

Alopecia X: a evolução da etiopatogenia

Alopecia X: the evolution of pathogenesis

Joyce Venâncio - Médica Veterinária, Pós-graduada em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais (Equalis/UFERSA). Pós-graduanda de Especialização em Dermatologia Veterinária (Equalis/UFERSA) venancio.jota@gmail.com

Romeika Karla dos Reis Lima - Médica Veterinária, Mestre, Sócia proprietária e responsável pelo serviço de Dermatologia Veterinária da Especial Vet, Natal, RN

Roberto Rômulo Ferreira da Silva - Mestre em Ciência Veterinária/ Professor de Clínica de Caninos e Felinos no Centro Universitário Cesmac – Maceió, AL

Rogério de Holanda - Médico Veterinário, Pós-graduado em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais (Equalis/UFERSA), Especialização em Dermatologia Veterinária (Equalis/UFERSA) Recife, PE

Venâncio J, Lima RKR, Da Silva RRF, De Holanda R. Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2016; 4(12); 1-XXX.

Resumo

Alopecia X é uma afecção de etiologia não totalmente esclarecida, caracterizada clinicamente por uma alopecia progressiva bilateral e simétrica, não inflamatória, envolvendo o pescoço, tronco, faces caudais das coxas e períneo. A realização deste trabalho teve como objetivo apresentar uma atualizada revisão sobre este distúrbio em cães descrevendo suas possíveis causas, fisiopatologia, aspectos clínicos, abordagem diagnóstica, prognóstico, tratamento, enfatizando ainda sua importância na rotina dermatológica de cães. As raças mais frequentemente acometidas por esta enfermidade são Chow Chow, Pomerânio, Keeshound, Samoieda, Husky Siberiano, Malamute do Alasca e Poodle miniatura, não havendo predileção sexual. O diagnóstico é baseado no histórico do animal, nos achados clínicos, biópsia de pele, achados laboratoriais, buscando sempre eliminar outras causas sistêmicas. Pacientes com alopecia X não apresentam outros sinais clínicos além do quadro dermatológico e os exames complementares realizados não demonstram alterações indicativas de outras doenças. Devido à relevância desta afecção na dermatologia de cães, faz-se necessário que o clínico veterinário esteja familiarizado com seus sinais clínicos e procure incluí-la no diagnóstico diferencial de diversas doenças cutâneas, principalmente quando se suspeita de causa endócrina.

Palavras-chave: dermatologia, cães, diagnóstico, pelo.

Abstract

Alopecia X is a disease whose etiology is not completely understood, characterized clinically by a progressive bilateral symmetrical alopecia, non-inflammatory, involving the neck, trunk, caudal faces of the thighs and perineum. This study aimed to present an updated review of this disorder in dogs, describing their possible causes, pathophysiology, clinical features, diagnostic approach, prognosis, treatment, emphasizing its importance in routine dermatological dogs. The breeds most often affected by this disease are Chow Chow, Pomeranian, Keeshound, Samoyed, Siberian Husky, Alaskan Malamute and Miniature Poodle, with no sex predilection. Diagnosis is based on history of animal, clinical

findings, skin biopsy, laboratory findings, always seeking to eliminate other causes systemic. Patients with alopecia X show no clinical signs other than the dermatological and complementary exams show any changes indicative of other diseases. Due to the relevance of this disease in dermatology of dogs, it is necessary that the veterinary practitioner is familiar with their clinical signs and seek to include it in the differential diagnosis of various skin diseases, especially when suspected endocrine cause.

Keywords: dermatology; dogs; diagnosis; hair.

Introdução

O termo alopecia X é utilizado para indicar que a patologia ainda é, em grande parte, desconhecida (1,2), sendo caracterizada clinicamente por uma alopecia progressiva bilateral e simétrica, não inflamatória, envolvendo o pescoço, o tronco, faces caudais das coxas e períneo. Em geral, os cães acometidos não apresentam outros sinais clínicos, além do quadro dermatológico (3).

O diagnóstico é baseado no histórico do animal, nos achados clínicos, histopatologia de fragmento cutâneo, achados laboratoriais e no descarte de outras doenças, como hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo, neoplasias gonadais, eflúvio telógeno e displasias foliculares (4).

Na terapia do paciente com alopecia X, vários procedimentos são preconizados. Dentre eles podemos citar a castração do animal, melatonina, e trilostano. A resposta a cada um destes procedimentos varia de animal para animal (5).

A realização deste trabalho teve como objetivo apresentar uma atualizada revisão literária sobre a alopecia X em cães, expondo informações sobre a evolução da etiopatogenia, descrevendo suas possíveis causas, mecanismos patológicos, aspectos clínicos, abordagem diagnóstica, prognóstico, tratamento, enfatizando ainda sua importância na rotina dermatológica de cães.

Revisão de literatura

Conceito e incidência

Alopecia X é uma doença de grande incerteza em dermatologia veterinária. Como o nome indica, há uma grande lacuna referente à compreensão da patogênese envolvida, ao diagnóstico e sobre qual a melhor opção de tratamento da doença (6).

Esta afecção tem sido referida por diversos nomes, incluindo pseudo-cushing, dermatose responsiva ao hormônio de crescimento, dermatose responsiva a castração, alopecia responsiva a biópsia, síndrome da hiperplasia adrenal congênita, pós-clipping alopecia, dermatose responsiva ao mitotano, e ainda dermatose responsiva a melatonina (7,5,8).

A diversidade de nomes utilizados para esta afecção é meramente descritiva e baseada nas diferenças de resultados de avaliação endócrina e/ou respostas clínicas aos diversos tratamentos empregados (9,10). Porém, esses resultados de testes hormonais e as respostas terapêuticas não se aplicam a todos os animais com este distúrbio (11).

As raças mais frequentemente acometidas por esta patologia são Chow Chow, Pomerânia, Keeshound, Samoieda, Huskie Siberiano, Malamute do Alasca e Poodle miniatura. (12,13). Quanto à idade, geralmente o problema tem início em animais entre 1 e 3 anos, embora já tenham sido relatados casos em cães com idade de 9 meses a 11 anos (14,9).

Etiopatogenia

A alopecia X em cães foi descrita pela primeira vez por Siegel, em 1977. Ele denominou esta dermatose como “pseudo-síndrome de cushing”, pois o quadro dermatológico era similar ao de hiperadrenocorticismo, mas os cães apresentavam os resultados de exames laboratoriais (bioquímica sérica, sumário de urina, testes de função tireoideana e adrenal) absolutamente normais (8).

Quando tratados com o hormônio de crescimento (GH) bovino, estes cães apresentavam crescimento piloso. À luz disto, o nome dermatose responsiva ao hormônio de crescimento foi cunhado e foram realizadas tentativas de se determinar a associação do hormônio de crescimento, com a alopecia X (15). De acordo com Frank (8), o hormônio de crescimento apresenta ação direta ou indireta sobre

a pele e os apêndices cutâneos. E segundo Feldman e Nelson (16) sua deficiência pode promover atrofia das estruturas dérmicas e epidérmicas e retardo de crescimento do pelo.

Teoria da deficiência do hormônio de crescimento

Em 1988, pela primeira vez, duvidou-se que a deficiência de hormônio de crescimento era realmente o mecanismo patológico da alopecia X, quando cães com sinais clínicos sugestivos desta síndrome apresentaram concentrações de GH dentro dos limites de referência, em resposta à administração de xilazina ou hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) (17). E em outro estudo em que as concentrações de GH foram avaliadas em cães machos inteiros, os pelos cresceram em todos os cães após a castração, no entanto, as concentrações de hormônio de crescimento mantiveram-se baixas nos animais testados (18). Assim, o termo dermatose responsiva a castração foi proposto (8).

Frank (8) afirma ainda que seria difícil ser este o patomecanismo da alopecia X, pois se realmente houvesse uma deficiência no GH ele deveria afetar mais do que apenas os pelos dos cães. E uma deficiência seletiva do hormônio de crescimento a partir da pituitária seria raro.

O hormônio de crescimento provavelmente ocasiona melhora na repilação de alguns cães simplesmente por induzir os folículos pilosos em repouso a iniciarem um ciclo anágeno, no entanto, o mecanismo exato pelo qual este hormônio atua não é conhecido (8).

Teoria da síndrome da hiperplasia adrenal

Devido à questionável associação de alopecia X e da deficiência de hormônio do crescimento, outras anormalidades hormonais foram investigadas. Em 1990 estudiosos sugeriram que a alopecia X pode ter sido atribuída a uma superprodução de hormônios esteróides adrenais intermediários (19).

Em seus estudos, ambos pomerânios acometidos por alopecia X e outros clinicamente saudáveis, apresentaram irregulares concentrações séricas de esteróides

intermediários da glândula adrenal e hormônios sexuais, em comparação com os valores do grupo controle de cães mestiços; mais notável foi a alta concentração de soro 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) nos pomerânios afetados e não afetados (20)

Os autores teorizaram que poderia haver uma deficiência parcial da enzima 21-hidroxilase (como descrito em seres humanos com a hiperplasia da glândula adrenal congênita). E a deficiência nesta enzima resulta em um aumento na concentração de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), o que proporciona mais substrato para a formação de androstenediona e, subsequentemente, o estradiol (19).

Embora um desequilíbrio de hormônios da glândula adrenal (resultando em hiperandrogenismo) seja uma explicação muito atraente, é improvável que esta seja a causa da interrupção do ciclo do pelo em cães com alopecia X. A razão para isto é multifatorial, primeiro, os cães não possuem folículos andrógeno-dependentes e também a administração de metiltestosterona resultou no crescimento de pelos em alguns cães com esta condição (8).

Para investigar o papel dos hormônios esteróides intermediários da glândula adrenal na patogênese da alopecia X, Frank, et al (21) realizou uma avaliação retrospectiva e a partir deste estudo, concluiu-se que nem todos os cães apresentaram alterações hormonais detectáveis e raramente os valores eram substancialmente maiores do que os limites superiores dos intervalos de referência.

Em outro estudo prospectivo realizado, os hormônios sexuais e as concentrações de hormônios esteróides intermediários foram aferidos a partir de cães com alopecia X antes e durante o tratamento com melatonina ou mitotano. Os resultados deste estudo mostraram que o rebrotamento de pelos em cães que receberam melatonina e mitotano não foi associado a uma diminuição das concentrações séricas de hormônios esteróides da glândula adrenal (androstenediona, progesterona, 17-OHP) para dentro de intervalos de referência (22).

Posteriormente o gene 21-hidroxilase canino foi clonado e sequenciado em cães pomerânios com alopecia e nenhuma mutação no gene foi identificada (23).

Teoria da hipercortisolemia

Mais recentemente, níveis elevados de cortisol sérico foram implicados como a causa da alopecia X em cães. Esta patogênese foi baseada no trabalho

feito em poodles miniatura e cães pomerânios acometidos, apresentando aumento nas taxas de cortisol/creatinina urinários. No entanto, não foi possível observar nestes animais, aumento da concentração sérica de cortisol após a estimulação com ACTH (15).

Além disso, o fato de que o pelo pode crescer em locais de trauma (indução de fase anágena), tal como um local cirúrgico ou áreas submetidas à biópsia é um fenômeno conhecido do ciclo do pelo e conhecida por ocorrer em cães com alopecia X. Foi devido a este fato que o nome alopecia responsiva a biópsia foi referida nas denominações de alopecia X (24). No entanto, os glicocorticóides têm um efeito inibitório na iniciação anágena. Dessa forma, se o excesso de corticosteróides estiver implicado na supressão da fase anágena, então o pelo não deveria crescer após o trauma cutâneo (25).

E por fim, as glândulas adrenais e hipófise de cães pomerânios com alopecia X foram avaliadas através de ressonância magnética e descobriu-se não ser diferente do grupo controle (19).

Novas teorias sobre o mecanismo da alopecia X

Teorias recentes sobre a patogênese da alopecia X estão se concentrando em genética e em receptores dos folículos pilosos (8).

Atualmente, há consideráveis esforços no estudo da causa genética da alopecia X (26). Determinados genes que controlam o crescimento do pelo têm sido investigados como possíveis causadores dos defeitos da alopecia X (25).

No Instituto de Genética situado em Berna (Suíça), pesquisadores estão coletando amostras de DNA e informações de pedigrees para análise genética com o objetivo de conhecer melhor sobre o modo de herança. Eles apoiam fortemente a hipótese de que fatores genéticos contribuem para a alopecia X, mas ainda não encontraram uma mutação específica de DNA, que predispõe os cães a alopecia X (26).

Teorias recentes ainda sugerem que um descontrole no receptor folicular local pode ser a causa primária (12). O papel dos receptores de estrogênio em cães com alopecia X foi investigada por Frank et al (27) através de imunohistoquímica. O objetivo deste estudo foi determinar se o retorno do crescimento piloso em cães tratados com melatonina foi associado com uma redução na coloração nos recep-

tores de estrogênio. Contudo, em vários animais, o crescimento do pelo após o tratamento com melatonina, não foi associado com alterações na coloração destes receptores.

Pesquisadores acreditam ser possível no futuro próximo, determinar uma base genética para a alopecia X e, finalmente, desenvolver um teste genético para identificar animais portadores, tanto aqueles normais quanto naqueles afetados. Isso permitirá aos criadores, tomar decisões quanto à reprodução seletiva, possibilitando a redução da incidência da doença (26).

Aspectos clínicos

A alopecia X trata-se de uma doença de evolução lenta. Os sinais clínicos iniciais consistem em presença de pelagem seca e opaca com perda de pelos primários e retenção de pelos secundários. Conforme a doença progride, o sub-pelo macio é continuamente perdido na região do tronco, do pescoço e às vezes da cauda, sem significativo crescimento (12).

Com a evolução do quadro, o cão aparece normalmente revestido na cabeça, nas extremidades dos membros e, ocasionalmente, na cauda, mas é completamente alopecico ou simplesmente possui mechas finas de pelo difuso no tronco. A exposição da pele alopecica pode resultar em danos e hiperpigmentação tornando-se fina e hipotônica (26). Seborréia secundária leve e piodermite superficial podem ocorrer (9). E uma alteração na cor e qualidade da pelagem restante também pode ser observada (15).

Um aspecto interessante desta enfermidade é a tendência dos pelos crescerem após realização de biópsia de pele ou outros estímulos traumáticos externos (raspagem da pele, queimaduras solares, etc.), sendo um achado comum nesta síndrome (9).

O que chama a atenção nesta afecção é o fato de os animais acometidos, serem absolutamente saudáveis, não apresentando quaisquer sinais clínicos sistêmicos além do quadro dermatológico (3).

Diagnóstico

O diagnóstico de alopecia X é em grande parte um processo de eliminação (28). O diagnóstico é baseado no histórico do animal, nos achados do exame físico, no descarte de outras doenças (em especial hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo,

neoplasias gonadais, eflúvio telogênico e displasias foliculares), no exame histopatológico de material de biópsia e na resposta terapêutica (2,9).

O resultado da avaliação histológica destes animais revela alterações compatíveis com endocrinopatias (discreta atrofia e acantose da epiderme e do epitélio folicular, hiperpigmentação, teleogenização dos folículos pilosos). Um achado bastante sugestivo, mas não patognomônico de alopecia X é a presença de “folículos em chama”, uma alteração caracterizada por projeções de queratina a partir do tricolema. Mas estes resultados não são específicos e devem ser interpretados à luz de outras implicações (19).

A avaliação dos hormônios sexuais antes e após a administração de ACTH ou cosintropina (ACTH sintético) tem sido defendida. No entanto, os resultados são muitas vezes inconsistentes (9).

Tratamento

É razoável que inicialmente se observe o quadro clínico, sem a instituição de tratamento, pois trata-se de alterações puramente estéticas e os animais acometidos se apresentam saudáveis (12).

Em cães machos intactos, a castração é o tratamento de primeira escolha. Muitos cães experimentam crescimento do pelo de forma permanente ou por vários meses a anos após a cirurgia, meramente por manipular as concentrações hormonais séricas (7). Embora menos frequente em cadelas intactas, esta síndrome também pode responder a ovariectomia (9).

Após a castração, o tratamento utilizando melatonina é o mais indicado para cães com alopecia X. Apesar de sua taxa de sucesso moderado, é uma alternativa valiosa devido à sua segurança e baixo custo (9). Resultados de crescimento de pelos nos tratamentos com melatonina de forma parcial ou completa é de aproximadamente 40% dos casos (19). Melatonina pode influenciar o crescimento do pelo através de alterações nas concentrações séricas de hormônios sexuais em cães sexualmente intactos. Entretanto, em cães castrados, este mecanismo é improvável (8).

De acordo com Medleau e Hnilica (12), a melatonina pode ser usada para o tratamento da alopecia X na dose de 3 a 12 mg/cão, por via oral (VO) em intervalos de 8 a 24 horas até a obtenção do máximo crescimento de novos pelos. Passado esse período, se deve administrar a dose de 3 a 6mg,

VO, em intervalos de 24 horas, durante dois meses. Em seguida, se administra a melatonina duas vezes por semana como terapia de manutenção. Relatos sugerem que o tratamento deve ser interrompido assim que verificar o crescimento de novos pelos e o paciente pode ser novamente tratado caso ocorra recidiva de alopecia.

O trilostano é um inibidor enzimático que interfere com a esteroidogênese adrenal, levando a uma diminuição no cortisol e aldosterona. A dose indicada é de 30 a 60mg por cão, a cada 24 horas. Segundo os autores, nenhum efeito colateral foi observado. (11). Entretanto, de acordo com Medleau e Hnilica (12) embora o trilostano pareça ser bem tolerado pela maioria dos cães, há relatos de morte súbita em cães que apresentavam problemas cardíacos concomitantes.

Outros medicamentos como cimetidina, metiltestosterona (podem causar colangioepatite e comportamento agressivo), cetoconazol, prednisona, acetato de leuprolida e goserelina são menos efetivos, podem apresentar importantes efeitos adversos, tem alto custo e alguns são de difícil disponibilidade (9,6).

O crescimento inicial de novos pelos deve ser observado dentro de quatro a oito semanas. Não havendo resposta após três meses de tratamento, recomenda-se o ajuste da dose ou substituição do medicamento. O proprietário deve ser informado dos riscos potenciais do medicamento, antes de iniciar qualquer tratamento (12).

O tratamento com acetato de medroxiprogesterona resultou no crescimento parcial de pelo em três cães e crescimento completo de pelo em um dos oito cães Pomerânios com alopecia X, sem observação de efeitos adversos. (29)

Estudou-se mais recentemente o uso de deslorelina (Suprelorin, Virbac, Bury St Edmunds, Reino Unido), um não esteroidal, implante contraceptivo à base peptídeo contendo um agonista GnRH, licenciado para a indução de infertilidade temporária em cães adultos, machos, não castrados e saudáveis. Todos os cães receberam um implante subcutâneo de deslorelina (4,7 mg / cão), e todos os cães tratados apresentaram um novo crescimento progressivo e profuso de pelo dentro de 2-4 meses. Os efeitos adversos não foram observados, exceto a diminuição testicular em machos inteiros. Esta abordagem terapêutica pode fornecer um tratamento mais eficaz em termos de custos, uma vez que parece ser bem tolerado neste grupo de cães. São necessários

Alopecia X: a evolução da etiopatogenia

mais estudos para determinar a eficácia de longo prazo e segurança de deslorelina para o tratamento da alopecia X em cães (30)

Em outro estudo também utilizando a deslorelina o crescimento do pelo foi visível dentro de 3 meses em 12 dos 16 cães machos castrados (75%), porém não houve crescimento de pelo em nenhuma das fêmeas castradas e nenhum efeito adverso foi observado. Sendo a resposta global do tratamento de 60%. (31)

Considerações finais

Ainda que a alopecia X seja uma enfermidade não totalmente esclarecida quanto a sua etiologia, faz-se necessário incluí-la no diagnóstico diferencial de diversas doenças cutâneas.

Apesar da semelhança que este distúrbio dermatológico apresenta com outras afecções - principalmente as endócrinas - vale ressaltar que esses pacientes não apresentaram outros sinais clínicos sistêmicos, além daqueles dermatológicos e os exames complementares realizados nesses pacientes, também não demonstraram alterações indicativas de outras doenças.

Devido à relevância da alopecia X na Dermatologia Clínica de cães, faz-se necessário que o Clínico Veterinário esteja familiarizado com os sinais clínicos, a abordagem diagnóstica e os aspectos terapêuticos desta importante dermatopatia que acomete os cães.

Referências

1. Scott, DW. et. al. Endocrine and metabolic diseases. In: Muller and Kirk's, Small Animal Dermatology, 6ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. p.780-885.
2. Ferrer, L. Non-Endocrine Symmetric Alopecia in Dogs: Clinical Management. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 2005. p.241-243.
3. Medleau L, Hlinica KA. Alopecia x. In: Medleau L e Hlinica KA. Dermatologia de Pequenos Animais, 1ª ed. São Paulo: Roca, 2003. p.176-177.
4. Müntener T, Regula GS, Frank L, Rüfenacht S, Welle MM. Canine noninflammatory alopecia: a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics. *Veterinary Dermatology* 2012; 23(3): 206-e44.
5. Huang HP, Lien YH, Chang PH. Effect of Castration on Hair Re-growth in Pomeranians with Hair Cycle Arrest (Alopecia X). *Journal of Veterinary Clinical Science* 2009; 2(1):17-19.
6. Breathnach R. Unusual Endocrine Dermatoses in the Dog and Cat. In: 33rd World Small Animal Veterinary Congress; 2008, Dublin, Ireland. Internet Publisher: Internacional Veterinary Information Service, Itacha, NY.
7. Paradis M. Canine alopecia: Hormonal or not? In: Anais do 5 WCVD Congresso; 2004. Vienna, Austria. p. 157-172
8. Frank LA. Growth hormone-responsive alopecia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Schaumburg 2005; 226(9): 1494- 1497.
9. Paradis M. Alopecia X: Aetiopathogenesis, Clinical Signs, Diagnosis and treatment. In: World Congress of Veterinary Dermatology, 2002, Québec, Canada, p.157-172.
10. Cerundolo, R. Symmetrical alopecia in the dog. In *Practice* 1999; 21(7):350-359.
11. Cerundolo R, Lloyd DH, Persechino A, Evans H, Cauvin A. Treatment of canine Alopecia X with trilostane. *Veterinary Dermatology* 2004; 5(15); 285-293.
12. Medleau, L.; Hlinica, KA. Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas colorido e guia terapêutico, 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. 245-248 p.
13. Patel A, Forsythe P. Dermatologia em Pequenos Animais. Rio de Janeiro; Elsevier, 2010. p. 144-149.
14. Kolevská J, Brunclík V, Bartošová L, Svoboda M. Trilostane Treatment of Canine Alopecia X in an American Pit Bull Terrier. *Journal of the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences* 2007; 76(1): 113-120.
15. Cerundolo R, Lloyd DH, Vaessen MM, Kooistra HS, Rijnberk A. Alopecia in Pomeranians and miniature poodles in association with high urinary corticoid:creatinine ratios and resistance to glucocorticoid feedback. *Veterinary Record* 2007; 160(12):393-397.
16. Feldman EC, Nelson RW. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed. Philadelphia:Saunders, 2004.
17. Lothrop CD. Pathophysiology of canine growth hormone-responsive alopecia. *Compendium Small Animal Practice* 1988; 10: 1346-9.
18. Rosser EJ. Castration responsive dermatosis in the dog. In: Von Tscherner C, Halliwell R EW. *Advances in Veterinary Dermatology*. v.1. Philadelphia: Bailliere Tindall, 1990, p. 34-42.
19. Mecklenburg, L. et al. Hair Loss Disorders in Domestic Animals. Wiley-Blackwell. 2009. Available from: URL: <http://books.google.com.br/books?id=Hw4rdT8KyoAC&printsec=frontcover&dq=Loss+Disorders+in+Domestic+Animals&hl=en&sa=X&ei=7FcjUYmqKJCg8gSD1IC4Cg&ved=0CC4Q6AEwAA> [2013 dez. 10].
20. Schmeitzel LP, Lothrop CD. Hormonal abnormalities in Pomeranians with normal coat and in Pomeranians with growth hormone-responsive dermatosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990; 197(10): 1333-1341.
21. Frank LA, Hnilica KA, Rohrbach BW, Oliver JW. Retrospective evaluation of sex hormones and steroid hormone intermediates in dogs with alopecia. *Veterinary Dermatology* 2003; 14 (2): 91-97.
22. Frank LA, Hnilica KA, Oliver JW. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. *Veterinary Dermatology* 2004; 15 (5): 278-284.
23. Takada K, Kitamura H, Takiguchi M, Saito M, Hashimoto A. Cloning of canine 21-hydroxylase gene and its polymorphic analysis as a candidate gene for congenital adrenal hyperplasia-like syndrome in Pomeranians. *Research in Veterinary Science* 2002; 73(2): 159-63.
24. Rosenkrantz, W. Hypothyroidism and Other Causes of Non-inflammatory Alopecias. In: Proceedings of the fifth world congress of veterinary dermatology; 2004. Viena, Austria, p. 118-125.

Alopecia X: a evolução da etiopatogenia

25. Frank LA. Alopecia X. In: Annual Dermatology Chapter Meeting of the Australian College of Veterinary Scientists, 9, 2011b, Gold Coast p. 47-51.
26. Eckford PD W. The Science of Alopecia X: Shedding the Myths. Canada: 2012. p.19-24. Disponível em: <http://www.2ndchance.info/alopeciax-Eckford2012.pdf> [2013 dez 07].
27. Frank LA. Alopecia - Is it hormonal? In: 9 th Annual Dermatology Chapter Meeting of the Australian College of Veterinary Scientists; 2011a jul. 01-02; Gold Coast. Australia. p. 17-23.
28. Medleau L, Hlinica KA. Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas colorido e guia terapêutico, 2ª ed. São Paulo: Roca, 2009. p.245-248.
29. Frank LA, Donnell RL, Kania SA. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin supplementation. *Veterinary Dermatology* 2006; 17 (4): 252-258.
30. Schilly DR, Panciera DL. Persistent Alopecia in a Dog. *Veterinary Medicine* 1997; 92(7): 600-4.
31. Frank LA, Watson JB. Treatment of alopecia X with medroxyprogesterone acetate. *Veterinary Dermatology* 2013; 24 (6): 624-627.
32. Cerundolo R, Warrant S. The use of deslorelin to promote hair regrowth in dogs with alopecia X. 26th Annual Congress of the ESVD-ECVD; 2013 set. 19-21; Valencia. Spain | Valencia Conference Centre. p. 184.
33. Albanese F, Malerba E, Abramo F, Miragliotta V, Fracassi F. Deslorelin for the treatment of hair cycle arrest in intact male dogs. *Veterinary Dermatology* 2014; 25(6): 519-22.

Recebido para publicação em: 10/02/2015.

Enviado para análise em: 04/03/2015.

Aceito para publicação em: 01/10/2015.