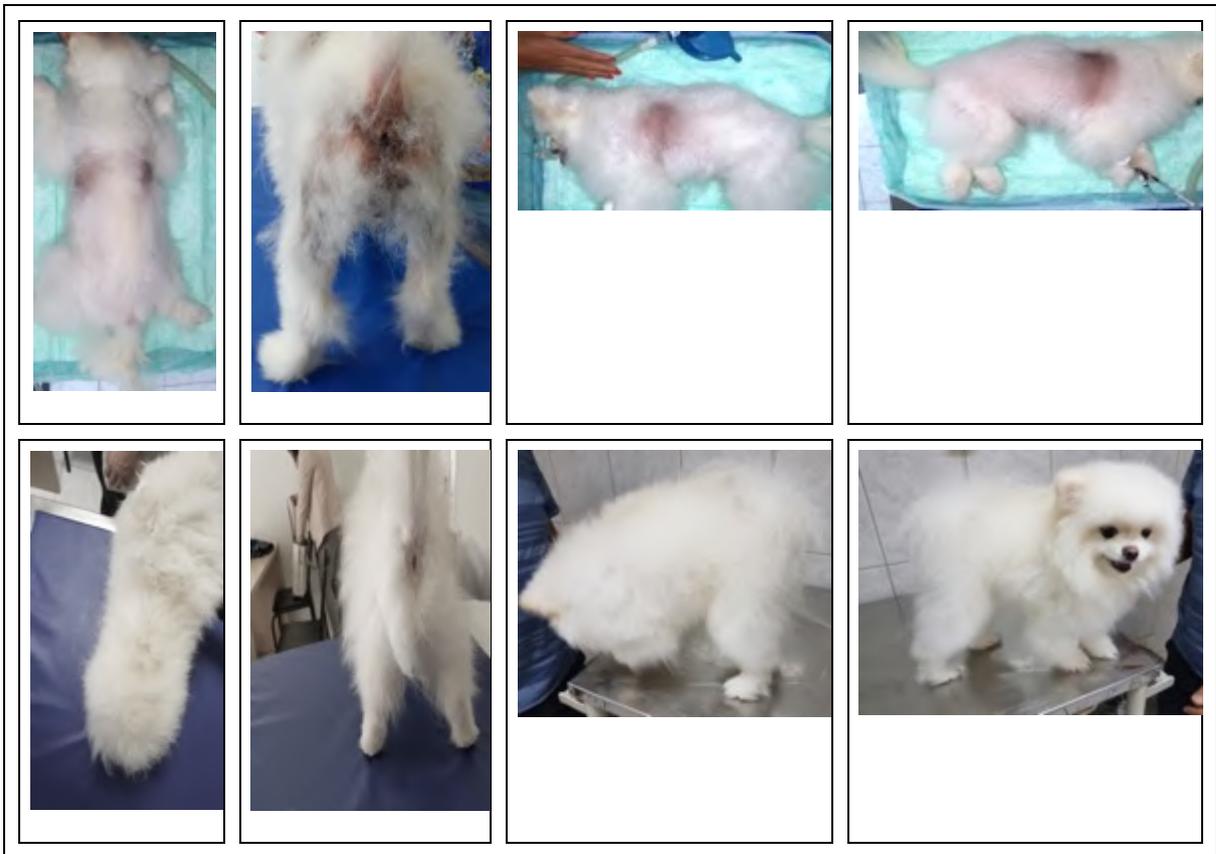
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 21- Animal 8 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 102 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 13 – Animal 8: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	9	0	100	ER
Caudal	42	0	100	ER
Lateral Esq.	14	0	100	ER
Lateral Dir.	15	0	100	ER
Total	17	0	100	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 22- Animal 9 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 118 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 14 – Animal 9: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	100	57	43	RR
Caudal	94	55	41	RR
Lateral Esq.	100	60	40	RR
Lateral Dir.	100	15	85	ER
Total	99	48	51	RR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

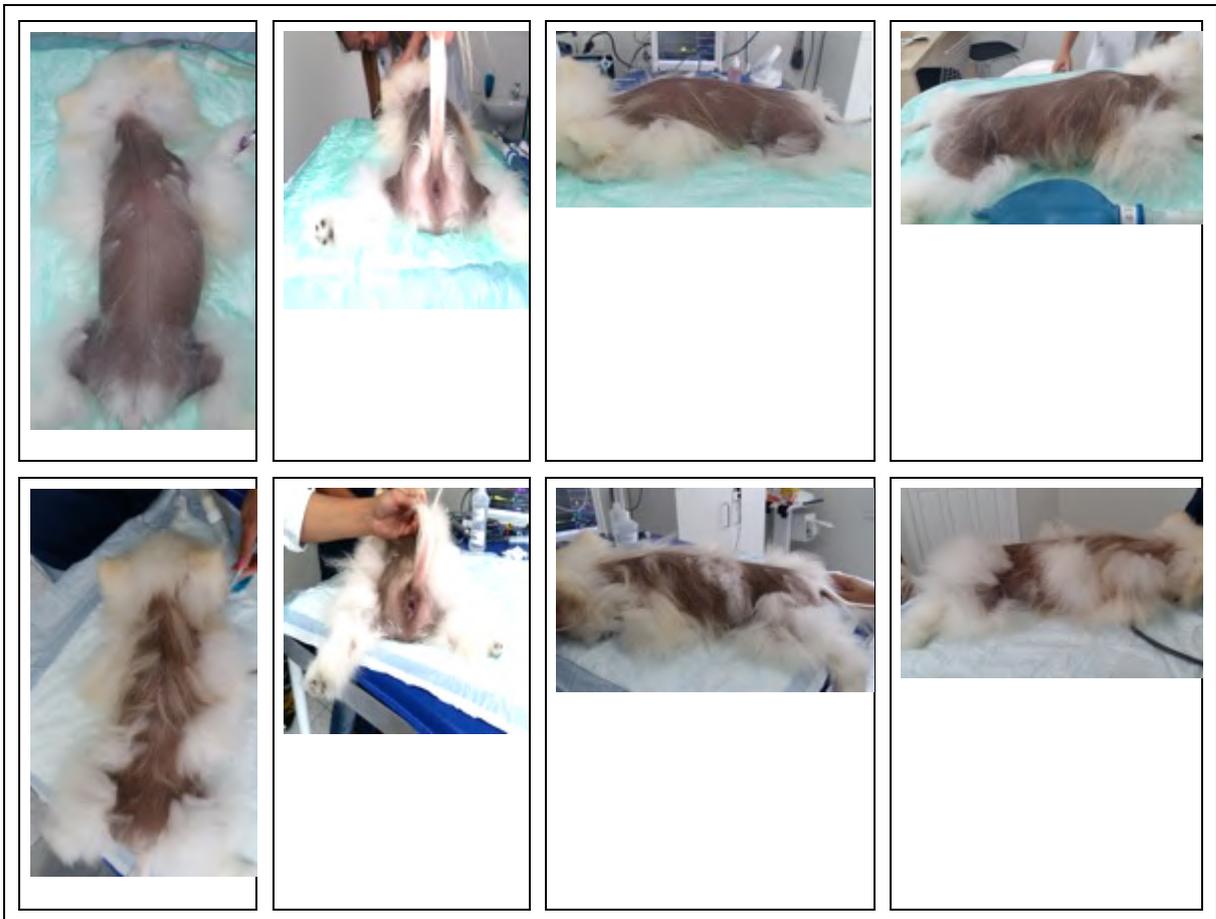
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 23 - Animal 10 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 105 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 15 – Animal 10: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	92	49	47	RR
Caudal	95	95	0	MR
Lateral Esq.	90	78	13	MR
Lateral Dir.	92	53	58	RR
Total	92	63	35	MR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

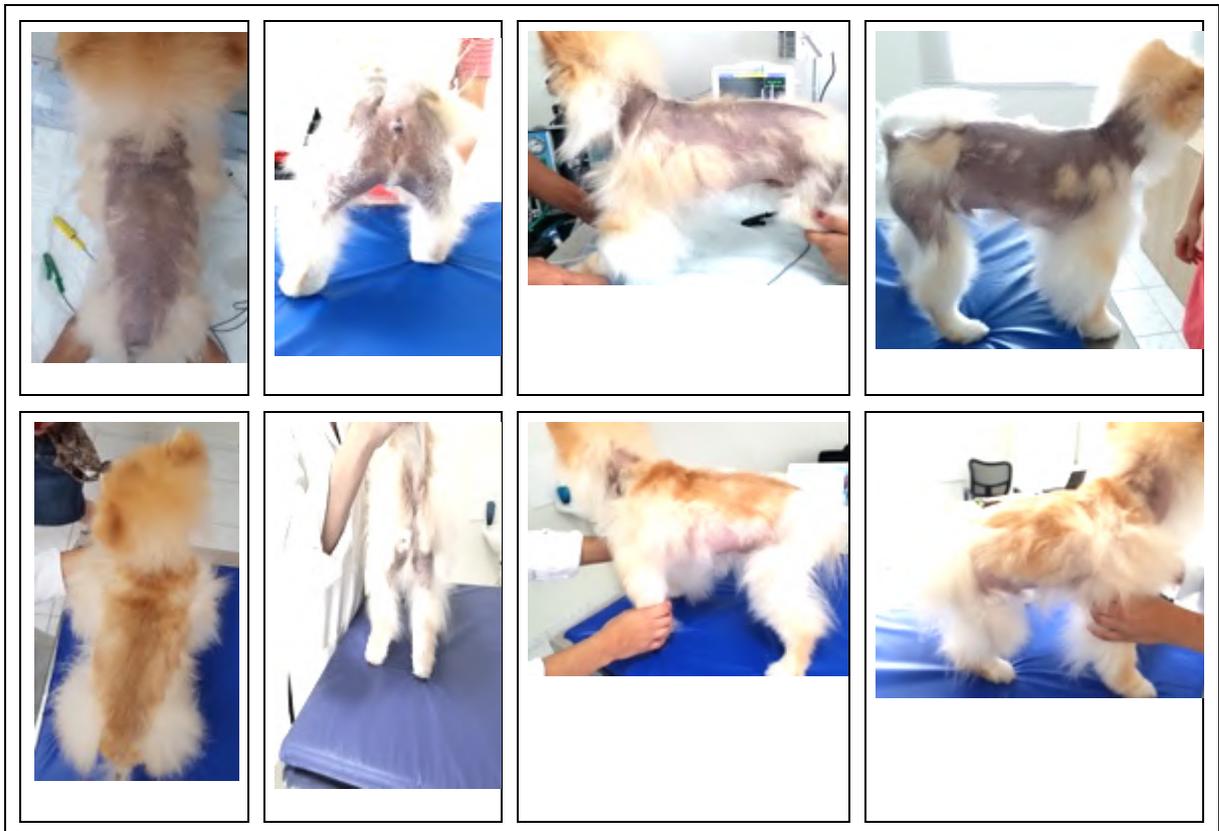
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 24- Animal 11 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 65 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 16 – Animal 11: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	80	7	91	ER
Caudal	90	23	74	BR
Lateral Esq.	75	25	67	BR
Lateral Dir.	84	22	74	BR
Total	81	16	79	BR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

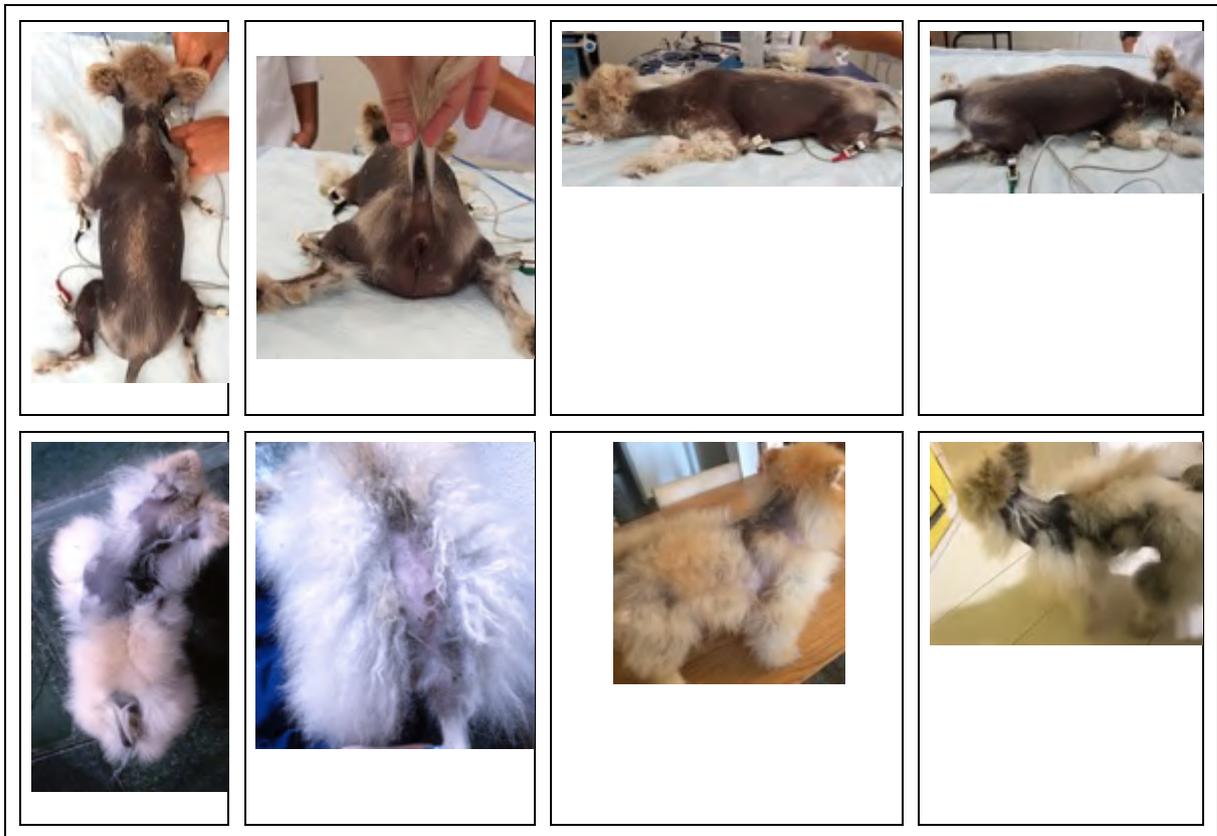
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 25- Animal 12 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 88 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 17 – Animal 12: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	80	44	55	RR
Caudal	89	45	49	RR
Lateral Esq.	98	89	9	MR
Lateral Dir.	98	52	47	RR
Total	89	49	50	RR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

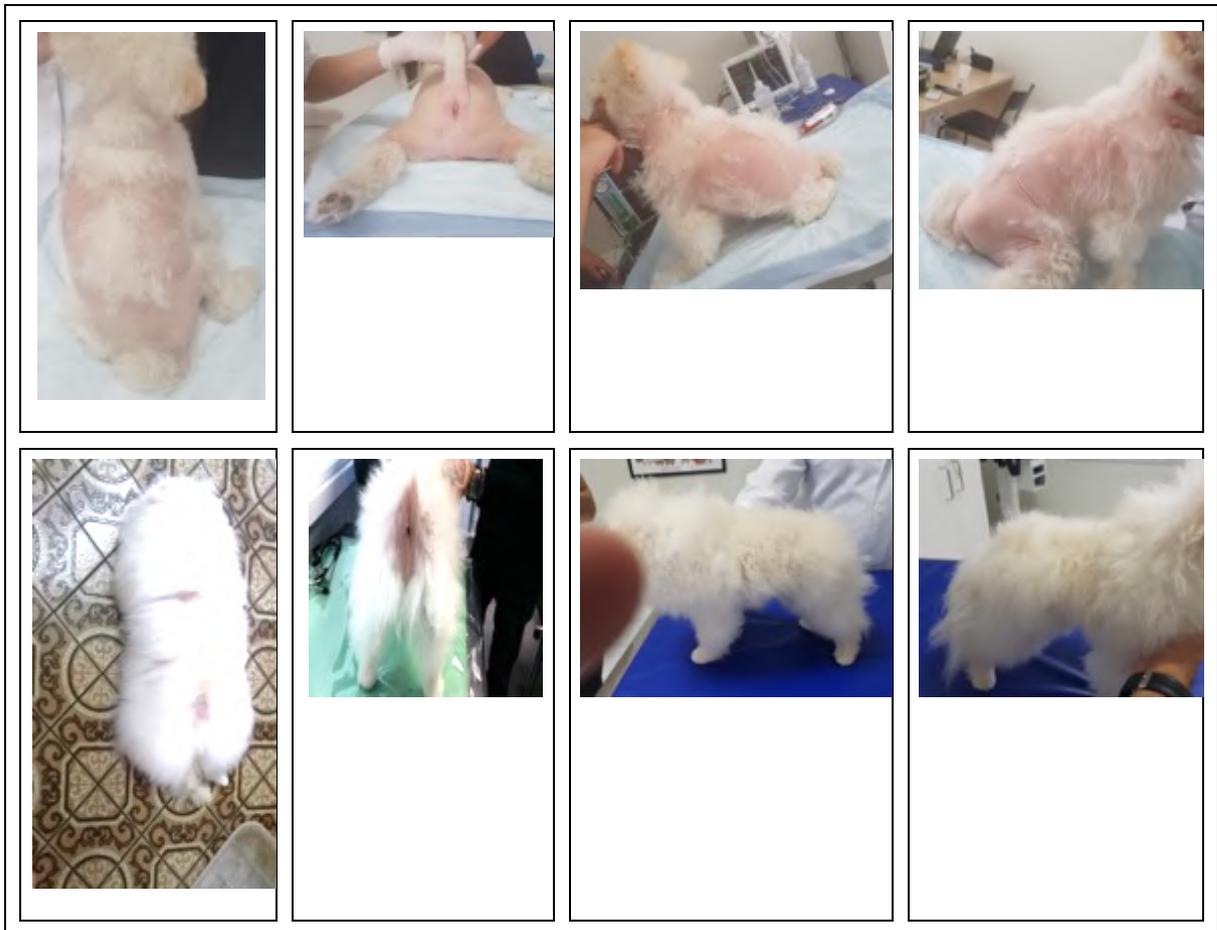
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 26- Animal 13 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 99 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 18 – Animal 13: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	70	4	94	ER
Caudal	100	10	90	ER
Lateral Esq.	92	0	100	ER
Lateral Dir.	94	0	100	ER
Total	84	3	96	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 27- Animal 14 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 93 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 19 – Animal 14: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	93	62	33	MR
Caudal	95	95	0	MR
Lateral Esq.	70	20	71	BR
Lateral Dir.	74	43	42	RR
Total	85	54	38	MR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

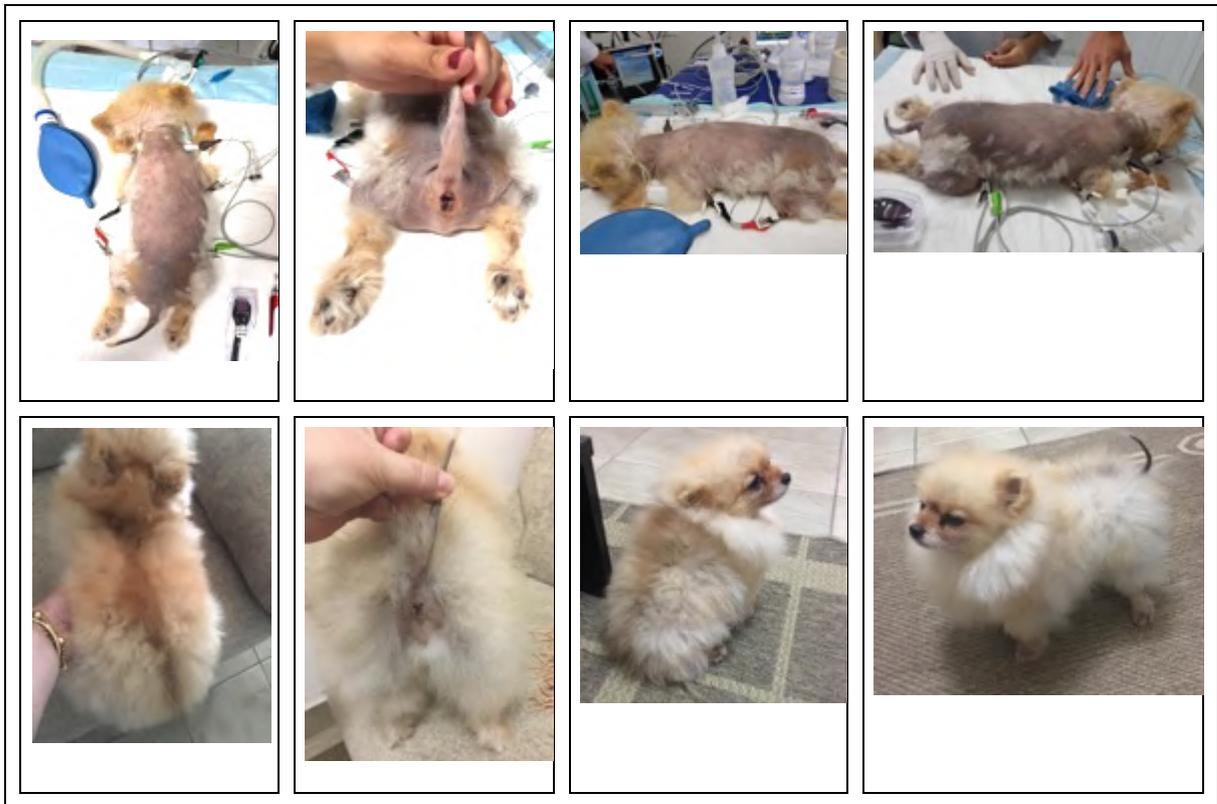
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 28- Animal 15 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 115 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 20 – Animal 15: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	95	13	86	ER
Caudal	94	90	100	ER
Lateral Esq.	80	0	100	ER
Lateral Dir.	85	0	100	ER
Total	90	20	94	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 29 - Animal 16 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 120 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 21 – Animal 16: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	100	31	69	BR
Caudal	100	0	100	ER
Lateral Esq.	100	5	95	ER
Lateral Dir.	90	0	100	ER
Total	98	14	86	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 30- Animal 17 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 105 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 22 – Animal 17: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	82	0	100	ER
Caudal	84	10	88	ER
Lateral Esq.	83	0	100	ER
Lateral Dir.	79	0	100	ER
Total	82	2	98	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 31- Animal 18 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 103 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 23 – Animal 18: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	58	18	69	BR
Caudal	95	85	11	MR
Lateral Esq.	89	10	89	ER
Lateral Dir.	78	3	96	ER
Total	75	24	70	BR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

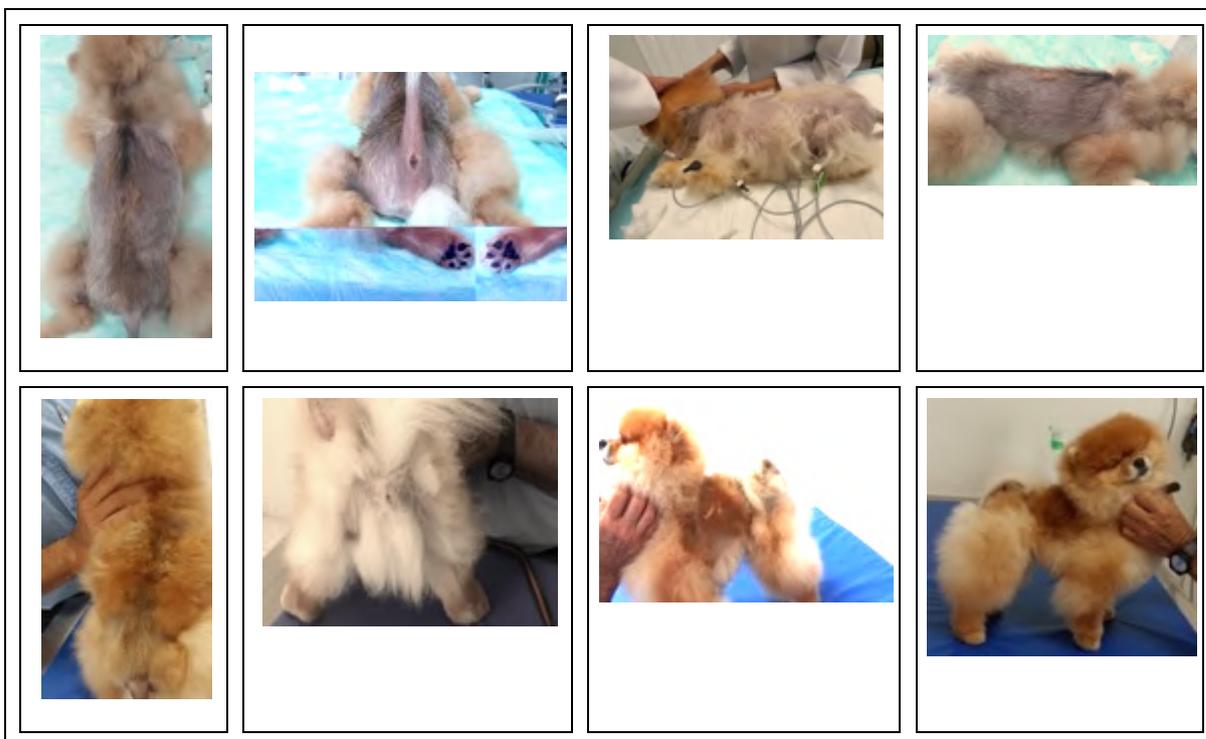
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 32- Animal 19 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 63 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 24 – Animal 19: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	60	0	100	ER
Caudal	75	5	93	ER
Lateral Esq.	70	0	100	ER
Lateral Dir.	89	0	100	ER
Total	71	1	99	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 33- Animal 20 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 90 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

O microagulhamento foi realizado apenas na região totalmente alopecica (identificada pelo círculo amarelo na imagem 1). Na imagem 4 e 6 nota-se o recrescimento piloso expressivo da região microagulhada e o agravamento da hipotricose no restante do corpo.

Tabela 25 – Animal 20: percentual das áreas alopecicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	20	0	100	ER
Caudal	33	0	100	ER
Lateral Dir.	22	0	100	ER
Total	18	0	100	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 34- Animal 21 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 98 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 26 – Animal 21: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

Projeção	Área Alopécica pré-MA (%)	Área Alopécica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	90	0	100	ER
Caudal	95	0	100	ER
Lateral Esq.	75	0	100	ER
Lateral Dir.	78	0	100	ER
Total	85	0	100	ER

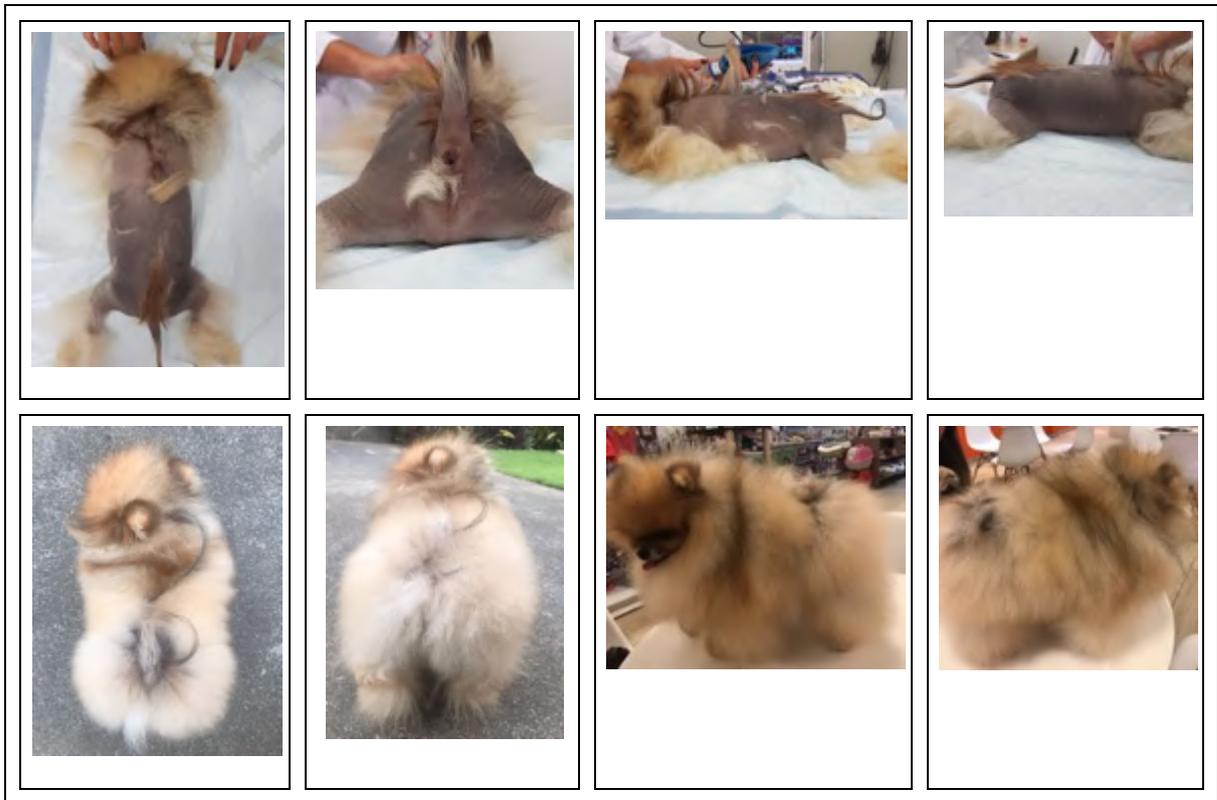
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 35- Animal 22 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 120 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 27 – Animal 22: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopecica pré-MA (%)	Área Alopecica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	89	0	100	ER
Caudal	95	0	100	ER
Lateral Esq.	89	0	100	ER
Lateral Dir.	98	0	100	ER
Total	92	0	100	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

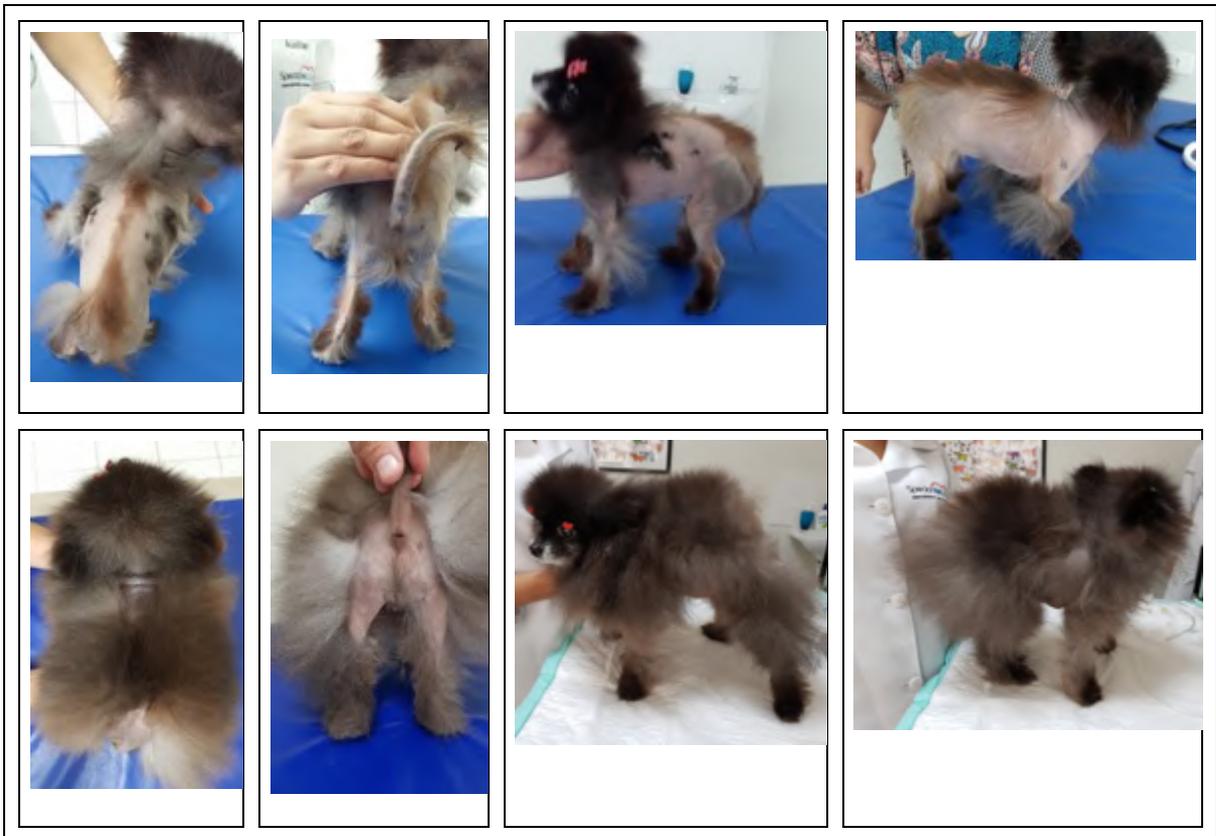
ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Figura 36- Animal 23 no dia do microagulhamento (linha superior) e na reavaliação aos 120 dias pós-microagulhamento (linha inferior), projeções dorsal, caudal, lateral esquerda e lateral direita.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Tabela 28 – Animal 23: percentual das áreas alopécicas pré e pós-microagulhamento, percentual de recrescimento piloso e índice de recrescimento piloso nas projeções dorsal, caudal e laterais esquerda e direita.

Projeção	Área Alopécica pré-MA (%)	Área Alopécica pós-MA (%)	Recrescimento Piloso (%)	Índice de Recrescimento Piloso
Dorsal	70	31	56	RR
Caudal	100	100	0	MR
Lateral Esq.	75	10	77	BR
Lateral Dir.	85	15	82	BR
Total	79	34	57	RR

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

ER = excelente recrescimento

BR = bom recrescimento

RR = razoável recrescimento

MR = mínimo recrescimento

Tabela 29 – Casos considerados severos (animais que apresentavam mais de 80% da superfície corporal analisada alopecica). Área alopecica inicial, percentual e índice de recrescimento piloso após o microagulhamento.

Animal	AA	RPT	IRPT
1	88	100	ER
4	86	78	ER
5	100	4	MR
6	98	62	ER
9	99	41	RR
10	92	0	MR
11	81	74	BR
12	89	49	RR
13	84	90	ER
14	85	0	MR
15	90	100	ER
16	98	100	ER
17	82	88	ER
21	85	100	ER
22	92	100	ER

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Legendas:

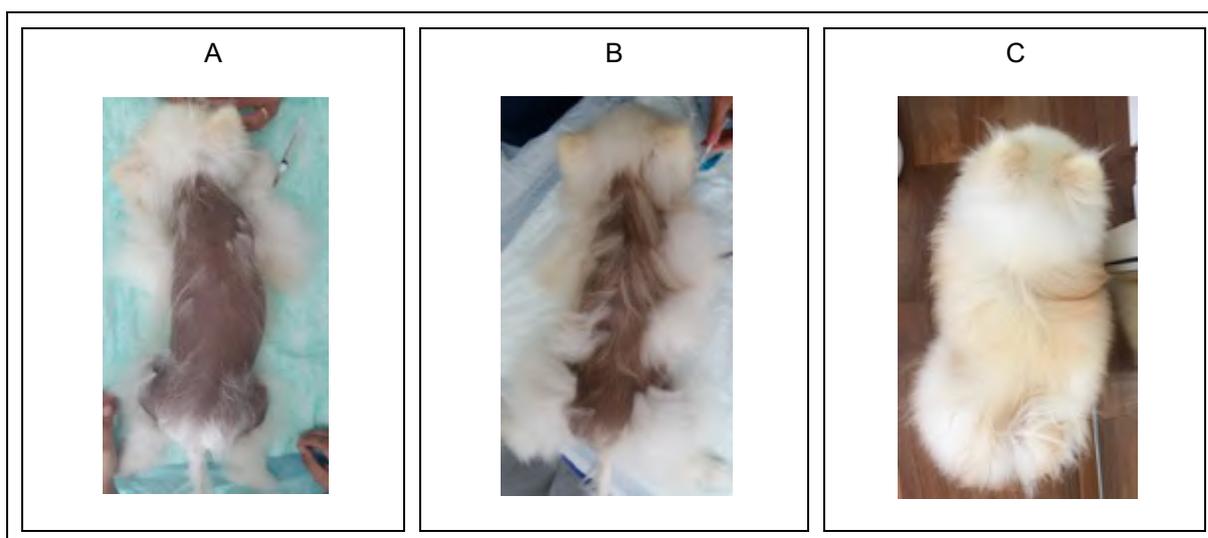
ER = excelente recrescimento, BR = bom recrescimento, RR = razoável recrescimento e MR = mínimo recrescimento.

AA: área alopecica total inicial;

RPT: percentual de recrescimento piloso total pós-microagulhamento;

IRPT: índice de recrescimento piloso pós-microagulhamento

Figura 37- Animal 10, projeção dorsal. Respostas a duas sessões de microagulhamento.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

A: dia do 1º microagulhamento.

B: 105 dias após o 1º microagulhamento. Recrescimento piloso em projeção dorsal: 35%

C: 109 dias após o 2º microagulhamento. Superfície alopecica pós 2º microagulhamento = 0% (recrescimento piloso = 100%). Índice de recrescimento piloso pós 2º microagulhamento = ER.

Figura 38 – Animais 6 (linha superior) e 22 (linha inferior), projeção dorsal.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

Coluna 1: dia do microagulhamento. Coluna 2: animal 6 aos 62 dias pós-microagulhamento, animal 22 aos 36 dias pós-microagulhamento. Coluna 3: animal 6 aos 120 dias pós-microagulhamento, animal 22 aos 106 dias pós-microagulhamento. As imagens mostram o crescimento piloso não sincrônico após o microagulhamento, onde os pelos cresceram em ritmos diversos em diferentes regiões.

Figura 39- Animal 2 no dia do 1º microagulhamento (esq.) em projeção dorsal (linha superior) e caudal (linha inferior), na reavaliação (centro) e no dia do 2º microagulhamento (dir.).

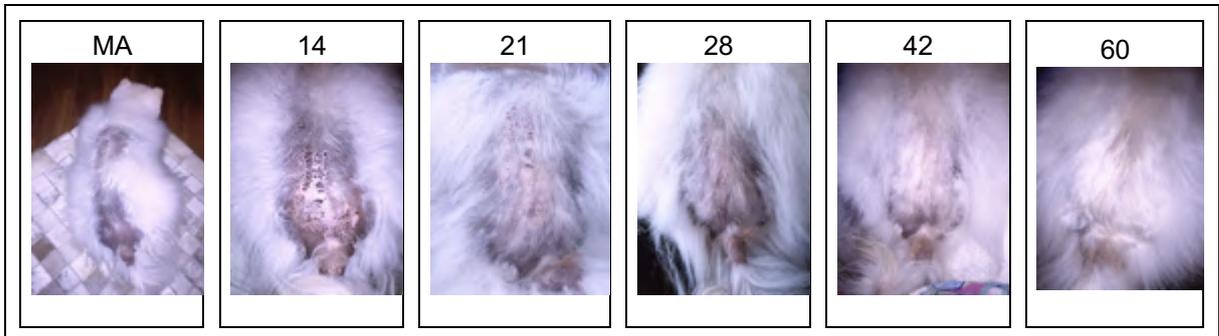


Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Nota:

Os tutores optaram por realizar o microagulhamento somente na região alopécica (terço distal do dorso, períneo e regiões dorsais proximais dos membros pélvicos). Nota-se o crescimento piloso dos pelos da região microagulhada e a rarefação pilosa e estacionamento do crescimento dos pelos no restante do tronco, onde não foi realizado o microagulhamento.

Figura 40 – Recrescimento piloso nos 60 dias após o microagulhamento. Pode-se perceber a melanodermia no dia do microagulhamento. Aos 14 dias a pele hiperpigmentada está descamando e a partir dos 21 dias se nota o recrescimento piloso.



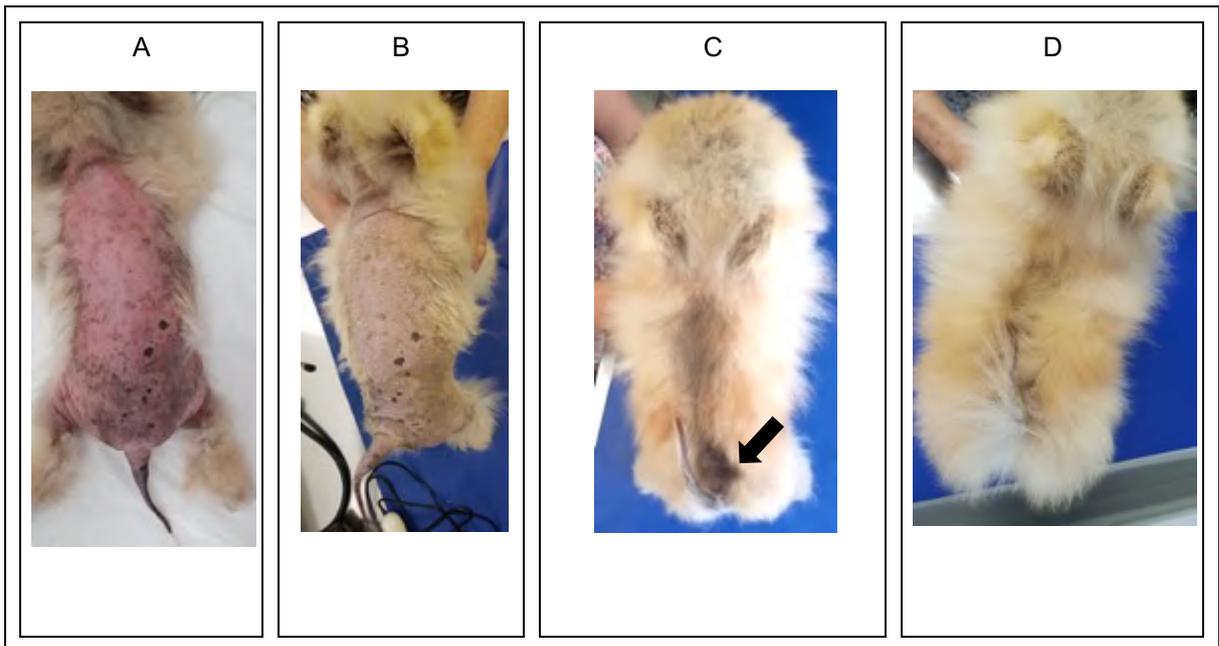
Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

MA: dia do microagulhamento;

Os números acima das imagens se referem aos dias transcorridos do microagulhamento.

Figura 41– Animal 4: recrescimento piloso pós-microagulhamento.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

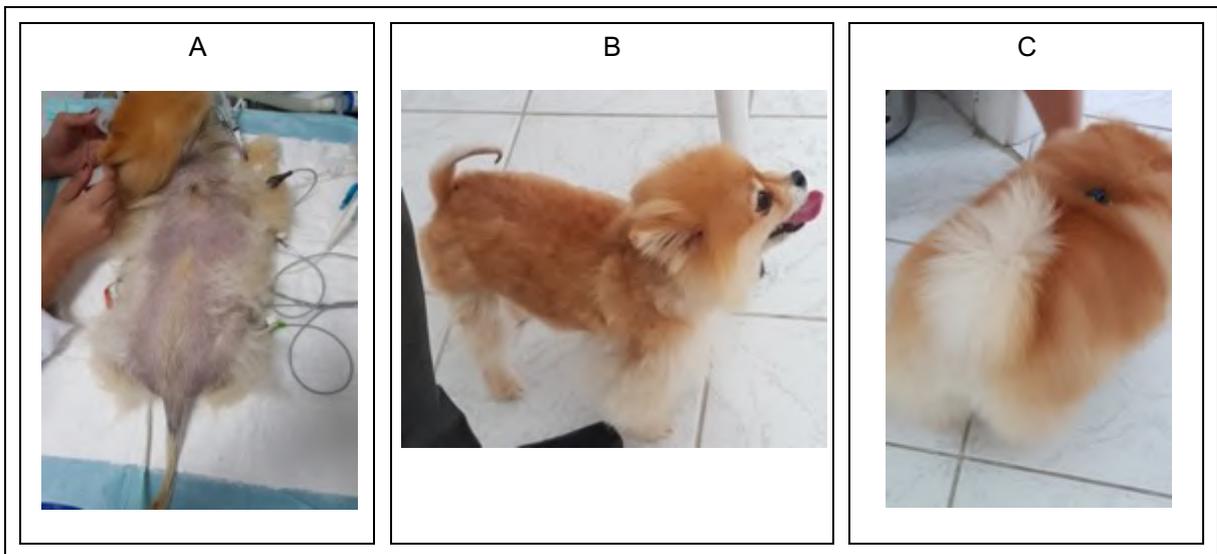
A: imediatamente após o microagulhamento; se percebe eritema na área microagulhada.

B: 7 dias após o microagulhamento; intensa descamação.

C: 70 dias após o microagulhamento; bom recrescimento piloso, mas ainda se nota na região caudal do dorso área alópica (seta).

D: 120 dias após o microagulhamento. recrescimento piloso total. Nota-se modesto crescimento de pelos na cauda.

Figura 42– Animal 7. Este exemplar foi o único a apresentar excelente recrescimento piloso na cauda após o microagulhamento.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

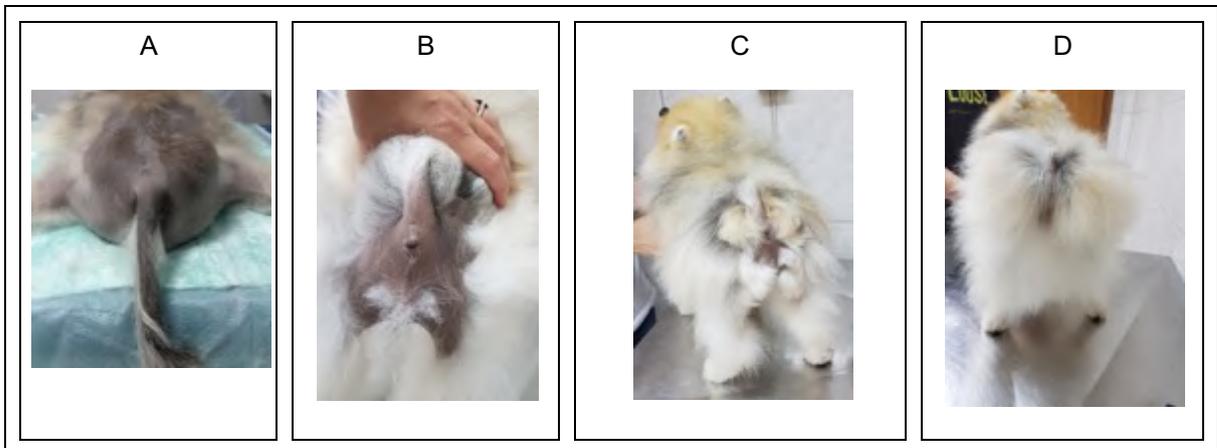
Notas:

A: imediatamente antes do microagulhamento;

B: 60 dias após o microagulhamento;

C: 120 dias após o microagulhamento;

Figura 43- Animal 18 – projeção caudal. Respostas a duas sessões de microagulhamento.



Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Notas:

A: dia do 1º microagulhamento.

B: 103 dias após o 1º microagulhamento. Recrescimento piloso em projeção caudal: 11%

C: 70 dias após o 2º microagulhamento.

D: 115 dias após o 2º microagulhamento. Superfície alopécica pós 2º microagulhamento = 0% (recrescimento piloso = 100%). Índice de recrescimento piloso pós 2º microagulhamento = ER.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, 23 cães da raça spitz alemão com alopecia X foram submetidos ao microagulhamento. Destes cães participantes, 14 apresentaram excelente recrescimento piloso (ER) e três cães bom recrescimento (BR), o que demonstrou a viabilidade do microagulhamento enquanto alternativa terapêutica no tratamento da alopecia X.

Dos animais participantes do estudo, 12 (63% dos casos) não apresentaram a troca da pelagem infantil, cinco a apresentaram de forma leve (26%) e dois (10%) a apresentaram em intensidade normal, segundo relatos dos tutores. Estes resultados estão em consonância com os compilados anteriormente (BAPTISTA; DE MARCO, 2017).

Como já visto, a morfogênese do pelo no cão apresenta controles semelhantes, mas não iguais aos do ciclo piloso. O exato momento em que termina a morfogênese e tem início o ciclo, no cão, não está determinado em nenhum estudo publicado até o momento, mas em humanos ocorre antes do nascimento e em camundongos em torno do 17º dia de vida (PAUS; FOITZIK, 2004).

A pelagem infantil dos exemplares da raça spitz alemão cresce de forma contínua desde o nascimento até cerca de quatro meses, quando ocorre normalmente a primeira troca e a pelagem infantil é substituída pela pelagem adolescente (COILE, 2007). Possivelmente, este momento marca o início do ciclo piloso no cão, o que deverá ser confirmado por outros estudos. Se assim for, os exemplares com alopecia X, que tem o crescimento normal do pelo até os quatro meses, tem preservados os controles da morfogênese, mas já apresentam (em sua maioria) alteração precoce nos controles do ciclo piloso.

A alopecia X é uma doença que envolve a perda progressiva do pelame, poupando apenas cabeça, parte dos membros e, eventualmente, parte da cauda. Entretanto esta perda progressiva, apesar de ser a alteração mais evidente, não é a única: antes da alopecia propriamente dita temos alteração na textura do pelo (que fica lanoso e áspero), perda de pelos primários (que antecede a perda de pelos secundários), alterações na coloração e hipotricose (FRANK, 2009). Neste estudo, optou-se por avaliar a resposta ao microagulhamento analisando apenas o recrescimento piloso, não avaliando outras alterações consequentes da doença. Entretanto foi possível notar, nos animais que ainda mantinham alguma cobertura

pilosa prévia ao microagulhamento, a diferença na textura e coloração do novo pelame, que se revelou muito mais macio e brilhante (FIGURAS 14, 20, 21, 26, 32, 33, 36) e de coloração muito mais intensa (FIGURAS 20, 32, 33 e 36). Estas diferenças ficam ainda mais evidentes no exemplar 20, em que apenas a região compreendendo o terço direito caudal do dorso e lateral do membro pélvico direito foi microagulhada e em que o novo pelame é muito distinto do da região circundante (Figura 33). A diferença de coloração pode estar relacionada à maior proporção de pelos secundários (menos pigmentados) nos animais ainda não tratados, como proposto por Frank (2009), ou uma falha na pigmentação das hastas pilosas com o avanço da doença. Novos estudos serão necessários para avaliar mais profundamente as diferenças na textura e na coloração e também na proporção de pelos primários e secundários em cães alopecicos pré e pós-microagulhamento.

A melanodermia é um sinal que muitas vezes acompanha os cães com alopecia X, e que lhe rendeu, nos EUA, o nome popular de “black skin disease” (doença da pele negra). Esta hiperpigmentação ocorre nos locais de perda pilosa e está provavelmente relacionada à exposição da pele aos raios UV (FRANK, 2009). A Figura 40 mostra um cão nas oito semanas posteriores ao microagulhamento, descamando progressivamente a camada da pele hiperpigmentada, enquanto apresenta o recrescimento gradual de pelos. Outros animais também apresentaram a descamação da camada hiperpigmentada, após o microagulhamento. No animal 5 (Figura 18) se pode perceber a diferença na pigmentação da pele antes e após o microagulhamento, entretanto o recrescimento piloso neste exemplar foi mínimo, não tendo havido ligação entre a descamação da camada hiperpigmentada da pele e o crescimento piloso.

Não foram encontrados na literatura métodos desenvolvidos para a avaliação da alopecia em cães. Todos os estudos que avaliaram resposta a tratamentos em cães com alopecia X utilizaram métodos subjetivos, em maior ou menor grau, para estimar a resposta ao tratamento (CERUNDOLO, 2004; STOLL et al, 2015; ALBANESE et al., 2014). Por este motivo, foi desenvolvido no presente estudo um novo método de avaliação de quadros alopecicos, à semelhança dos utilizados em humanos e murinos, notadamente o SALT, a fotografia global e a planimetria por matriz de pontos. O método criado, o DAX-sa, atende a duas principais funções: permitir o fácil registro manual, em diagrama, de áreas alopecicas/hirsutas de cães da raça spitz alemão, nas diferentes projeções (dorsal, caudal e laterais) e estimar a área,

em cada projeção e total, destas superfícies. O SALT foi desenvolvido como auxiliar para o clínico, não pretendendo ser um instrumento que permita a avaliação exata das áreas alopécicas. Visando otimizar a precisão da avaliação, o DAX-sa foi utilizado em conjunto com a fotografia global e a planimetria por matriz de pontos (OHNEMUS et al., 2004; CAULFIELD, 1996; CHAMBERLAIN; DAWBER, 2003). A planimetria por matriz de pontos, aplicada nas fotografias dos animais já delimitadas pelos quadrantes do DAX-sa, permitiu uma estimativa mais precisa da proporção entre áreas alopécicas/hirsutas em cada projeção (percentuais e índices de recrescimento piloso de cada animal em cada projeção podem ser vistos na Tabela 5).

Para a estimativa da área total alopécica/hirsuta (pré e pós-microagulhamento) e do percentual total de recrescimento piloso foi necessário estabelecer qual a contribuição da área vista em cada projeção para o todo, assim como no SALT. Para tal, foram selecionados três exemplares, dentre os animais do estudo, com pesos e escores corporais distintos. Assim como o SALT, o DAX-sa tem limitações para a estimativa da alopecia total, pois diferentes animais podem ter diferentes proporções entre as diferentes áreas. As estimativas de área alopécica e de recrescimento piloso totais, obtidas a partir do DAX-sa, tendem a ser mais precisas em cães da raça spitz alemão que se aproximam do padrão da raça, por apresentarem proporções semelhantes (assim como os três utilizados para estabelecer as proporções no DAX-sa). O padrão da raça spitz alemão (descrição das características e proporções consideradas ideais) estabelece que o pescoço deve ser de comprimento médio, o dorso curto, o “lombo” curto e largo e o peito profundo e bem arqueado, entre outras características (CBKC, 2015). Os 23 animais eram exemplares “típicos” da raça spitz alemão, apenas com tamanhos e escores corporais diversos, mas com proporções semelhantes, o que permitiu utilizar satisfatoriamente o DAX-sa para estimativa aproximada das áreas totais alopécicas e de recrescimento piloso. A aplicação do DAX-sa em exemplares atípicos da raça spitz alemão, por exemplo aqueles com dorso mais alongado, caixa torácica mais estreita, etc., deve ser realizada com cautela. O DAX-sa é um método inovador e único na medicina veterinária, que permite a maior objetividade no registro e estimativa de áreas alopécicas e recrescimento piloso em cães da raça spitz alemão, podendo ser adaptado para uso em outras raças caninas.

Pesquisadores suíços empregaram o microagulhamento (realizado com rolo dérmico) em duas fêmeas da raça spitz alemão, irmãs de ninhada, diagnosticadas com alopecia X (STOLL; DIETLIN; NETT-METTLER, 2015). Os autores citam certas

regiões, como os membros posteriores, pescoço, períneo e cauda, como mais resistentes ao tratamento, justamente pela maior dificuldade em aplicar o rolo dérmico nestes locais. Assim como eles, o autor se deparou com as mesmas dificuldades na prática do microagulhamento. Por este motivo, foi introduzida neste estudo uma nova técnica de microagulhamento, denominada técnica mista, em que se utiliza a caneta dérmica no microagulhamento destas regiões, e o rolo dérmico apenas na região truncal. A profundidade de penetração das agulhas, no microagulhamento realizado com o rolo dérmico, depende da força empregada pelo aplicador (e não só do comprimento das agulhas); é possível, portanto, que tenhamos variações nos resultados obtidos por diferentes aplicadores ou mesmo pelo mesmo aplicador em diferentes regiões. Já no microagulhamento com a caneta dérmica, a profundidade de penetração das agulhas independe do aplicador, possibilitando resultados mais homogêneos e reprodutibilidade da técnica (BHATNAGAR; DAVE; VENUGANTI, 2017). O único impedimento para a utilização da caneta dérmica em todo o corpo é o tempo de microagulhamento, mais demorado com a caneta que com o rolo, o que implica também em maior tempo e risco anestésico. Foi visando o menor tempo anestésico que a técnica mista foi proposta. A realização do microagulhamento utilizando apenas a caneta dérmica, se feita por dois aplicadores simultaneamente, poderia também solucionar a questão do tempo.

A avaliação do recrescimento piloso nas áreas em que o microagulhamento foi realizado com a caneta dérmica em comparação às áreas em que foi realizado com o rolo dérmico, apontou algumas diferenças na resposta. Os animais 3 (Figura 16) e 16 (FIGURA 29) apresentaram excelente recrescimento piloso nas regiões microagulhadas com a caneta dérmica e uma menor resposta nas realizadas com o rolo dérmico. Os animais 18 (Figura 31) e 23 (Figura 36) apresentaram, por sua vez, melhor resposta nas regiões microagulhadas com o rolo dérmico do que nas regiões realizadas com a caneta dérmica. Os demais animais tiveram resposta semelhante ao microagulhamento, independente da região/aparelho utilizado. No estudo suíço os autores utilizaram o rolo dérmico com agulhas de 2,5mm e 1,5mm (diâmetro das agulhas não especificado), descrevendo resultados melhores com a utilização do rolo com as agulhas mais longas. Na técnica mista utilizada no presente estudo, o rolo dérmico utilizado apresentava agulhas de 3mm de comprimento (máximo tamanho disponível) e diâmetro de 0,5mm e a caneta dérmica regulada para 2,5mm de profundidade das agulhas (máximo tamanho disponível na regulagem do modelo

utilizado) e agulhas de 0,33mm de diâmetro, visando otimizar o recrescimento de pelo, que o estudo suíço sugere poder ser diretamente proporcional à profundidade dos micro traumas (STOLL; DIETLIN; NETT-METTLER, 2015). A confirmação da relação comprimento das agulhas/recrescimento piloso deverá ser avaliada em estudo futuro, inclusive para o estabelecimento do menor trauma possível que ainda seja capaz de obter o recrescimento piloso. É também um dado importante o diâmetro das agulhas, mas esta informação não consta da maioria das embalagens dos produtos. Recomenda-se que estudos futuros considerem e explicitem esta informação e não só o comprimento das agulhas.

Na cauda, devido a suas características específicas (pele mais fina, maior sangramento) o microagulhamento teve características distintas: não foi realizada a epilação prévia e a caneta foi deslizada 10 vezes apenas, longitudinalmente ao comprimento. A resposta foi mínima (Figura 41), ou mesmo inexistente, como no animal 15, que apresentou um excelente recrescimento piloso em todo o corpo (94%), mas nenhum na cauda (FIGURA 28). O único exemplar que apresentou excelente recrescimento na cauda foi o animal 7 (FIGURA 42). Novos métodos de microagulhamento, com maior comprimento de agulhas e/ou número/direções de passagens da caneta dérmica deverão ser estudadas no futuro para a otimização dos resultados nesta região.

Assim como o recrescimento piloso em animais com alopecia X, observado em locais de biópsia, é restrito aos local do trauma (FRANK, 2013), no presente estudo, observou-se que este só ocorreu nas áreas cutâneas onde o microagulhamento foi realizado. Os animais 2 e 20, cujos tutores optaram por restringir o microagulhamento apenas às áreas francamente alopécicas, apresentaram excelente recrescimento nestas, mas a hipotricose/alopécia continuou a evoluir no restante do corpo (FIGURAS 33 e 39).

Algumas questões levantadas no estudo de Stoll, Dietlin e Nett-Mettler (2015) com relação a influência da gravidade/extensão e duração da alopecia sobre os resultados do microagulhamento foram respondidas neste estudo. Os autores questionaram se o recrescimento piloso obtido a partir do microagulhamento seria dependente da severidade e da duração da alopecia. Dentre os 23 cães, 15 cães apresentavam quadro de alopecia severa (superfície corporal alopécica superior a 80%), previamente ao microagulhamento (TABELA 29). Destes, nove (60%) apresentaram ER. Estes resultados demonstram que o microagulhamento foi eficaz

em promover o recrescimento piloso mesmo em casos de alopecia severa. Em relação à influência da duração da Alopecia X na resposta ao microagulhamento, quatro cães (animais 1, 6, 12 e 15) apresentavam manifestações da doença há mais de 24 meses – sendo considerados casos crônicos, de longa duração (TABELA 3). Destes, três (75%) apresentaram ER. Estes resultados demonstram que o microagulhamento foi eficaz em promover o recrescimento piloso em casos de alopecia X com duração superior a 24 meses.

Avaliou-se também o recrescimento piloso do microagulhamento em seis cães que haviam sido tratados anteriormente com trilostano e melatonina sem sucesso (TABELA 4). Destes, quatro (67%) apresentaram ER. Estes resultados demonstram que o microagulhamento foi eficaz em promover o recrescimento piloso em casos de alopecia X já tratados anteriormente e sem resposta satisfatória. O fato do microagulhamento ter a capacidade de promover o recrescimento piloso em cães resistentes ao tratamento hormonal se reveste de maior importância quando consideramos que muitos cães que tiveram o recrescimento piloso resultante do uso de trilostano e melatonina podem ter recidiva depois de meses a anos, mesmo com a continuidade do tratamento (FRANK, 2013).

Este estudo pretendeu avaliar a resposta a apenas uma sessão de microagulhamento, mas dois dos animais participantes realizaram uma segunda sessão após 120 dias da primeira. Ambos tiveram respostas mínimas a regulares em algumas regiões após a primeira sessão mas, após a segunda sessão, ambos apresentaram excelente recrescimento piloso (animais 10 e 18) (FIGURAS 37 e 43). Estes dois casos sugerem que mais de uma sessão de microagulhamento têm o potencial de promover excelentes índices de recrescimento piloso àqueles animais que não responderam, ou tiveram uma resposta insatisfatória, à primeira sessão. É possível que a primeira sessão de microagulhamento tenha modificado de alguma forma a pele, deixando-a mais suscetível a responder à segunda sessão. Mais estudos serão necessários para compreender este fenômeno.

Vale ressaltar aqui que certas características do microagulhamento limitam sua aplicação, como a necessidade de anestesia geral para a realização do procedimento e o período de convalescença. Por ser um procedimento eletivo realizado em animais hígidos, visto que a alopecia X é uma doença de primeira idade que não provoca alterações sistêmicas, o risco anestésico para os pacientes, na ausência de outras doenças concomitantes, pode ser classificado como ASA 1, ou seja, risco mínimo,

segundo a classificação proposta pela American Society of Anesthesiology (2014). Entretanto, mesmo um risco mínimo pode ser visto como um impeditivo por alguns tutores.

A prática do microagulhamento no decorrer deste estudo apontou a convalescença como o principal fator negativo ou complicador para os tutores, principalmente nos animais que tiveram extensas áreas alopecicas microagulhadas, pois houve dor moderada a intensa, desconforto e tremores nos dias subsequentes (segundo relatos dos tutores). Durante o contato telefônico com os tutores após a intervenção, a principal queixa relatada foram os tremores que eles associavam à dor. A partir desta percepção, os próximos tutores participantes já foram previamente advertidos sobre os tremores, sendo explicado que a sua ocorrência poderia estar associada não à dor, mas principalmente ao aumento da temperatura da pele devido à inflamação. Dessa forma, foi sugerido o aquecimento do ambiente para redução dos tremores e conforto dos animais. A partir de então, notou-se que os tutores se mostraram menos ansiosos e descreveram uma recuperação mais rápida, pois houve redução da frequência e intensidade dos tremores. Assim, concluímos ser de suma importância que as manifestações esperadas durante a convalescença sejam explicadas e detalhadas, com as devidas orientações sobre o manejo dos animais durante este período. O Médico Veterinário deve se colocar à disposição destes tutores durante o pós-operatório e, na eventualidade de qualquer manifestação inesperada ou de preocupação maior, deve proceder à avaliação presencial do cão. Este suporte se mostrou fundamental para a maior tranquilidade dos tutores e uma melhor experiência pós-procedimento.

Em humanos o microagulhamento é uma técnica já bem conhecida e tida como geralmente segura, mas alguns efeitos adversos já foram descritos, como reação de hipersensibilidade ao níquel presente nas agulhas (YADAV; DOGRA, 2016), reação alérgica granulomatosa e hipersensibilidade sistêmica (SOLTANI-ARABSHAHI et al., 2014) e *tinea corporis* (CUNHA; CAMPOS; FIDALGO, 2017). Na Medicina Veterinária o microagulhamento é uma técnica nova e possíveis efeitos adversos não estão descritos. No único estudo em cães publicado (STOLL; DIETLIN; NETT-METTLER, 2015) os autores descrevem o microagulhamento como isento de efeitos adversos graves. Entretanto se tem que considerar que a técnica envolve a realização de diversas microperfurações que rompem a barreira epidérmica e predispõe o animal a infecções cutâneas, que podem ser moderadas a graves (CUNHA; CAMPOS;

FIDALGO, 2017), além de facilitar a penetração de possíveis alérgenos. No presente estudo, mesmo com especial atenção à presença de sinais de infecção (casos em que esta foi diagnosticada e tratada previamente ao microagulhamento), e utilização de antibiótico de amplo espectro, dois animais desenvolveram quadros de piodermite generalizada após o procedimento, requerendo tratamento específico. É importante que os tutores sejam orientados sobre os cuidados com a manutenção da higiene no local em que o animal ficará após o microagulhamento, o não contato com outros animais e, no advento de qualquer suspeita de infecção, da necessidade de avisar o Médico Veterinário responsável imediatamente. Os tutores devem estar cientes dos riscos envolvidos no procedimento e um termo de consentimento cirúrgico, amplo e que abarque riscos conhecidos e riscos possíveis, deve ser lido e assinado. No apêndice C pode ser visto um exemplo de termo de consentimento cirúrgico usado pelo autor.

Estudos serão necessários para avaliar a eficácia terapêutica do microagulhamento em raças caninas de maior porte, também afetadas pela alopecia X, como Chow Chows, Samoiedas, Keeshonden e Malamutes do Alasca.

Os cães do estudo que apresentaram recrescimento piloso mantiveram o novo pelame até o final do experimento. Novos estudos serão necessários para avaliar se estes pelos novos resultantes do microagulhamento terão a capacidade de renovação cíclica.

7 CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados neste estudo, foi possível concluir que:

- O microagulhamento é uma técnica satisfatória para o tratamento da alopecia X em cães da raça spitz alemão, sendo possível obter um excelente recrescimento piloso na maioria dos cães tratados;
- A criação de um método inovador na medicina veterinária (DAX-sa) para avaliar de forma objetiva as áreas alopécicas pré tratamento e as áreas de recrescimento piloso após a aplicação do microagulhamento em cães spitz alemão com alopecia X se mostrou efetiva e praticável, permitindo o fácil registro manual, em diagrama, de áreas alopécicas em diferentes projeções (dorsal, caudal e laterais) e a estimativa da porcentagem da alopecia em cada projeção e total.
- A técnica mista de microagulhamento, com a utilização da caneta e rolo dérmico, desenvolvida para este estudo, mostrou-se efetiva em promover o recrescimento piloso em áreas corporais de difícil resposta, como períneo e pescoço sem, entretanto, prolongar o tempo anestésico.
- Foi também demonstrado que cães já submetidos a tratamentos prévios (trilostano e/ou melatonina), sem sucesso, foram capazes de responder satisfatoriamente ao microagulhamento, tornando-o uma alternativa viável ao tratamento hormonal.
- O microagulhamento também foi efetivo em promover o recrescimento piloso em cães que apresentavam quadros severos de alopecia X (mais de 80% da superfície corporal alopécica) e nos casos crônicos (que apresentavam a alopecia há mais de 24 meses).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBANESE, Francesco et al. Deslorelin for the treatment of hair cycle arrest in intact male dogs. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 25, n. 6, p.519-588, 28 jul. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vde.12148>.
- AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS (ASA) (EUA). ASA Physical Status Classification System. 2014. Elaborada por: ASA House of Delegates/Executive Committee. Disponível em: <<http://www.asahq.org/quality-and-practice-management/standards-guidelines-and-related-resources/asa-physical-status-classification-system>>. Acesso em: 6 fev. 2018.
- BAPTISTA, Alexandre Bastos; De MARCO, Viviani. Sinalização e desenvolvimento da alopecia X em 171 cães da raça spitz alemão. In: Anais do 3º Congresso da Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária, 2017. Disponível em: <<https://issuu.com/clinicavet/docs/congresso-abev-2017>>. Acesso em: 24 fev. 2018.
- BEHREND, Ellen N.. Canine hyperadrenocorticism. In: FELDMAN, Edward C. et al (Ed.). *Canine and feline endocrinology*. 4. ed. [s.l.]: Elsevier Saunders, 2015. Cap. 10. p. 378-444.
- BHATNAGAR, Shubhmita; DAVE, Kaushalkumar; VENUGANTI, Venkata Vamsi Krishna. Microneedles in the clinic. *Journal Of Controlled Release*, [s.l.], v. 260, p.164-182, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.05.029>.
- BOND, Ross. Investigation of symmetrical alopecia in dogs. In: MOONEY, Carmel T.; PETERSON, Mark E. (Ed.). *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*. 3. ed. [s.l.]: Woodrow House, 2004. Cap. 8. p. 57-65.
- BRUNNER, Magdalena A. T. et al. Novel insights into the pathways regulating the canine hair cycle and their deregulation in alopecia X. *Plos One*, [s.l.], v. 12, n. 10, 24 out. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186469>.
- CANFIELD, D.. Photographic documentation of hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatologic Clinics*, [s.l.], v. 4, n. 14, p.713-721, out. 1996.
- CBKC. Padrão oficial da raça spitz alemão, incluindo o keeshond e o Pomerânia. Confederação Brasileira de Cinofilia. Disponível em: <http://cbkc.org/application/views/docs/padroes/padrao-raca_122.pdf> . Acesso em 15 jun. 2018.
- CERUNDOLO, Rosario et al. Treatment of canine alopecia X with trilostane. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 15, n. 5, p.285-293, out. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00403.x>.
- CERUNDOLO, Rosario et al. Alopecia in pomeranians and miniature poodles in association with high urinary corticoid: creatinine ratios and resistance to glucocorticoid feedback. *Veterinary Record*, [s.l.], v. 160, n. 12, p.393-397, 24 mar. 2007. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.160.12.393>.

CHAMBERLAIN, Alexander J; DAWBER, Rodney Pr. Methods of evaluating hair growth. *Australasian Journal Of Dermatology*, [s.l.], v. 44, n. 1, p.10-18, fev. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-0960.2002.t01-1-00631.x>.

CHASE, Herman B.. Growth of the Hair. *Physiological Reviews*, [s.l.], v. 34, n. 1, p.113-126, jan. 1954. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.1954.34.1.113>.

CHASE, Herman B.; EATON, Gordon J.. The growth of hair follicles in waves. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, [s.l.], v. 83, n. 3, p.365-368, 15 dez. 1959. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1960.tb40912.x>.

CHU, Tony. Micro needling vs dermal rolling: dermapen vs dermaroller. Disponível em: <<http://dermapen.com/dermapen-vs-dermaroller/>>. Acesso em: 24 fev. 2018.

COILE, D. Caroline. *Pomeranians for dumies*. [s.l.]: Wiley, 2007. 100 p.

CUNHA, Nélia Margarida Martins da; CAMPOS, Sara Leite de Azevedo; FIDALGO, Ana Isabel Pina Clemente. Unusual presentation of tinea corporis associated with the use of a microneedling device. *Aesthetic Surgery Journal*, [s.l.], v. 37, n. 7, p.69-72, 15 jun. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/asj/sjx086>.

DHURAT, Rachita et al. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: A pilot study. *International Journal Of Trichology*, [s.l.], v. 5, n. 1, p.6-11, 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-7753.114700>.

DHURAT, Rachita; MATHAPATI, Sukesh. Response to microneedling treatment in men with androgenetic alopecia who failed to respond to conventional therapy. *Indian Journal Of Dermatology*, [s.l.], v. 60, n. 3, p.260-263, 2015. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.156361>.

FIEDLER; Kumar. Induction of hair growth by skin irritants and its relation to skin protein kinase C isoforms. *British Journal Of Dermatology*, [s.l.], v. 140, n. 4, p.616-623, abr. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02759.x>.

FRANK, Linda A. et al. Retrospective evaluation of sex hormones and steroid hormone intermediates in dogs with alopecia. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 14, n. 2, p.91-97, abr. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3164.2003.00330.x>.

FRANK, Linda A.; HNILICA, Keith A.; OLIVER, Jack W.. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 15, n. 5, p.278-284, out. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00372.x>.

FRANK, Linda A.; DONNELL, Robert L.; KANIA, Stephen A.. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin supplementation. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 17, n. 4, p.252-258, ago. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3164.2006.00520.x>.

FRANK, Linda A.. Oestrogen receptor antagonist and hair regrowth in dogs with hair cycle arrest (alopecia X). *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 18, n. 1, p.63-66, fev. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00559.x>.

FRANK, Linda A.. Alopecia X. In: MECKLENBURG, Lars; LINEK, Monika; TOBIN, Desmond J. (Ed.). *Hair loss disorders in domestic animals*. [s.l.]: Wiley-Blackwell, 2009. Cap. 3. p. 148-155.

FRANK, Linda A.. Endocrine and metabolic diseases. In: MILLER JUNIOR, William H.; GRIFFIN, Craig E.; CAMPBELL, Karen L. (Ed.). *Muller&Kirk's small animal dermatology*. 7. ed. [s.l.]: Elsevier Saunders, 2013. Cap. 10. p. 537-540.

GROSS, Thelma Lee. Atrophic diseases of the adnexa. In: GROSS, Thelma Lee et al. *Skin diseases of the dog and cat, clinical and histopathologic diagnosis*. 2. ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2005. Cap. 19. p. 494-496.

JOHNSON, Cheri A.. Estrogen and androgen related disorders. In: RAND, Jacquie (Ed.). *Clinical endocrinology of companion animals*. [s.l.]: Wiley-blackwell, 2013. Cap. 45. p. 467-486.

KIM, Beom Joon et al. Hair Follicle Regeneration in Mice After Wounding by Microneedle Roller. *International Journal Of Trichology*, [s.l.], v. 2, n. 4, p.117-130, abr./jun. 2012.

KIM, Yoon Seob et al. Repeated microneedle stimulation induces enhanced hair growth in a murine model. *Annals Of Dermatology*, [s.l.], v. 28, n. 5, p.117-130, 2016. Korean Dermatological Association and The Korean Society for Investigative Dermatology (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2016.28.5.586>.

MAUSBERG, E.-M. et al. Evaluation of the CTSL2 gene as a candidate gene for alopecia x in pomeranians and keeshonden. *Animal Biotechnology*, [s.l.], v. 18, n. 4, p.291-296, 12 out. 2007. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10495390701547461>.

MAUSBERG, E.-M. et al. Exclusion of patched homolog 2 (PTCH2) as a candidate gene for alopecia X in pomeranians and keeshonden. *Veterinary Record*, [s.l.], v. 163, n. 4, p.121-123, 26 jul. 2008. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.163.4.121>.

MÜNTENER, Tabitha et al. Canine noninflammatory alopecia: a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 23, n. 3, p.206-244, 11 maio 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01049.x>.

MYSORE, Venkataram; CHANDRASHEKAR, B.; YEPURI, Vani. Alopecia areata-successful outcome with microneedling and triamcinolone acetonide. *Journal Of Cutaneous And Aesthetic Surgery*, [s.l.], v. 7, n. 1, p.63-64, 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2077.129989>.

O'TOOLE, E. A.; MELLERIO, J. E.. Wound healing. In: Rook's textbook of dermatology, [s.l.], p.1-27, 6 maio 2010. Wiley-Blackwell.
<http://dx.doi.org/10.1002/9781444317633.ch14>.

OFA. Breed club health surveys. Orthopedic foundation for animals. Disponível em:
<<http://www.offa.org/surveys/>> Acesso em 25 jun. 2016.

OHNEMUS, Ulrich et al. Topical estrogen accelerates hair regrowth in mice after chemotherapy-induced alopecia by favoring the dystrophic catagen response pathway to damage. *Journal Of Investigative Dermatology*, [s.l.], v. 122, n. 1, p.7-13, jan. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1046/j.0022-202x.2003.22120.x>.

OHNEMUS, Ulrich et al. The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocrine Reviews*, [s.l.], v. 27, n. 6, p.677-706, out. 2006. The Endocrine Society.
<http://dx.doi.org/10.1210/er.2006-0020>.

PARKER, W.m.; SCOTT, D.w.. Growth hormone responsive alopecia in the mature dog: A discussion of 13 cases. *Journal of the American Hospital Animal Association*, [s.l.], v. 1, n. 16, p.824-828, 1980.

PAUS, Ralf; FOITZIK, Kerstin. In search of the "hair cycle clock": a guided tour. *Differentiation*, [s.l.], v. 72, n. 9-10, p.489-511, dez. 2004. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-0436.2004.07209004.x>.

PROPHET, Edna B.. *Laboratory methods in histotechnology*. 3. ed. Washington: American Registry Of Pathology, 1992. 279 p.

PUDDEFOOT, John R. et al. Non-competitive steroid inhibition of oestrogen receptor functions. *International Journal Of Cancer*, [s.l.], v. 101, n. 1, p.17-22, 29 jul. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.10547>.

RAMSEY, Ian K.. Trilostane in dogs. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, [s.l.], v. 40, n. 2, p.269-283, mar. 2010. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.10.008>.

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 Hospital Animal Association*, [s.l.], v. 197, n. 15, p.1333-1341, 1990.

SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine. Hypothyroidism. In: FELDMAN, Edward C. et al (Ed.). *Canine and feline endocrinology*. 4. ed. [s.l.]: Elsevier Saunders, 2015. Cap. 3. p. 77-128.

SHIBATA, Kumiko; KOIE, Hiroshi; NAGATA, Masahiko. Clinicopathologic and morphologic analysis of the adrenal gland in pomeranians with non-illness alopecia. *The Japanese Journal Of Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 11, n. 3, p.115-120, 2005. Japanese Society of Veterinary Dermatology.
<http://dx.doi.org/10.2736/jjvd.11.115>.

SIEGEL, E.T. Endocrine Disease of the Dog. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977.

SILVER, A.F.; CHASE, H.B.; ARSENAULT, C.T.. Early anagen initiated by plucking compared with early spontaneous anagen. *Advanced Biology of the Skin*, [s.l.], v. 9, n. 1, p.265-286, 1969.

SOLTANI-ARABSHAHI, Razieh et al. Facial allergic granulomatous reaction and systemic hypersensitivity associated with microneedle therapy for skin rejuvenation. *Jama Dermatology*, [s.l.], v. 150, n. 1, p.68-72, 1 jan. 2014. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6955>.

STENN, K. S.; PAUS, R.. Controls of hair follicle cycling. *Physiological Reviews*, [s.l.], v. 81, n. 1, p.449-494, jan. 2001. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.2001.81.1.449>.

STOLL, Steve; DIETLIN, Christian; NETT-METTLER, Claudia S.. Microneedling as a successful treatment for alopecia X in two Pomeranian siblings. *Veterinary Dermatology*, [s.l.], v. 26, n. 5, p.387-390, 14 jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vde.12236>.

TAKADA, K. et al. 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*, [s.l.], v. 2, n. 73, p.159-163, out. 2002.

TEMEL, A. Bilgiç; GÜLKESEN, K. H.; DICLE, Ö.. Automated digital image analysis (TrichoScan) in male patients with androgenetic alopecia; comparison with manual marking of hairs on trichoscopic images. *Skin Research And Technology*, [s.l.], v. 24, n. 3, p.515-516, 23 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/srt.12449>.

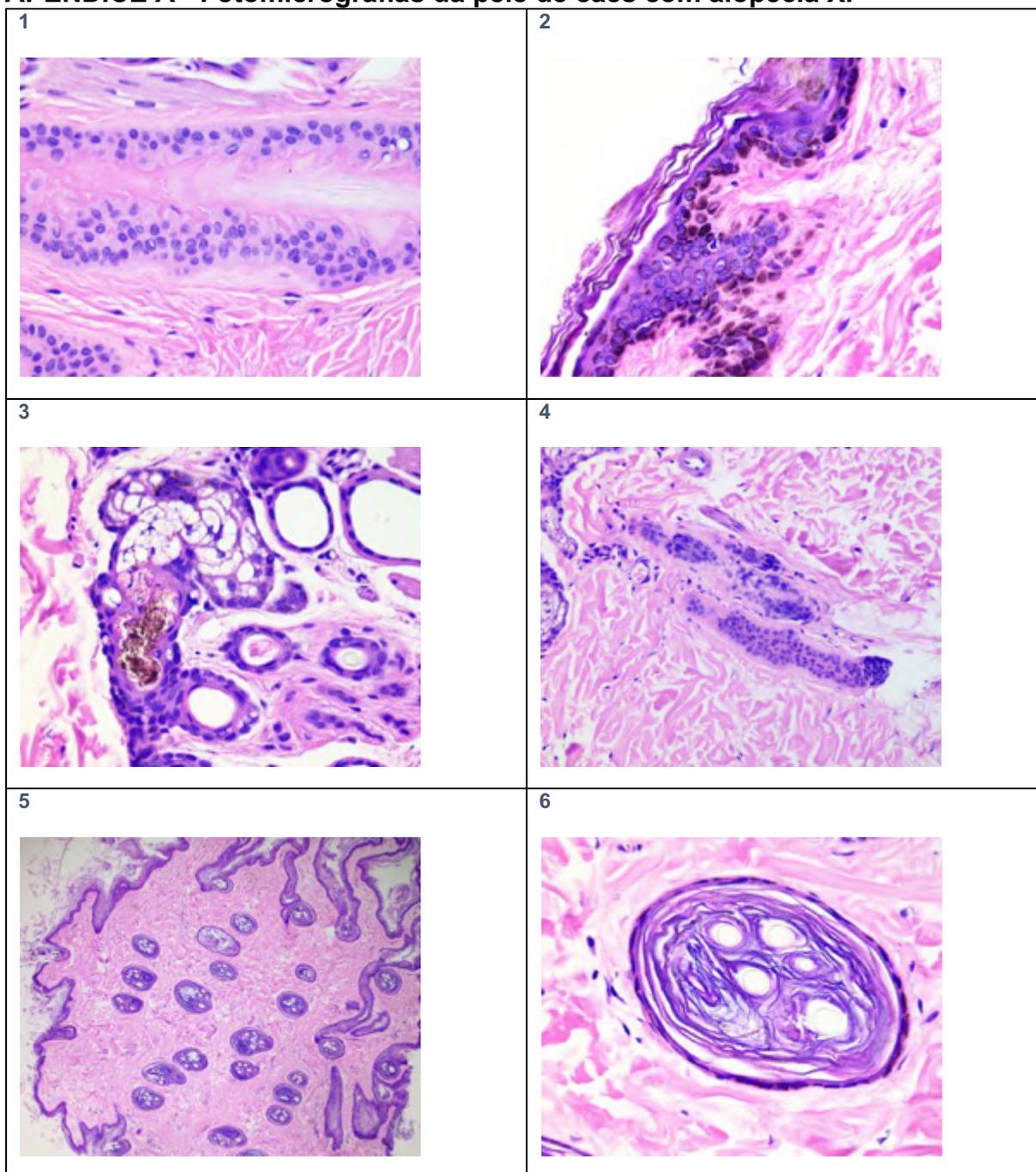
TOBIN, Desmond J.. Ontogeny of the hair follicle. In: MECKLENBURG, Lars; LINEK, Monika; TOBIN, Desmond J.. *Hair loss disorders in domestic animals*. [s.l.]: Wiley-blackwell, 2009. Cap. 1. p. 4-64.

VETORYL: Trilostano. Responsável técnico: Dra. Maira Bueno Alencar Ferreira. Brasil: Masters Pharmaceuticals Imp e Exp de Produtos Médicos, 2018. Bula de remédio.

VUKELIC, Sasa et al. Cortisol Synthesis in Epidermis Is Induced by IL-1 and Tissue Injury. *Journal Of Biological Chemistry*, [s.l.], v. 286, n. 12, p.10265-10275, 14 jan. 2011. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m110.188268>.

YADAV, Savita; DOGRA, Sunil. A cutaneous reaction to microneedling for postacne scarring caused by nickel hypersensitivity. *Aesthetic Surgery Journal*, [s.l.], v. 36, n. 4, p.168-170, 9 mar. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/asj/sjv229>.

APÊNDICE A - Fotomicrografias da pele de cães com alopecia X.



FONTE: O autor (fotomicrografias do Prof. Dr. Fabrizio Grandi, 2018)

Notas:

1. Spitz alemão, alopecia X. Folículo em chamas. 400x, HE.
2. Spitz alemão, alopecia X. Melanose epidérmica. 400X, HE.
3. Spitz alemão, alopecia X. Melanose de glândula sebácea. 400X, HE.
4. Spitz alemão, alopecia X. Telogenização folicular. 400X, HE.
6. Spitz alemão, alopecia X. Hiperqueratose ortoqueratótica folicular. 400X, HE.
7. Spitz alemão, alopecia X. Hiperqueratose ortoqueratótica epidérmica e infundibular 400X, HE.

APÊNDICE B - Valores de Cortisol pós-ACTH e T4 livre por diálise de equilíbrio.

Animal	Cortisol pós-ACTH (µg/dL)	T4 livre diálise de equilíbrio (µg/dL)
1	16,71	0,91
2	13,7	1,71
3	18,87	1,56
4	16,7	1,01
5	13,65	1,52
6	18,46	1,71
7	14,79	2,76
8	15	1,94
9	17,8	1,04
10	11,64	1,49
11	14,82	0,83
12	15,80	3,7
13	16,85	1,01
14	14,66	1,42
15	15,30	0,96
16	15,73	2,26
17	16,2	0,8
18	16	0,92
19	18,05	1,02
20	5,7	1,13
21	16,78	0,85
22	11,28	0,94
23	..	1,03

Fonte: Baptista; De Marco (2018)

Apêndice C – Termo de consentimento cirúrgico para o microagulhamento

TERMO DE CONSENTIMENTO CIRÚRGICO MICROAGULHAMENTO PARA O TRATAMENTO DA ALOPECIA X

EU,.....
 RG nº.....
 CPF nº.....
 Residente(end/cidade/estado).....

.....
 por este termo autorizo o Médico Veterinário _____, CRMV _____, e todos os demais profissionais vinculados a assistência ao meu cão, que integram a sua equipe, a realizar o procedimento de MICROAGULHAMENTO, bem como os cuidados e tratamentos médicos dele decorrentes. O procedimento autorizado me foi explicado pelo Médico Veterinário _____ através de consulta e orientação técnica pré-operatória. Os esclarecimentos foram suficientes para entender e aceitar de forma consciente e espontânea, que meu cão será submetido(a) ao presente tratamento, assim como aceito o fato de que sempre haverá risco de vida, de intercorrências, complicações anestésicas e cirúrgicas em qualquer procedimento médico, independentemente de sua extensão e/ou gravidade. Dentre outros, os seguintes pontos me foram esclarecidos:

1. O MICROAGULHAMENTO visa promover micro perfurações na pele e, com o processo, provocar leve inflamação (que é necessária para a ativação do crescimento piloso). Como consequência a pele ficará mais quente que o normal e o cão apresentará tremores causados pelo frio sentido. Me foi recomendado o aquecimento do ambiente para garantir o bem-estar do meu cão.
2. Poderá haver leve inchaço na área microagulhada, manchas (hematomas e equimoses), leve secreção, formação de "cascas" em feridas. Qualquer alteração deverá ser comunicada ao Médico Veterinário assim que percebida.
3. Poderá existir dor pós-operatória em maior ou menor intensidade, por período determinado de tempo, geralmente não maior que 3 a 7 dias. Me comprometo a seguir o uso correto dos medicamentos, incluindo os analgésicos, como prescrito.
4. O microagulhamento, como qualquer procedimento cirúrgico, tem o risco de causar problemas vasculares, neuromusculares, trombo-embolia, reações alérgicas e até mesmo óbito, contudo a investigação pré-operatória diminui estatisticamente em muito estas possibilidades, embora não as elimine.
5. Eventual infecção pós-procedimento pode ocorrer, apesar de todo o cuidado e boas práticas de assepsia que os membros da equipe se comprometem a seguir. Me comprometo a seguir a utilização correta dos medicamentos, incluindo os antibióticos prescritos, a manter o animal restrito a minha casa, em ambiente limpo, sem contato com outros animais e a avisar o Médico Veterinário responsável sobre qualquer sinal que possa indicar infecção de pele, por telefone ou outro meio informado, assim que percebido, e a seguir suas orientações.
6. Como em outros procedimentos cirúrgicos e invasivos, apesar de incomum, poderá haver áreas cutâneas, em maior ou menor extensão, com perda de vitalidade biológica por redução na vascularização sanguínea, acarretando alterações na pele. Já a descamação intensa da pele é frequente e desejável, e deve começar após 5 a 7 dias do procedimento. Me comprometo a comunicar qualquer alteração percebida ao Médico Veterinário.
7. Entendo que o Médico Veterinário responsável e toda sua equipe se obrigam unicamente a usar todos os meios técnicos e científicos à sua disposição para tentar atingir um resultado desejado, porém não certo. Não sendo a Medicina uma ciência exata, fica impossível prever resultados ou eventuais complicações em toda e qualquer prática cirúrgica, razão pela qual aceito o fato de que não me podem ser dadas garantias de resultado, tanto quanto ao percentual de melhora, como em permanência dos resultados atingidos.
8. Concordo em cooperar com o médico responsável pelo tratamento de meu cão até seu restabelecimento completo, aceitando e observando as determinações que me forem recomendadas, oral e/ou por escrito, pois se não fizer a minha parte poderei comprometer o trabalho do Médico Veterinário, além de pôr em risco a saúde e bem-estar de meu cão.
9. Tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas relativas ao MICROAGULHAMENTO a que voluntariamente submeterei meu cão e fornecer todas as informações verdadeiras a respeito do que me foi perguntado, tendo lido e compreendido as informações deste documento, antes de sua assinatura.
10. Comprometo-me a seguir todas as prescrições e cuidados indicados. Qualquer alteração na pele ou na saúde em geral do meu cão deverá ser informada imediatamente ao Médico Veterinário, por telefone ou outro meio informado.

São Paulo, de _____ de 2018

Paciente:.....

Nome do Responsável:.....

CPF:.....

Assinatura do Responsável:.....