

# Alopecia areata: revisão e atualização\*

## *Alopecia areata: a revision and update\**

Evandro A. Rivitti<sup>1</sup>

**Resumo:** Trata-se de artigo de revisão em que são analisados os aspectos clínicos, histopatológicos, etiopatogênicos e a terapêutica atual da alopecia areata. Enfatiza-se a posição nosológica atual da alopecia areata como doença auto-imune que se desenvolve em substrato genético e discutem-se os possíveis mecanismos fisiopatológicos da enfermidade, bem como os tratamentos atuais, particularmente para as formas mais graves da doença, compreendendo terapêuticas imunomoduladoras tópicas com dibutylester do ácido esquárico e difenciprona e seus possíveis mecanismos de ação.

Palavras-chave: Alopecia; Alopecia em áreas; Literatura de revisão.

**Abstract:** Nowadays alopecia areata is considered an autoimmune disease with genetic substrate. The clinical, histopathological, therapeutic and possible physiopathological mechanisms are discussed. The therapeutic approach, especially for the severe forms is considered with emphasis on the methods based on immunomodulation by drugs, diphenylcyclopropenone and squaric acid dibutylester and its possible mechanisms of action are discussed.

Keywords: Alopecia; Alopecia areata; Review literature.

### INTRODUÇÃO

A alopecia areata (AA) é uma afecção crônica dos folículos pilosos e das unhas, de etiologia desconhecida, provavelmente multifatorial com evidentes componentes auto-ímmunes e genéticos. Determina queda dos cabelos e/ou pêlos, por interrupção de sua síntese, sem que ocorra destruição ou atrofia dos folículos, motivo pelo qual pode ser reversível.

### Aspectos históricos

A primeira descrição clínica da alopecia areata atribui-se a Celsius (14 a 37 a.C.),<sup>1</sup> e a designação alopecia areata deve-se a Sauvages.<sup>2</sup> Hebra demonstrou a incorreção da hipótese de etiologia fúngica proposta por Willan e Gruby (1843). Posteriormente, Von Baresprung propôs a teoria trofoneural, e Jacquet elaborou a teoria distrófica considerando como causa da afecção focos infecciosos, particularmente dentários, hipótese hoje totalmente afastada. Modernamente, interpreta-se alopecia areata como doença auto-imune com substrato genético.

### Aspectos epidemiológicos

Os dados estatísticos registrados pela literatura são variáveis. A afecção pode iniciar-se em qualquer idade, havendo um pico de incidência entre os 20 e os 50 anos,<sup>3,5</sup> sendo que 60% dos doentes apresentam o primeiro episódio da doença antes dos 20 anos.<sup>6,7</sup> Em material do Hospital das Clínicas da FMUSP, Pimentel verificou que 70% dos casos ocorreram entre os 10 e os 25 anos.<sup>8</sup> Ambos os sexos são igualmente afetados,<sup>4,5</sup> tendo sido verificada, com relação às formas graves, no Hospital das Clínicas da FMUSP, a ocorrência de 63% em homens e 36% em mulheres.<sup>8</sup>

A alopecia areata compreende 2% das primeiras consultas dermatológicas no Reino Unido e Estados Unidos.<sup>4</sup> A prevalência de AA nos Estados Unidos, entre 1971 e 1974, variou de 0,1% a 0,2% da população.<sup>9</sup> Alguns trabalhos estimam que cerca de 1,7% da população apresente pelo menos um episódio de AA durante a vida.<sup>10</sup>

Recebido em 11.03.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 17.10.2003.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>1</sup> Professor Titular de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

### Aspectos clínicos

Em geral, os doentes relatam perda importante de cabelos e presença abrupta de área ou áreas alopécicas. A lesão característica da AA é uma placa alopécica lisa com coloração da pele normal atingindo o couro cabeludo ou qualquer área pilosa do corpo. Nas fases agudas as lesões podem ser levemente eritematosas e edematosas, e surgem na periferia das placas os pêlos peládicos ou pêlos em ponto de exclamação, que se apresentam afilados e menos pigmentados no ponto de emergência do couro cabeludo e com espessura maior na extremidade distal (Figura 1).

Além disso, esses pêlos demonstram deposição de pigmento melânico na clava (sinal de Widly) e, ainda que não absolutamente patognomônicos, sugerem fortemente o diagnóstico quando presentes. As placas de alopecia areata são habitualmente assintomáticas, embora vários doentes queixem-se de sensações parestésicas com prurido discreto, dolorimento ou sensação de ardor local. Vários aspectos semiológicos podem auxiliar no diagnóstico de AA:

- positividade do sinal da tração suave - nas fases agudas da afecção, os pêlos se desprendem facilmente à tração suave, quer na periferia das placas, nas formas localizadas, quer em várias regiões do couro cabeludo, nas formas difusas. Nas fases mais crônicas, essa manobra é negativa, os pêlos não se desprendem facilmente como nas fases agudas;

- presença de pêlos cadavéricos - são pêlos nos quais ocorre fratura da haste no interior do fóliculo piloso, produzindo-se pontos enegrecidos dentro do óstio folicular que se assemelham a comedões;



FIGURA 1:  
Pêlo peládico  
(em ponto de  
exclamação)



FIGURA 2: Alopecia areata unifocal

- desenvolvimento de penugem branca de cerca de meio centímetro de comprimento ao longo da área alopécica.

À medida que as lesões evoluem para fases mais crônicas, a presença desses sinais não é mais detectada e pode surgir leve hiperqueratose folicular na área alopécica. Finalmente, a superfície das áreas alopécicas pode tornar-se ligeiramente atrófica, mas nunca com aspecto cicatricial.

De acordo com o número de lesões, a extensão do acometimento e a topografia das perdas de cabelos ou pêlos, a alopecia areata é clinicamente classificada em vários padrões:

#### 1. Formas clássicas

##### A - Alopecia areata em placa única ou unifocal

Nessa forma há uma única placa alopécica redonda ou ovalada (Figura 2), lisa, na qual a coloração da pele se apresenta normal, com pêlos de aparência normal na periferia da placa, facilmente retirados por tração (demonstrando atividade do processo) podendo estar presentes típicos pêlos peládicos.

##### B - Alopecia areata em placas múltiplas ou multifocal

Nessa forma ocorrem múltiplas placas alopécicas típicas, afetando apenas o couro cabeludo ou também outras áreas pilosas (Figura 3).

##### C - Alopecia areata ofiásica

Nessa apresentação, a perda dos cabelos ocorre na linha de implantação temporooccipital, surgindo área alopécica extensa, em faixa que atinge as margens inferiores do couro cabeludo (Figura 4).

##### D - Alopecia areata total

Há perda total dos pêlos terminais do couro cabeludo sem acometimento dos demais pêlos corpó-

reos, podendo haver acometimento ungueal (Figura 5).

#### E - Alopecia areata universal

Há perda total dos pêlos corpóreos sendo afetados o couro cabeludo, os cílios, supercílios, a barba e o bigode, axilas e áreas genitais. Em geral, ocorrem associadamente lesões ungueais variáveis.

Além desses padrões considerados clássicos, existem apresentações atípicas das alopecias areatas:

### 2. Formas atípicas

#### A - Alopecia areata tipo sisaifo (ofiasis inversa)

Nessa forma, a perda de cabelos atinge todo o couro cabeludo poupando suas margens inferiores, ao longo da linha de implantação temporooccipital. É a imagem clínica inversa da forma ofiásica (Figura 6).

#### B - Alopecia areata reticular

Nessa forma, ocorrem múltiplas placas alopécicas separadas por estreitas faixas de cabelos preservados, configurando aspecto reticulado ao conjunto (Figura 7).

#### C - Alopecia areata difusa

Nessa forma, a perda de cabelos é aguda e difusa. Pode ser a forma inicial, principalmente em crianças e adolescentes, ou pode surgir a partir de formas em placa. A maioria desses casos evolui para formas mais graves de alopecia areata total ou universal. É a forma de diagnóstico mais difícil, exigindo diagnose diferencial com deflúvio telógeno agudo, alopecia androgenética e mesmo alopecia sifilítica, necessitan-

do em geral exames complementares e até exame histopatológico mediante biópsia (Figura 8).

#### Acometimentos extrapilosos na alopecia areata

Acometimentos extrafolículos podem ser observados na alopecia areata, particularmente em suas formas mais graves, compreendendo alterações ungueais, alterações oculares, e existem relatos de possível relação com a mancha salmão da nuca.

#### Alterações ungueais

Nas alopecias areatas, particularmente nas formas mais graves, podem ocorrer vários tipos de alterações ungueais sendo a forma mais freqüente de onicopatias a presença de depressões cupuliformes que podem ser tão intensas, que produzem verdadeira traquioníquia. Podem ainda ocorrer sulcos longitudinais e transversos, coiloníquia, onicólise, onicomadese, onicorrexia, paquioníquia, leuconíquia punctata ou transversa e lúnula avermelhada.<sup>9,15</sup> As alterações ungueais são mais freqüentes em crianças (12%) em relação aos adultos (3,3%).<sup>14</sup> A prevalência das alterações ungueais é maior nas formas mais graves, 15,4% na alopecia areata universal, 3,7% na alopecia areata total e 2,25% na alopecia areata em placas.<sup>12</sup> As alterações ungueais podem preceder, acompanhar ou suceder as lesões de alopecia.

#### Alterações oftalmológicas

Na alopecia areata, são descritas várias alterações oculares aparentemente relacionadas a disfunções do epitélio pigmentar da retina.<sup>16</sup> Foram descri-



FIGURA 3:  
Alopecia areata  
multifocal



FIGURA 4:  
Alopecia areata  
ofiásica



FIGURA 5:  
Alopecia areata  
total



FIGURA 6:  
Alopecia areata  
tipo sisaifo

tas presença de drusas (excrecências hialinas na coróide), hipopigmentações focais da retina,<sup>17</sup> opacidades do cristalino, catarata subcapsular posterior, diminuição da acuidade visual,<sup>18</sup> síndrome de Horner, ectopia papilar, heterocromia e atrofia da íris,<sup>19</sup> miose e ptose palpebral.<sup>20</sup>

#### Mancha salmão da nuca

Em alguns trabalhos, procurou-se correlacionar a presença de hemangioma plano com a gravidade da alopecia areata (Figura 9). Registrou-se a presença de hemangioma plano na nuca em 95,8% dos casos de AA universal, em 86,7% dos casos de AA total e em 55,5% dos casos de AA ofiásica. Estes dados de maior frequência de hemangioma plano da nuca nas formas mais graves levaram à hipótese de a presença dessa lesão representar indício de pior prognose. Esta correlação ainda não está comprovada em função da alta a frequência da mancha salmão na nuca da população geral,<sup>21,22</sup> sendo, portanto, necessários estudos mais amplos de ordem casuística e estatística.

#### DISCUSSÃO

São passíveis de discussão a etiopatogenia e o tratamento da alopecia areata.

#### Etiopatogenia da alopecia areata

A alopecia areata é doença multifatorial com componentes auto-imunes, atuando em indivíduos geneticamente predispostos, cujas causas reais permanecem desconhecidas, devendo-se considerar vários fatores:

#### 1. Fatores genéticos

São importantes na gênese da alopecia areata, como comprova a alta frequência de história familiar positiva nos doentes, variando de 10% a 42% nas séries estudadas.<sup>23,24</sup> A positividade da história familiar é maior nos indivíduos com início precoce da alopecia, alcançando 37% nos doentes com início do processo antes dos 30 anos e 7,1% quando a afecção se inicia após os 30 anos.<sup>24</sup> O material do Hospital das Clínicas da FMUSP analisado indica a ocorrência familiar de 4,1%.<sup>8</sup> Demonstra também a importância dos fatores genéticos, a ocorrência de AA em gêmeos com concordância de 55% em gêmeos idênticos.<sup>25-27</sup> Aponta ainda para a participação de fatores genéticos, a maior incidência da alopecia areata em portadores da síndrome de Down (8,8%) em relação à população geral, sinalizando possível participação de alteração gênica no cromossomo 21 como fator causal da alopecia areata.<sup>28</sup>

As possíveis correlações entre alopecia areata e antígenos de histocompatibilidade têm sido estudadas. Não se estabeleceram correlações com os HLA classe I, porém demonstrou-se existirem correlações de susceptibilidade e gravidade com os HLA classe II. Há associação significativa entre alopecia areata e vários HLA classe II, HLA DR4, DR5 e DQ3, sendo o HLA DR5 relacionado às formas de início mais precoce e mais graves.<sup>29-37</sup>

Os alelos HLA-DQB1\*03 parecem representar marcadores de susceptibilidade para todas as formas de alopecia areata, enquanto os alelos HLA DR B1\*0401, HLADQB1 \*0301 parecem ser marcadores para formas mais graves: AA total e AA universal.<sup>29,35-38</sup>

Outro indício de participação de fatores genéti-



FIGURA 7:  
Alopecia areata  
reticular

cos na alopecia areata é a freqüente associação com atopia, condição sabidamente hereditária. Existem correlações entre a presença de atopia e gravidade da alopecia areata, estando essa condição freqüentemente presente em formas mais graves de alopecia areata.<sup>23,24</sup> No material do Hospital das Clínicas da FMUSP, a presença de atopia ocorreu em 42,8% dos doentes de alopecia areata contra 26,6% de controles pareados.<sup>8</sup>

Portanto, os inúmeros estudos existentes mostram importante participação de fatores genéticos na gênese da alopecia areata, que possivelmente é doença poligênica com participação de genes relacionados tanto à susceptibilidade como à gravidade da doença.

## 2. Fatores imunológicos

Existem muitas evidências da participação de mecanismos imunológicos na patogênese da alopecia areata: a associação com doenças auto-imunes, a presença de anticorpos circulantes de várias naturezas e a presença, nos infiltrados inflamatórios que constituem a expressão histopatológica da alopecia areata, de células imunologicamente ativas.

### A - Associação com doenças auto-imunes

São inúmeros os relatos de associação entre alopecia areata e doenças auto-imunes, principalmente doenças auto-imunes da tireóide e vitiligo,<sup>23,24</sup> mas também anemia perniciosa,<sup>39</sup> lúpus eritematoso,<sup>40</sup> miastenia grave,<sup>41</sup> artrite reumatóide, polimialgia reumática, colite ulcerativa,<sup>24</sup> diabetes,<sup>42</sup> síndrome endócrinopática associada à candida.<sup>43</sup>

A incidência de doenças da tireóide nos doentes com alopecia areata varia de 8% a 11,8%, sendo de 2%

na população normal.<sup>23,24</sup> Alguns estudos mostram que a incidência de vitiligo nos doentes de alopecia areata é quatro vezes maior em relação à população normal.<sup>23,39</sup>

### B - Auto-anticorpos

A presença de auto-anticorpos em doentes de alopecia areata é bastante freqüente, particularmente anticorpos antimicrosossomais da tireóide.<sup>39</sup> Também são detectados, com freqüência, anticorpos antiparietais gástricos.<sup>39,44,45</sup> Provavelmente esses anticorpos representam fenômeno secundário ao fenômeno imunológico inicial envolvendo os folículos pilosos.

A presença de auto-anticorpos contra estruturas foliculares tem sido descrita inicialmente pela detecção por imunofluorescência e, mais recentemente, mediante técnicas de Westernblott. Alguns autores detectaram anticorpos da classe IgM e C3 nas estruturas foliculares por imunofluorescência direta.<sup>46,47</sup> No material do Hospital das Clínicas da FMUSP, esses depósitos foram encontrados em 10,3% dos doentes.<sup>8</sup> Existem, no entanto, vários estudos mostrando total negatividade desses anticorpos antifoliculares à imunofluorescência.<sup>48,49</sup> Por técnicas de Westernblott, alguns autores relatam a detecção de anticorpos antifoliculares em 100% dos doentes de alopecia areata contra 44% de controles normais.<sup>50</sup> Esses mesmos autores demonstram, por imunofluorescência indireta, a presença de auto-anticorpos circulantes dirigidos a múltiplas estruturas foliculares, matriz, membrana interna e haste do pêlo.<sup>51</sup> Os achados controversos relativos a presença de anticorpos e sua ocorrência em controles normais sugerem que esses anticorpos representam evento secundário ao fenômeno inflamatório folicular, que possivelmente expõe antígenos foliculares, surgindo em seguida esses anticorpos.



FIGURA 8: Alopecia areata difusa



FIGURA 9:  
Hemangioma  
plano da nuca  
em alopecia  
total

### C - Imunidade celular

Ainda que existam controvérsias nos estudos de imunidade celular, já há evidências incontestáveis da participação de mecanismos imunocelulares na patogenia da alopecia areata. Os estudos relativos aos linfócitos circulantes nos doentes de alopecia areata mostram resultados variáveis, desde quantidades normais até diminuição de seu número. Alguns trabalhos mostram correlação entre redução dos linfócitos T e gravidade da alopecia.<sup>44</sup> Recentemente, alguns autores obtiveram indução de alopecia areata em fragmentos de couro cabeludo humano transplantados a camundongos com imunodeficiência combinada mediante injeção de linfócitos T de doentes cultivados em presença de homogenatos de folículos pilosos e células apresentadoras de antígenos.<sup>52</sup> Microscopicamente, observam-se infiltrados perifoliculares de células T, expressão aumentada de HLA classe II e de moléculas de adesão tipo ICAM-1. Células T cultivadas sem contato com homogenatos foliculares não são capazes de produzir lesões micro ou macroscópicas de alopecia areata. Esse fato sugere que as células T dos doentes reconhecem, por intermédio das células apresentadoras de antígenos, estruturas antigênicas do folículo contra as quais reagem após sensibilização por contato prévio com homogenatos foliculares.

Além disso, existem trabalhos que demonstram que células T CD8 positivas de doentes cultivadas previamente com homogenatos foliculares são capazes de produzir alopecia areata em fragmentos de couro cabeludo de doentes transplantados a camundongos com imunodeficiência combinada. O mesmo experimento utilizando células T CD4 de doentes não

produz lesões de alopecia areata.<sup>52</sup>

Algumas citocinas IL-1 alfa, IL-1 beta e TNF alfa são potentes inibidores do crescimento do folículo piloso e, *in vitro*, produzem alterações morfológicas foliculares idênticas às observadas na alopecia areata.<sup>53</sup>

Em doentes de alopecia areata, foram detectadas anormalidades na expressão das citocinas do padrão TH1 e IL-1 beta em lesões de alopecia areata de couro cabeludo.<sup>54</sup>

Portanto, as evidências que existem em relação à participação da imunidade celular são sólidas e permitem que se formule a hipótese de ocorrer nos doentes de alopecia areata a sensibilização de linfócitos T, particularmente CD8 positivos, a antígenos foliculares. A ativação dos linfócitos que compõem o infiltrado perifolicular característico da alopecia areata produz a liberação de citocinas capazes de inibir o crescimento do folículo piloso interrompendo a síntese dos pêlos. Aparentemente, agressão folicular expõe outros antígenos que atuam como imunógenos estimulam a produção secundária e variável de anticorpos circulantes por vezes detectados nesses doentes.

### D - Outros fatores etiopatogênicos

#### Atopia

A alopecia areata, quando ocorre nos indivíduos atópicos, tem início mais precoce e tende a evoluir para as formas mais graves.<sup>23,24</sup> É possível que a desregulação imune própria do estado atópico contribua para que os fenômenos auto-imunes tecido-específicos sejam mais intensos.

#### Traumas psíquicos

Alguns estudos sugerem que o estresse emocional contribua para o surgimento da alopecia areata, dada a observação de que traumas emocionais precedem o processo<sup>55</sup> e da ocorrência de alta prevalência de alterações de ordem psíquica nos doentes.<sup>56</sup> Por outro lado, existem estudos demonstrando não haver qualquer participação dos fenômenos emocionais no desenvolvimento da alopecia areata.<sup>57</sup>

A demonstração científica da participação de fenômenos psiquiátricos na gênese da alopecia areata é muito difícil. A possível explicação dos mecanismos patogênicos provocados por condições emocionais estaria na produção de neuromediadores capazes de interferir na imunidade. Alguns estudos revelaram diminuição da expressão do peptídeo gen relacionado a calcitonina (CGRP) e substância P no couro cabeludo de doentes de alopecia areata.<sup>58,59</sup> O peptídeo CGRP tem ações antiinflamatórias,<sup>60</sup> e sua diminuição na alopecia areata poderia favorecer os fenômenos inflamatórios foliculares que lhe são próprios. A substância P é capaz de induzir crescimento de pêlos no camundongo,<sup>61</sup> e sua diminuição na alopecia areata poderia ser um fator contribui-

dor para menor proliferação dos folículos pilosos.

Esses seriam exemplos de possíveis vias bioquímicas de influência de fenômenos emocionais por meio da ação de neuromediadores na gênese das lesões da alopecia areata. Além disso, nesse tipo de doenças, em que a própria doença produz evidentes alterações psicológicas pelo prejuízo na auto-imagem, é preciso considerar não só a possibilidade de os fenômenos emocionais interferirem na afecção, como também a de a própria enfermidade produzir alterações psicológicas importantes.

Apesar dos progressos havidos no campo da etiopatogenia da alopecia areata, a real etiologia da enfermidade permanece desconhecida e continua a ser objeto de investigação. Atualmente, existem modelos animais que desenvolvem alopecia areata espontaneamente ou nos quais pode-se induzir a doença. É o caso do camundongo C3H/HeJ<sup>62</sup> e do rato calvo experimental Dundee (DEB),<sup>63</sup> que seguramente contribuirão para o esclarecimento da enfermidade em seus aspectos patogênicos e terapêuticos.

#### Aspectos histopatológicos

Histopatologicamente é característica a presença de infiltrado inflamatório linfocitário peribulbar, encontrando-se a maioria dos pêlos terminais em um único estágio evolutivo: catágeno ou telógeno. Evolutivamente os folículos vão diminuindo, formando os pêlos miniaturizados e sendo substituídos por tratos fibrosos. Também são encontrados, em todos os estádios da alopecia areata, eosinófilos tanto no infiltrado peribulbar como nos tratos fibrosos.<sup>3,64-66</sup>

Imuno-histoquimicamente, demonstra-se que o infiltrado celular é composto sobretudo por linfócitos T com linfócitos T CD4 em número superior aos linfócitos T CD8. Há aumento da expressão de HLA-DR. Os linfócitos CD4 e CD8 encontram-se em proporção variada, de 2:1 a 8:1, e a relação CD4/CD8 é ligeiramente maior na fase aguda em relação à fase crônica. Ambos os linfócitos CD4 e CD8 invadem o epitélio folicular. Há ainda aumento da expressão de ICAM-1 na papila dérmica, nos queratinócitos e na bainha externa da raiz do pêlo.<sup>65,66</sup>

#### Diagnose

É clínica, sendo, em geral, simples nos casos comuns. Apenas nas formas difusas crônicas, é mais difícil, sendo necessária a utilização de exames subsidiários, o tricograma e a biópsia do couro cabeludo.

#### Tricograma

Deve ser feito de cabelos retirados da borda da área alopecica e pode revelar pêlos em ponto de exclamação, bem como menor número de pêlos anágenos e maior número de pêlos telógenos do que o

normal (90% anágenos, 10% telógenos).<sup>3</sup>

#### Biópsia

Revela os achados histopatológicos já descritos que permitem a diferenciação com tricotilomania e outras alopecias, como a androgenética. Saliente-se que a biópsia não deve ser feita com *punch*, mas com bisturi, para que a amostragem dos folículos pilosos seja significativa. Atualmente são muito utilizados os cortes transversais do material, que permitem o exame de maior quantidade de folículos pilosos cortados em diferentes níveis. Além do característico infiltrado peribulbar demonstra-se diminuição significativa dos pêlos terminais associadamente ao aumento de pêlos tipo velus, registrando-se a proporção 1:1, quando a normal é de 7:1.

#### Diagnose diferencial

Nas formas em placa devem ser diferenciadas a tinha do couro cabeludo, a pseudopelada de Brocq, o LE e a tricotilomania.

Nas tinhas do couro cabeludo ocorrem habitualmente fenômenos inflamatórios geralmente não visíveis na alopecia areata: eritema e descamação, além da presença de pêlos tonsurados. O exame micológico direto elimina qualquer dúvida, e enfatiza-se que sempre deve ser feito em lesões alopecicas de crianças. A pseudopelada de Brocq é fundamentalmente uma alopecia atrofiante, no que difere completamente da alopecia areata. É comum, na pseudopelada, observar-se, em meio à placa atrófica, a presença de pêlos esparsos, isolados, que, ao serem removidos, mostram massa gelatinosa junto à porção bulbar (sinal de Sampaio).<sup>67</sup> Nas lesões de LE do couro cabeludo, além da atrofia, existem fenômenos inflamatórios: eritema e hiperqueratose, que podem simular descamação. Na tricotilomania, as placas alopecicas têm configuração irregular e mostram cabelos em diferentes comprimentos, não havendo fenômenos inflamatórios visíveis.

Eventualmente, pode ser necessária a diagnose diferencial com líquen plano pilar localizado. Nesse caso, há fenômenos inflamatórios, eritema, descamação e queratose folicular evidente, e o exame histopatológico permitirá a diagnose definitiva.

Nas formas difusas de alopecia areata, a diagnose diferencial deverá ser feita com a alopecia androgenética, o eflúvio telógeno agudo e a sífilis secundária. Os aspectos clínicos e exames complementares, como reações sorológicas para sífilis, tricograma e biópsia para exame histopatológico, definirão o quadro.

#### Terapêutica

O tratamento da alopecia areata é sintomático e não altera o prognóstico da doença, tornando-se sempre importante a consideração do risco/benefício

dos tratamentos sistêmicos e dos fatores prognósticos. O período mínimo para avaliação de qualquer tratamento é de três meses.

As seguintes medidas terapêuticas são utilizadas na alopecia areata em ordem crescente de complexidade:

#### 1. Rubefacientes tópicos

Correspondem aos tratamentos mais antigos, e seu real valor nunca foi cientificamente demonstrado por não existirem estudos controlados. São utilizados o hidrato de cloral, o ácido acético, as tinturas de canthárida a 5% e outras drogas hoje praticamente abandonadas porque se mostram eficazes apenas nas formas em placas pouco numerosas, benignas, que têm, como evolução normal, a cura em poucos meses.

#### 2. Corticosteróides tópicos e infiltrações intralesionais

São amplamente empregados mas quase não existem estudos controlados de sua real eficácia na alopecia areata. Recentemente foi publicado um estudo duplo-cego em crianças comparando o tratamento tópico da alopecia areata com dipropionato de betametasona e placebo, demonstrando não haver diferenças na resposta terapêutica dos dois grupos estudados.<sup>68</sup> Considerando-se o substrato inflamatório da alopecia areata, existe fundamento farmacológico para seu emprego, sendo mais utilizados corticosteróides potentes particularmente o dipropionato de betametasona<sup>68</sup> e o clobetasol,<sup>69</sup> mas também a halcinonida<sup>70</sup> e a fluocinolona.<sup>71</sup> Os corticosteróides tópicos podem ser empregados associadamente ao minoxidil tópico.

A infiltração intralesional de suspensões de corticosteróides é o tratamento mais efetivo para as formas em que tal procedimento é exequível, adultos com menos de 50% de acometimento do couro cabeludo. A preparação mais empregada é o acetato de triamcinolona na concentração de 3 a 4 mg/ml em aplicações a cada três ou quatro semanas. Pode ocorrer atrofia reversível.

#### 3. Antralina

É empregada em concentrações de 0,5% a 1% por 20 a 30 minutos após o que o couro cabeludo deve ser lavado com xampus para evitarem-se efeitos irritantes excessivos. As aplicações inicialmente devem ser feitas a cada dois dias e depois diariamente. São efeitos colaterais: escurecimento de cabelos claros, dermatites irritativas que podem secundariamente infectar-se, prurido, foliculites e adenomegalias regionais. Existem trabalhos que registram repilição aceitável em percentual que varia de 20% a 25% dos pacientes,<sup>72,75</sup> mas não existem estudos comparativos com placebo.

Admite-se a possibilidade de a antralina atuar como imunomodulador inibindo a atividade citotóxica e a produção de IL-2, normalizando a função dos linfócitos T supressores.

#### 4. Minoxidil

É empregado em soluções a 5% em duas aplicações diárias. É utilizado isoladamente ou em associação com antralina ou corticosteróides tópicos, ou ácido retinóico a 0,025% e a 0,05%. Seu mecanismo de ação é desconhecido, mas admite-se que estimule a síntese folicular de DNA, e tem ação direta, demonstrada *in vitro*, na proliferação e diferenciação dos queratinócitos, e regula a fisiologia do pêlo independentemente de influências no fluxo sanguíneo regional.<sup>74,75</sup> Ainda que útil, existindo trabalhos em que se registram resultados cosmeticamente aceitáveis em proporção de 20% a 45% dos casos,<sup>76-79</sup> mostra-se pouco efetivo nas formas graves. Quando o minoxidil atua, os primeiros resultados são observados a partir da décima segunda semana de uso. Existem relatos de melhores resultados com o uso associado de antralina<sup>80</sup> ou clobetasol.<sup>81</sup> A antralina deve ser utilizada duas horas após a segunda aplicação do minoxidil, e o clobetasol é aplicado 30 minutos após cada aplicação de minoxidil. Mesmo os tratamentos associados não são efetivos nas formas graves.

Os possíveis efeitos adversos do minoxidil são dermatites de contato irritativas e alérgicas e hipertrichose reversível com a interrupção do tratamento.

#### 5. Imunoterapia tópica

Empregam-se substâncias altamente sensibilizantes para que provoquem dermatite de contato alérgica na área afetada e produza-se um infiltrado inflamatório que substitua o infiltrado inflamatório linfocitário específico da alopecia areata. A substância inicialmente empregada foi o DNCB hoje abandonada devido a seu potencial carcinogênico (Figuras 10A e 10B). Atualmente, empregam-se o dibutilester do ácido esquárico e a difenciprona.

Em relação aos possíveis mecanismos de ação dessas terapêuticas formulam-se duas hipóteses: a primeira admite que a nova população de linfócitos T imunologicamente ativos, atraída pelo imunógeno empregado, elimine o estímulo antigênico presente na alopecia areata.<sup>82</sup> A segunda hipótese é a de que a geração de linfócitos T supressores na área tratada exerça efeito inibidor na reação auto-imune associada aos antígenos foliculares própria da alopecia areata.<sup>83</sup>

#### 6. Dibutilester do ácido esquárico

Inicialmente, sensibiliza-se o doente com solução a 2% e, três semanas após, inicia-se o tratamento das áreas afetadas com soluções a 0,00001%, aumentando-se progressivamente a concentração até 1%,

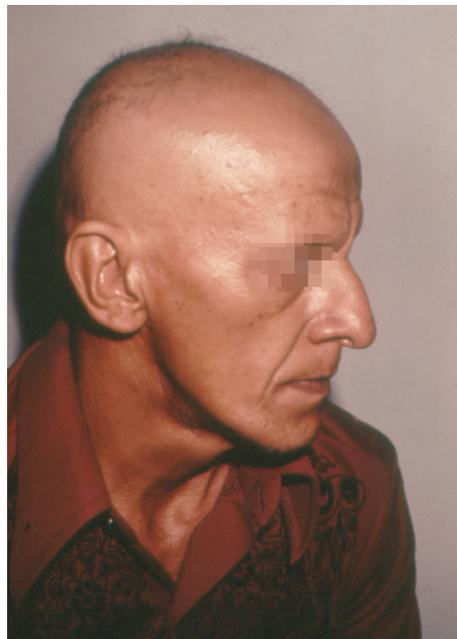


FIGURA 10: A – Alopecia areata total antes do tratamento



FIGURA 10: B – O mesmo paciente após imunoterapia tópica com DNCB

procurando-se produzir uma dermatite de contato em níveis suportáveis. Vários trabalhos registram bons resultados em percentuais que variam de 29% a 87% dos casos tratados.<sup>84-89</sup>

#### 7. Difenciprona

De modo semelhante, sensibiliza-se o doente com soluções a 2% e posteriormente inicia-se o tratamento das áreas afetadas com soluções a 0,001%, aumentando-se progressivamente a concentração utilizada até obter-se uma reação eczematosa leve. Os trabalhos publicados registram ampla gama de respostas positivas desde 4% até 85%.<sup>90-94</sup> As respostas geralmente manifestam-se após 12 semanas de tratamento.

Os efeitos colaterais da terapêutica tópica com imunógenos são reações eczematosas intensas, incluindo adenomegalias regionais, edema, prurido e hipo ou hiperpigmentação pós-inflamatórias. A terapêutica tópica com imunógenos é considerada hoje o melhor tratamento para as formas graves de alopecia areata.

#### 8. Puva

O mecanismo de ação considerado é a interferência na apresentação dos antígenos foliculares aos linfócitos T pela depleção das células de Langerhans.<sup>95</sup> A puvaterapia pode ser local ou sistêmica; as recidivas são freqüentes, por vezes exigindo tratamentos repetidos por longo prazo havendo implicações quanto aos riscos carcinogênicos.<sup>96-99</sup>

#### 9. Corticosteróides sistêmicos

Hoje, são pouco empregados, em função das

freqüentes recidivas após sua retirada. Podem ser úteis por curto prazo em formas rapidamente progressivas, na tentativa de frenar essa progressão e utilizarem-se outras terapêuticas a longo prazo.<sup>74,84</sup> As doses empregadas são de 40 a 60mg/dia, diminuídas em 5mg por semana.<sup>74</sup> Existem raros estudos que propõem pulsoterapia EV com metilprednisolona, 250mg duas vezes por dia durante três dias para essas formas rapidamente progressivas.<sup>100</sup>

Alguns autores indicam, especialmente para crianças, pulsoterapia mensal por via oral, 300mg de prednisolona para crianças até 12 anos e 5mg/kg para idades superiores.<sup>101</sup>

#### 10. Ciclosporina

Tem-se mostrado efetiva, em relatos esporádicos, mas os efeitos colaterais e o alto índice de recidivas tornam a droga terapia de exceção, a ser tentada em formas graves, irresponsivas a outros tratamentos.<sup>102,103</sup>

#### 11. Outras drogas

Existem relatos do uso de várias outras drogas sistêmicas na alopecia areata. Resumem-se a relatos esporádicos sem qualquer evidência científica estabelecida de seu real valor terapêutico. É o caso do gluconato de cálcio, dapsona, isoprinosina, azatioprina, tacrolimus e timopentina e, mais recentemente, sulfazalazina.<sup>104</sup>

### CONCLUSÃO

A alopecia areata é uma afecção freqüente sendo mais raras as formas graves que trazem importantes conseqüências psicossociais aos doentes.

Atualmente, pode-se considerar a alopecia areata doença auto-imune envolvendo principalmente a imunidade celular por meio dos linfócitos CD8 que atuam sobre antígenos foliculares. A ativação dos linfócitos do infiltrado perifolicular próprio da alopecia areata produz a liberação de citocinas (IL-1 alfa e beta, TNF) que inibem a proliferação das células do folículo piloso, interrompendo a síntese do pêlo sem

destruir o folículo. São agravantes do processo a presença de atopia e provavelmente traumas psíquicos. As formas simples localizadas curam-se espontaneamente ou respondem a tratamentos simples, como corticóides tópicos ou injetados localmente mediante infiltrações. As formas graves são de prognose reservada e tratamento difícil, sendo utilizadas, com melhores resultados, técnicas de imunoterapia tópica. □

## REFERÊNCIAS

1. Rantuccio F, Mastrodonato M, Conte A. Area Celsi. Osservazioni personali e revisione della letteratura. *G Ital Dermatol Venereol*. 1995; 130:23-35.
2. Dawber R. Alopecia areata. *Monogr Dermatol*. 1989; 2:89-102.
3. Moreno GA, Ferrando J. Alopecia areata. *Med Cutan Ibero Latina Americana*. 2000; 28:294-312.
4. Dawber RPR, de Berker D, Wojnarowska F. Disorders of hair. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 2919-27.
5. Ferrando Roqueta FJ, Corral Blanco C, Lobo Satue A, Grasa Jordan MP. Estudios clínicos y de laboratorios. Estudio de los fenómenos de estrés y su relación con variables psicopatológicas, clínicas e inmunológicas en pacientes con alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr*. 1996; 87:597-609.
6. Price V. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol*. 1991; 96: 685.
7. Camacho F. Alopecia areata: clinical features. *Dermatopathology*. In: Camacho F, Montagna W, editors. *Trichology: diseases of the pilosebaceous follicle*. Madrid: Aula Medica Group; 1997. p.417-40.
8. Pimentel ERA. Alopecia areata. Aspectos imunológicos e tratamento pelo DNCB. [Tese]. Universidade de São Paulo; 1988.
9. Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey (letter). *Arch Dermatol*. 1992; 128:702.
10. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:628-33.
11. Shapiro J, Modani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol*. 1999; 38:19-24.
12. Tosti A, Fanti PA, Morelli R, Bardazzi F. Trachyionichia associated with alopecia areata: a clinical and pathological study. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 25:266-70.
13. Bergner T, Donhauser G, Ruzicka T. Red lunula in severe alopecia areata. *Acta Dermato Venereol (Stockh)*. 1992; 72:203-5.
14. Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso AM. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol*. 1994; 11:112-5.
15. Sahn EE. Alopecia areata in childhood. *Semin Dermatol*. 1995; 14:9-14.
16. Tosti A, Colombati S, De Padova MP, Guidi SG, Tosti G, Maccolini E. Retinal pigment epithelium function in AA. *J Invest Dermatol*. 1986; 86:553-5.
17. Tosti A, Colombati S, Caponeri GM, Ciliberti C, Tosti G, Basi M, et al. Ocular abnormalities occurring with alopecia areata. *Dermatologica*. 1985; 170:69-73.
18. Muller SA, Brunsting LA. Cataracts associated with dermatologic disorders. *Arch Dermatol*. 1963; 88:330-9.
19. Hordinsky MA. Alopecia areata. In: Olsen EA, editor. *Disorders of hair growth. Diagnosis and treatment*. New York: MacGraw-Hill, 1994. p.195-222.
20. Ikeda T. Produced alopecia areata based on the focal infection theory and mental theory. *Dermatologica*. 1967; 134:1-11.
21. Hatzis J, Kostakis P, Tosca A, Parissis N, Nicolis G, Varelzidis A, et al. Nuchal nevus flammeus as a skin marker of prognosis in alopecia areata. *Dermatologica*. 1988; 177:149-51.
22. Camacho F, Navas J. Nuchal nevus flammeus and alopecia areata. *Dermatology* 1992; 184:58.
23. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol*. 1963; 88:290-7.
24. Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol*. 1992; 31:186-9.
25. Scerri L, Pace JL. Identical twins with identical alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27:766-7.
26. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38:418-25.
27. Weidmann AI, Zion LS, Mamelok AE. Alopecia areata occurring simultaneously in identical twins. *Arch Dermatol*. 1956; 74:424-32.
28. Du Vivier A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity and Down's syndrome. *Br Med J*. 1975; 1:191-4.
29. Colombe BW, Price VH, Khoury EL. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33:757-64.
30. Frenz G, Thomsen K, Jakobsen BK, Sveigaard. HLA-DR4 in alopecia areata [letter]. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 13:129-30.
31. Mikesell JF, Bergfeld WL, Braun WE. HLA-DR antigens in alopecia areata: preliminary report. *Cleve Clin Q*. 1986; 53:189-91.
32. Orecchia G, Belvedere MC, Martinetti M. Human

- leukocyte antigen region involvement in the genetic predisposition to alopecia areata. *Dermatologica*. 1987; 175:10-4.
33. Zhang L, Weetman AP, Friedman PS. HLA associations with alopecia areata. *Tissue antigens*. 1991; 38:89-91.
  34. Duvic M, Hordinsky MK, Fiedler VC. HLA-D locus associations in alopecia areata Drw52a may confer disease resistance. *Arch Dermatol*. 1991; 127:64-8.
  35. Morling N, Frentz G, Fugger L, Georgsen J, Jakobsen B, Odum N. DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata. *Dis Markers*. 1991; 9:35-42.
  36. Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, Reveille JD, Duvic M. Human leukocyte antigen-DQB01\*03 alleles are significantly associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 1994; 103:758-63.
  37. Duvic M, Welsh EA, Jackow C, Papadopoulos E, Reveille JD, Amos C. Analysis of HLA-D locus alleles in alopecia areata patients and families. *Arch Dermatol*. 1995; 104:5S-6S.
  38. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Lou CD. Class II alleles in long-standing alopecia totalis/alopecia universalis and long-standing patchy alopecia areata differentiate these two clinical groups. *J Invest Dermatol*. 1995; 104:4S-6S.
  39. Friedmann PS. Alopecia areata and auto-immunity. *Br J Dermatol*. 1981; 105:153-7.
  40. Werth VP, White WL, Sanchez MR, Franks AG. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1992; 128:368-71.
  41. Kubota A, Komiyama A, Hasegawa O. Myasthenia gravis and alopecia areata. *Neurology*. 1997; 48:774-5.
  42. Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JI. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet*. 1994; 51:234-9.
  43. Boni R, Tweb RM, Wuthrich B. Alopecia areata in a patient with candidiasis-endothrinopathy syndrome. *Dermatology*. 1995; 191:68-71.
  44. Friedmann PS. Clinical and immunological associations of alopecia areata. *Semin Dermatol*. 1985; 4:9-24.
  45. Zauli D, Veronesi S, Fusconi M, Lama L, Melino M, Tosti A. Autoantibodies in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1984; 111:247.
  46. Bystrin IC, Orentreich N, Stewger F. Direct immunofluorescence studies in alopecia areata and male pattern alopecia. *J Invest Dermatol*. 1979; 73:317-20.
  47. Sapa B, Orentreich N, Goudia A. Immunological abnormalities in patients with alopecia areata. *Clin Res*. 1979; 27:244.
  48. Gollnick H, Imcke E, Orfanos CE. Immunohistochemical study on the expression of cytokeratins, filaggrin and basement membrane proteins in hair follicles of alopecia areata patients. *Arch Dermatol Res*. 1984; 281:145.
  49. Sato Y. Alopecia areata. Modern aspects. In: Orfanos CE, Montagna W, Stuttigen G, editors. *Hair Research*. New York: Springer-Verlag. 1981. p. 303-10.
  50. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, Bystrin JC. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 1994; 102:702-4.
  51. Tobin DJ, Hann SK, Song MS, Bystrin JC. Hair follicles structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol*. 1997; 133:57-61.
  52. Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzki T, Assy B, Kalish RS. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T-lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J Clin Invest*. 1998; 101:62-7.
  53. Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kealy TI. Effects of interleukines, colony-stimulating factor and tumor necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1996; 135:942-8.
  54. Hoffmann R, Eicheler W, Huth A, Wenzel E, Happle R. Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro: possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 1996; 288:153-6.
  55. Baker GHB. Psychological factors and immunity. *J Psychosom Res*. 1987; 31:1-10.
  56. Colon EA, Popkin MK, Callies AL, Dessert NJ, Hordinsky MK. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr Psychiatry*. 1991; 32:245-51.
  57. van der Steen P, Boezeman J, Duller P, Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. *Acta Dermato Venereol (Stockh)*. 1992; 72:279-80.
  58. Hordinsky M, Lorimer S, Worel S. Innervation and vasculature of the normal human and alopecia areata hair follicle: an immunohistochemical and laser scanning confocal microscope study. In: *Proceedings of the First Tricontinental Meeting of Hair Research Societies*. Brussels, Belgium; 1995.
  59. Hordinsky MK, Kennedy W, Wendelschafer-Crabb G, Lewis S. Structure and function of cutaneous nerves in alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 1995; 104(Suppl):28S-29S.
  60. Raud J, Lundeborg T, Brodda-Jansen G, Theodorsson E, Hedqvist P. Potent anti-inflammatory action of calcitonin gene-related peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991; 180:1429-35.
  61. Paus R, Heinzelmann T, Schultz KD, Furkert J, Fechner K, Czarnetzki BM. Hair growth induction by substance P. *Lab Invest*. 1994; 71:134-40.
  62. Sundberg JP, Cordy WR, King LE. Alopecia areata in aging C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol*. 1994; 102:847-56.
  63. Michie HJ, Jahoda CAB, Oliver RF, Johnson BE. The DEBR rat: an animal model of human alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1991; 125:94-100.
  64. Ackerman AB, Guo Y, Vitale O. Clues to diagnosis in dermatopathology II. Hong Kong: Everbest Printing; 1992. p. 330-2.
  65. Madani S, Shapiro J. Alopecia Areata Update. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:549-66.
  66. Ghersetich I, Campanile G, Lotti T. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructural of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol*. 1996; 35:28-33.

67. Sampaio SAP, Rivitti EA. Alopecias cicatriciais. In: Dermatologia São Paulo: Artes Médicas; 2000. p. 322-3.
68. Maia CP & Fernandes NC. Tratamento da alopecia areata com corticóide tópico: Estudo prospectivo randomizado duplo cego em crianças. *An Bras Dermatol.* 2003; 78:63-71.
69. Fiedler VC, Alaiti S. Treatment of alopecia areata. *Dermatol Clin.* 1996; 14:733-8.
70. Montes L. Topical halcinoide in alopecia areata and alopecia totalis. *J Cutan Pathol.* 1977; 4:47-50.
71. Gill K, Baxter DL. Alopecia totalis: treatment with fluo cinolone acetone. *Arch Dermatol.* 1963; 87:384.
72. Fiedler VC. Alopecia areata. A review of therapy, efficacy, safety, and mechanism. *Arch Dermatol.* 1992; 128:1519-29.
73. Fiedler-Weiss V, Buys C. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol.* 1987; 123:1491-3.
74. Price V, Khoury E. Progress in dermatology. *Bull Dermatol Found.* 1991; 25:1.
75. Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. *J Invest Dermatol.* 1991; 96(Suppl):73S-4S.
76. Shapiro J, Price V. Hair regrowth: therapeutic agents. *Dermatol Clin.* 1998; 16:341-56.
77. Fiedler-Weiss VC, Rumsfield JA, Buys CM, West DP, Wendrow A. Evaluation of oral minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol.* 1987; 123:1488-90.
78. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16:730-6.
79. Shapiro J, Price V. Hair regrowth: therapeutic agents. *Dermatol Ther.* 1998; 16:341-56.
80. Fiedler V, Vendrow A, Szunpar G. Treatment-resistant alopecia areata: response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch Dermatol.* 1990; 126:756-9.
81. Fiedler V. Alopecia areata: current therapy. *J Invest Dermatol.* 1991; 96:69S-70S.
82. Daman L, Rosenberg W, Drake L. Treatment of alopecia areata with dinitrochlorobenzene. *Arch Dermatol.* 1978; 114:1036-8.
83. Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch Dermatol Res.* 1980; 267:109-14.
84. Whiting DA. The treatment of alopecia areata. *Cutis.* 1987; 40:247-50.
85. Tosti A, Guidetti MS, Bardazzi F, Misciali C. Long-term results of topical immunotherapy in children with alopecia totalis or alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35:199-201.
86. Micali G, Licastro-Cicero R, Nasca MR. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol.* 1996; 35:52-6.
87. Happle R, Kalveram KJ, Buchner U, Echternacht-Happle K, Goggelmann W, Summer KH. Contact allergy as therapeutic tool for alopecia areata: application of squaric acid dibutylester. *Dermatologica.* 1980; 161:289-97.
88. Flowers FP, Slazinski L, Fenske NA, Pullara TJ. Topical squaric acid dibutylester therapy for alopecia areata. *Cutis.* 1982; 30:733-6.
89. Gianetti A, Orecchia G. Clinical experience on the treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Dermatologica.* 1983; 167:280-2.
90. Orecchia G, Rabbiosi G. Treatment of alopecia areata with diphenycprone. *Dermatologica.* 1990; 171:193-6.
91. Monk B. Induction of hair growth in alopecia totalis with diphenycprone sensitization. *Clin Exp Dermatol.* 1989; 14:154-7.
92. Shapiro J, Tan J, Ho V, Abbott F, Tron V. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and 5% minoxidil: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29:729-35.
93. Hull SM, Cunliffe WJ. Successful treatment of alopecia areata using the contact allergen diphenycprone [letter]. *Br J Dermatol.* 1991; 123:212-3.
94. Van der Steen P, Van Baar H, Perret C. Treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24:227-30.
95. Ree K. Reduction of Langerhans cells in human epidermis during PUVA therapy: a morphometric study. *J Invest Dermatol.* 1982; 78:488.
96. Mitchell A, Douglas M. Topical photochemotherapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 12:644-9.
97. Larko O, Swanbeck G. PUVA treatment of alopecia areata. *Acta Dermato Venereol (Stockh).* 1983; 63:546.
98. Lassus A, Kianto U, Johansson E. PUVA treatment for alopecia areata. *Dermatologica.* 1980; 151:298-304.
99. Claudy A, Gagnaire D. Photochemotherapy for alopecia areata. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1980; 60:171-2.
100. Friedli A, Labarthe MP, Endelhardt E, Feldman R, Salomon D, Saurat JH. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39:597-602.
101. Sharma VK, Murahdhar S. Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatr Dermatol.* 1998; 15:313-7.
102. Gupta A, Ellis C, Cooper K, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata: a clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22:242-50.
103. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:114-7.
104. Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:541-4.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:  
 Evandro Ararigboia Rivitti  
 Rua Cincinato Braga, 59 / 1º Andar - Cj. 1 F2  
 São Paulo SP 01333-011  
 Tel: (11) 3285-2653