

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Unidade Curricular “Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica”

Artigo de Revisão Bibliográfica



Alopecia areata de origem dentária

Que evidências?

Francisca dos Santos Oliveira
Porto 2012/2013

ALOPÉCIA AREATA DE ORIGEM DENTÁRIA: QUE EVIDÊNCIAS?

Unidade curricular:

**Monografia de Investigação/Relatório de
Actividade Clínica**

Autor: Francisca Ferreira de Melo dos Santos Oliveira

Aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contacto: mimd09108@fmd.up.pt

Orientador: Professor Doutor João Fernando Costa Carvalho

Professor Catedrático

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

“O êxito é fácil de obter. O difícil é merecê-lo”

Albert Camus

Ao Professor Doutor João Carvalho agradeço sinceramente pela orientação nesta dissertação, paciência, disponibilidade e incentivo ao longo da sua realização e por gentilmente ter cedido as fotografias que apresento neste trabalho, de um caso clínico de alopecia de origem dentária.

Ao meu Pai, o meu modelo, à minha Mãe, a minha força, e ao meu Irmão, o meu melhor amigo, e as pessoas mais importantes e valiosas da minha vida, agradeço profundamente pelo amor incondicional, pelas gargalhadas e, quando eu desesperava, por não me deixarem arrancar cabelos e eu própria não me tornar num caso de alopecia.

À minha tia Neta, agradeço por todo aquele carinho que só ela sabe dar e pelas tardes perdidas a fazer puzzles complicados, e ao meu tio Filipe, que se ria do meu desespero mas me indicava caminhos úteis e estava sempre disponível para ouvir a sua sobrinha universitária preferida (e única).

Aos meus tios Neves e João, primos João e Tiago e avós Míguta e Adelaide que se riam comigo, me davam apoio e perguntavam quando é que podiam deixar o meu pai e serem consultados por mim, um grande obrigada.

Aos meus amigos, que alegravam os meus dias e com quem partilhei as minhas ideias, desesperos, euforias e acima de tudo uma grande amizade, a minha sincera gratidão.

Terminado este capítulo da minha vida, sinto que tenho de agradecer por toda a ajuda e apoio que me foram dados pelas pessoas que fizeram parte deste processo. Cada um tem o seu lugar, e todos foram importantes. Um obrigada a todos os que contribuíram para a minha formação, pelas oportunidades e ensinamento que me proporcionaram.

Índice de Abreviaturas e Siglas

- AA: Alopecia areata
- APC's: Antigen-presenting Cell (Célula apresentadora de antígenos)
- Célula NK: Célula Natural Killer
- DNA: Ácido desoxirribonucleico
- DPCP: Difenilciclopropenona
- HLA: Human Leukocyte Antigen
- IFN- γ : Interferon- γ
- IGF-1: Insulin-like growth factor 1
- IL: Interleucina
- MHC: Major histocompatibility complex
- RCAAP: Repositório da Universidade do Porto
- SABDBE: Ácido esquárico dibutylester
- TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α
- ULBP: UL16-binding proteins
- α -MSH: α - Melanocyte-Stimulating Hormone

ÍNDICE

RESUMO	VI
ABSTRACT	VI
INTRODUÇÃO	1
MATERIAIS E MÉTODOS	4
DESENVOLVIMENTO	5
CICLO DO FOLÍCULO PILOSO	5
ETIOPATOGENIA.....	5
LOCAL IMUNOLOGICAMENTE PRIVILEGIADO	6
GENÉTICA.....	8
IMUNOLOGIA– células TCD4 e TCD8, citocinas e mediadores implicados	9
PATOLOGIAS ORAIS.....	11
OUTRAS CAUSAS	13
DIAGNÓSTICO	14
TRATAMENTO	15
TRATAMENTO DE PATOLOGIAS ORAIS	16
TERAPÊUTICA DERMATOLÓGICA.....	18
CONCLUSÃO	19
BIBLIOGRAFIA.....	21

Alopécia areata de origem dentária: que evidências?

RESUMO

A alopecia areata é uma doença de origem autoimune mediada por células T que consiste na formação de peladas em superfícies pilosas do corpo pela perturbação dos folículos pilosos devido a intensa inflamação. A doença pode ser despoletada por vários fatores em conjugação com a predisposição genética do indivíduo e fatores ambientais, sendo que o fenótipo da mesma vai depender dos fatores intervenientes. A formulação da hipótese de que a etiologia de alopecia areata pode ser dentária surgiu baseada na observação de casos clínicos de causa aparentemente incerta, cuja remissão da doença acontece após tratamentos dentários por si só ou conjugados com terapias dermatológicas, não estando comprovada a efetividade apenas com tratamento dentário. Existem fortes possibilidades de que focos infecciosos dentários ou dentes impactados possam ser fatores desencadeantes devido a evidências nos mecanismos latentes na manifestação da doença.

ABSTRACT

Alopecia areata is an autoimmune disease mediated by T cells that causes hair loss in hairy surfaces of the body by the disturbance of the hair follicles due to severe inflammation. The disease can be triggered by several factors in conjunction with the individual's genetic predisposition and environmental factors, which phenotype will depend on factors involved. The formulation of the theory of dental alopecia areata may be based on the observation emerged from clinical cases apparently of uncertain cause, whose disease remission happens after dental treatment alone or in conjunction with dermatological therapy, without effective proven of only dental treatment. There are strong possibilities that dental infectious foci or impacted teeth may be trigger factors due to evidence on the latent mechanisms in this disease manifestation.

Palavras-chave: alopecia areata, etiologia, origem dentária, dente impactado, processo apical, tratamento

INTRODUÇÃO

A Alopecia areata (AA) é uma doença dos folículos pilosos com etiologia multifatorial de origem autoimune mediada por células T, que provoca perda súbita de pelos em determinada zona corporal em forma de placas circulares ou ovais bem delimitadas, não cicatriciais. ⁽¹⁻¹⁰⁾

Os folículos pilosos passam por três fases num ciclo constante em que a fase de produção é a anágena, a de regressão é catágena e uma fase de latência chamada telógena. Os folículos são atacados quando se encontram em fase anágena. ^(2,5,10,11)

As teorias quanto ao desenvolvimento da doença suscitam ainda muitas dúvidas. Pensa-se que é desencadeado um processo autoimune mediado por células T de resposta imunitária tipo T_{H1}, (que induz citotoxicidade), devido a estímulos endógenos e exógenos a atuar em sinergia. Estes estímulos são mantidos pela complexa interação de várias moléculas que remetem a reação inflamatória num ciclo vicioso e levam à perda do pelo. Esta doença necessita dos vários fatores presentes, em que apenas um terá o papel de ser o desencadeador final para que a mesma se manifeste. ^(1,6)

Há uma predisposição genética patente, e indivíduos com familiares com esta doença têm maior probabilidade de vir a desenvolvê-la do que outros. Devido à sua origem autoimune e também genética, está muitas vezes associada a outras doenças autoimunes como doença tiroideia (8-28%), vitiligo (1-4%), tiroidite de Hashimoto, diabetes tipo I, doença de Addison, lúpus eritematoso sistémico (0,6%), e também a líquen plano, síndrome de Down, VIH, entre outras. ^(1,2,4,6,12-14)

A AA é uma doença relativamente comum e causa frequente de perda de cabelo induzida por inflamação, sendo que a prevalência na população ronda os 1-2%. Pode ocorrer em qualquer idade mas é mais comum entre a segunda e quarta décadas de vida (66%) sendo que 20% dos casos ocorre depois dos 40 anos. Em cerca de 90% dos casos, a perda de pelos localiza-se na cabeça. A pele das zonas de pelada por norma é suave e de aspeto normal e os pelos na periferia são muito finos e claros, pois a produção de pigmento encontra-se afetada, havendo no entanto preservação dos orifícios foliculares sem cicatrização. ^(1-6,10,12,14)

Existem vários fenótipos desta doença: a perda de pelos pode ser uma placa única e circunscrita (75% dos casos), várias peladas espalhadas (alopecia reticularis) ou então estenderem-se e

confluírem afetando todo o couro cabeludo (alopecia totalis: 10-20% dos casos) e até haver perda de pelo em toda a superfície pilosa (alopecia Universalis). ^(1-3,5,6,10,12,14)

É comum os pacientes não saberem precisar quando começou a ocorrer a perda de pelo, uma vez que esta é normalmente assintomática. O seu curso é imprevisível e, tal como outras doenças autoimunes, podem acontecer remissões espontâneas em 34-50% dos casos e até recorrência. O facto de existirem episódios de relapsos sugere que há uma recorrência cíclica de eventos promotores da doença. O prognóstico é pior quando há história familiar, atopia, início antes da puberdade ou longa duração da doença. ^(1,2,4,5,10-14)

Uma anamnese detalhada (história pessoal, familiar), início, extensão e curso da doença é fundamental para a elaboração de um correto diagnóstico. Uma característica de AA é a existência na periferia das lesões de pelos em sinal de exclamação, que são mais curtos e à medida que se aproximam do centro adelgaçam sendo mais frágeis e quebradiços. Quando o dano dos folículos é muito intenso, os pelos rompem mal emergem do couro cabeludo sendo que estas características confirmam logo o diagnóstico de AA. Porém, se este facto e a observação não forem conclusivos, uma biópsia pode fornecer a confirmação. Histologicamente, o resultado da biópsia apresenta um infiltrado linfocitário perifolicular em redor dos folículos anágenos, composto por células TCD4+ e TCD8+, no entanto as TCD8+ encontram-se por vezes também em infiltrados intrafoliculares. ^(1,2,6,12)

Muitos indivíduos são encaminhados para o médico dentista, especialmente quando não se encontra nenhuma outra causa possível para o aparecimento de AA. Efetivamente parecem existir situações orais que podem provocá-la, tais como a existência de algum dente incluso ou um processo apical, pois após a sua remoção há remissão da doença. O Médico Dentista deve estar consciente desta situação e fazer tudo o que estiver ao seu alcance no sentido de resolver todas as patologias orais do paciente e de o reencaminhar para o seu Médico Assistente, acompanhado de uma descrição o mais pormenorizada possível dos problemas detetados e do tratamento efetuado visando a resolução dos mesmos. É necessário que se faça uma avaliação clínica e radiológica o mais minuciosa possível nestes casos. ^(7,15-19)

Quando não há razão aparente para o que despoletou esta doença, deve considerar-se a hipótese de a sua origem poder ser dentária. Por vezes, num indivíduo que já possui uma certa predisposição genética e/ou certas condições inerentes, pequenos focos infecciosos ou zonas de

pressão nervosa, e até mesmo algum tratamento, levam a que haja alterações no meio envolvente dos folículos pilosos e por conseguinte, a cessação da produção pilosa. ^(4,7,15-19)

É importante salientar os danos psicológicos que esta doença provoca no indivíduo. As peladas podem ter maior ou menor impacto psicológico, embora em alguns casos o efeito na qualidade de vida e autoestima possam ser devastadores, aconselhando-se os pacientes a procurarem ajuda psicológica. Para além do normal curso da doença, o impacto que o stress sentido pelo paciente produz sobre o folículo, provoca que este entre num ciclo de inibição autoimune do crescimento do pelo. Não tratar o fator desencadeante da doença leva a tratamentos fracassados e à perda de motivação do paciente. Pequenos atos do médico dentista podem resolver num curto espaço de tempo a remissão da doença e contribuir para uma melhoria da confiança e autoestima do paciente, o que tratamentos dermatológicos e psicológicos não conseguiram, sendo por isso necessário estar atento e alertar para este tipo de situações que podem surgir durante a prática clínica.⁽²⁾

Este trabalho pretende fazer uma revisão bibliográfica da AA e sua relação com patologia dentária e tentar perceber que outros estudos podem ser feitos de forma a desenvolver uma investigação que consiga estabelecer ou não uma relação causal entre a patologia oral e tratamento na remissão de AA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a pesquisa e estudo deste tema, foram usados motores de busca de informação e publicações fiáveis como a Pubmed, B-on, Google Scholar e o Repositório da Universidade do Porto (RCAAP).

Começando pelo motor de busca Pubmed, foi colocado o termo ‘alopecia areata’ de publicações dos últimos 10 anos em versão texto completo disponível, obtendo-se o total de 897 artigos. Após análise de todos os artigos, foram selecionados alguns com base na descrição da doença, explicação dos seus mecanismos de patogénese, sua relação com outras causas, tipos de tratamentos, excluindo os artigos que tratassem de casos de alopecia generalizada, universal, difusos, etc. Destes, foram retirados 25 artigos que estavam disponíveis, e após estudo, foram selecionados os que pareceram ter mais interesse para a realização deste trabalho.

Ainda no mesmo site foi colocado o termo ‘alopecia areata of dental origin’ no motor de busca, obtendo-se dois artigos de interesse.

No site do RCAAP foi colocada a expressão ‘alopecia areata’ no motor de busca nos mesmos moldes usados anteriormente, tendo sido obtidos 3 artigos de relevância para o tema.

No site do Google Scholar foram obtidos 33 artigos após a pesquisa de ‘alopecia areata+dental origin’, foram selecionados 6 com interesse para o trabalho.

DESENVOLVIMENTO

Embora a sua patogénese não esteja ainda totalmente entendida, para que se possa compreender o motivo pelo qual a alopecia pode ter uma origem dentária, será necessário conhecer o ciclo do folículo piloso e que mecanismos poderão estar implicados no desenvolvimento desta doença. ⁽²⁾

CICLO DO FOLÍCULO PILOSO

Os folículos são órgãos que passam por extensas e longas transformações cíclicas. Existem 3 fases principais no ciclo do folículo piloso: anágena, catágena e telógena. Inicialmente o pelo passa por uma fase de intensa e ativa pigmentação, crescimento e produção da haste capilar (fase anágena), seguindo-se uma fase de involução do órgão por apoptose (catágena) e posteriormente para uma fase de relativa quiescência (telógena) antes de reentrar em anágeno. Nos folículos normais a mudança do pelo só ocorre quando um novo crescimento folicular se inicia, o que assegura a cobertura capilar enquanto na alopecia, a perda capilar ocorre antes de uma nova fase anágena começar. São os folículos no estado anágeno que são preferencialmente atacados, pois estão em intensa atividade de crescimento e hiperpigmentação, tornando-os alvos de ataques imunitários uma vez que é uma altura em que se expressam inúmeras moléculas que podem funcionar como epítomos e ser reconhecidos pelas células apresentadoras de antígenos desencadeando uma resposta inflamatória. ^(2,4)

ETIOPATOGENIA

Apesar da patogénese da AA ainda não estar completamente entendida, sabe-se que as causas principais de desenvolvimento de alopecia incluem desde desordens autoimunes, má-nutrição, doença grave, trauma físico, psicológico, cirurgia, uso de certos medicamentos, fatores ambientais (como infeções, fatores de stress, toxinas, dieta) e predisposição genética, isolados ou associados entre si. ^(3,4,6,9,11,14)

Seguidamente são expostas algumas áreas envolvidas na patogénese desta doença.

LOCAL IMUNOLOGICAMENTE PRIVILEGIADO

Como já foi referido, os folículos são atacados quando em fase anágena pois é nesta fase que há uma maior produção de moléculas que podem funcionar como epítomos e serem reconhecidas como autoantígenos devido a intensa formação de pigmento e libertação de citocinas pelos queratinócitos, que ativam as células endoteliais do folículo, atraindo células T e macrófagos que libertam mais citocinas como TNF-alfa, interleucinas e IFN-gama que são quimiotáxicas entrando num ciclo vicioso.⁽⁶⁾

As alterações que levam a que o folículo entre no estado de um ciclo anormal são variáveis e não se sabe qual ocorre primeiro, nem que evento despoleta o outro. O órgão piloso está normalmente protegido pelo chamado “local imunologicamente privilegiado”, um estado transitório de imunossupressão e proteção presente no meio envolvente dos folículos em fase anágena que torna improvável um ataque autoimune nos autoantígenos expressos intrafolicularmente.^(1,2,4,6)

É uma altura em que o epitélio não expressa moléculas MHC classe I e II e há níveis locais elevados de citocinas imunossupressoras (como TGF- β , IGF-1, inibidores de atividade NK, α -MSH, entre outros), sequestrando melanócitos e autoantígenos derivados da produção de pigmentos que são altamente imunogénicos, durante a fase anágena, protegendo os folículos de serem marcados por células inflamatórias e atacados. Não existem células Natural Killers (NK), TCD4+ ou TCD8+, ou células de Langerhans no folículo piloso normal em anágeno ao estar diminuído o número de células apresentadoras de antígenos HLA. Estes antígenos são produtos dos genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) que codificam proteínas apresentadoras de antígenos na superfície celular. Podem ser de classe I, expressos na superfície de todas as células nucleadas e apresentando péptidos a células TCD8+; ou classe II, expressos nas células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células de Langerhans, e a sua expressão pode ser induzida noutras células nucleadas durante processos inflamatórios como em AA.^(1-4,6)

A perda gradual da proteção deste estado tem um papel importante. Quando ocorre uma perda permanente do estado no local imunologicamente privilegiado, os antígenos previamente sequestrados, originados pelos melanócitos produtores de pigmentos e queratinócitos proliferativos, são expostos e conseqüentemente apresentados a células TCD8 autorreativas pré-

existentes. Esta situação juntamente com sinais coestimulatórios e células TCD4+ e mastócitos desencadeia o processo inflamatório que provoca dano num folículo piloso previamente saudável, forçando-o a entrar em fase catágena prematuramente. ^(1,2,4)

O colapso do local imunologicamente privilegiado devido à desordem da imunidade celular leva à produção secundária de autoanticorpos contra componentes foliculares. Este facto leva à infiltração do folículo pelas células inflamatórias, criando uma perturbação intensa e distrofia do mesmo e a haste capilar deixa de estar firmemente ancorada no canal sendo rapidamente perdida. Contudo, esta perda de pelo não é irreversível, uma vez que o folículo não é destruído. É inibida a continuidade do ciclo normal, sendo o folículo mantido numa fase de latência pelo infiltrado linfocitário peribulbar e, assim que este diminua, é restaurada a normalidade do ciclo. ^(1,2,4,7,16,19)

No entanto, há casos em que as mesmas deficiências imunitárias observadas nos pacientes com AA estão presentes e a doença não se desenvolve, levando a crer que isso apenas não basta para o seu desenvolvimento. ⁽⁴⁾

Não está ainda esclarecido se há um antigénio específico ou vários, se estes serão endógenos ou exógenos, se são epítomos normais ou aberrantes que desencadeiam a reação imunitária. O que se sabe quanto à patogenia do colapso do local imunologicamente privilegiado é que esta implica pelo menos 4 fenómenos: perda do mesmo na fase anágena; apresentação antigénica com ativação e resposta dos linfócitos às células de AA; migração celular inflamatória e infiltração folicular e, por fim, dano do folículo. ^(1,2,13)

Uma vez que apenas o colapso não será, por si só, patognomónico, existem outros adjuvantes para tal evento ocorrer. Estes fatores são genéticos, implicando uma certa imunodeficiência no indivíduo e ambientais como infeções, fatores de stress emocional ou físico, microrganismos, toxinas, dieta, entre outros, e a sua interação parece contribuir para o desencadeamento e fenótipo final de AA. ^(3,4,6,13)

GENÉTICA

O desenvolvimento de AA tem uma forte componente genética. Vários genes implicados na regulação imunitária, que codificam citocinas, recetores e quimiocinas, foram associados com suscetibilidade a AA. ^(4,8,20)

Restrepo et al afirmam que se julga que em indivíduos propensos há uma combinação de genes que se manifesta, desencadeando a doença ao facilitar a perda do local imunologicamente privilegiado dos folículos anágenos, desmascarando os autoantígenos e favorecendo a interação direta dos linfócitos com os autoantígenos do epitélio folicular. Segundo Alzolibani, esta doença é considerada poligénica, dependendo da ação aditiva de vários genes suscetíveis major. ^(2,3)

Existem situações de antecedência familiar em 10-42% dos casos, e nestes casos têm pior prognóstico, maior probabilidade de progressão e resistência à terapia, denotando o vínculo genético. ^(1-3,10,14)

Num estudo genómico recente feito por Petukhova et al. foram identificadas oito regiões diferentes associadas à alopecia areata, uma das quais associada ao complexo HLA e sete loci genómicos com genes candidatos, dos quais cinco se expressam no sistema imunitário e dois no folículo. No mesmo estudo encontrou-se também genes que podem estar associados com AA e outras doenças autoimunes como genes de ULBP (UL16-binding proteins) que codificam ligandos para células NK, funcionando como um marcador para as células imunitárias citotóxicas que infiltram e destroem o órgão. Encontram-se desativadas em tecidos normais não estando presente nos folículos pilosos. Porém, em folículos afetados por AA, estes marcadores abundam atraindo as células NK. Também se chegou à conclusão que os genes associados a AA, frequentemente mais associada a psoríase e vitiligo, se relacionavam mais com doenças como diabetes tipo I, esclerose múltipla e artrite reumatoide. ^(1-3,5)

Noutro estudo com uma abordagem diferente, estudando indivíduos da mesma família, efetuado por Martinez-Mir et al., foram igualmente descobertos locus suscetíveis em cromossomas correspondentes ao complexo HLA, ao ULBP, assim como outros coincidentes com outras doenças frequentemente encontradas em pacientes com AA como psoríase e doença de Crohn. ^(2,5)

A coexistência com outras doenças autoimunes deve-se à partilha de “caminhos” genéticos. A expressão desta doença implica uma complexa interação de múltiplos genes sendo que os principais controlam a propensão e os menores estão relacionados com alterações fenotípicas, sendo importante a imunidade adquirida e inata. ^(1-3,5,20)

IMUNOLOGIA– células TCD4 e TCD8, citocinas e mediadores implicados

A característica infiltração linfocitária peri e intrabulbar com predomínio de células TCD4+ e TCD8+ está sempre presente, levando a crer que estas sejam a causa primária. Sem o infiltrado perifolicular, não há perda de pelo. As primeiras células que se infiltram no epitélio folicular são as TCD8+ apesar de numericamente serem as células TCD4+ que predominam no infiltrado perifolicular. ^(1-4,6,14,18)

As células TCD8+ reconhecem antigénios celulares apresentados em associação com classe I por via dos seus recetores celulares e quando ativadas nesta doença, produzem moléculas que podem desencadear a apoptose em células foliculares afetadas por AA provocando anormalidades no seu funcionamento, enquanto as TCD4+ podem reconhecer antigénios classe II em células apresentadoras de antigénios (APC's). Segundo estudos efetuados por Gilhar et al. ⁽¹⁾, a presença destas células isoladamente não consegue desencadear a doença, uma vez que as células TCD8+ funcionam como instigadores primários na disrupção do folículo piloso mas o mecanismo da doença é conduzido pelas células TCD4+ que promovem a continuidade desta através do seu papel clássico de “ajuda”. ^(1,3,4,9)

Na presença de AA, é comum um aumento de expressão de MHC-I e II, aumento de moléculas de adesão (que ligam os leucócitos às células endoteliais mediando a infiltração dos mesmos para a derme), diminuição de células imunossupressoras e aumento elevado do número de mastócitos e células NK nos infiltrados perifoliculares. Estas mudanças indicam intensa atividade inflamatória e possível colapso do local imunologicamente privilegiado, que pode justificar a entrada forçada na fase de latência. ^(1,2,4,6,14)

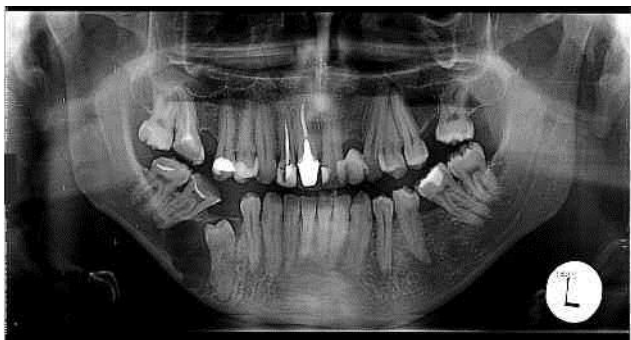
Em estudos efetuados por Tobin e Hedstrand et al., foram encontrados autoanticorpos contra autoantigénios foliculares no soro e pele de doentes com AA sem evidência de serem patogénicos pois quando foi transferido o soro com autoanticorpos para tecidos normais, houve

falha no desenvolvimento da doença. Este facto permite concluir que a presença dos autoantigénios não leva ao desenvolvimento da doença por si só, pois em situações normais não despoleta uma resposta imunitária devido ao local imunologicamente privilegiado evitar a situação, no entanto estes têm uma função importante na etiopatogenia. Além disso, a especificidade dos alvos dos autoanticorpos foliculares pode ser muito variável entre indivíduos afetados com AA e por isso mesmo se suspeita que o mecanismo da doença seja mais mediado por células que por anticorpos. ^(2,4,7,14)

Relativamente às citocinas e moléculas que coordenam o ciclo do crescimento piloso, supõe-se que têm um papel importante neste mecanismo, pois regulam a magnitude e natureza das respostas imunitárias. As citocinas TNF- α , IL-1 e IFN- γ desempenham funções importantes que explicam as consequências desta inflamação constante em torno dos folículos. A IL-1 influencia diretamente a regulação do crescimento capilar, inibindo-o, além de ter um papel pró-inflamatório fundamental. Segundo estudos recentes, o IFN- γ encontra-se em valores elevados em casos de alopecia universal ou total sendo sintetizado por células APC's perifoliculares e foliculares, ativando macrófagos e diminuindo a capacidade das células manterem o crescimento anágeno do pelo. A citocina com o papel mais relevante na patogénese de AA será, no entanto, o TNF- α que desempenha um papel piloto na defesa imunitária e inflamação. Sendo produzido pelos queratinócitos epidermóides, inibe a proliferação. ^(6,9,14,20)

PATOLOGIAS ORAIS

A alopecia pode surgir devido à existência de uma doença de base genética ou imunológica e tratando a condição subjacente consegue-se, em princípio, solucionar o problema. Existem evidências de que a prevalência de distúrbios do campo dentário possa resultar em variadas doenças ou desordens sistêmicas. Este facto revela que eventos relacionados com patologias orais possam culminar na manifestação da doença. Com a remoção da causa dentária e posterior reversão da situação de alopecia, permite inferir uma reação reflexa das peladas irritativas de origem dentária. (8,15,18,21,22)



1. Ortopantomografia de caso de paciente com dente 45 incluído com quisto odontogénico associado

Possivelmente o facto de haver um aumento de linfócitos circulantes, devido a uma infeção algures no organismo e mediante certa predisposição genética ou deficiência imunitária no meio peribulbar, acarretará um risco elevado de atacar os folículos pilosos anágenos. Qualquer foco de infeção ou compressão nervosa pode despoletar a doença, quando existe certa

predisposição no indivíduo. Quando várias circunstâncias coestimulatórias ocorrem na anagénesse (trauma, infeção, stress) resulta no fenótipo clínico de AA. O que pode acontecer no caso de um dente impactado que pode provocar compressão nervosa, ou com qualquer outro foco infeccioso oral não tratado, assim como amigdalites e outras patologias inflamatórias. (2,4,7,8,15,18,22)



2. Cirurgia de exodontia do dente 45 incluído e quisto odontogénico

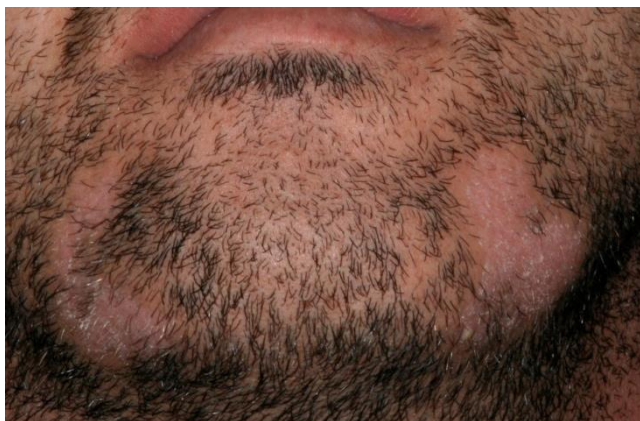


3. Ortopantomografia meses após a cirurgia

Uma irritação mecânica, química ou bacteriana que induza necrose pulpar e que siga o seu curso sem qualquer intervenção, leva ao desencadeamento de fenômenos inflamatórios com infiltração de linfócitos, macrófagos e células plasmáticas, juntamente com outros mediadores inflamatórios que são comuns na patogênese de AA. A relação entre esta e a presença de um foco infeccioso ou irritação reflexa de origem dentária (dentes inclusos) pode então explicar-se pela natureza autoimune da desordem, devido à presença de mediadores imunitários comuns na patogênese de ambas as patologias, não sendo no entanto claro o seunexo de casualidade. ^(7,18,22)

As hipóteses de desenvolvimento da doença por patologias orais até hoje sugeridas foram como sendo um reflexo do nervo trigêmio (pela estimulação de algum fator mecânico ou infeccioso), ou devido a causas autoimunes. ^(7,16,18)

Julgando haver uma lógica no local do aparecimento da placa de AA e o local do foco/irritação, foi criado por Rousseau-Decelle um mapa de localização da mesma em função dos dentes causadores. Neste mapa, as placas surgiam do lado da origem da patologia e, as acima de uma linha das comissuras labiais referiam-se à zona maxilar, enquanto as abaixo da mesma tinham origem mandibular. ^(7,18)



4 e 5. Aparecimento de alopecia areata na zona da barba e couro cabeludo cerca de 30 dias após a exodontia do dente 45 incluso e do quisto

Havendo um estímulo periférico mecânico ou infeccioso constante, era provocado um reflexo neural no nervo trigêmio que levava a uma condução centrífuga. Originava-se um angioespasmo do folículo piloso que ficava distrófico e levava à perda do pelo. ^(7,16,18,19)

Embora esta teoria tenha sido plausível para a maioria dos casos em que a zona de AA se localizava na zona de ação do nervo estimulado ou da origem dentária, como o caso apresentado

por Taisse et al. ou Lesclous et al., outros casos como o caso exposto por Montoya et al demonstraram que por vezes as placas de AA estão afastadas do foco e no lado contralateral, contrariando a teoria inicial. ⁽⁷⁻¹⁸⁾

O facto de existirem casos de alopecia dentária longe do foco infeccioso pode ser explicado pelo facto do mesmo poder causar distúrbios na reatividade geral do corpo pela presença de imunocomplexos circulantes na circulação sistémica. Tem início devido a irritações mecânicas, químicas ou bacterianas, desencadeando uma resposta inflamatória e consequente necrose pulpar, abrindo portas à entrada de microrganismos à zona peri-radicular. Devido a razões autoimunes, este estímulo leva à produção de mais células inflamatórias, nomeadamente células T, leucócitos, macrófagos, circulantes no organismo, implicando a produção de outras moléculas mediadoras de reações imunitárias e inflamação como citocinas, neuropéptidos, fatores do complemento, entre outras. Estas células e mediadores são comuns à patogénese de AA, o que em casos de suscetibilidade ao seu desenvolvimento, pode funcionar como “gatilho” no ataque dos folículos pilosos anágenos. ^(7,15,18,22)

OUTRAS CAUSAS

O efeito do stress no desenvolvimento desta doença continua ainda a ser controverso. No entanto, algumas alterações fisiológicas causadas por níveis de stress elevados, já foram relacionadas com o desencadear desta situação, como a indução de sinais proinflamatórios tais como substância P e o fator de crescimento neural, que podem atuar como mediadores, inibindo o crescimento do pelo. Estas substâncias estimulam a produção de MHC I que acabam por expor os autoantigénios camuflados. ^(1,2,4,6-8,14,16)

Foram também documentados casos de indivíduos que sob condições de grande stress emocional, temor ou tristeza, sofreram um branqueamento súbito do cabelo. Este facto é explicado pelo facto de a AA afetar a produção da pigmentação e, por isso mesmo, os pelos que recrescem são brancos. ^(1,5)

Em suma, o desencadeamento da doença será fruto de uma complexa interação ambiental e genética, na qual pacientes com um certo background genético específico estão predispostos a anormalidades no microambiente do folículo, permitindo a apresentação de autoantigénios

foliculares e portanto a presença de todos os fatores é necessária e um deles funciona como trigger para culminar no seu desenvolvimento.^(2,4)

DIAGNÓSTICO

Por norma não serão necessários exames de laboratório para confirmar o diagnóstico, exceto se houver suspeita de condições associadas de doenças autoimunes. O exame mais usado é o do dermatoscópio. Com o auxílio deste, podem ser visíveis certas características que confirmam as suspeitas: pelos em ponto de exclamação, presença de pontos amarelos (são infundíbulos foliculares dilatados devido à dificuldade de transporte dos detritos e sebo para a superfície epidérmica), pontos negros (pelos cadavéricos) e pelos brancos e finos (devido à produção de pigmento estar afetada).^(1,2,4,10-12,14)

Se as observações clínicas não forem suficientemente esclarecedoras para formar um diagnóstico, pode ser efetuada uma biópsia de pele. O melhor local para a sua obtenção será na periferia de uma lesão ativa (zonas com pelos em ponto de exclamação, pontos negros ou quebrados/finos) com 4mm de diâmetro. Histologicamente observa-se um infiltrado linfocitário em torno dos folículos pilosos anágenos distróficos.^(1-3,7,9-12,14)

Consoante a etapa da doença, o folículo irá apresentar alterações histológicas dependentes da duração e intensidade da inflamação. Em casos agudos, o infiltrado linfocitário perifolicular revela um padrão característico de “enxame de abelha” afetando principalmente os folículos anágenos pigmentados, havendo um aumento de folículos telógenos e catágenos. As alterações no epitélio folicular são do tipo necrose e apoptose, conduzindo a áreas quísticas que provocam a compressão dos folículos pilosos e encontram-se também acúmulos de pigmentos melânicos devido a incontinência dos mesmos. Na zona peribulbar as células TCD4+ predominam enquanto dentro do epitélio são as TCD8+. Quando o folículo entra em catágeno e progride a telógeno, este infiltrado diminui.^(1,2,4)

Nas fases avançadas da doença já existe uma alteração histológica maior devido ao ciclo contínuo e acelerado da fase anágena, catágena e telógena juntamente com o processo inflamatório, não se observa produção de cabelo e no extremo proximal da fibra capilar, a típica forma de aplicador de algodão, não é visível. Outra característica desta doença, quando a sua

existência já é muito prolongada, é que a maioria dos folículos se encontram nas fases telógenas e catágenas, o que implica que o infiltrado inflamatório seja menor, tendo em conta que os folículos anágenos são os que são afetados pelo mesmo. ^(1,2,4)

TRATAMENTO

Relativamente às diferentes formas de tratamento, e uma vez que esta doença resulta de uma complexa interação multifatorial, este pode envolver uma abordagem multidisciplinar passando por diversas terapias com medicamentos tópicos ou infiltrativos, psicoterapia e até procedimentos medico-dentários, apesar de não existir uma terapia curativa desta doença. ^(2,7,15,19)

Sendo uma patologia com implicações estéticas, o seu impacto psicológico é forte e é frequentemente o principal motivo de procura de terapia. Não é raro estes pacientes necessitarem de apoio psicológico pela autoimagem ser afetada e concomitantemente a sua autoestima. Como descrito anteriormente, o stress pode ter um papel muito importante no desenvolvimento da doença, reforçando a necessidade de uma abordagem psicossomática consoante a personalidade do paciente. ^(11,14,16,18)

Tendo em conta o facto de não haver cura e não existirem ainda estudos conclusivos quanto à efetividade dos medicamentos usados no seu tratamento, visto que tanto a evolução como a remissão são imprevisíveis e ser frequente haver melhorias espontâneas, não existem tratamentos válidos para a AA. No entanto, pesquisas e estudos estão em curso, focando-se nas citocinas que mantêm o local imunologicamente privilegiado (tais como TGF- β , α -MSH, IL-10, etc.), ou impedem a interação de células TCD8+ com moléculas MHC I apresentadoras de autoantígenos foliculares, para criar medicamentos que se dirijam ao restabelecimento do mesmo em vez de controlarem o fenómeno autoimunitário secundário, prevenindo a progressão da doença e restaurando o ciclo do folículo. ^(1,2,9,10,21)

Foram relatados casos por Padovan e Montoya ^(7,17), de resolução da doença com recurso somente a tratamento da patologia oral, eliminando o foco infeccioso e/ou dentes impactados que estimulam mecanicamente as fibras nervosas, e outro por Fernandes ⁽¹⁶⁾ com tratamento combinado entre medicina dentária e dermatologia nos quais se usava minoxidil, rubefacientes tópicos e outros sensibilizantes, direcionado aos sinais clínicos. Nem todos os pacientes com AA

necessitam de um tratamento pois por vezes os pelos recrescem espontaneamente quando a sua perda ocorre devido a alterações naturais nas hormonas ou outras razões temporárias. ^(7,16,17)

Nestes casos, em que não se encontram causas específicas, poderão ser preconizados tratamentos inespecíficos como complexos vitamínicos e alimentares cujas substâncias se sabem ser necessárias para um correto ciclo do folículo piloso e que estão implicadas no metabolismo folicular, sendo exemplos disso o zinco, biotina e estatinas. ⁽²¹⁾

Nos casos revistos, os autores defendem que um tratamento apropriado desta situação requer uma equipa multidisciplinar que envolvam médicos dermatologistas, psicólogos, médicos dentistas, endocrinologistas e até mesmo geneticistas. ^(7,15-19)

A documentação de alguns casos de indivíduos diagnosticados com AA de origem desconhecida, referenciados para o médico dentista para avaliação da saúde oral, denota já uma certa consciência, por parte de alguns médicos, da relevância da saúde oral para a saúde geral do indivíduo. ^(7,15-17)

TRATAMENTO DE PATOLOGIAS ORAIS

O tratamento deve ser primeiramente etiológico e só depois sintomático, devendo passar pela remoção do foco irritativo (cáries, lesões químico-mecânicas), seja recorrendo a um tratamento conservador ou radical, ou do dente impactado (que pode funcionar como um estímulo mecânico das fibras nervosas ou como originário de infeções) para eliminar qualquer causa de infeção ou estimulação das fibras nervosas. ^(7,16,18,22)

Nos casos cuja origem dentária se suspeita ser o desencadeador final, o tratamento dentário adequado deve ser realizado e o uso de tratamento dermatológico é usado apenas com o objetivo de acelerar o recrescimento dos pelos. Consoante o fator desencadeante, os tratamentos dentários podem ser cirúrgicos para extração de odontomas, dentes inclusos ou impactados; endodôntico para desinfeção dos canais e eliminação do foco infeccioso e se o fator irritativo for um mau posicionamento dentário, este pode ser resolvido com recurso a tratamento ortodôntico. A eliminação destas causas é uma solução para a alopecia sem se submeter o paciente a terapêutica farmacológica desnecessária. ^(7,15-19)

Nos casos clínicos revistos, Balcheva et al. ⁽¹⁵⁾ (2009) expõe um caso de AA no couro cabeludo, causado por um Tratamento Endodôntico Radical (TER) falhado que fistulizou, sendo extraído o dente e conseqüentemente revertida a doença dermatológica em 2 meses. Padovan et al. ⁽¹⁷⁾ apresenta um caso de um paciente com AA no couro cabeludo, que no exame clínico e radiográfico demonstrava a retenção dos dentes do siso, dois 2ºs molares e o dente 15, assim como dois dentes decíduos e focos infecciosos em raízes residuais. Após remoção dos dentes inclusos e raízes, houve regressão total da alopecia em 120 dias. Taisse et al. ⁽¹⁸⁾ (2005) teve um caso de um paciente com 2 peladas no couro cabeludo que já havia tentado vários tratamentos dermatológicos sem sucesso, e apresentava o impactamento dos sisos inferiores que apresentavam íntima relação com o nervo alveolar inferior sem qualquer sinal de inflamação. Uma vez que as peladas se encontravam do lado direito suspeitando-se que fosse diretamente influenciado, foi inicialmente feita a extração do dente 48 e após 4 meses o recrescimento era completo. ^(15,17,18)

Fernandes et al. ⁽¹⁶⁾ (2009) procedeu à extração de três dentes do siso inclusos que se suspeitavam ser os causadores da AA apresentada pelo paciente na face direita, concomitante com tratamento dermatológico, verificando-se o recrescimento total de pelos em 6 meses. Lesclous et al. ⁽¹⁹⁾ (1997) afirmando que a alopecia se confirma ser de origem dentária quando há recuperação completa do paciente após a causa dentária ser eliminada, apresenta um caso cujo exame clínico mostrou a presença de 2 placas de alopecia labiomentais simétricas e os sisos inferiores impactados. Foi estipulada a extração dos mesmos em duas fases, extraindo-se primeiro o 48 que após reavaliação ao fim de 6 semanas apresentava recrescimento quase completo do lado direito mas mantinha a alopecia do lado esquerdo. O recrescimento total dessa zona só ocorreu 2 meses após extração do dente 38. ^(16,19)

No caso apresentado por Montoya et al. ⁽⁷⁾ (2002) relata uma situação de AA no couro cabeludo sem causa aparente, encaminhado pelo dermatologista para restabelecimento da saúde oral como terapia inicial da alopecia. A situação foi resolvida com a eliminação de uma fístula que o paciente apresentava associada ao dente 11 por meio de um TER em 2 sessões e ao fim de 3 meses verificou-se recrescimento total. ⁽⁷⁾

TERAPÊUTICA DERMATOLÓGICA

O tratamento tem por base estimular o recrescimento do pelo e reduzir a inflamação. Por norma, existem duas opções de tratamento dermatológico que variam consoante a extensão da doença. Assim, para casos em que esta é extensa, é usado o método de imunoterapia tópica e, para aqueles em que a doença é localizada, são usados corticosteroides intralesionais, embora segundo estudos de Chang et al tenham demonstrado sucesso usando os mesmos para tratamentos de formas extensas. ^(2,5,10,13,14,23)

A imunoterapia de contacto é feita usualmente com substância altamente sensibilizantes como difenilciclopropenona (DPCP) ou Dibutylester do ácido esquárico (SADBE) administrados durante 1-2 semanas. Tem como objetivo induzir uma dermatite alérgica de contacto de baixo grau no paciente, como parte de uma estratégia de desvio imunitário em que se manipula o ambiente inflamatório intracutâneo, levando à produção de um infiltrado inflamatório, substituindo o específico da AA. ^(2,6,11,13,14,16,23)

As injeções intralesionais usam os imunossuppressores para induzirem a hipertricose. Os mais usados são as injeções intradérmicas de triamcinolona dadas a cada 2-6 semanas, que estimulam o recrescimento em 60-67% dos casos. Também se pode recorrer ao uso tópico de corticosteroides que são amplamente usados. ^(2,5,16,23)

Um medicamento também muito usado como terapia de segunda linha ou em conjunto com outros tratamentos é o Minoxidil concentração de 5 ou 2%, tópico com 2 aplicações diárias. Este é um vasodilatador que quando usado clinicamente como tal, o efeito secundário é o crescimento de pelo. O seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido mas tem um efeito imunomodulador e admite-se que estimule a síntese folicular de DNA, tendo uma ação direta na proliferação e diferenciação dos queratinócitos. Regula a fisiologia do mesmo e induz o recrescimento pois provoca vasodilatação capilar prevenindo a atrofia folicular. ^(2,11,13,14,16,18,23)

CONCLUSÃO

Não se sabe ao certo qual a etiologia exata de AA, mas pensa-se que é um conjunto de fatores que culminam no desenvolvimento desta doença.

É preciso uma certa predisposição genética, relacionada com outros fatores que podem ter origem genética ou ambiental.

Um processo infeccioso dentário, uma intervenção dentária ou uma compressão nervosa por um dente incluso, são alguns dos fatores desencadeantes desta doença, em indivíduos já com as condições predisponentes.

Em todos os casos clínicos descritos na bibliografia consultada, as peladas encontradas nos pacientes que possuem causas dentárias são de diâmetro reduzido e assintomáticas, podendo ter localização no couro cabeludo, mais frequente na zona occipital, ou na zona da barba.

É relevante um minucioso exame oral e radiográfico para detecção de possíveis focos infecciosos e sua eliminação para resolução da alopecia.

A regressão total de AA alguns meses após as intervenções dentárias, parece lógico estipular a existência de uma inter-relação desta doença com patologias orais.

A existência de casos em que o dente afetava o lado ipsi-lateral como contralateral, leva à conclusão que qualquer uma das teorias relacionadas com o fator irritativo dentário tem o seu fundamento. Verificou-se remissão total da doença após os tratamentos dos focos infecciosos ou estimulantes dentários, ficando por esclarecer se nos casos de terapia combinada se teria resolvido sem a ajuda farmacológica dermatológica e qual o método de tratamento mais eficaz.

Muitos destes pacientes são arrastados durante longo tempo de consultório em consultório, de médico especialista para médico especialista, experimentam os mais diversos tratamentos e nada resulta, muitas vezes a causa está mesmo ali e é de fácil resolução com um tratamento dentário adequado.

Dos casos clínicos revistos, em 4 dos 6 casos, os pacientes foram encaminhados pelos dermatologistas que os seguiam, demonstrando consciencialização por parte dos mesmos, da importância da saúde oral no âmbito da saúde geral.

Quanto ao tratamento desta doença com causa ou, melhor dizendo, desencadeante dentário, alguns autores defendem que este seja dermatodontológico e outros que se resolvem apenas com o tratamento do foco infeccioso. No sentido de se tentar chegar a uma conclusão sugere-se um estudo comparativo entre 2 grupos de indivíduos com AA em que se suspeita uma possível causa de origem dentária. Um grupo seria tratado só com o tratamento dentário (da causa) e o outro com tratamento dentário e dermatológico, no sentido de se verificar qual o tratamento mais eficaz. Este estudo pressupõe um grande entendimento, comunicação e interligação entre Médicos de Família, Dermatologistas e Médicos Dentistas.

BIBLIOGRAFIA

1. Restrepo R, Niño LM. Alopecia areata, nuevos hallazgos en histopatología y fisiopatología. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2012;20(1):41-53.
2. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012 Apr 19;366(16):1515-25.
3. Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol APA* 2011;20(4):191-98.
4. Wang E, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatologic Therapy* 2011;24:337-47.
5. Petukhova L, Cabral R, Mackay-Wiggan J, Clynes R, Christiano A. The genetics of alopecia areata: what's new and how will it help our pacientes? *Dermatologic Therapy* 2011;24:326-36.
6. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Review Article, Cytokines and Other Mediators in Alopecia Areata. *Mediators of Inflammation* 2010:1-5.
7. Montoya JAG, Cutando A, Jiménez MJ. Alopecia areata de origen dental. *Medicina Oral* 2002;(7):303-8.
8. Arslanagic N, Arslanagic R, Arslanagic S. Aetiological and clinical aspects of alopecia areata in Sarajevo. *HealthMED* 2008;2(3):132-37.
9. Katoulis A, Alevizou A, Bozi E, Georgala S, Mistidou M, Kalogeromitros D, Stavrianeas NG. Biologic Agents and Alopecia Areata. *Dermatology* 2009;218:184-85.
10. Ting PT, Barankin B. Derma Case. Can you identify this condition? *Can Fam Physician* August 2006;52:957, 960.
11. Buckley L, Kornusky J. Alopecia in children and adolescents. [Online]. 2012. Available from: CINAHL.
12. Finner AM. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatologic Therapy* Vol. 24, 2011, 348-354.
13. Dombrowski N, Bergfeld W. Alopecia areata: What to expect from current treatments. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2005;72(9):758-68.
14. P: Rivitti E. Alopecia areata: a revision and update. *An Bras Dermatol* 2005;80(1):57-68.

15. Balcheva M, Abadjiev M. A case of alopecia areata, associated with a focus of dental origin. *J. of IMAB* 2009;2:73-74.
16. Fernandes PFS Durão, SFO. Tratamento dermatológico para a alopecia areata. Relato de caso clínico. *Rev Odontol UNESP* 2009;38(4):263-66.
17. Padovan LEM, Kawakami RY, Souza PCU, Munerato MS, Bresaola MD. Alopecia areata associada à infecção odontológica e dentes inclusos – Relato de casos. *Salusvita* 2007;26(2):103-10
18. Taisse S, Chajri S, Riahi H, Benyahya I. Pelade et évolution d'une dent de sagesse mandibulaire: présentation d'un cas clinique. *Médecine buccale chirurgie buccale* 2005;11(3):181-88.
19. Lesclous P, Maman L. An unusual case of alopecia areata of dental origin. *Oral surgery oral medicine oral pathology* 1997;84(3):290-92.
20. Alzolibani AA, Zari S, Ahmed A. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 2). *Acta Dermatovenerol APA* 2012, 21:15-19.
21. Lagrán Z, Hermosa M, Pérez J. Tratamiento de la alopecia areata (II). Tratamientos sistémicos. *Piel* 2009;24(5):276-86.
22. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*. 2006 September; 94(1):10–21.
23. Harries M, Sun J, Paus R, King Jr L, Management of alopecia areata. *BMJ* 2010;341:c3671.