

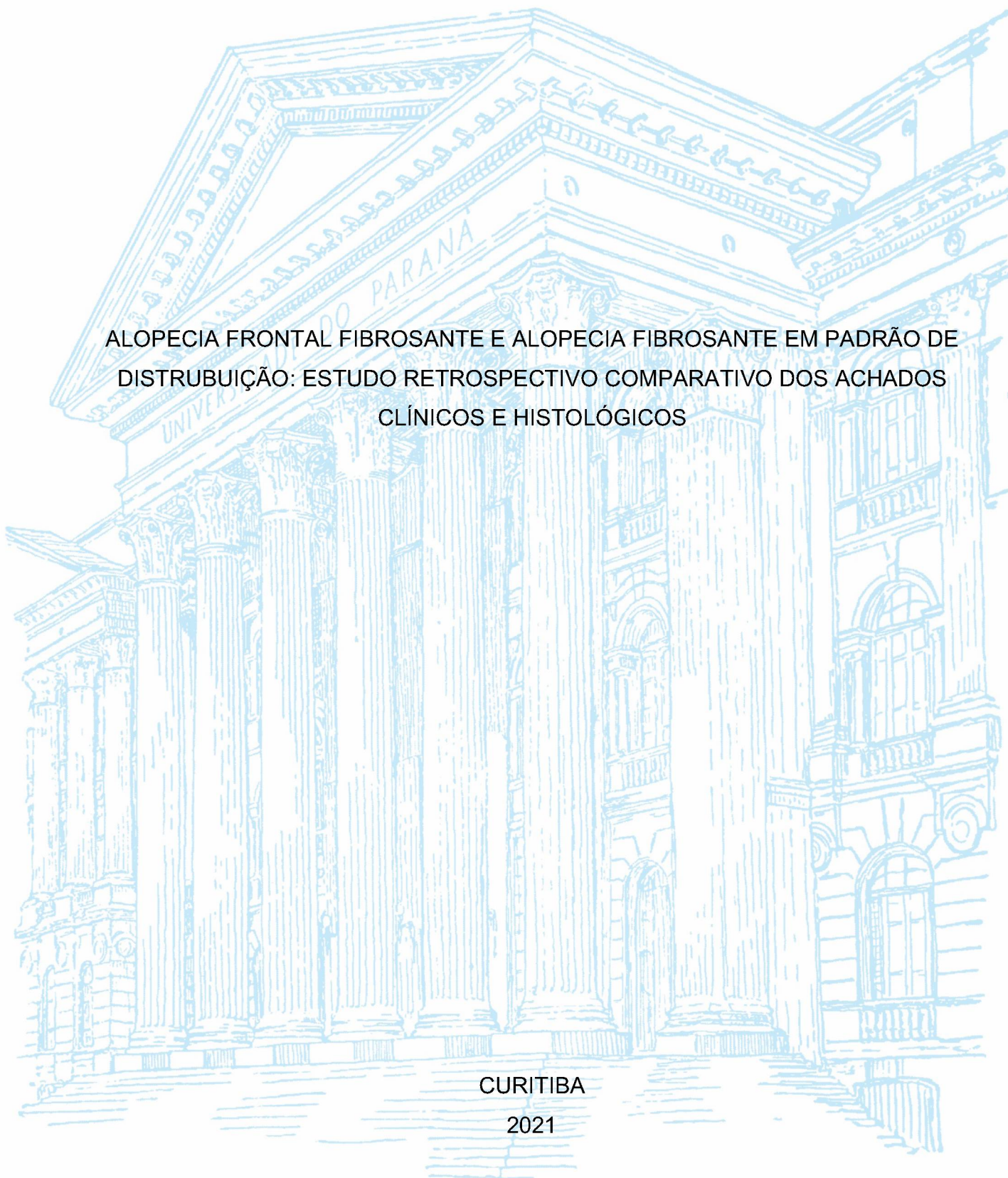
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VANESSA CRISTINA SOARES

ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE E ALOPECIA FIBROSANTE EM PADRÃO DE
DISTRUBUIÇÃO: ESTUDO RETROSPECTIVO COMPARATIVO DOS ACHADOS
CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS

CURITIBA

2021



VANESSA CRISTINA SOARES

ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE E ALOPECIA FIBROSANTE EM PADRÃO DE
DISTRIBUIÇÃO: ESTUDO RETROSPECTIVO COMPARATIVO DOS ACHADOS
CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Medicina Interna,
Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal
do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Betina Werner

Coorientadora: Profa. Fabiane Mulinari-Brenner

CURITIBA

2021

S676

Soares, Vanessa Cristina

Alopecia frontal fibrosante e alopecia fibrosante em padrão de distribuição: estudo retrospectivo comparativo dos achados clínicos e histológicos [recurso eletrônico] / Vanessa Cristina Soares. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2021.

Orientadora: Betina Werner – Coorientadora: Fabiane Mulinari-Brenner.

Bibliografia: p. 73-79.

1. Alopecia – patologia. 2. Cicatriz. 3. Achados morfológicos e microscópicos. 4. Citodiagnóstico. 5. Líquen plano. I. Universidade Federal do Paraná. II. Werner, Betina. III. Mulinari-Brenner, Fabiane. IV. Título.

NLMC: WR 460

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR, Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.

ATA Nº030

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRA EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

No dia vinte e dois de outubro de dois mil e vinte e um às 08:30 horas, na sala <https://bit.ly/2WkB2mj>, MICROSOFT TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestrand **VANESSA CRISTINA SOARES**, intitulada: **"ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE E ALOPECIA FIBROSANTE EM PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO: ESTUDO RETROSPECTIVO COMPARATIVO DOS ACHADOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS."**, sob orientação da Profa. Dra. BETINA WERNER. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: BETINA WERNER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LUIS EDUARDO AGNER MACHADO MARTINS (FACULDADE EVANGELICA DO PARANA), KATIA SHEYLLA MALTA PURIM (UNIVERSIDADE POSITIVO PR). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, BETINA WERNER, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 22 de Outubro de 2021.

Assinatura Eletrônica

22/10/2021 10:37:05.0

BETINA WERNER

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

26/10/2021 13:35:30.0

LUIS EDUARDO AGNER MACHADO MARTINS

Avaliador Externo (FACULDADE EVANGELICA DO PARANA)

Assinatura Eletrônica

23/10/2021 18:13:28.0

KATIA SHEYLLA MALTA PURIM

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO PR)

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **VANESSA CRISTINA SOARES** intitulada: "**ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE E ALOPECIA FIBROSANTE EM PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO: ESTUDO RETROSPECTIVO COMPARATIVO DOS ACHADOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS.**", sob orientação da Profa. Dra. BETINA WERNER, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 22 de Outubro de 2021.

Assinatura Eletrônica

22/10/2021 10:37:05.0

BETINA WERNER

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

26/10/2021 13:35:30.0

LUIS EDUARDO AGNER MACHADO MARTINS

Avaliador Externo (FACULDADE EVANGELICA DO PARANA)

Assinatura Eletrônica

23/10/2021 18:13:28.0

KATIA SHEYLLA MALTA PURIM

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO PR)

Dedico essa dissertação aos pacientes portadores de alopecia que me motivam diariamente a aprofundar meus estudos nas doenças capilares. Espero que esse trabalho possa contribuir para pesquisas futuras a fim de ampliar o conhecimento na área e proporcionar aos pacientes tratamentos mais efetivos e melhora da qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Mariazinha e Carlos por dedicarem suas vidas a mim e a minha irmã. Vocês nos proporcionaram o que é realmente importante e essencial: carinho, cuidado, valores e educação. Obrigada pelo amor e apoio incondicional que me encorajou a buscar e realizar todos os meus grandes sonhos. Também agradeço a minha amada irmã Karla por estar sempre ao meu lado.

À minha orientadora, Profa. Dra. Betina Werner, pela generosidade em compartilhar além de muito conhecimento, algo ainda mais precioso, seu tempo. Foram muitas horas de trabalho juntas revisando lâminas, compartilhando ideias, longas conversas sobre histopatologia, cotidiano, família e sobre os mais diversos assuntos.

À minha coorientadora, Profa. Fabiane Mulinari-Brenner, por me incentivar ao ingresso no programa de mestrado. Obrigada por estar sempre disponível a ensinar e a compartilhar todo o seu conhecimento com tanta paciência, simplicidade e modéstia. Por despertar em mim, ainda durante a residência, o interesse no estudo e no atendimento de pacientes com doenças capilares. Serei eternamente grata às minhas orientadoras, Profa. Dra. Betina Werner e Profa. Fabiane, pela dedicação e compromisso com a ciência e com a formação de seus alunos.

Aos professores e funcionários da Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde por todo apoio.

À Profa. Dra. Katia Scheylla Malta Purim e ao Prof. Dr. Luis Eduardo Agner Martins pela disponibilidade, correções e sugestões.

Ao Murilo, meu grande amor, amigo e conselheiro há quase vinte anos. Obrigada por apoiar minhas escolhas, meus sonhos e por dividir comigo todas as aventuras da vida. Amo você.

“Faça a cada dia algo que o aproxime um pouco mais de uma amanhã melhor”.

(Doug Firebaugh)

RESUMO

Líquen plano pilar (LPP) é uma alopecia cicatricial primária e apresenta três variantes clínicas principais: LPP clássico, síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur e alopecia frontal fibrosante (AFF). Alopecia fibrosante em padrão de destruição (AFPD) é descrita como uma forma de alopecia cicatricial primária em pacientes com história de alopecia androgenética (AAG) e considerada variante clínica do LPP por alguns autores devido aos achados histopatológicos semelhantes. Não está claro se AFPD é uma forma de LPP em padrão de distribuição androgenética ou uma AAG com padrão liquenoide. Não há na literatura estudos histopatológicos comparativos entre AFF e AFPD. Os resultados encontrados neste estudo poderão contribuir para a melhor compreensão das duas condições e talvez de alguma relação entre elas. Objetivos: comparar os achados histopatológicos encontrados entre pacientes diagnosticados com AFF e com AFPD, testar a hipótese de que pacientes classificados como AFPD possam ser enquadrados em duas condições distintas: AFPD (termo genérico para indicar casos com indícios de condição fibrosante perifolicular, mas sem características microscópicas típicas de doença liquenoide) e líquen plano em padrão de distribuição (LPPD) com características microscópicas típicas de doença liquenoide com acometimento em padrão androgenético. Buscar critérios histológicos que possam diferenciar a AFPD do LPPD. Métodos: realizado estudo retrospectivo observacional. Foram incluídos no estudo dois grupos. O primeiro grupo composto por 12 pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico compatível com AFF. O segundo grupo composto por 32 pacientes com alopecia difusa na região central do couro cabeludo, diagnosticados como AFPD. Todos os pacientes possuíam, pelo menos, uma biópsia do couro cabeludo da região afetada. Cada lâmina foi codificada e a revisão foi realizada de maneira cega, sem qualquer acesso a nenhuma informação clínica dos pacientes durante todo processo de revisão. A amostra final foi constituída de 55 biópsias de um total de 32 pacientes. A análise dos dados histopatológicos foi realizada em cada um dos grupos AFF e AFPD. Posteriormente o grupo AFPD foi dividido em 2 subgrupos: AFPD com trato fibroso cicatricial (AFPD/CTF) e AFPD sem trato fibroso cicatricial (AFPD/STF). Essa divisão foi feita porque casos com tratos fibrosos cicatriciais representam uma forma de alopecia de padrão cicatricial. Então, se presentes, pode-se praticamente excluir a possibilidade de AAG e pode se assumir que se trata de um caso de LPP. Conclusões: a partir dos resultados obtidos neste estudo não foi possível diferenciar AFF da AFPD através dos achados histopatológicos. Não identificamos características histopatológicas específicas para cada condição, fortalecendo a possibilidade de AFPD ser uma forma clínica de LPP. Não foi possível identificar no grupo AFPD características que possam subdividi-lo em duas condições distintas: LPPD e uma condição fibrosante em pacientes com AAG prévia. Os achados estatisticamente significativos encontrados entre os grupos estão provavelmente relacionados a fases diferentes da doença em cada grupo. Estudos prospectivos com seguimento dos pacientes com diagnóstico de AFPD poderão buscar características que possam auxiliar o médico a identificar precocemente os casos que possam evoluir com pior desfecho.

Palavras-chave: Alopecia cicatricial. Alopecia fibrosante em padrão de distribuição. Histopatologia. Líquen planopilar.

ABSTRACT

Lichen planopilaris (LPP) is a primary cicatricial alopecia with three main clinical variants: classic LPP, Graham-Little-Piccardi-Lassueur syndrome, and frontal fibrosing alopecia (FFA). Fibrosing alopecia in a pattern distribution (FAPD) has been described as a primary cicatricial alopecia in patients with androgenetic alopecia (AGA) history and considered, by some authors, as LPP clinical variant due to their similar histopathological findings. It is not clear whether FAPD is LPP in a pattern distribution or an AGA with lichenoid pattern. So far, there are no comparative histopathological studies between FFA and FAPD in the literature. The results may contribute to a better understanding and, perhaps, to some relation between these two conditions. Objectives: compare histopathological findings between FFA and FAPD, test the hypothesis that patients classified as AFPD can be classified into two distinct conditions: FAPD (generic term to indicate cases with evidence of perifollicular fibrosing condition, but without typical microscopic characteristics of lichenoid disease), and lichen planopilaris in a pattern of distribution (LPPD) with microscopic features typical of lichenoid disease with involvement in an androgenetic pattern. Search for histological criteria that can differentiate FAPD from diffuse non-lichenoid alopecia with atypical clinical evolution, as some cases of AGA, for example. Methods: retrospective observational study was performed. Two groups were included in the study. The first group consisted of 12 patients with clinical and histopathological diagnosis compatible with AFF. The second group consisted of 32 patients with diffuse alopecia in the central scalp, diagnosed as FAPD. All patients have had at least one scalp biopsy of the affected region. Each slide was coded and the review was performed blindly, without any access to clinical information during all review process. The final sample consisted of 55 biopsies from a total of 32 patients. The analysis of histopathological data was performed within each group, FFA and FAPD. Then, the FAPD group was divided into 2 subgroups: FAPD with cicatricial tracts present (FAPD/CTP) and AFPD with cicatricial tracts absent (FAPD/CTA). This division was made because cases with cicatricial tracts represent a form scarring alopecia. So, if present, the possibility of AGA can practically be excluded and it can be assumed that this is a case of LPP. After that, we performed a comparative analysis between the groups. Conclusions: based on the results obtained in this study, it was not possible to differentiate FFA from FAPD by histopathological findings. Besides, specific histopathological features for each condition weren't identify, reinforcing FAPD as probable clinical subtype of LPP. It was also not possible to identify features that could subdivide the FAPD group into two distinct conditions: LPPD and a fibrosing condition in patients with previous AGA. The statistically significant findings found between the groups are likely related to different stages of the disease in each group. Prospective studies with follow-up of patients with FAPD diagnosis can seek characteristics that can help physicians identify in advance cases that may evolve to a worse outcome.

Keywords: Scarring alopecia. Frontal fibrosing in a pattern distribution. Histopathology. Lichen planopilaris.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - LPP CLÁSSICO. PLACAS DE ALOPECIA ACOMETENDO VÉRTICE.	26
FIGURA 2 - AFF COM PLACA DE ALOPECIA CICATRICAL ACOMETENDO LINHA DE IMPLANTAÇÃO DO COURO CABELUDO.	27
FIGURA 3 - AFPD. PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE ACOMETIMENTO, SENDO A ACOMETIMENTO DISCRETO E D SEVERO.	29
FIGURA 4 - FOLÍCULO TERMINAL ACOMETIDO PELO INFILTRADO INFLAMATÓRIO EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO DE 40X.	56
FIGURA 5 - FOLÍCULO VELO ACOMETIDO PELO INFILTRADO INFLAMATÓRIO LIQUENOIDE EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO DE 40X.	57
FIGURA 6 - INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR E DA GLÂNDULA SEBÁCEA.FIBROSE, SINÉQUIAS E DILATAÇÃO DE GLÂNDULA ÉCRINA EM PACIENTE COM AFPD. AUMENTO DE 10X.	61
FIGURA 7 - GLÂNDULA ÉCRINA DILATADA EM PACIENTE COM AFPD (FLECHA). AUMENTO DE 10X.	61
FIGURA 8 - INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR LIQUENOIDE EM PACIENTE COM AFPD. AUMENTO DE 40X.	63
FIGURA 9 - INFILTRADO INFLAMATÓRIO LIQUENOIDE ACOMETENDO FOLÍCULO PILOSO E EPITÉLIO SEBÁCEO E PRESENÇA DE QUERATINÓCITOS NECRÓTICOS (FLECHAS) EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO 40X.	64
FIGURA 10 – FOLÍCULO PILOSO COM INFLAMAÇÃO, FIBROSE E AUSÊNCIA DE GLÂNDULA SEBÁCEA À ESQUERDA.FOLÍCULO PILOSO COM INFLAMAÇÃO, FIBROSE E GLÂNDULA SEBÁCEA PRESENTE À DIREITA.	65
FIGURA 11 - FIBROSE PERIFOLICULAR E SINÉQUIA EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO DE 20X	66
FIGURA 12 – GRANULOMA AO REDOR DE HASTE CAPILAR DESNUDA EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO DE 20X.	67
FIGURA 13 - FIBROSE PERIFOLICULAR ESPESSA E INFILTRADO INFLAMATÓRIO AFASTADO DO FOLÍCULO EM PACIENTE COM AFPD. AUMENTO DE 40X.	68

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PARÂMETROS HISTOLÓPATOLÓGICOS AVALIADOS NO ESTUDO.	32
TABELA 2 - GRUPO AFF. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	36
TABELA 3 - GRUPO AFF. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUALITATIVAS	37
TABELA 4 - GRUPO AFPD. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	38
TABELA 5 - GRUPO AFPD. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUALITATIVAS	39
TABELA 6 - AFF X AFPD. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	41
TABELA 7 - AFF X AFPD. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE DILATAÇÃO INFUNDIBULAR (P=0,049)	42
TABELA 8 - AFF X AFPD. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR LIQUENOIDE (P=0,044)	42
TABELA 9 - AFF X AFPD. ANÁLISE COMPARATIVA PARA AUSÊNCIA DE FOLÍCULOS PILOSOS VELOS (P=0,0046)	42
TABELA 10 - AFF X SUBGRUPO AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	44
TABELA 11 - AFF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR LIQUENOIDE (P=0,009)	45
TABELA 12 - AFF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA AUSÊNCIA DE VELOS. ENTRE OS GRUPOS AFF X SUBGRUPO AFPD/STF (P=0,0014)	45
TABELA 13 - AFF X AFPD/CTF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE DILATAÇÃO INFUNDIBULAR (P=0,018)	46
TABELA 14 - AFF X AFPD/CTF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE GLÂNDULA ÉCRINA DILATADA (P=0,02)	46
TABELA 15 - AFF X AFPD/CTF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE SINÉQUIA FOLICULAR (P=0,001)	46
TABELA 16 - AFF X AFPD/CTF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FOLÍCULO PILOSO INFLAMADO SEM GLÂNDULA SEBÁCEA (P=0,02)	47

TABELA 17 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.	48
TABELA 18 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FIBROSE PERIFOLICULAR (P=0,014).	49
TABELA 19 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR (P= 0,031).	49
TABELA 20 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR LIQUENOIDE (P=0,0077).	49
TABELA 21 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FOLÍCULO PILOSO INFLAMADO SEM GLÂNDULA SEBÁCEA (P=0,007).	50
TABELA 22 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE PRESENÇA DE REAÇÃO GRANULOMATOSA (P=0,018).	50
TABELA 23 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA AUSÊNCIA DE FOLÍCULOS VELOS (P=0,0032).	50
TABELA 24 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.	51
TABELA 25 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE SINÉQUIA FOLICULAR (P=0,001).	52
TABELA 26 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FIBROSE PERIFOLICULAR (P=0,006).	52
TABELA 27 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR (P=0,021).	52
TABELA 28 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FOLÍCULO PILOSO INFLAMADO SEM GLÂNDULA SEBÁCEA (P=0,0006).	53
TABELA 29 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE REAÇÃO GRANULOMATOSA (P=0,003).	53

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AFF	-Alopecia frontal fibrosante
AFPD	-Alopecia fibrosante em padrão de distribuição
AAG	-Alopecia androgenética
LPP	- Líquen plano pilar
LPPD	- Líquen plano em padrão de distribuição
AFPD/STF	- Alopecia fibrosante em padrão de distribuição sem trato fibroso cicatricial
AFPD/CTF	- Alopecia fibrosante em padrão de distribuição com trato fibroso cicatricial
UF	- Unidade folicular
UFs	- Unidades foliculares
FP	- Folículo piloso
FPs	- Folículos pilosos
T/V	-Terminal/Velo
GS	-Glândula sebácea
PI	-Privilégio imune
mm	-Milímetros
mm ²	-Milímetros quadrados

LISTA DE SÍMBOLOS

α - alfa

Υ - gama

® - marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 JUSTIFICATIVA	17
1.2 OBJETIVOS	18
1.2.1 Objetivo geral	18
1.2.2 Objetivos específicos	18
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 ANATOMIA E CICLO DO FOLÍCULO PILOSO	19
2.2 HISTOPATOLOGIA DO COURO CABELUDO NORMAL	20
2.2.1 Biópsia do couro cabeludo	20
2.2.2 Achados histopatológicos do couro cabeludo normal	21
2.3 ALOPECIAS	21
2.3.1 Alopecia não cicatricial	21
2.3.2 Alopecia androgenética	21
2.3 Alopecia cicatricial	22
2.4 LIQUEN PLANO PILAR.....	23
2.4.1 Patogênese do LPP	23
2.4.2 Histopatologia do líquen plano pilar	24
2.4.3 Líquen plano pilar clássico	25
2.4.4 Alopecia frontal fibrosante	26
2.4.5 Alopecia fibrosante em padrão de distribuição	28
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4 RESULTADOS.....	35
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS.....	73

1 INTRODUÇÃO

O líquen plano pilar (LPP), também chamado de líquen folicular ou líquen plano folicular, foi inicialmente descrito por Pringle em 1895 (ASSOULY; REYGAGNE, 2009). É uma forma de líquen plano que acomete primariamente o folículo piloso (FP). É classificado como uma forma de alopecia cicatricial primária linfocítica, pois o infiltrado inflamatório predominante é composto por linfócitos (OLSEN et al., 2003). A inflamação acomete o istmo, região onde estão localizadas as células tronco do bulge, provocando destruição permanente do FP. O LPP é a principal causa de alopecia cicatricial primária em adultos (ASSOULY; REYGAGNE, 2009).

Apresenta três principais formas clínicas: LPP clássico, síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur (SGLP) e Alopecia frontal fibrosante (AFF).

O LPP clássico se caracteriza por placas delimitadas de alopecia que podem ser únicas ou múltiplas. Ocorrem preferencialmente no vértice, mas qualquer área do couro cabeludo pode ser afetada (ASSOULY; REYGAGNE, 2009).

A SGLP se apresenta pela tríade: alopecia cicatricial de couro cabeludo, alopecia não cicatricial das axilas e pube e pápulas liquenoides no tronco e extremidades.

A AFF, descrita inicialmente em 1994, é considerada uma variante do LPP devido aos achados histopatológicos muito semelhantes ao LPP clássico. (KOSSARD, 1994). Clinicamente se manifesta com placa de alopecia progressiva que acomete a linha frontal do couro cabeludo. Foi inicialmente descrita apenas em mulheres pós-menopausa, no entanto, publicações posteriores descreveram casos em mulheres jovens e homens. Além da perda capilar no couro cabeludo, perda das sobrancelhas está presente em cerca de 80% dos casos, podendo surgir como primeira manifestação clínica. Também pode haver perda de pelos corporais e surgimento de pápulas faciais (VAÑÓ-GALVÁN et al., 2014).

Em 2009 uma condição chamada de alopecia fibrosante em padrão de distribuição (AFPD) passou a ser considerada uma quarta variante de LPP por alguns autores (ASSOULY; REYGAGNE, 2009). Foi descrita inicialmente num grupo de 19 pacientes que apresentaram alopecia fibrosante na região central do couro cabeludo. Em todos os casos havia histórico de alopecia androgenética (AAG) lentamente progressiva que evoluíram rapidamente para alopecia cicatricial. O acometimento do couro cabeludo era difuso e não em placas delimitadas como ocorre no LPP clássico.

Clinicamente apresentavam eritema e descamação perifolicular limitada a área central, mesmo padrão de acometimento da AAG. Biópsia do couro cabeludo foi realizada em 14 dos 19 casos. Os achados histopatológicos dos casos iniciais mostraram miniaturização capilar e infiltrado inflamatório perifolicular com dermatite de interface em 67% dos casos na porção superior do FP. Os casos mais avançados apresentavam fibrose lamelar perifolicular e tratos fibrosos semelhantes aos achados encontrados no LPP avançado (ZINKERNAGEL; TRÜEB, 2000). Não está claro até o momento se a AAFP é uma forma de LPP em padrão de distribuição androgenético ou uma AAG com padrão liquenoide (ZINKERNAGEL; TRÜEB, 2000). Desde a sua descrição inicial, outros relatos de casos de LPP difuso acometendo área central do couro cabeludo foram publicados (ABBASI et al., 2016).

Recentemente foi também descrita uma série de pacientes classificados com uma forma de LPP em padrão difuso com acometimento de todo o couro cabeludo, sem preferência para áreas andrógeno-dependentes. Esses pacientes apresentavam histórico de sintomas no couro cabeludo como prurido, sensibilidade e perda capilar difusa sem formação de placa delimitada de alopecia. O exame histopatológico mostrou infiltrado liquenoide e fibrose perifolicular nos fios terminais poupando folículos miniaturizados (STARACE et al., 2020).

1.1 JUSTIFICATIVA

Até o momento não há na literatura artigos comparando os achados histológicos entre AFF (uma forma bem estabelecida de LPP tanto na sua apresentação clínica como na apresentação microscópica) e AAFP. Os resultados encontrados neste estudo poderão contribuir para a melhor compreensão das duas condições e talvez de alguma relação entre elas.

Com avaliação mais detalhada dos pacientes diagnosticados como AAFP, os autores poderão melhorar o entendimento dessa condição ainda controversa e tentar separá-los em dois grupos distintos: pacientes com AAG que evoluíram para fibrose e pacientes com LPP de acometimento preferencial em área andrógeno-dependente.

AFF e a AAFP são consideradas alopecias cicatriciais que podem causar perda capilar definitiva com dano estético irreversível. O impacto negativo na

autoestima dos pacientes pode ser devastador. As mulheres são mais frequentemente acometidas por ambas doenças.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Comparar os achados histopatológicos encontrados entre pacientes diagnosticados com AFF e com AFPD.

1.2.2 Objetivos específicos

Testar a hipótese de que pacientes previamente classificados como AFPD possam ser enquadrados em duas condições distintas: AFPD (um termo genérico para indicar casos com indícios de condição fibrosante perifolicular, mas sem características microscópicas típicas de doença liquenoide) e líquen plano em padrão de distribuição (LPPD) com características microscópicas típicas de doença liquenoide com acometimento em padrão androgenético.

Buscar critérios histológicos que possam diferenciar AFPD do LPPD.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA E CICLO DO FOLÍCULO PILOSO

O FP é dividido anatomicamente em três porções: bulbo, istmo e infundíbulo. O bulbo é a porção mais profunda/inferior do FP, composto pelas células da matriz folicular e pela papila dérmica. É a região onde ocorre a produção da haste capilar. O istmo é a porção intermediária do folículo que se estende da inserção do músculo eretor do pelo até a entrada do ducto da glândula sebácea (GS). Também no istmo residem as células pluripotentes do FP, região denominada bulge ou protuberância. O infundíbulo é a porção mais superior/superficial do folículo piloso, delimitada acima do ducto da GS e se prolonga até a superfície da pele (MITEVA, 2019).

O FP juntamente com a glândula sebácea e o músculo eretor do pelo compõe a unidade pilosebácea, também chamada de unidade folicular (UF) (MITEVA, 2019).

Existem três tipos de FP: lanugo, velo e terminal. Eles se diferenciam pelo tamanho, espessura e pigmentação. O lanugo é um pelo muito fino visto apenas em fetos e é eliminado nas primeiras semanas após o nascimento. Os pelos velos são finos, curtos, pouco pigmentados e estão presentes em quase todo o corpo. Já os pelos terminais são grossos, longos e pigmentados. O couro cabeludo normal é composto principalmente por fios terminais. Ainda são descritos os fios intermediários que são os fios que se apresentam em processo de transformação de terminal para velo e vice versa (MITEVA, 2019).

Os FPs estão em constante renovação e ciclam em três fases principais: anágena (fase de crescimento), catágena (fase de regressão) e telógeno (fase de repouso) (SPERLING; MEZEBISH, 1998). A porção superior do folículo é permanente enquanto que a porção inferior, abaixo do istmo sofre involução e regeneração a cada ciclo capilar (STENN KS, 2001)

A renovação celular é feita através das células tronco localizadas numa região conhecida como bulge, próxima ao istmo (STENN KS, 2001). Acredita-se que as células tronco foliculares também sejam responsáveis pela renovação celular da glândulas sebáceas (JOHN T. HEADINGTON, 1996).

A fase anágena é a fase de crescimento do folículo piloso. No couro cabeludo tem duração de 3 a 5 anos. Na fase catágena, fase de involução, cessa o crescimento capilar e inicia a apoptose dos queratinócitos do bulbo e involução da porção

transitória do FP. A fase catágena dura em torno de duas semanas. Na fase telógena ou fase de repouso, ocorre a queratinização completa da porção inferior do FP. É no final da fase telógena que ocorre o desprendimento da haste capilar (fase exógena). A fase telógena dura em torno de 2-3 meses. Em condições fisiológicas, o fio telógeno é rapidamente substituído por um novo fio anágeno. Na AAG pode haver a fase quenógena que se caracteriza por um período de tempo em que o FP permanece vazio (MITEVA, 2019).

2.2 HISTOPATOLOGIA DO COURO CABELUDO NORMAL

2.2.1 Biópsia do couro cabeludo

A biópsia do couro cabeludo é realizada sob anestesia local e a coleta do material é feita com auxílio do punch, equipamento de corte circular. No couro cabeludo punches com diâmetros de 4 a 6 mm são os mais utilizados (HEADINGTON, 1984). A biópsia do couro cabeludo realizada com punch de 4mm é considerada atualmente o padrão ouro. O material pode ser seccionado de modo vertical/longitudinal ou transversal/ horizontal (STEFANATO, 2010).

A secção longitudinal é geralmente inadequada para diagnóstico de alopecias pela transecção do folículo sendo somente 10 a 15% dos FP avaliados em uma biópsia de 4mm (HEADINGTON, 1984).

A secção transversal é preferida, pois permite visualizar o número total de FPs da amostra, quantificar anormalidades e estudar uma mesma UF desde a sua porção epidérmico até o subcutâneo (FRISHBERG; SPERLING; GUTHRIE, 1996). Também é possível avaliar a densidade folicular por mm^2 , o número de fios terminais e velos, relação entre fios terminais e velos (relação T/V), número de fios em fase telógena assim como os demais componentes de cada UF (HEADINGTON, 1984).

2.2.2 Achados histopatológicos do couro cabeludo normal

Em 1984, Headington descreveu achados histopatológicos de sessenta biópsias de couro cabeludo normal através do corte transversal e estabeleceu critérios de normalidade. O local mais adequado para avaliação das estruturas da UF é ao nível da entrada dos ductos da GS, cerca de 1mm acima da junção da derme com o subcutâneo. Observou-se que cada UF é composta por 2 a 4 folículos terminais e 1 folículo velo, lóbulos da GS e a inserção do músculo eretor do pelo. Cada UF é cercada por tecido conectivo delicado denominado folliculorum e ao nível da derme média e se dispõe de forma hexagonal. Foi considerada normal para uma biópsia realizada com punch de 4mm, 12 a 14 unidades foliculares (UFs), cerca de uma UF por mm² e 20 a 30 fios terminais. Os fios velos são considerados quando apresentam diâmetro menor ou igual a sua bainha radicular interna. O bulbo dos fios velos se localizam na derme superior, em geral acima do ducto da GS. A contagem de fios velos é importante principalmente nos casos de suspeita de AAG pois os folículos sofrem um processo de afinamento e consequente aumento no número de FP tipo velo (HEADINGTON, 1984). A relação T/V média encontrada em indivíduos normais foi em torno de 7:1 (WHITING, 1993). A contagem de fios telógenos foi de 6%, em torno de dois fios telógenos para punches de 4mm (SPERLING L, COWPER S, 2012).

2.3 ALOPECIAS

2.3.1 Alopecia não cicatricial

As alopecias são classificadas em cicatriciais e não cicatriciais (STEFANATO, 2010). Nas alopecias não cicatriciais, a estrutura anatômica do folículo piloso é preservada, assim como as células tronco do bulge, sendo possível a renovação das hastes capilares (STENN KS, 2001). Dentre os exemplos mais comuns de alopecia não cicatricial estão a AAG, alopecia areata e o eflúvio telógeno (SPERLING; MEZEBISH, 1998).

2.3.2 Alopecia androgenética

A AAG, também conhecida como alopecia de padrão feminino ou alopecia de padrão masculino, é uma alopecia não cicatricial que cursa com afinamento progressivo dos fios, fenômeno conhecido como miniaturização (KELLY; BLANCO; TOSTI, 2016). É uma desordem de etiologia multifatorial. Predisposição genética, hormônios andrógenos e micro inflamação contribuem para o desenvolvimento da AAG (RAMOS, 2015). Clinicamente se manifesta com afinamento difuso e simétrico dos fios na região parietal e vértice, sendo a região occipital poupada (SPERLING; MEZEBISH, 1998).

Os principais achados na tricoscopia são: variabilidade do diâmetro dos fios na região frontal e consequente redução da espessura e na densidade na região afetada em comparação a região occipital, não afetada. Também são visualizadas UF com apenas um FP. Casos mais avançados apresentam pontos amarelos que correspondem a UFs vazias preenchidas por conteúdo sebáceo (RAKOWSKA et al., 2009).

A biópsia do couro cabeludo pode ser necessário nos casos de dúvida diagnóstica e deve ser realizada tanto na área afetada quanto na área não afetada (STEFANATO, 2010). Os achados histopatológicos mais evidentes da região afetada são aumento do número de fios velos com consequente redução da relação T/V. É considerada para o diagnóstico de AAG relação $T/V \leq 3:1$. Quanto mais avançada, menor a relação T/V. A contagem de fios telógenos também pode estar aumentada. Infiltrado inflamatório perifolicular leve a moderada pode ser visto no infundíbulo, podendo em alguns casos estar associado a fibrose perifolicular discreta (WHITING, 1993).

2.3 Alopecia cicatricial

Nas alopecias cicatriciais ocorre perda capilar irreversível decorrente da destruição da estrutura anatômica folicular e de suas células tronco. O FP é substituído por tecido cicatricial (JOHN T. HEADINGTON, 1996). As alopecias cicatriciais primárias são aquelas em que o FP é o alvo da inflamação. As alopecias secundárias são aquelas em o folículo é destruído de forma indireta como em casos de queimaduras, traumas ou infecções (SF et al., 1994). Em 2001 a sociedade norte americana de pesquisas em cabelo discutiu as características clínicas, etiológicas e

histopatológicas das alopecias cicatriciais e as classificou de acordo com a célula predominante no infiltrado inflamatório, sendo divididas em linfocíticas, neutrofílicas ou mistas (OLSEN et al., 2003).

2.4 LIQUEN PLANO PILAR

O LPP foi descrito em 1895 por Pringle como uma forma de líquen plano que acomete primariamente o FP (ASSOULY; REYGAGNE, 2009). É classificado como uma forma de alopecia cicatricial primária linfocítica pelo predomínio de linfócitos no infiltrado inflamatório perifolicular (OLSEN et al., 2003). O LPP é a principal causa de alopecia cicatricial primária em adultos (ASSOULY; REYGAGNE, 2009).

Acomete com maior frequência mulheres de meia idade (BABAHOSEINI et al., 2019)(SOARES; MULINARI-BRENNER; DE SOUZA, 2015)

LPP clássico, AFF e SGLP são as três principais formas clínicas do LPP. A AFPD tem sido considerada uma variante clínica do LPP por alguns autores devido aos seus achados histopatológicos (ASSOULY; REYGAGNE, 2009).

2.4.1 Patogênese do LPP

A etiopatogenia do LPP é ainda desconhecida. No LPP o infiltrado inflamatório predomina na região do istmo, local onde residem as células pluripotentes do bulge. A destruição das células do bulge impede a regeneração do folículo e causa alopecia permanente. Em condições normais, a região do bulge possui privilégio imune (PI), característica que mantém as células tronco protegidas do sistema imune (PAUS R; COTSARELIS G; M.D., 2014).

PI é a capacidade de alguns tecidos como sistema nervoso central, câmara ocular anterior e tecido testicular de suprimir ataques imunes citotóxicos às suas células e antígenos. É uma forma de proteção ao sistema imunológico. A manutenção do PI é possível através de mecanismos como: regulação negativa de antígenos do complexo de histocompatibilidade classe I (MHC-1) e expressão local de imunossupressores potentes (PAUS; NICKOLOFF; ITO, 2005). A função do PI no folículo piloso é de proteger as células foliculares durante o ciclo capilar (PIÑEROS; GÓMEZ; MACÍAS, 2014). O PI é dinâmico nos folículos pilosos, surgindo na fase anágena e desaparecendo nas fases catágena e telógena (ITO et al., 2008). A perda

do PI é uma das hipóteses aventadas na fisiopatologia do LPP (HARRIES et al., 2013). O que ainda não está claro é se a perda do PI é causa primária do processo imunológico ou se ocorre em resposta a um processo inflamatório já estabelecido (HARRIES; PAUS, 2010).

Deficiência do PPAR- γ tem sido descrita como um dos fatores na patogênese do LPP. O PPAR- γ , receptor ativado proliferador de peroxissomo gama, tem como função regular a diferenciação dos sebócitos, a produção de lipídeos e a inflamação na GS. Disfunções do PPAR- γ levariam a acúmulo de substâncias citotóxicas na GS com consequente inflamação e destruição da UF. Fatores genéticos e/ou ambientais podem estar relacionados com a deficiência do PPAR- γ (HARNCHOOWONG; SUCHONWANIT, 2017).

2.4.2 Histopatologia do líquen plano pilar

Os achados histopatológicos variam de acordo com o tempo de doença. Quadros iniciais apresentaram alterações típicas enquanto que lesões tardias podem apresentar apenas cicatriz (WHITING, 2001). A coleta da biópsia deve ser realizada na borda ativa da placa de alopecia, pois é mais provável que as alterações histológicas sejam encontradas (STEFANATO, 2010).

Lesões iniciais apresentam dermatite de interface liquenoide ao redor do istmo e infundíbulo folicular com borramento da membrana basal. Dermatite de interface liquenoide pode, em alguns casos, estar presente no epitélio interfolicular. O infiltrado inflamatório predominante é linfocitário podendo haver alguns histiócitos. Queratinócitos necróticos, também chamados de corpos de Civatte, podem estar presentes. As GS podem estar danificadas ou ausentes (JOHN T. HEADINGTON, 1996).

Com a progressão da doença pode haver fusão folicular (sinéquia). Na doença de longa data, o infiltrado inflamatório pode ser mínimo com ausência dos achados liquenoides. Quadros tardios apresentam fibrose lamelar concêntrica. Hastes foliculares desnudas e granulomas de corpo estranho também podem ser vistos (JOHN T. HEADINGTON, 1996). Substituição das UFs por tratos fibrosos cicatriciais é descrita como uma característica proeminente no LPP (MATTA et al., 1990).

2.4.3 Líquen plano pilar clássico

A forma clássica acomete com mais frequência a região do vértice, mas qualquer área do couro cabeludo pode ser afetada (FIGURA 1). Lesões iniciais apresentam placas eritematovioláceas com descamação e eritema ao redor do FP. O teste de tração é positivo para fios anágenos nas margens das placas em atividade. Nas lesões tardias são vistas áreas de cicatrizes branco atróficas e ausência de FPs. Algumas ilhas com fios residuais podem ser vistos nas placas de alopecia (ASSOULY; REYGAGNE, 2009). As lesões podem ser únicas ou múltiplas. Sintomas como prurido e sensação queimação podem estar presentes (MEHREGAN; VAN HALE; MULLER, 1992).

A dermatoscopia do LPP ativo apresenta eritema e descamação perifolicular que correspondem ao infiltrado liquenoide de interface e fibrose perifolicular na histopatologia (MITEVA; TOSTI, 2013). Acometimento por outras formas de líquen plano em pele, mucosa e unhas pode ser visto em 17-28% dos casos (KANG H, 2008). O principal diagnóstico diferencial do LPP clássico é com o lúpus discoide. A confirmação diagnóstico é feita através do exame histopatológico (SELLHEYER; BERGFELD, 2006). O tratamento tem como objetivo interromper o processo inflamatório e evitar alopecia definitiva. Corticoesteróides tópicos potentes são considerados primeira linha de tratamento. Triancinolona intralesional é indicada nos casos localizados e com inflamação severa. Corticoesteróides sistêmicos são considerados segunda linha de tratamento. Hidroxicloroquina, ciclosporina, micofenolato mofetil são descritos no tratamento do LPP com resultados variáveis. (ASSOULY; REYGAGNE, 2009). Para controle do prurido o uso do naltrexone em baixas doses tem sido usado com bom controle dos sintomas (LEE; ELSTON, 2019). Uso de agonistas do PPAR- γ também tem sido descrito como terapia adjuvante no controle dos sintomas e dos sinais inflamatórios mas carecem de estudos prospectivos para avaliar sua efetividade no tratamento do LPP (ERIK L. PETERSON BS, DANIEL GUTIERREZ MD; KRISTEN I. LO SICCO MD, 2016).

FIGURA 1 - LPP CLÁSSICO. PLACAS DE ALOPECIA ACOMETENDO VÉRTICE.



FONTE: Soares, V.C (2015).

2.4.4 Alopecia frontal fibrosante

A AFF foi descrita inicialmente em uma série de casos de seis mulheres pós-menopausa que apresentaram alopecia cicatricial progressiva na linha de implantação do couro cabeludo na região frontotemporal (FIGURA 2.). A área de alopecia apresentava coloração pálida contrastando com o restante da pele fotodanificada. Exame mais cuidadoso da região evidenciou perda das aberturas foliculares e presença de eritema perifolicular nas bordas da área afetada. No exame histopatológico havia infiltrado linfocitário perifolicular na região do istmo e infundíbulo associado a fibrose perifolicular, achados semelhantes aos encontrados no LPP clássico (KOSSARD, 1994).

FIGURA 2 - AFF COM PLACA DE ALOPECIA CICATRICIAL ACOMETENDO LINHA DE IMPLANTAÇÃO DO COURO CABELUDO.



Fonte: Soares, V.C (2015).

Os primeiros casos descritos no Brasil apresentaram epidemiologia e histologia similar à primeira descrição (MULINARI-BRENNER et al., 2007). Publicações posteriores descreveram casos em mulheres na pré-menopausa e em pacientes do sexo masculino. Além da perda capilar no couro cabeludo, perda das sobrancelhas foi vista em 80% dos pacientes, podendo surgir como primeiro sinal de AFF em 37% dos casos. Também pode haver perda de pelos corporais e presença de pápulas faciais (VAÑÓ-GALVÁN et al., 2014). Pápulas faciais foram inicialmente descritas como resultado do acometimento de fios velos na AFF. (ABBAS; CHEDRAOUI; GHOSN, 2007). Estudo posterior demonstrou que a inflamação dos fios velos não seria suficiente para o surgimento de pápulas faciais visíveis, mas sim pela fragilidade das fibras elásticas na região provocando protrusão das glândulas sebáceas proeminentes (PIRMEZ et al., 2018a).

A patogênese da AFF é pouco compreendida. Mas acredita-se que seja semelhante à do LPP. Perda do privilégio imune, deficiência do PPAR- δ associado a disfunção da GS podem estar implicados na etiopatogenia da AFF (IORIZZO; TOSTI, 2019). Assim como no LPP clássico, ocorre reação inflamatória imunomediada com predomínio de linfócitos T CD8⁺ que atacam a região do bulge provocando destruição

do folículo piloso (MA et al., 2017). Os mecanismos envolvidos na patogênese e a predileção pela região frontal não são conhecidos (VAÑÓ-GALVÁN et al., 2014). Devido a grande maioria dos casos ser em mulheres na pós-menopausa, acredita-se que distúrbios hormonais possam estar envolvidos no desencadeamento da doença.

Desde a primeira descrição em 1994, o número de casos vem aumentando expressivamente em todo o mundo (MIRMIRANI et al., 2019). O aumento de casos nas duas últimas décadas tem estimulado estudos que buscam fatores ambientais que possam contribuir para o desenvolvimento da doença (ALDOORI et al., 2016).

Clinicamente se manifesta como alopecia em faixa na região frontotemporal (KOSSARD, 1994). É também observada redução de fios velos na região (TOSTI et al., 2005). Nos casos duvidosos o exame histopatológico é recomendado.

Os achados histológicos são semelhantes aos encontrados no LPP clássico (KOSSARD, 1994).

Não há até o momento um tratamento padronizado para a AFF. O tratamento visa controlar a inflamação e evitar a progressão da alopecia. Os medicamentos tópicos mais utilizados são: corticoesteróides, minoxidil e inibidores da calcineurina. Dentre os medicamentos sistêmicos prescritos estão os inibidores da 5- α redutase (finasterida e dutasterida) e a hidroxicloroquina (IORIZZO; TOSTI, 2019). Isotretinoína oral tem sido usada para redução das pápulas faciais com boa resposta (PIRMEZ et al., 2018b).

2.4.5 Alopecia fibrosante em padrão de distribuição

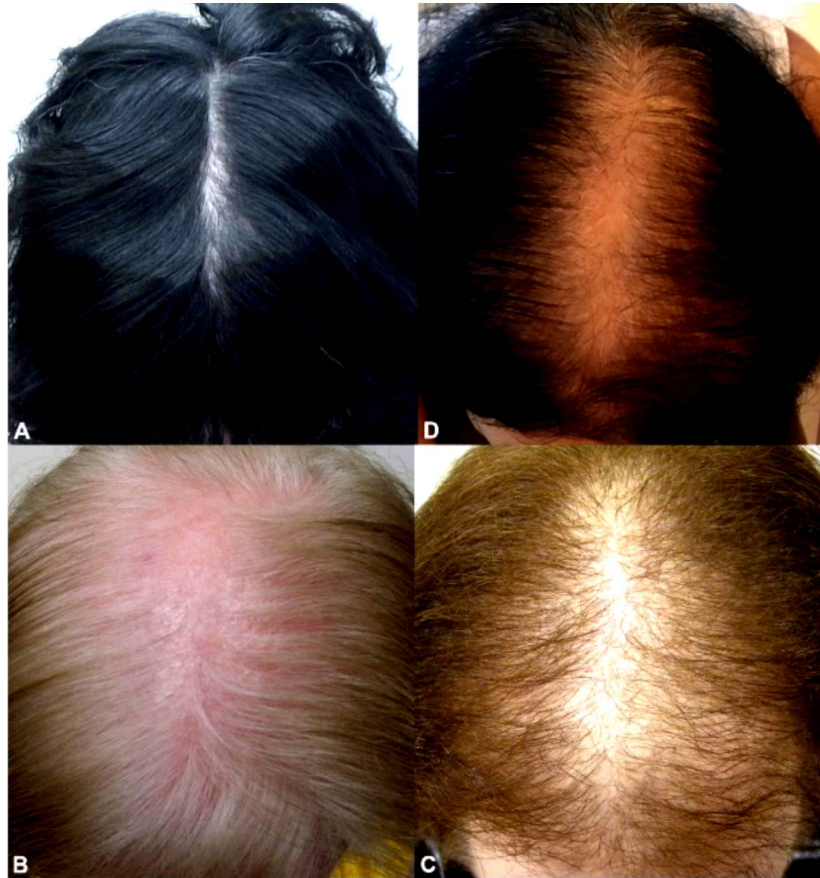
Os primeiros casos foram descritos em 19 pacientes que desenvolveram alopecia cicatricial progressiva na região central do couro cabeludo. Em todos os casos havia história de AAG lentamente progressiva que evoluiu rapidamente para alopecia cicatricial. O acometimento do couro cabeludo era difuso e não em placas delimitadas como ocorre no LPP clássico (FIGURA 3). Clinicamente apresentavam eritema e descamação perifolicular limitada a área central do couro cabeludo, mesmo padrão de acometimento da AAG. Os achados histopatológicos dos casos iniciais mostraram miniaturização capilar e infiltrado inflamatório liquenoide na porção superior do FP. Casos mais avançados apresentaram fibrose perifolicular lamelar e tratos fibrosos semelhantes aos achados encontrados no LPP avançado. Folículos pilosos terminais estavam reduzidos em 71% dos casos ou foram substituídos por

tratos fibrosos. Infiltrado linfocitário perifolicular no istmo e infundíbulo foi observado em todos os pacientes que realizaram biópsia do couro cabeludo. Dermatite de interface estava presente em 57% dos casos. A patogênese não é compreendida e se questiona se a AFPD é um subtipo de LPP em padrão de distribuição ou uma forma de AAG com reação liquenoide. Estabilização da doença foi observada em três mulheres que fizeram uso de terapia antiandrogênica e em um homem em tratamento com finasterida 1mg, sugerindo alguma influência dos hormônios andrógenos no desencadeamento da doença (ZINKERNAGEL; TRÜEB, 2000).

Desde a descrição inicial, cerca de 118 casos de AFPD foram descritos até o ano de 2019, sendo mulheres mais comumente acometidas. (GRIGGS et al., 2020).

O tratamento é voltado para controle da inflamação e do processo de miniaturização. Os medicamentos utilizados com maior frequência são: corticoesteróides tópicos e intralesionais, minoxidil e finasterida (GRIGGS et al., 2020).

FIGURA 3 - AFPD. PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE ACOMETIMENTO, SENDO A ACOMETIMENTO DISCRETO E D SEVERO.



FONTE: Griggs (2020).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional de pacientes atendidos no ambulatório de distúrbios capilares do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba e pacientes atendidos na clínica privada CEPELLE.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do Hospital de Clínicas de Curitiba (CAAE 02457918.80000.0096). Foram incluídos no estudo dois grupos. O primeiro grupo composto por 12 pacientes com alopecia da linha frontal do couro cabeludo, perda ou ausência de fios velos na linha de implantação com ou sem perda dos supercílios e histopatológico compatível com AFF. O segundo grupo composto por 32 pacientes com alopecia difusa na região central do couro cabeludo e exame histopatológico compatível com AFPD. No grupo AFPD foram excluídos pacientes que apresentavam acometimento de sobrancelhas e/ou placa delimitada de alopecia no momento da biópsia, a fim de evitar a inclusão de pacientes com qualquer outra forma clínica de LPP. Os pacientes incluídos no estudo foram atendidos entre março de 2018 e julho de 2019. Todos os pacientes possuíam, pelo menos, uma biópsia do couro cabeludo da região afetada.

As informações clínicas dos pacientes foram coletadas através da revisão dos prontuários assim como os registros fotográficos realizados durante as consultas.

Os seguintes dados clínicos foram coletados: idade, sexo, tempo de doença até a realização da biópsia, tratamentos prévios, tratamentos atuais, diagnóstico prévio de AAG, prurido, ardência ou eritema no couro cabeludo e sinais de miniaturização. Os dados foram armazenados em planilha Microsoft Excel®.

As lâminas de biópsia dos pacientes provenientes do Hospital de Clínicas foram obtidas através do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas de Curitiba. Já as lâminas dos pacientes provenientes da clínica particular CEPELLE foram obtidas através do laboratório privado DAPELE. Foram incluídas apenas lâminas com corte transversal e coradas com hematoxilina e eosina. Cada lâmina foi codificada e a revisada pela mestrandia e dermatopatologista orientadora, de maneira cega, sem qualquer acesso a nenhuma informação clínica dos pacientes durante todo processo de revisão dos dados histopatológicos.

Foram examinadas um total de 133 lâminas de 84 biópsias. Destas, 22 biópsias foram excluídas do estudo por possuírem apenas cortes histopatológicos longitudinais/horizontais. Quatro biópsias foram excluídas, pois apresentavam outras dermatoses associadas que poderiam interferir na avaliação. Três biópsias foram excluídas por artefatos de inclusão.

Os parâmetros histopatológicos avaliados para cada amostra estão descritos na TABELA 1, abaixo:

TABELA 1 - PARÂMETROS HISTOLÓPATOLÓGICOS AVALIADOS NO ESTUDO.

Parâmetros histopatológicos	
1. N° punch	mm
2. Unidades foliculares	n° total
3. Folículos pilosos	n° total
4. Folículos terminais	n° total
5. Folículos velos	n° total
6. N° unidades foliculares com glândula sebácea	n° total
7. Relação T/V	divisão do n° de fios terminais sobre o n° de fios velos
8. Folículos em fase telógena	n° total
9. Hiperqueratose folicular	presente ou ausente
10. Dilatação infundibular	presente ou ausente
11. Glândula écrina dilatada	presente ou ausente
12. <i>Demodex sp</i>	presente ou ausente
13. Bactéria	presente ou ausente
14. Elastose solar	presente ou ausente
15. Polítriquia	presente ou ausente
16. Sinéquia folicular	presente ou ausente
17. Trato fibroso cicatricial	presente ou ausente
18. Fibrose perifolicular	presente ou ausente
19. Local da fibrose perifolicular	Istmo e/ou infundíbulo
20. Tipo de folículo com fibrose	terminal e/ou velo
21. Inflamação perifolicular	presente ou ausente
22. Inflamação liquenoide	presente ou ausente
23. Presença de folículo inflamado sem glândula sebácea	presente ou ausente
24. Local da inflamação	istmo e/ou infundíbulo
25. Tipo de folículo com inflamação	terminal e/ou velo
26. Queratinócito necrótico	presente ou ausente
27. Queratinócito necrótico (local)	istmo, infundíbulo ou ambos
28. Reação granulomatosa	presente ou ausente
29. Ausência de folículo velo	sim ou não

FONTE: Autor (2021).

Os dados histopatológicos foram armazenados em planilha Microsoft Excel®. Após o término da revisão histopatológica as lâminas foram novamente identificadas. A amostra final foi constituída por 55 biópsias de 32 pacientes, sendo 18 amostras de um total de 10 pacientes do grupo AFF e 37 amostras de 22 pacientes do grupo AFPD.

A análise estatística dos dados histopatológicos foi realizada em cada um dos grupos AFF e AFPD. Posteriormente o grupo AFPD foi dividido em 2 subgrupos: AFPD com trato fibroso cicatricial (AFPD/CTF) e AFPD sem trato fibroso cicatricial (AFPD/STF). Essa divisão foi feita porque casos com tratos fibrosos cicatriciais representam uma forma de alopecia de padrão cicatricial. Então, se presentes, pode-se praticamente excluir a possibilidade de AAG e pode-se assumir que se trata de um

caso de LPP. A análise estatística comparativa entre os grupos foi realizada nas seguintes etapas:

1º etapa: grupo AFF x AFPD

O intuito foi de ter uma visão geral dos dados histológicos nos dois grandes grupos.

2º etapa: grupo AFF x subgrupo AFPD/CTF
grupo AFF x subgrupo AFPD/STF

O intuito foi de avaliar se os pacientes com AFF, um tipo de LPP, é mais semelhante ou não ao grupo com trato fibroso cicatricial (potencial e provável diagnóstico de LPP com padrão de distribuição androgenético).

3º etapa: grupo AFF somado ao AFPD/CTF x AFPD/STF

O intuito foi de unir os casos de AFF (LPP confirmado) com os que são potencialmente LPP (pacientes com AFPD e tratos fibrosos cicatriciais) e compará-los aos casos AFPD sem tratos fibrosos cicatriciais para ver se há uma diferença estatística relevante.

4º etapa: subgrupo AFPD/CTF x AFPD/STF

O intuito foi de avaliar mais profundamente o principal grupo do nosso estudo, os casos de AFPD e procurar no subgrupo sem tratos fibrosos cicatriciais alguma característica histológica de provável doença liquenoide em fase muito inicial de desenvolvimento.

Inicialmente, os dados foram resumidos através do cálculo de medidas descritivas (média, desvio padrão, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas e tabelas de frequência simples e de dupla entrada para as variáveis categóricas. Em seguida, para comparação dos grupos, foi aplicado o teste Qui quadrado ou teste exato de Fisher (quando a amostra era pequena) para as variáveis categóricas e o

teste de Mann Whitney para as variáveis quantitativas. Foram considerados significativos valores do $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 ESTUDO DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS:

No presente estudo, foram analisadas 55 amostras de 32 pacientes. Dessas, 18 amostras eram de 10 pacientes com diagnóstico clínico de AFF. As demais 37 amostras pertenciam a 22 pacientes com alopecia difusa da região frontoparietal de pacientes previamente diagnosticados como AFRD.

Quanto ao uso de medicamentos no momento da biópsia, no grupo AFF, três pacientes estavam em uso de minoxidil tópico. No grupo AFRD, três pacientes estavam em uso exclusivo de minoxidil tópico, 2 pacientes em uso de minoxidil tópico associado a espironolactona oral, um paciente em uso de minoxidil tópico associado a tetraciclina oral, 1 paciente em uso de minoxidil associado a clobetasol e uma paciente em uso de hidroxycloquina associada a naltrexona.

O tempo de seguimento médio no grupo AFF foi de 2,3 anos enquanto que no grupo AFRD foi de 1,5 anos.

A descrição de sinais clínicos de miniaturização capilar foi vista em 5 pacientes do grupo AFF e em 12 pacientes do grupo AFRD.

Em ambos os grupos o sexo feminino foi predominante, 72,22% no grupo AFF e 91,89% no grupo AFRD. A média de idade em ambos os grupos foi em torno de 53 anos. Em relação ao tempo de doença, a média no grupo AFF foi de 9,2 anos enquanto que no grupo AFRD foi de 5,4 anos.

Prurido e eritema foi observado em 20% dos pacientes do grupo AFF enquanto que no grupo AFRD prurido e eritema foi presente em 54,5% e 63,6% respectivamente.

Quatro pacientes do grupo AFRD evoluíram com placas delimitadas de alopecia durante o período de seguimento.

4.2 ESTUDO DE VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS

4.2.1 Grupo AFF

O grupo AFF foi composto por 18 amostras de um total de 10 pacientes. Das 18 amostras avaliadas, 10 foram realizadas com punch de 4mm e 08 foram realizadas com punch de 3 mm de diâmetro. Os resultados das variáveis quantitativas e qualitativas estão descritos na TABELA 2 e TABELA 3 respectivamente.

TABELA 2 - GRUPO AFF. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

AFF	Média	n	DP	Mínimo	Máximo
Unidades foliculares com glândula sebácea	3.76	17	2.73	0	8
Unidades foliculares	7.41	17	2.81	2	11
Folículos pilosos	10.83	18	6.10	0	20
Folículos do tipo velo	1.83	18	2.15	0	7
Folículos do tipo terminal	9.00	18	5.24	0	18
Relação T/V	5.95	11	4.58	0.57	15
Folículos em fase telógena	1.17	18	1.38	0	4

FONTE: Autor (2021).

TABELA 3 - GRUPO AFF. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUALITATIVAS.

AFF	Presente	Ausente
Hiperceratose perifolicular	7(38,89%)	11(61,11%)
Dilatação infundibular	1(5,56%)	17(94,44%)
Glândula écrina dilatada	4(22,22%)	14(77,78%)
Demodex sp.	5(27,78%)	13(72,22%)
Bactéria	3(16,67%)	15(83,33%)
Elastose solar	4(22,22%)	14(77,78%)
Politriquia	3(16,67%)	15(83,33%)
Sinéquia folicular	4(22,22%)	14(77,78%)
Fibrose perifolicular	14(77,78%)	4(22,22%)
Fibrose perifolicular (istmo)	14(100,00%)	0(0,00%)
Fibrose perifolicular (infundíbulo)	11(78,57%)	3(21,43%)
Fibrose perifolicular (fóliculo terminal)	13(92,86%)	1(7,14%)
Fibrose perifolicular (fóliculo velo)	3(33,33%)	6(66,67%)
Inflamação perifolicular	15(83,33%)	3(16,67%)
Inflamação perifolicular liquenoide	15(83,33%)	3(16,67%)
Infiltrado inflamatório perifibrose	2(11,11%)	16(88,89%)
Fóliculo piloso inflamado sem glândula sebácea	11(61,11%)	7(38,89%)
Infiltrado inflamatório perifolicular (istmo)	15(100%)	0(0,00%)
Infiltrado inflamatório perifolicular (infundíbulo)	9(60%)	6(40,00%)
Infiltrado inflamatório (fóliculo terminal)	15(100%)	0(0,00%)
Infiltrado inflamatório (fóliculo velo)	7(63,64%)	4(36,36%)
Relação T/V maior que 7	3(27,27%)	8(72,73%)
Relação T/V menor que 3	3(27,27%)	8(72,73%)
Relação T/V entre 3 e 7	5(45,45%)	6(54,55%)
Ausência de folículos do tipo velo	7(38,89%)	11(61,11%)
Queratinócitos necróticos	17(94,44%)	1(5,56%)
Queratinócitos necróticos (istmo)	17(100,00%)	0(0,00%)
Queratinócitos necróticos (infundíbulo)	10(58,82%)	7(41,18%)
Reação granulomatosa	3(16,67%)	15(83,33%)
Trato fibroso cicatricial	10(55,55%)	8(44,44%)

FONTE: Autor (2021).

4.2.2 Grupo AFPD

O grupo AFPD foi composto por 37 amostras de 22 pacientes. Destas, 19 amostras foram realizadas com punch 4mm, 15 com punch 3mm e as demais realizadas com punches de 2mm, 5mm e 6 mm. Os resultados das variáveis quantitativas e qualitativas estão descritos na TABELA 4 e TABELA 5 respectivamente.

TABELA 4 - GRUPO AFPD. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.

AFPD	Média	n	DP	Mínimo	Máximo
Unidades foliculares com glândula sebácea	6.11	37	4.83	0	16
Unidades foliculares	9.97	37	3.61	4	17
Folículos pilosos	20.51	37	8.67	6	39
Folículos do tipo velo	3.14	37	3.01	0	13
Folículos do tipo terminal	17.46	37	8.42	2	34
Relação T/V	9.73	35	7.72	0.15	31
Folículos em fase telógena	2.17	36	2.46	0	11

FONTE: Autor (2021).

TABELA 5 - GRUPO AFPD. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS QUALITATIVAS.

AFPD	Presente	Ausente
Hiperceratose perifolicular	21(58,33%)	15(41,67%)
Dilatação infundibular	10(28,57%)	25(71,43%)
Glândula écrina dilatada	16(43,24%)	21(56,76%)
Demodex sp.	4(11,43%)	31(88,57%)
Bactéria	7(20,00%)	28(80,00%)
Elastose solar	17(48,57%)	18(51,43%)
Politriquia	12(32,43%)	25(67,57%)
Sinéquia folicular	16(43,24%)	21(56,76%)
Fibrose perifolicular	27(72,97%)	10(27,03%)
Fibrose perifolicular (istmo)	24(96,00%)	1(4,00%)
Fibrose perifolicular (infundíbulo)	19(76,00%)	6(24,00%)
Fibrose perifolicular (folículo terminal)	25(100,00%)	0(0,00%)
Fibrose perifolicular (folículo velo)	4(17,39%)	19(82,61%)
Inflamação perifolicular	29(78,38%)	8(21,62%)
Inflamação perifolicular liquenoide	20(55,56%)	16(44,44%)
Infiltrado inflamatório perifibrose	6(16,67%)	30(83,33%)
Folículo piloso inflamado sem glândula sebácea	22(61,11%)	14(38,89%)
Infiltrado inflamatório perifolicular (istmo)	24(92,31%)	2(7,69%)
Infiltrado inflamatório perifolicular (infundíbulo)	14(51,85%)	13(48,15%)
Infiltrado inflamatório (folículo terminal)	26(100%)	0(0%)
Infiltrado inflamatório (folículo velo)	21(87,50%)	3(12,50%)
Relação T/V maior que 7	19(54,28%)	16(45,72%)
Relação T/V menor que 3	5(14,29%)	30(85,71%)
Relação T/V entre 3 e 7	10(28,57%)	25(71,43%)
Ausência de folículos do tipo velo	2(5,40%)	35(94,60%)
Queratinócitos necróticos	25(75,76%)	8(24,24%)
Queratinócitos necróticos (istmo)	24(96,00%)	1(4,00%)
Queratinócitos necróticos (infundíbulo)	11(44,00%)	14(56,00%)
Reação granulomatosa	7(18,92%)	30(81,08%)
Trato fibroso cicatricial	12(32,43%)	25(67,56%)

FONTE: Autor (2021).

No grupo AFPD, trato fibroso cicatricial foi encontrado em 12 amostras. Como explicado anteriormente, considerando que a presença de trato fibroso cicatricial é descrita em estágios avançados do LPP, as amostras foram separadas em dois subgrupos: AFPD com trato fibroso cicatricial (AFPD/CTF) e AFPD sem trato fibroso cicatricial (AFPD/STF). Dois pacientes apresentavam uma biópsia com trato fibroso cicatricial e uma sem trato fibroso cicatricial. Nestes pacientes as amostras sem trato fibroso cicatricial foram excluídas para que esses pacientes permanecessem em apenas um subgrupo.

4.2.3 Análise comparativa entre os grupos AFF x AFPD

Dentre todos os parâmetros histopatológicos avaliados, houve diferença estatística significativa nos seguintes: número de UFs, número de FPs, número de fios terminais e presença de dilatação infundibular; sendo maior no grupo AFPD. Também houve diferença significativa entre os grupos quando avaliada a ausência de folículos do tipo velo, mais frequente no grupo AFF com diferença significativa. Presença de inflamação liquenoide perifolicular também foi mais frequente no grupo AFF com diferença estatística significativa. Os dados estão representados nas TABELAS 6, 7, 8 e 9.

TABELA 6 - AFF X AFPD. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.

Unidades foliculares com glândula sebácea	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	3.76	17	2.73	0	8	0.14
AFPD	6.11	37	4.83	0	16	
Total	5.37	54	4.40	0	16	
Unidades foliculares	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	7.41	17	2.81	2	11	0.025
AFPD	9.97	37	3.61	4	17	
Total	9.17	54	3.56	2	17	
Folículos pilosos	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	10.83	18	6.10	0	20	0.0001
AFPD	20.51	37	8.67	6	39	
Total	17.35	55	9.10	0	39	
Folículos do tipo velo	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	1.83	18	2.15	0	7	0.065
AFPD	3.14	37	3.01	0	13	
Total	2.71	55	2.81	0	13	
Folículos do tipo terminal	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	9.00	18	5.24	0	18	0.0003
AFPD	17.46	37	8.42	2	34	
Total	14.69	55	8.48	0	34	
Relação T/V	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	5.95	11	4.58	0.57	15	0.094
AFPD	9.73	35	7.72	0.15	31	
Total	9.30	46	7.24	0.15	31	

FONTE: Autor (2021).

TABELA 7 - AFF X AFPD. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE DILATAÇÃO INFUNDIBULAR ($P=0,049$).

Dilatação infundibular	Grupo		Total
	AFF	AFPD	
Não	17	25	42
%	94.44%	71.43%	
Sim	1	10	11
%	5.56%	28.57%	
Total	18	35	53

FONTE: Autor (2021).

TABELA 8 - AFF X AFPD. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR LIQUENOIDE ($P=0,044$).

Inflamação liquenoide	Grupo		Total
	AFF	AFPD	
Sim	15	20	35
%	83.33%	55.56%	
Não	3	16	19
%	16.67%	44.44%	
Total	18	36	54

FONTE: Autor (2021).

TABELA 9 - AFF X AFPD. ANÁLISE COMPARATIVA PARA AUSÊNCIA DE FOLÍCULOS PILOSOS VELOS ($P=0,0046$).

Ausência de velos	Grupo		Total
	AFF	AFPD	
Não	11	33	44
%	61,11%	94,29%	
Sim	7	2	9
%	38,89%	5,7%	
Total	18	35	53

FONTE: Autor (2021).

4.2.4 Análise comparativa entre os grupos AFF x subgrupo AFPD/STF

Quando comparamos o grupo AFF com o subgrupo AFPD/STF, houve diferença significativa no número de UF com glândula sebácea, número de UFs e de FPs, número de folículos terminais e maior relação T/V, sendo mais frequente no subgrupo AFPD/STF. O grupo AFF apresentou com maior frequência inflamação perifolicular liquenóide e ausência de folículos velos com significância estatística. Os dados estão representados nas TABELAS 10, 11 e 12.

TABELA 10 - AFF X SUBGRUPO AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.

Unidades foliculares com glândula sebácea	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	3,76	17	2,73	0	8	0.001
AFPD/STF	8,39	23	4,47	1	16	
Total	6,43	40	4,44	0	16	
Unidades foliculares	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	7,41	17	2,81	2	11	0.008
AFPD/STF	10,65	23	3,47	6	17	
Total	9,28	40	3,56	2	17	
Folículos pilosos	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	10,83	18	6,1	0	20	0.00004
AFPD/STF	22,39	23	8,22	10	38	
Total	17,32	41	9,31	0	38	
Folículos do tipo velo	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	1,83	18	2,15	0	7	0.08
AFPD/STF	2,96	23	2,7	1	13	
Total	2,46	41	2,51	0	13	
Folículos do tipo terminal	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	9	18	5,24	0	18	0.00009
AFPD/STF	19,48	23	8,57	2	33	
Total	14,88	41	8,93	0	33	
Relação T/V	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
AFF	5,95	11	4,58	1	15	0.045
AFPD/STF	11,23	23	8,67	0	31	
Total	9,52	34	7,92	0	31	

FONTE: Autor (2021).

TABELA 11 - AFF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR LIQUENOIDE (P=0,009).

Inflamação liquenoide	Grupo		Total
	AFF	AFPD/STF	
Sim	15	10	25
%	83,33%	43,48%	
Não	3	13	16
%	16,67%	56,52%	
Total	18	23	41

FONTE: Autor (2021).

TABELA 12 - AFF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA AUSÊNCIA DE VELOS. ENTRE OS GRUPOS AFF X SUBGRUPO AFPD/STF (P=0,0014).

Ausência de velos	Grupo		Total
	AFF	AFPD/STF	
Não	11	23	34
%	61,11%	100,00%	
Sim	7	0	7
%	38,89%	0,00%	
Total	18	23	41

FONTE: Autor (2021).

4.2.5 Análise comparativa entre os grupos AFF x subgrupo AFPD/CTF

Diferença estatística significativa foi encontrada com maior frequência no grupo CTF apenas em relação a presença de dilatação infundibular, glândula écrina dilatada, sinéquia folicular e presença de folículo piloso inflamado sem glândula sebácea. Os dados estão representados nas TABELAS 13, 14, 15 e 16.

TABELA 13 - AFF X AFPD/CTF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE DILATAÇÃO INFUNDIBULAR ($P=0,018$).

Dilatação infundibular	Grupo		Total
	AFF	AFPD/CTF	
Não	17	6	23
%	94.44%	54.55%	
Sim	1	5	6
%	5.56%	45.45%	
Total	18	11	29

FONTE: Autor (2021).

TABELA 14 - AFF X AFPD/CTF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE GLÂNDULA ÉCRINA DILATADA ($P=0,02$).

Glândula écrina dilatada	Grupo		Total
	AFF	AFPD/CTF	
Não	14	4	18
%	77.78%	33.33%	
Sim	4	8	12
%	22.22%	66.67%	
Total	18	12	30

FONTE: Autor (2021).

TABELA 15 - AFF X AFPD/CTF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE SINÉQUIA FOLICULAR ($P=0,001$).

Sinéquia	Grupo		Total
	AFF	AFPD/CTF	
Não	14	2	16
%	77.78%	16.67%	
Sim	4	10	14
%	22.22%	83.33%	
Total	18	12	30

FONTE: Autor (2021).

TABELA 16 - AFF X AFPD/CTF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FOLÍCULO PILOSO INFLAMADO SEM GLÂNDULA SEBÁCEA ($P=0,02$).

FP inflamado sem GS	Grupo		Total
	AFF	AFPD/CTF	
Sim	11	11	22
%	61.11%	100.00%	
Não	7	0	7
%	38.89%	0.00%	
Total	18	11	29

FONTE: Autor (2021).

4.2.6 Análise comparativa entre os grupos AFF somado ao subgrupo AFPD/CTF com o subgrupo AFPD/STF.

Houve diferença significativa no número de UFs com glândula sebácea, número de UFs, número total de FPs e no número de fios terminais, sendo maior no grupo AFPD/STF com p significativo. No grupo AFF+AFPD/CTF, presença de fibrose perifolicular, inflamação perifolicular, inflamação perifolicular liquenoide, FP inflamado sem glândula sebácea, reação granulomatosa e ausência de fios velos foi significativamente maior. Os dados estão representados nas TABELAS 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23.

TABELA 17 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.

Unidades foliculares com glândula sebácea	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
FFA+CTF	3,21	29	2,77	0	8	
STF	8,39	23	4,47	1	6	
Total	5,50	52	4,43	0	6	0.0003

Unidades foliculares	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
FFA+CTF	7,93	29	3,33	2	5	
STF	10,65	23	3,47	6	7	
Total	9,13	52	3,62	2	7	0.009

Folículos pilosos	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
FFA+CTF	13,13	30	7,90	0	39	
STF	22,39	23	8,22	10	38	
Total	17,15	53	9,21	0	39	0.0001

Folículos do tipo velo	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
FFA+CTF	2,30	30	2,65	0	10	
STF	2,96	23	2,70	1	13	
Total	2,58	53	2,67	0	13	0.13

Folículos do tipo terminal	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
FFA+CTF	0,83	30	6,63	0	34	
STF	19,48	23	8,57	2	33	
Total	14,58	53	8,62	0	34	0.0002

Relação T/V	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
FFA+CTF	6,50	21	4,51	1	15	
STF	11,23	23	8,67	0	31	
Total	8,97	44	7,32	0	31	0.053

FONTE: Autor (2021).

TABELA 18 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FIBROSE PERIFOLICULAR (P=0,014).

Fibrose perifolicular	Grupo		Total
	AFF+ AFPD/CTF	AFPD/STF	
Sim	26	13	39
%	86,67%	56,52%	
Não	4	10	14
%	13,33%	43,48%	
Total	30	23	53

FONTE: Autor (2021).

TABELA 19 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR (P= 0,031).

Inflamação perifolicular	Grupo		Total
	AFF+ AFPD/CTF	AFPD/STF	
Sim	27	15	42
%	90,00%	65,22%	
Não	3	8	11
%	10,00%	34,78%	
Total	30	23	53

FONTE: Autor (2021).

TABELA 20 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR LIQUENOIDE (P=0,0077).

Inflamação liquenoide	Grupo		Total
	AFF+ AFPD/CTF	AFPD/STF	
Sim	23	10	33
%	79,31%	43,48%	
Não	6	13	19
%	20,69%	56,52%	
Total	29	23	52

FONTE: Autor (2021).

TABELA 21 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FOLÍCULO PILOSO INFLAMADO SEM GLÂNDULA SEBÁCEA ($P=0,007$).

FP inflamado sem GS	Grupo		Total
	AFF+ AFPD/CTF	AFPD/STF	
Sim	22	9	31
%	75,86%	39,13%	
Não	7	14	21
%	24,14%	60,87%	
Total	29	23	52

FONTE: Autor (2021).

TABELA 22 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE PRESENÇA DE REAÇÃO GRANULOMATOSA ($P=0,018$).

Reação granulomatosa	Grupo		Total
	AFF+ AFPD/CTF	AFPD/STF	
Sim	9	1	10
%	30,00%	4,35%	
Não	21	22	43
%	70,00%	95,65%	
Total	30	23	53

FONTE: Autor (2021).

TABELA 23 - AFF + AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA AUSÊNCIA DE FOLÍCULOS VELOS ($P=0,0032$).

Ausência de fios velos	Grupo		Total
	AFF+ AFPD/CTF	AFPD/STF	
NÃO	21	23	44
%	70,00%	100,00%	
SIM	9	0	9
%	30,00%	0,00%	
TOTAL	30	23	53

FONTE: Autor (2021).

4.2.7 Análise comparativa entre os subgrupos AFPD/CTF com o subgrupo AFPD/STF

Na análise comparativa das variáveis quantitativas, houve diferença significativa no número de UF com glândula sebácea e no número de fios terminais, sendo maior no grupo AFPD/STF (TABELA 24).

Quando comparadas as variáveis qualitativas, sinéquia folicular, fibrose perifolicular, inflamação perifolicular, reação granulomatosa e FP inflamado sem glândula sebácea foi mais frequente no grupo AFPD/CTF com p significativo. Os dados estão representados nas TABELAS 25, 26, 27, 28 e 29.

TABELA 24 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.

UF com glândula sebácea	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
STF	8.39	23	4.47	1	16	
CTF	2.42	12	2.75	0	8	
Total	6.34	35	4.86	0	16	0,0001
Unidades foliculares	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
STF	10.65	23	3.47	6	17	
CTF	8.67	12	3.96	4	15	
Total	9.97	35	3.71	4	17	0,12
Folículos pilosos	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
STF	22.39	23	8.22	10	38	0,052
CTF	16.58	12	9.24	6	39	
Total	20.40	35	8.90	6	39	
Folículos do tipo velo	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
STF	2.96	23	2.70	1	13	0,6
CTF	3.00	12	3.25	0	10	
Total	2.97	35	2.85	0	13	
Folículos do tipo terminal	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
STF	19.48	23	8.57	2	33	0,037
CTF	13.58	12	7.74	6	34	
Total	17.46	35	8.66	2	34	
Relação T/V	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
STF	11.25	23	8.66	0	31	0,08
CTF	5.99	12	4.95	0	15	
Total	9.45	35	7.93	0	31	
Folículos em fase telógena	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
STF	2.70	23	3.14	0	11	0,11
CTF	0.83	12	1.19	0	3	
Total	2.06	35	2.76	0	11	

FONTE: Autor (2021).

TABELA 25 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE SINÉQUIA FOLICULAR ($P=0,001$).

Sinéquia	Grupo		Total
	STF	CTF	
Sim	6	10	16
%	26.09%	83.33%	
Não	17	2	19
%	73.91%	16.67%	
Total	23	12	35

FONTE: Autor (2021).

TABELA 26 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FIBROSE PERIFOLICULAR ($P=0,006$).

Fibrose perifolicular	Grupo		Total
	STF	CTF	
Sim	13	12	25
%	56.52%	100.00%	
Não	10	0	10
%	43.48%	0.00%	
Total	23	12	35

FONTE: Autor (2021).

TABELA 27 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR ($P=0,021$).

Inflamação perifolicular	Grupo		Total
	STF	CTF	
Sim	15	12	27
%	65.22%	100.00%	
Não	8	0	8
%	34.78%	0.00%	
Total	23	12	35

FONTE: Autor (2021).

TABELA 28 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE FOLÍCULO PILOSO INFLAMADO SEM GLÂNDULA SEBÁCEA ($P=0,0006$).

FP inflamado sem glândula sebácea	Grupo		Total
	STF	CTF	
Sim	9	11	20
%	39.13%	100.00%	
Não	14	0	14
%	60.87%	0.00%	
Total	23	11	34

FONTE: Autor (2021).

TABELA 29 - AFPD/CTF X AFPD/STF. ANÁLISE COMPARATIVA PARA PRESENÇA DE REAÇÃO GRANULOMATOSA ($P=0,003$).

Reação granulomatosa	Grupo		Total
	STF	CTF	
Sim	1	6	7
%	4.35%	50.00%	
Não	22	6	28
%	95.65%	50.00%	
Total	23	12	35

FONTE: Autor (2021).

5. DISCUSSÃO

Na literatura encontra-se estudos comparativos entre pacientes com LPP e AFF na tentativa de buscar características que diferenciasssem as duas doenças através da histopatologia. Um primeiro estudo comparou biópsias de pacientes com LPP e AFF e encontrou inflamação interfolicular apenas no grupo LPP e um maior número de queratinócitos necróticos foi visto no grupo AFF tanto no istmo quanto no infundíbulo (POBLET et al., 2005). Um segundo estudo comparou 32 amostras de LPP versus 36 de AFF avaliando o grau de inflamação e extensão da inflamação e fibrose perifolicular. Neste estudo a extensão da inflamação abaixo do istmo foi significativamente maior na AFF. Um terceiro estudo comparou 34 amostras de LPP versus 44 amostras de AFF avaliando vinte critérios histopatológicos e concluiu não ser possível diferenciar as duas condições exclusivamente pelos achados histopatológicos (GÁLVEZ-CANSECO; SPERLING, 2018).

Nosso estudo é o primeiro a realizar revisão dos achados histopatológicos com posterior análise comparativa entre AFF e AFPD. Os pacientes com AFF foram utilizados como nosso grupo controle devido as semelhantes histopatológicas encontradas na AFF e no LPP clássico sendo, portanto, considerada uma forma clínica do LPP (OLSEN et al., 2003).

No grupo AFF foi observado, como já era esperado, redução do número de UFs e de FPs. A média do número de fios terminais foi 9 e 1,83 para fios velos com uma média da relação T/V = 5,9. Redução ou ausência de fios velos na linha de implantação do couro cabeludo é descrita na AFF (LACARRUBBA; MICALI; TOSTI, 2013). Logo, se esperaria uma relação T/V normal ou até superestimada pela destruição dos fios velos. No entanto, dependendo do tempo da doença e grau de destruição dos folículos pilosos, o cálculo da relação T/V pode ser comprometido. Em alopecias com evolução cicatricial a relação T/V não é um parâmetro confiável (SPERLING L, COWPER S, 2012).

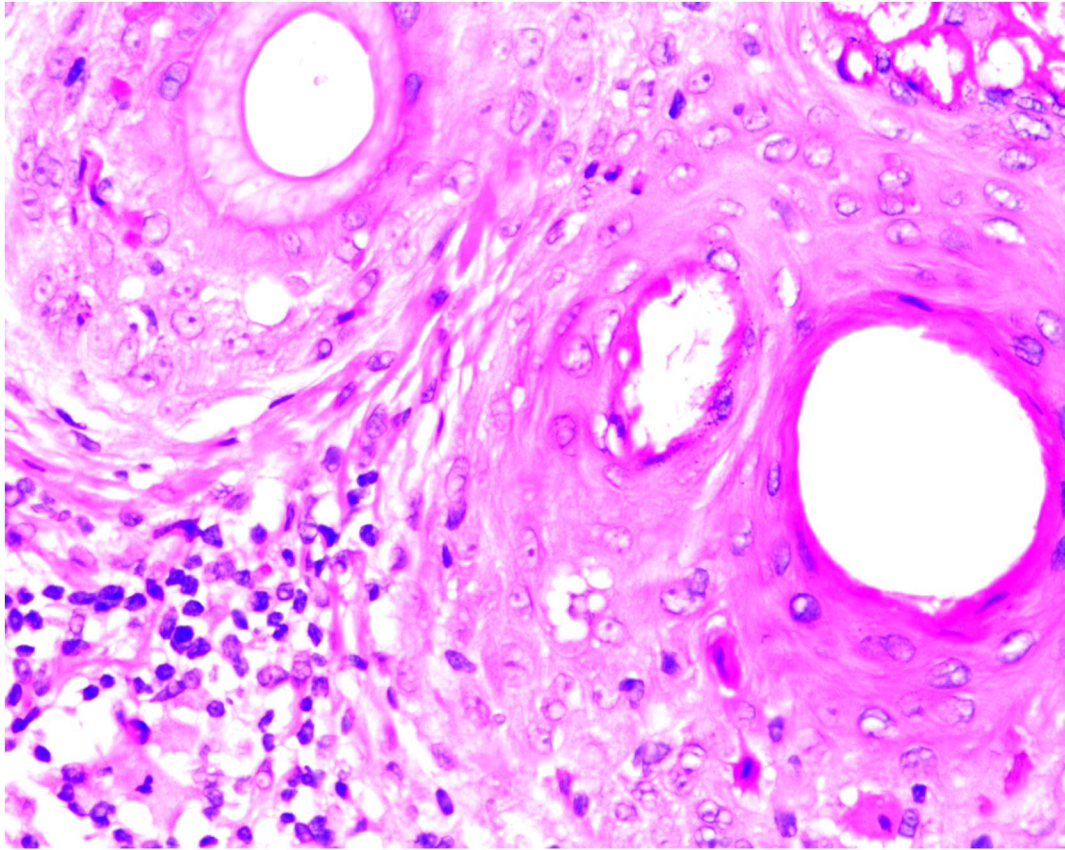
Tosti e cols avaliaram 14 pacientes com AFF clinicamente visível e encontraram além da redução do número de UF, aumento do número de fios intermediários e velos sendo que nenhuma das pacientes apresentava sinais clínicos de AAG. Os autores do estudo sugerem que na AFF os fios terminais andrógeno-dependentes sofram primeiramente um processo de miniaturização e posterior destruição folicular. Os fios velos e intermediários também foram mais afetados pelo

infiltrado inflamatório. Fibrose perifolicular nos fios velos e intermediários foi observada em 9 dos 14 casos (TOSTI et al., 2005). Estudo posterior avaliou biópsias guiadas pela dermatoscopia de três pacientes com AFF inicial. Inflamação liquenoide estava presente em todos os tipos de folículos (terminais, intermediários e velos) e também nas diferentes fases do ciclo capilar (anágeno, catágeno e telógeno). Esses achados foram descritos como tríade folicular. (MITEVA; TOSTI, 2012).

Acredita-se que os folículos velos sejam os primeiros a serem acometidos na AFF, visto estudo que avaliou biópsias de 6 casos de AFF muito iniciais que ainda apresentavam fios velos na linha frontal. Neste estudo a inflamação perifolicular acometeu apenas fios velos, poupando os fios terminais. Atrofia das glândulas sebáceas foi vista em todos os casos, podendo ser considerado achado histológico precoce na AFF (MITEVA; SABIQ, 2019).

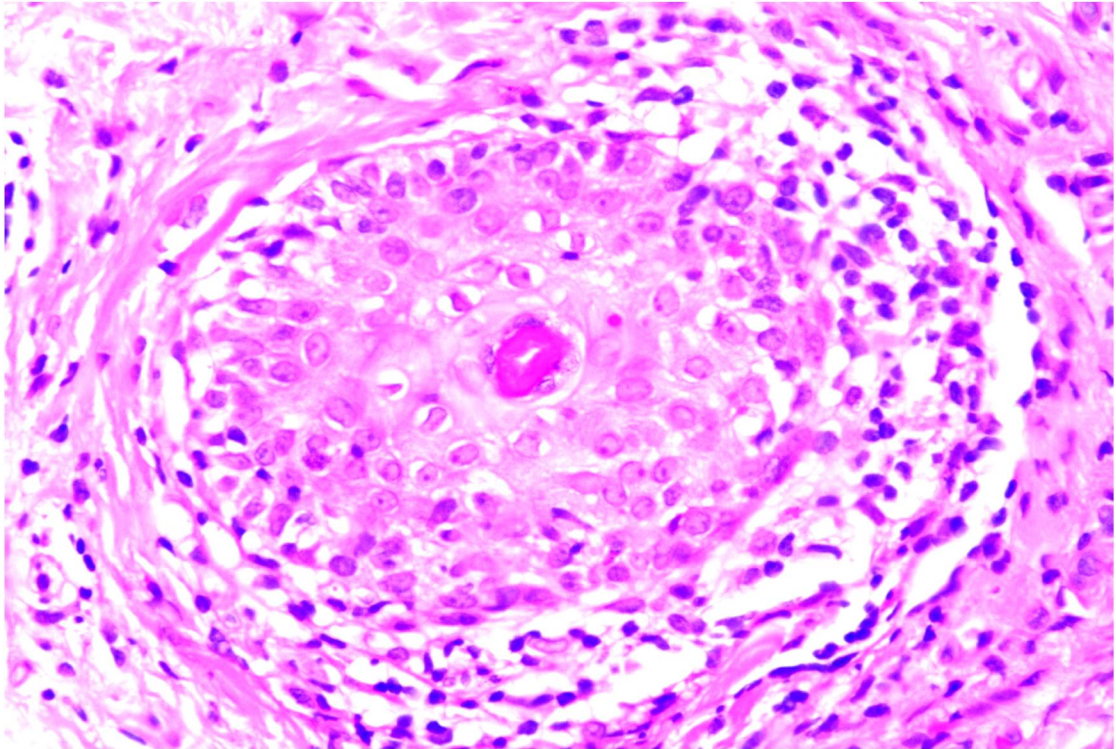
No nosso grupo AFF, presença de inflamação perifolicular liquenoide e fibrose perifolicular foi observada tanto em fios terminais quanto em fios velos, porém mais frequente nos fios terminais (FIGURAS 4 e 5). É possível que a frequência maior de acometimento de fios terminais tanto pela inflamação quanto pela fibrose esteja relacionada com o número de casos mais avançados da doença, visto que 7 das 18 amostras já não apresentavam nenhum pelo velo.

FIGURA 4 - FOLÍCULO TERMINAL ACOMETIDO PELO INFILTRADO INFLAMATÓRIO EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO DE 40X.



Fonte: Autor (2021).

FIGURA 5 - FOLÍCULO VELO ACOMETIDO PELO INFILTRADO INFLAMATÓRIO LIQUENOIDE EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO DE 40X.



Fonte: Autor (2021).

No grupo AFPD, do total de 37 amostras, 19 (54,28%) apresentaram relação T/V maior que 7, 5(14,29%) uma relação T/V menor que 3, 10(28,57%) uma relação T/V entre 3 e 7, uma amostra com relação T/V = 7 e em 2 amostras o cálculo não foi realizado pela ausência da folículos velos. Considerando que a AFPD é descrita em pacientes com histórico de AAG, se esperaria observar miniaturização na histopatologia. Nas nossas amostras, mais da metade dos pacientes apresentavam relação T/V normal ($T/V > 7$). Uma das hipóteses para esses achados é que parte dos fios velos tenham sido destruídos pelo processo inflamatório, semelhante ao que é descrito na AFF (LACARRUBBA; MICALI; TOSTI, 2013). Também é possível que nosso grupo AFPD seja composto de pacientes com graus iniciais de AAG e miniaturização pouco evidente. Nosso estudo avaliou apenas amostras da região afetada do couro cabeludo (área central do couro cabeludo). O ideal seria que nos casos de AFPD pudéssemos realizar o comparativo entre as amostras da região afetada, andrógeno-dependente, com amostras da região occipital não afetada (STEFANATO, 2010). Uma das hipóteses também é a de que no grupo AFPD, possam haver dois subgrupos de pacientes: um subgrupo sem sinais de miniaturização que

desenvolveram LPP difuso na região central do couro cabeludo e um subgrupo de pacientes com AAG que desencadearam processo inflamatório e fibrose perifolicular.

Um dos fatores que também nos chamou atenção para a possibilidade de existirem subgrupos distintos foi o surgimento de placas delimitadas de alopecia em quatro pacientes do grupo AFPD. Uma das características clínicas na AFPD é seu acometimento difuso sem formação de placas delimitadas (ZINKERNAGEL; TRÜEB, 2000)(GRIGGS et al., 2020). Um dos pacientes evoluiu com placa de alopecia no local onde a biópsia havia sido realizada, sugerindo fenômeno isomórfico de Koebner. Lesões de LPP secundárias a traumas locais já foram descritas em decorrência de tração crônica no couro cabeludo, pelo uso de prótese capilar na AFF e também após cirurgia de transplante capilar (ALAHMARI et al., 2018) (TAGUTI; DUTRA; TRUEB, 2018) (CHIANG et al., 2012).

Quando realizamos a análise comparativa entre os grupos AFF e AFPD houve diferença estatística significativa no número de UFs, FPs e no número de fios terminais, sendo maior no grupo AFPD. Se esperava que o número de fios terminais fosse menor no grupo AFPD já que o aumento do número de fios miniaturizados é descrito na AFPD. Uma das possibilidades para justificar esse achado é de que no grupo AFPD foi encontrado maior número de UFs e de FPs que resultou num maior número tanto de fios terminais quanto de velos neste grupo.

A presença de dilatação infundibular também foi significativamente maior no grupo AFPD ($p=0,049$). Dilatação infundibular não é um achado descrito no LPP. No entanto, é um achado comum na alopecia areata e em menor frequência nos pacientes com AAG (MITEVA et al., 2012).

Presença de inflamação perifolicular liquenoide foi significativamente maior no grupo AFF ($p=0,044$). Infiltrado inflamatório perifolicular foi observado em 83,33% das amostras do grupo AFF, sendo de padrão liquenoide em todos os casos. Já no grupo AFPD infiltrado inflamatório perifolicular foi observado em 78,38% dos casos, e destes, 55,56% apresentaram padrão liquenoide. Esses resultados podem ser decorrentes da presença de casos menos ativos no grupo AFPD em que infiltrado liquenoide pode ser menos evidente. Por outro lado, o grupo AFPD apresentou tempo médio de doença menor quando comparado ao grupo AFF. Esse achado nos levou pensar novamente na possibilidade de haver no grupo AFPD duas condições distintas: uma condição fibrosante mas sem infiltrado inflamatório liquenoide e uma forma de

LPP com características microscópicas típicas de doença liquenoide com acometimento em padrão androgenético.

Ausência de fios velos no grupo AFF também foi significativamente maior ($p=0,0046$). Na AFF, postula-se que os folículos velos sejam acometidos primeiro e possam estar ausentes nos casos mais avançados (MITEVA; SABIQ, 2019). Já na AFD é esperado que eles estejam presentes.

Um estudo revisou 40 pacientes com variantes difusas de LPP. Destes, 18 eram casos de AFD e 20 foram descritos como LPP difuso pois acometiam todo o couro cabeludo. Este estudo sugere que na AFD os folículos terminais são poupados e no LPP de padrão difuso os fios velos são poupados (STARACE et al., 2020). No nosso estudo, dentre as amostras que apresentavam infiltrado inflamatório perifolicular, o acometimento de folículos terminais foi observado em 100% das amostras do grupo AFF e em 100% das amostras do grupo AFD. Os folículos velos foram acometidos em 63,64% dos casos do grupo AFF e em 87,5% do grupo AFD. Quando realizamos o comparativo entre AFF e AFD não houve diferença significativa entre os grupos.

Um dos achados histopatológicos descritos na AFD é a presença de miniaturização (ZINKERNAGEL; TRÜEB, 2000). No grupo AFD relação T/V maior que 7 foi presente em 54,3% das amostras. Relação T/V menor que 3, muito sugestiva de AAG, foi encontrada em apenas 14,3% das amostras. Quando realizados o comparativo entre os grupos AFF e AFD, não foi observada diferença significativa entre os grupos.

Quando dividimos o grupo AFD em 2 subgrupos utilizando como critério a presença de trato de fibroso cicatricial, foi na tentativa de buscar características histopatológicas distintas entre os grupos.

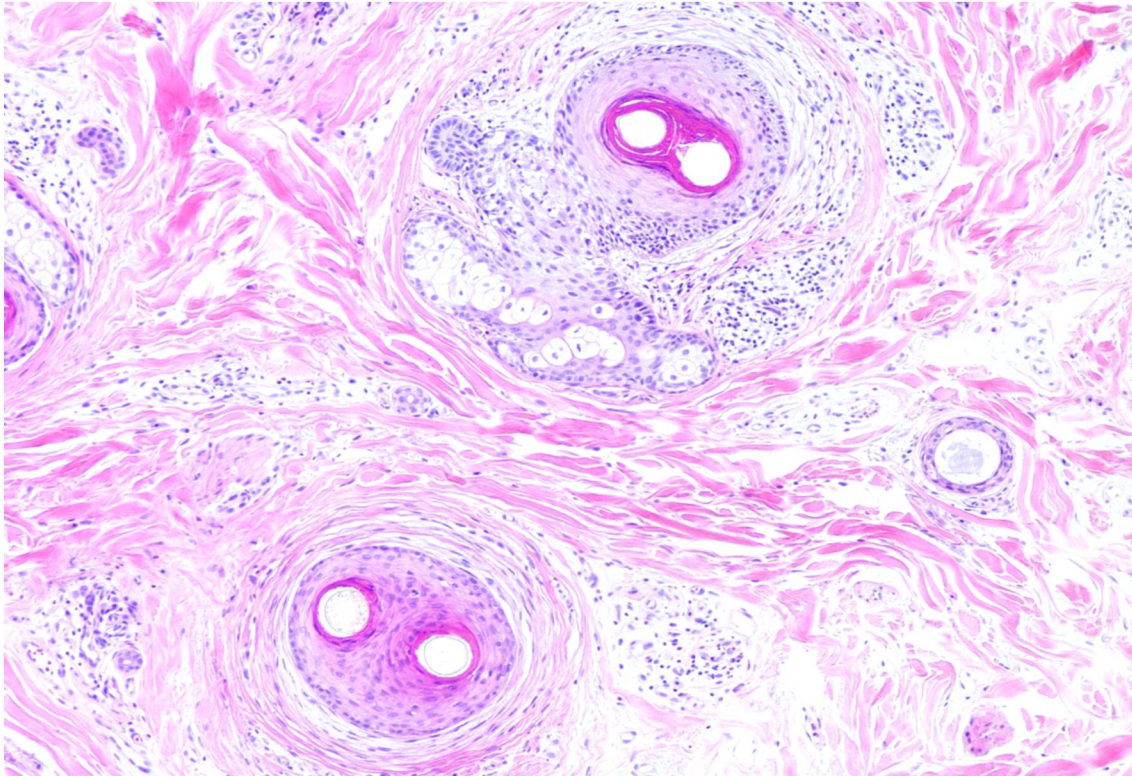
Primeiramente fizemos o comparativo entre o grupo AFF e AFD/STF. Encontramos maior número de UFs com glândula sebácea no grupo AFD/STF com diferença significativa. É possível que o grupo AFD/STF seja composto por casos mais recentes ou por alguma condição que cause menos alteração de glândulas sebáceas. Um estudo retrospectivo avaliou perda e inflamação das glândulas sebáceas num grupo de 90 pacientes com alopecia cicatricial e não cicatricial concluindo que a perda das glândulas sebáceas é um achado comum e precoce nas alopecias cicatriciais (AL-ZAID et al., 2011). Outro estudo avaliou casos recentes de AFF e encontrou atrofia de glândulas sebáceas mesmo na ausência de infiltrado

liquenoide ou fibrose perifolicular concêntrica, podendo ser um achado histopatológico precoce na AFF (MITEVA; SABIQ, 2019).

O grupo AFF apresentou com maior frequência inflamação perifolicular liquenoide e ausência de fios velos com significância estatística em comparação ao grupo AFPD/STF. É possível que nosso grupo AFPD/STF seja composto por condição onde não ocorra inflamação liquenoide tão evidente como visto no LPP. Assim como observamos no grupo AFF, estudo que revisou a histopatologia de 27 casos de LPP, ausência de fios velos foi vista em 89% dos casos (TANDON et al., 2008).

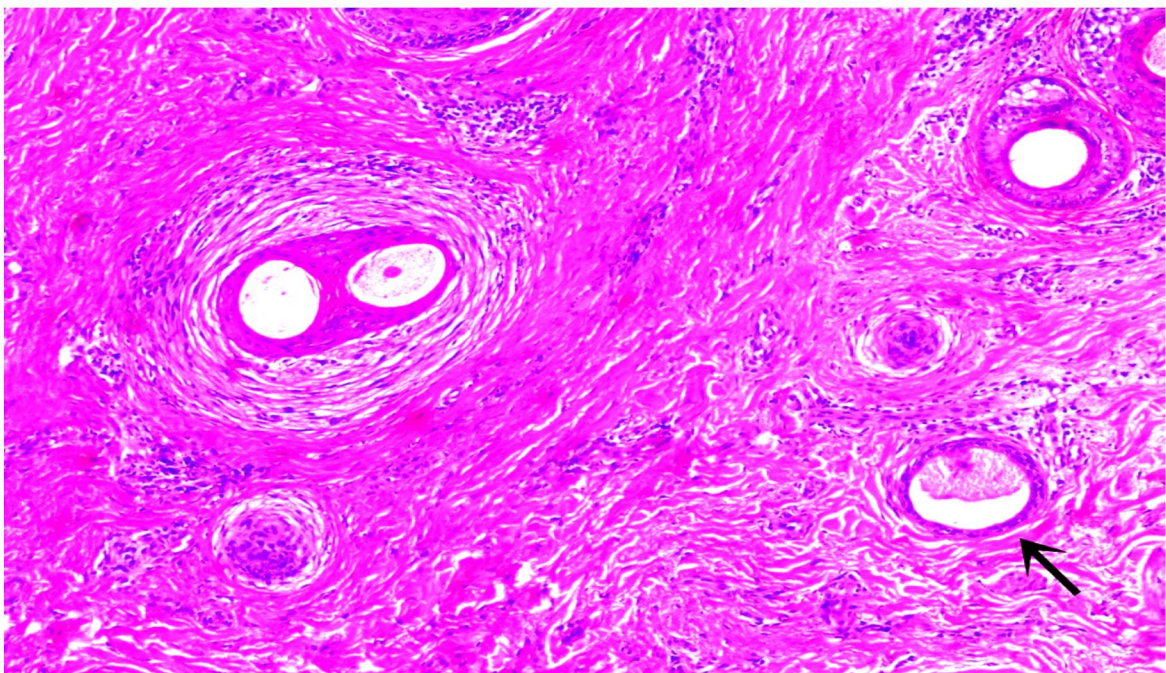
Todos os 4 pacientes do grupo AFPD que evoluíram com placas delimitadas de alopecia pertenciam ao subgrupo AFPD/CTF. Com o objetivo de confirmar as semelhanças entre os grupos AFF e AFPD/CTF, foi realizada a análise comparativa entre estes grupos. A maioria dos achados histopatológicos foram semelhantes entre os grupos. Apenas encontramos diferença significativa na presença de dilatação infundibular, glândula écrina dilatada, sinéquia folicular e presença de FP inflamado sem glândula sebácea, sendo mais frequente no grupo AFPD/CTF (FIGURAS 6 e 7). Dilatação de glândula écrina é uma característica histopatológica comum mas não específica das alopecias cicatriciais. Um estudo comparativo mostrou que a presença de glândula écrina dilatada é significativamente maior nas alopecias cicatriciais quando comparada às não cicatriciais. Este mesmo estudo sugere que a dilatação dos ductos écrinos pode ser ocasionada pela compressão local do infiltrado inflamatório ou pelo próprio processo cicatricial (TAN et al., 2017). Considerando que no grupo AFPD/CTF havia trato fibroso cicatricial em 100% das amostras enquanto que no grupo AFF em 55% das amostras, a relação entre cicatriz e dilatação de glândulas écrinas se torna plausível.

FIGURA 6 - INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR E DA GLÂNDULA SEBÁCEA. FIBROSE, SINÉQUIAS E DILATAÇÃO DE GLÂNDULA ÉCRINA EM PACIENTE COM AFPD. AUMENTO DE 10X.



Fonte: Autor (2021).

FIGURA 7 - GLÂNDULA ÉCRINA DILATADA EM PACIENTE COM AFPD (FLECHA). AUMENTO DE 10X.



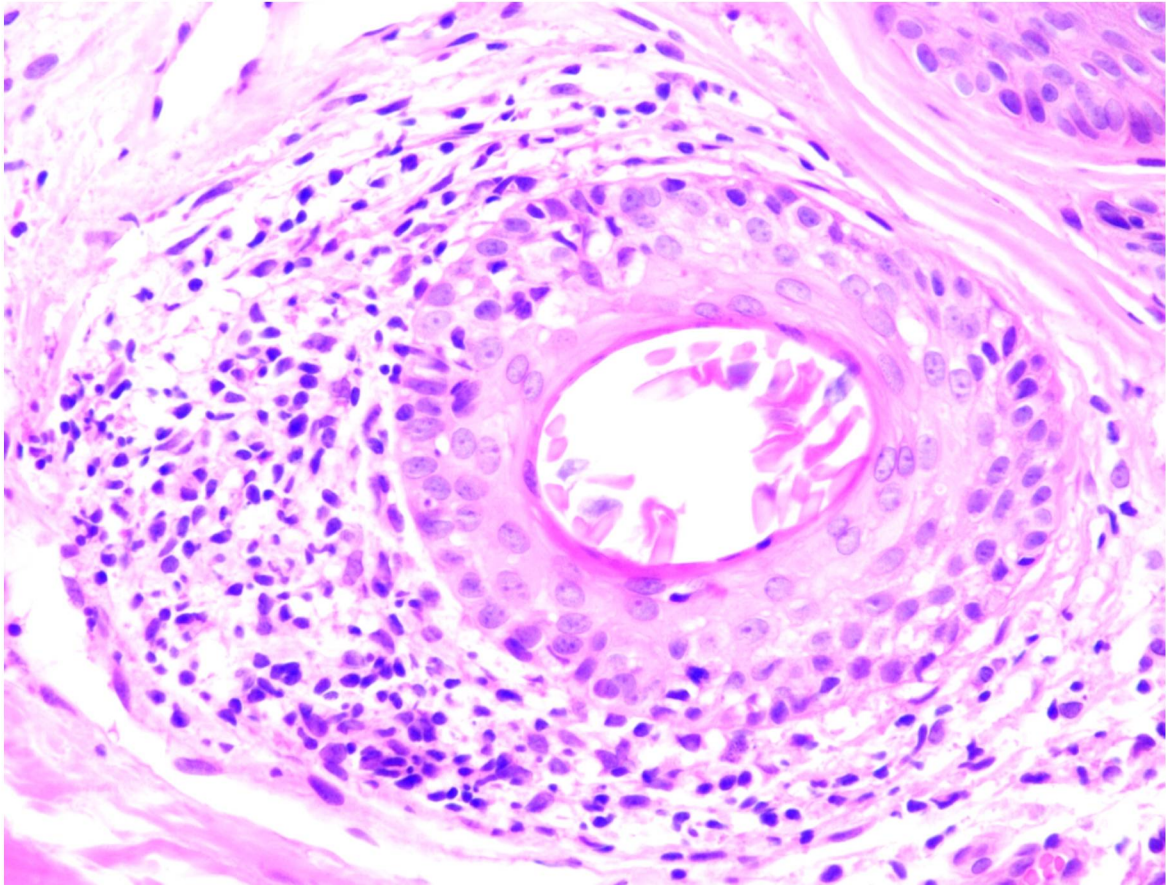
Fonte: Autor (2021).

Dilatação infundibular foi mais frequente nos grupos AFPD e AFPD/CTF. Apenas uma amostra do grupo AFF apresentou dilatação infundibular. Visto que dilatação infundibular pode ser encontrada na AAG, é possível que o grupo AFPD/CTF seja representado por casos onde havia AAG subjacente. (MITEVA et al., 2012).

Devido a semelhança dos achados histopatológicos encontrados entre os grupos AFF e AFPD/CTF, numa terceira etapa do estudo, estes grupos foram somados e comparados ao grupo AFPD/STF. Observamos no grupo AFPD/STF maior número de UF, FP, folículos terminais e UF com glândula sebácea, FP com diferença significativa. Já no grupo AFF somado ao grupo AFPD/CT presença de fibrose perifolicular, inflamação perifolicular, inflamação perifolicular liquenoide, presença de FP sem glândula sebácea, presença de reação granulomatosa e a ausência de fios velos foram significativamente maior.

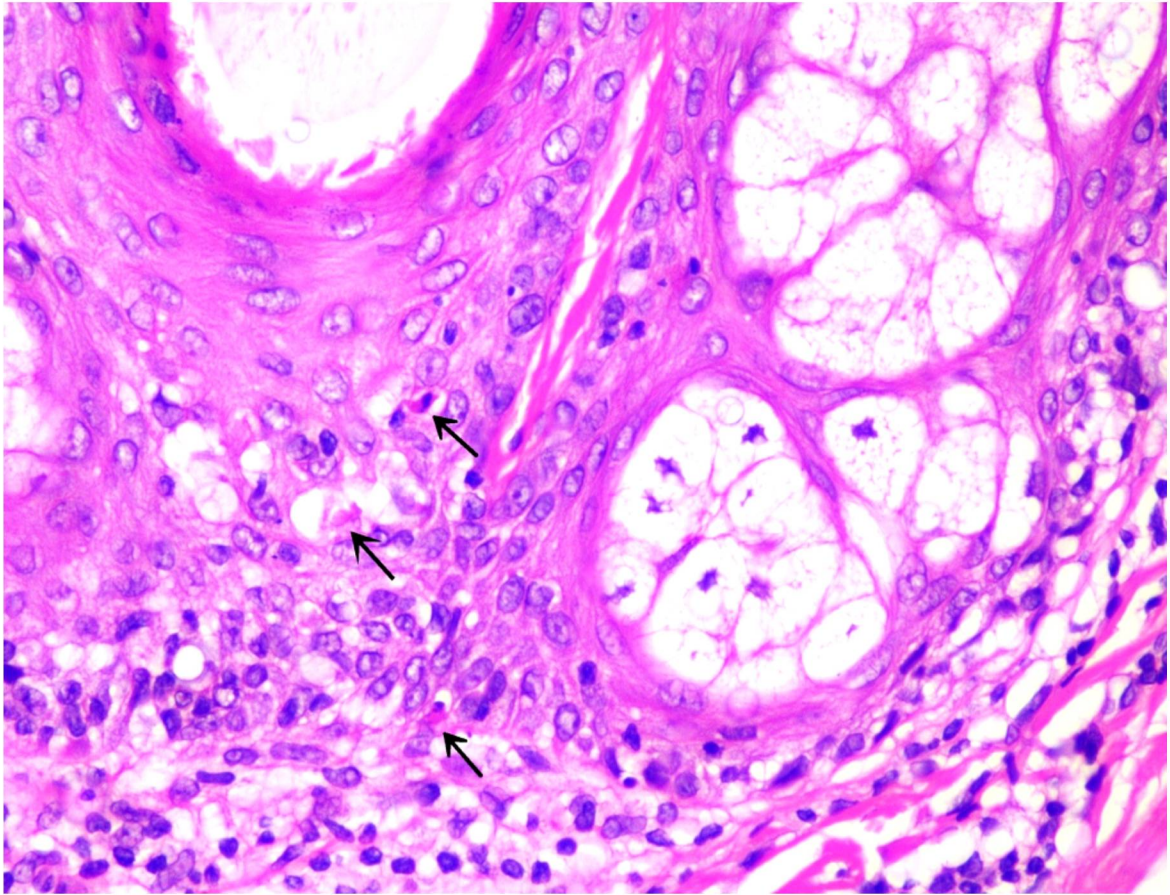
A histopatologia do LPP varia de acordo com o tempo de evolução da doença. Infiltrado inflamatório perifolicular liquenoide localizado no istmo e infundíbulo assim como perda ou destruição do epitélio sebáceo são achados descritos nos casos iniciais (FIGURAS 8 e 9). Com a progressão da doença é possível identificar fibrose lamelar perifolicular concêntrica, sinéquia e reação de corpo estranho granulomatosa (FIGURAS 10,11 e 12)(JOHN T. HEADINGTON, 1996). Em estágios mais avançados, a dermatite de interface diminui, a fibrose perifolicular fica mais espessa deixando o infiltrado inflamatório afastado do folículo (Figura 13)(SPERLING; COWPER, 2006). Tais diferenças entre os dois grupos sugerem que o grupo AFF somado ao AFPD/CTF seja composto por pacientes com doença mais avançada enquanto que no grupo AFPD/STF os casos sejam mais iniciais.

FIGURA 8 - INFLAMAÇÃO PERIFOLICULAR LIQUENOIDE EM PACIENTE COM AFPD. AUMENTO DE 40X.



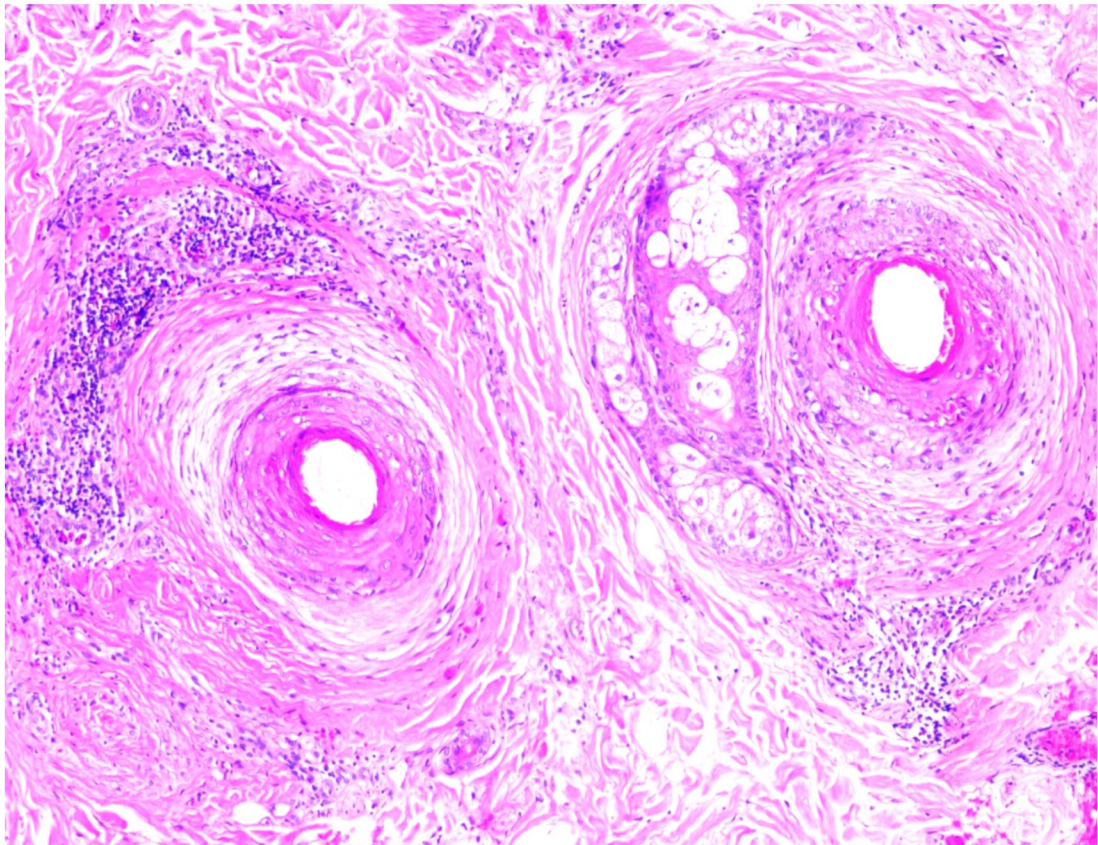
Fonte: Autor (2021).

FIGURA 9 - INFILTRADO INFLAMATÓRIO LIQUENOIDE ACOMETENDO FOLÍCULO PILOSO E EPITÉLIO SEBÁCEO E PRESENÇA DE QUERATINÓCITOS NECRÓTICOS (FLECHAS) EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO 40X.



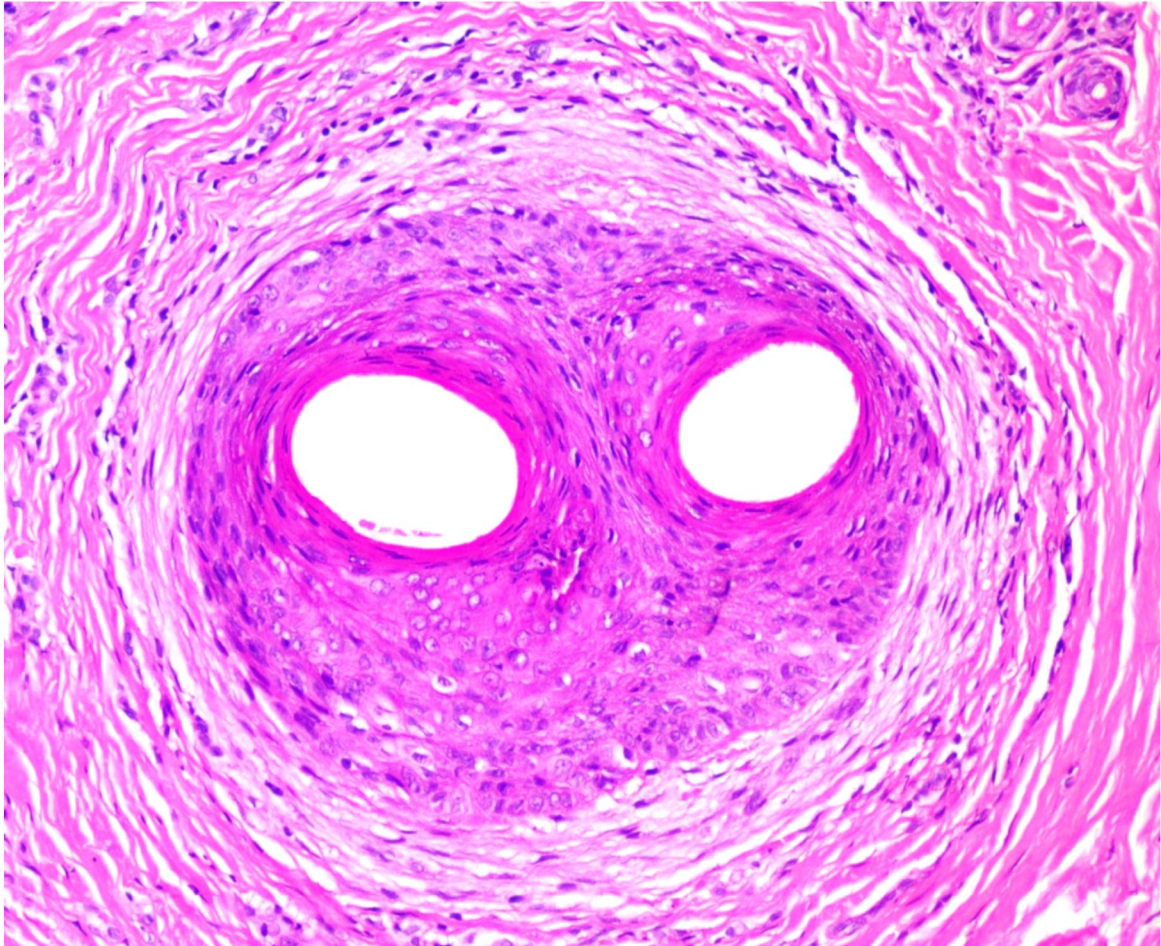
Fonte: Autor (2021).

FIGURA 10 – FOLÍCULO PILOSO COM INFLAMAÇÃO, FIBROSE E AUSÊNCIA DE GLÂNDULA SEBÁCEA À ESQUERDA. FOLÍCULO PILOSO COM INFLAMAÇÃO, FIBROSE E GLÂNDULA SEBÁCEA PRESENTE À DIREITA.



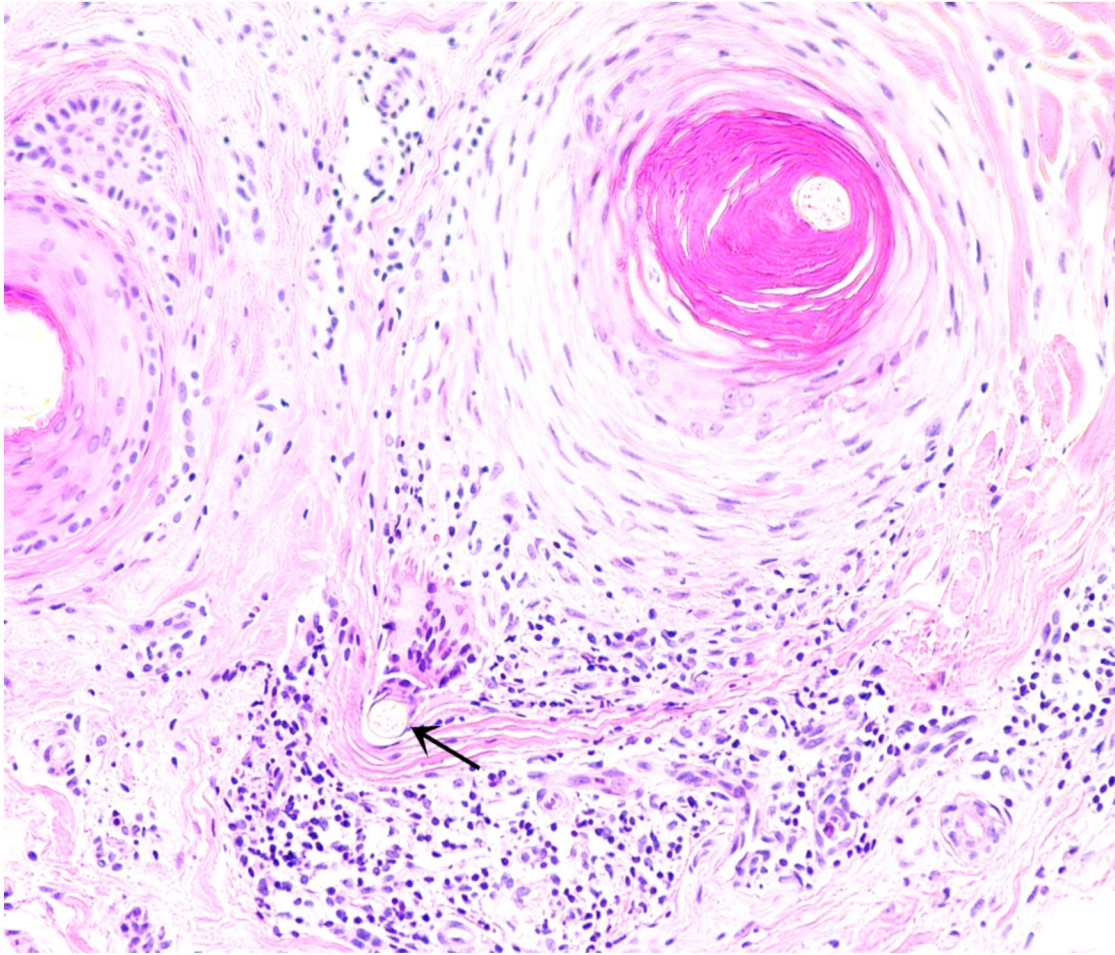
Fonte: Autor (2021).

FIGURA 11 - FIBROSE PERIFOLICULAR E SINÉQUIA EM PACIENTE COM AFF. AUMENTO DE
20X



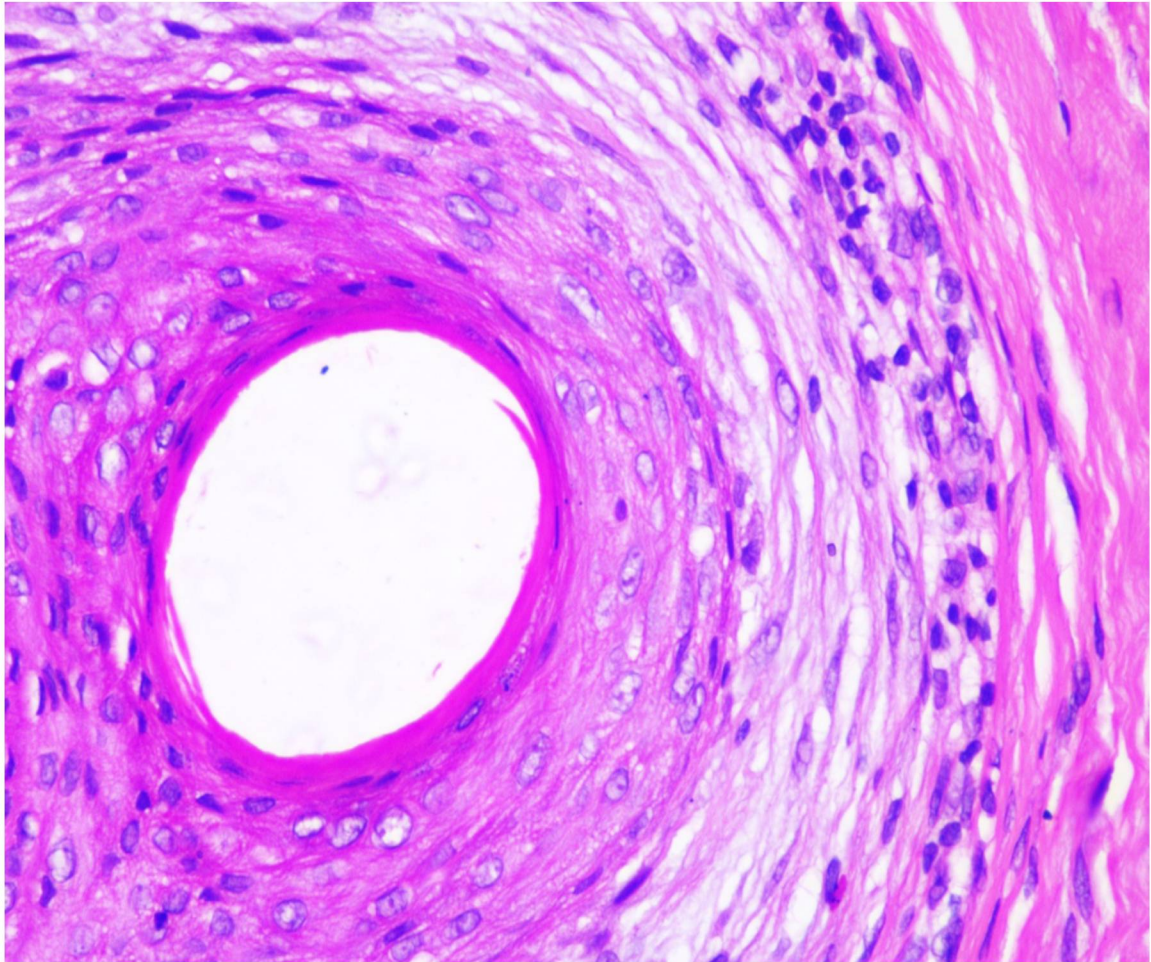
Fonte: Autor (2021).

FIGURA 12 – GRANULOMA AO REDOR DE HASTE CAPILAR DESNUDA EM PACIENTE COM
AFF. AUMENTO DE 20X



Fonte: Autor (2021).

FIGURA 13 - FIBROSE PERIFOLICULAR ESPESSA E INFILTRADO INFLAMATÓRIO AFASTADO DO FOLÍCULO EM PACIENTE COM AFPD. AUMENTO DE 40X.



Fonte: Autor (2021).

No LPP clássico parece haver uma predileção de acometimento dos fios terminais (SPERLING; MEZEBISH, 1998). Um estudo retrospectivo comparou biópsias de pacientes com AFF e LPP e mostrou mais fios terminais inflamados do que fios velos em ambos os grupos (GÁLVEZ-CANSECO; SPERLING, 2018). Estudo anterior revisou os achados histopatológicos que 40 pacientes com LPP e observou acometimento exclusivo de fios terminais em um paciente masculino com AAG (MEHREGAN; VAN HALE; MULLER, 1992). Estudo realizado com biópsias guiadas de 3 casos iniciais de AFF mostrou acometimento de tanto fios velos quanto terminais (MITEVA; TOSTI, 2012). Estudo posterior de 6 casos AFF inicial não evidenciou inflamação dos fios terminais, apenas de fios velos (MITEVA; SABIQ, 2019). Em indivíduos normais, fios velos são encontrados com maior frequência na linha frontal (MULINARI-BRENNER et al., 2006). Tal característica pode explicar em parte o acometimento da linha frontal na AFF (MITEVA; TOSTI, 2012).

No nosso estudo, ausência de fios velos foi mais frequente no grupo AFF + AFPD/CTF quando comparado ao grupo AFPD/STF com diferença significativa. Esses achados podem corresponder a casos mais avançados no grupo AFF + AFPD/CTF em que os fios velos já foram completamente destruídos. Uma outra possibilidade é que o grupo AFPD/STF seja composto por pacientes com AAG subjacente com maior número de folículos velos.

Nas nossas amostras, infiltrado inflamatório perifolicular foi observado em 83,33% das amostras do grupo AFF e em 78,38% do grupo AFPD, sendo que o acometimento de folículos terminais foi observado em 100% das amostras de ambos os grupos. Folículos velos foram acometidos em 63,64 % das amostras grupo AFF e 87,5% do grupo AFPD. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, mostrando que tanto fios velos quanto terminais foram acometidos pelo infiltrado inflamatório de maneira semelhante nos 2 grupos.

Infiltrado inflamatório perifolicular, quando presente, apresentou padrão liquenoide em todas as amostras do grupo AFF. Já no grupo AFPD, das 29 amostras com infiltrado inflamatório perifolicular presente, 9 não apresentavam padrão liquenoide. Dentre os 4 pacientes do grupo AFPD que evoluíram com placas delimitadas de alopecia, 3 apresentavam infiltrado inflamatório liquenoide. Esses achados nos levam a questionar se a presença de infiltrado inflamatório liquenoide típico sinalize casos de AFPD que possam evoluir para alopecia cicatricial mais extensa com perda do padrão difuso e abertura de placas delimitadas. Além disso, todos os quatro pacientes que evoluíram com placas delimitadas apresentavam trato fibroso cicatricial, ainda quando a clínica era de rarefação difusa. Portanto, presença de trato fibroso cicatricial poderia alertar para casos difusos que possam evoluir para abertura de placas de alopecia.

Fibrose perifolicular foi vista em 77,78% das amostras do grupo AFF e em 72,97% do grupo AFPD. Fibrose dos folículos terminais foi vista em 92,86% e em 33,33% dos folículos velos no grupo AFF. Já no grupo AFPD, fibrose nos folículos terminais e velos foi presente em 100% e 17,39% respectivamente.

Na descrição inicial dos primeiros casos de AFPD, miniaturização não foi observada em 100% dos casos assim como não foi descrito se havia inflamação liquenoide nos fios terminais (ZINKERNAGEL; TRÜEB, 2000). No mesmo ano, outros autores revisaram algumas amostras dos primeiros casos descritos por *Zinkernagel*

e Trüeb e observaram inflamação perifolicular liquenoide tanto em folículos velos como terminais. Também questionam se o acometimento de folículos velos no LPP clássico não seja descrito pela falta de observação desse achado e então sugerem que os folículos velos sejam avaliados com mais atenção no LPP (SPERLING; SOLOMON; WHITING, 2000). Um estudo identificou 58 casos de AFPD em um grupo de 650 pacientes candidatos a transplante capilar. Os pacientes apresentavam rarefação capilar com predomínio de fios terminais ao exame clínico. Histopatologia mostrou infiltrado liquenoide e fibrose perifolicular apenas nos folículos velos poupando folículos terminais (ABBASI et al., 2016).

Numa quarta etapa do estudo, realizamos a análise comparativa entre os subgrupos AFPD/STF e AFPD/CTF na tentativa de buscar características microscópica que pudessem subdividir o grupo AFPD em duas condições distintas. Na análise comparativa das variáveis quantitativas, houve diferença significativa no número de UF com glândula sebácea e no número de fios terminais, sendo maior no grupo AFPD/STF. Quando comparadas as variáveis qualitativas, presença de sinéquia folicular, fibrose perifolicular, inflamação perifolicular, reação granulomatosa e folículo piloso inflamado sem glândula sebácea foram mais frequentes no grupo AFPD/CTF com p significativo. As diferenças encontradas entre os grupos são compatíveis com fases distintas de evolução da doença, ou seja, nos casos iniciais foram observados maior número de UFs e de UFs com glândula sebácea, enquanto que nos casos mais avançados a presença de sinéquia folicular, fibrose, inflamação, e FPs inflamados sem glândula sebácea foram mais frequentes.

Um artigo de revisão sugere que a presença de miniaturização seja considerada um critério para diferenciar AFPD da AAG associada a LPP (GRIGGS et al., 2020). Quando comparamos os grupos AFPD e AFF não encontramos mais miniaturização no grupo AFPD. Esses achados podem colocar em xeque a teoria da base androgenética da AFPD ou indicar que, nesta forma de LPP em padrão de distribuição, o mecanismo fisiopatológico seja a perda do privilégio imune dos folículos velos e que sejam destruídos preferencialmente pelo infiltrado inflamatório liquenoide.

Sobreposição de casos de AFPD com AFF, assim como nossa observação de casos de AFPD que evoluíram com placas delimitadas de alopecia, favorecem a possibilidade da AFPD ser considerada um subtipo do LPP (ZINKERNAGEL; TRÜEB, 2000).

Alguns autores sugerem denominar foliculite liquenoide a todo o grupo de doenças que causam inflamação liquenoide folicular com evolução para alopecia cicatricial como uma forma de simplificar o diagnóstico, ampliar as opções terapêuticas e facilitar pesquisas futuras (TUREGANO; SPERLING, 2017).

6. CONCLUSÃO

Presença de infiltrado inflamatório liquenoide e ausência de fios velos foi mais frequente na AFF com diferença estatística significativa. No entanto, não foi possível diferenciar AFF da AFPD exclusivamente pelos achados histopatológicos. Os achados estatisticamente significativos entre os grupos podem estar relacionados a fases diferentes da doença em cada grupo.

Não foi possível identificar no grupo AFPD características que pudessem subdividi-los em duas condições distintas: LPP em padrão de distribuição e uma condição fibrosante em pacientes com AAG prévia. Ou seja, não identificamos características histopatológicas específicas para cada condição.

É possível que haja uma predisposição individual para os casos que evoluíram com placas delimitadas de alopecia na AFPD, podendo corresponder a diferentes espectros do LPP.

A avaliação da relação T/V na AFPD pode ter sido prejudicada nos casos de doença mais avançada, visto que não encontramos maior frequência de miniaturização quando comparada à AFF.

A principal limitação do nosso estudo foi pelo desenho retrospectivo, onde as biópsias foram realizadas em pacientes com grau de doença e tempo de evolução distintos.

Estudos prospectivos com seguimento de pacientes com diagnóstico de AFPD poderão auxiliar o médico a buscar características que identifiquem precocemente casos possam evoluir para alopecia cicatricial extensa.

REFERÊNCIAS

ABBAS, O.; CHEDRAOUI, A.; GHOSN, S. Frontal fibrosing alopecia presenting with components of Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 57, n. 2 SUPPL., p. 15–18, 2007.

ABBASI, A. et al. A new subtype of lichen planopilaris affecting vellus hairs and clinically mimicking androgenetic alopecia. **Dermatologic Surgery**, v. 42, n. 10, p. 1174–1180, 2016.

AL-ZAID, T. et al. Sebaceous gland loss and inflammation in scarring alopecia: A potential role in pathogenesis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 3, p. 597–603, 2011.

ALAHMARI, L. et al. Lichen planopilaris with Koebner phenomenon. **JAAD Case Reports**, v. 4, n. 8, p. 848–850, 2018.

ALDOORI, N. et al. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. **British Journal of Dermatology**, v. 175, n. 4, p. 762–767, 2016.

ASSOULY, P.; REYGAGNE, P. Lichen Planopilaris: Update on Diagnosis and Treatment. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 28, n. 1, p. 3–10, 2009.

BABAHOSSEINI, H. et al. Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 30, n. 6, p. 598–604, 2019.

CHIANG, Y. Z. et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. **British Journal of Dermatology**, v. 166, n. 3, p. 666–370, 2012.

ERIK L. PETERSON BS, DANIEL GUTIERREZ MD, N. K. B. M.; KRISTEN I. LO

SICCO MD, J. S. M. Response of Lichen Planopilaris to Pioglitazone Hydrochloride. **J Drugs Dermatol**, v. 16, n. 1140–1142, 2016.

FRISHBERG, D. P.; SPERLING, L. C.; GUTHRIE, V. M. Transverse scalp sections: A proposed method for laboratory processing. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 35, n. 2 PART I, p. 220–222, 1996.

GÁLVEZ-CANSECO, A.; SPERLING, L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 45, n. 5, p. 313–317, 2018.

GRIGGS, J. et al. Fibrosing alopecia in a pattern distribution. **Journal of the American Academy of Dermatology**, p. 1–8, 2020.

HARNCHOOWONG, S.; SUCHONWANIT, P. PPAR- γ Agonists and Their Role in Primary Cicatricial Alopecia. **PPAR Research**, v. 2017, 2017.

HARRIES, M. J. et al. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. **Journal of Pathology**, v. 231, n. 2, p. 236–247, 2013.

HARRIES, M. J.; PAUS, R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. **American Journal of Pathology**, v. 177, n. 5, p. 2152–2162, 2010.

HEADINGTON, J. T. Transverse Microscopic Anatomy of the Human Scalp. **Archives of Dermatology**, v. 120, n. 4, p. 449, 1984.

IORIZZO, M.; TOSTI, A. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 20, n. 3, p. 379–390, 2019.

ITO, T. et al. Immune privilege and the skin. **Current Directions in Autoimmunity**, v. 10, p. 27–52, 2008.

JOHN T. HEADINGTON. Cicatricial alopecia. **Dermatologic Clinics**, v. 14, n. 5, p.

773–782, 1996.

KANG H. Lichen planopilaris. **Dermatol Ther**, v. 21, n. 1, p. 249–256, 2008.

KELLY, Y.; BLANCO, A.; TOSTI, A. Androgenetic Alopecia : An Update of Treatment Options. **Drugs**, v. 76, n. 14, p. 1349–1364, 2016.

KOSSARD. Postmenopausal Alopecia. **Arch Dermatol**, v. 130, 1994.

LACARRUBBA, F.; MICALI, G.; TOSTI, A. Absence of vellus hair in the hairline: A videodermatoscopic feature of frontal fibrosing alopecia. **British Journal of Dermatology**, v. 169, n. 2, p. 473–474, 2013.

LEE, B.; ELSTON, D. M. The uses of naltrexone in dermatologic conditions. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 6, p. 1746–1752, 2019.

MA, S. A. et al. Inflammatory features of frontal fibrosing alopecia. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 44, n. 8, p. 672–676, 2017.

MATTA, M. et al. Lichen planopilaris: A clinicopathologic study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 594–598, 1990.

MEHREGAN, D. A.; VAN HALE, H. M.; MULLER, S. A. Lichen planopilaris: Clinical and pathologic study of forty-five patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 27, n. 6, p. 935–942, 1992.

MIRMIRANI, P. et al. Frontal Fibrosing Alopecia: An Emerging Epidemic. **Skin Appendage Disorders**, v. 5, n. 2, p. 90–93, 2019.

MITEVA, M. et al. Histopathologic features of alopecia areata incognito: A review of 46 cases. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 39, n. 6, p. 596–602, 2012.

MITEVA, M. **Alopecia**. 1st Ed ed. Miami: [s.n.].

MITEVA, M.; SABIQ, S. A New Histologic Pattern in 6 Biopsies From Early Frontal

Fibrosing Alopecia. **The American Journal of dermatopathology**, v. 41, n. 2, p. 118–121, 2019.

MITEVA, M.; TOSTI, A. The follicular triad: A pathological clue to the diagnosis of early frontal fibrosing alopecia. **British Journal of Dermatology**, v. 166, n. 2, p. 440–442, 2012.

MITEVA, M.; TOSTI, A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 10, p. 1299–1303, 2013.

MULINARI-BRENNER, F. et al. Avaliação quantitativa em cortes histológicos transversais do couro cabeludo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 3, p. 227–232, 2006.

MULINARI-BRENNER, F. et al. Frontal fibrosing alopecia: Report of six cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 5, p. 439–444, 2007.

OLSEN, E. A. et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS) - Sponsored workshop on cicatricial alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 48, n. 1, p. 103–110, 2003.

PAUS, R.; NICKOLOFF, B. J.; ITO, T. A “hairy” privilege. **Trends in Immunology**, v. 26, n. 1, p. 32–40, 2005.

PAUS R, M. D. .; COTSARELIS G; M.D. the Biology of Hair Follicles. **The New England Journal of Medicine**, v. 341 Number, n. 7, p. 491–497, 2014.

PIÑEROS, M. A. L.; GÓMEZ, C. J. D.; MACÍAS, L. H. M. El inmunoprivilegio del folículo piloso. **Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana**, v. 42, n. 4–6, p. 109–116, 2014.

PIRMEZ, R. et al. Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia: Beyond Vellus Hair Follicle Involvement. **Skin Appendage Disorders**, v. 4, n. 3, p. 145–149, 2018a.

PIRMEZ, R. et al. Histopathology of facial papules in frontal fibrosing alopecia and therapeutic response to oral isotretinoin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 2, p. e45, 2018b.

POBLET, E. et al. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. **International Journal of Dermatology**, v. 0, n. 0, p. 060720080827201, 2005.

RAKOWSKA, A. et al. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. **International Journal of Trichology**, v. 1, n. 2, p. 123–130, 2009.

RAMOS, P. M. Alopecia de padrão feminino: revisão clínica e fisiopatológica *. v. 90, n. 4, p. 529–543, 2015.

SELLHEYER, K.; BERGFELD, W. F. Histopathologic evaluation of alopecias. **American Journal of Dermatopathology**, v. 28, n. 3, p. 236–259, 2006.

SF, T. et al. Scarring alopecia : A classification based on microscopic criteria. **Journal of Cutaneous Pathology**, n. 2, p. 97–110, 1994.

SOARES, V. C.; MULINARI-BRENNER, F.; DE SOUZA, T. E. Lichen planopilaris epidemiology: A retrospective study of 80 cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 5, 2015.

SPERLING L, COWPER S, K. E. **An Atlas of Hair Pathology With Clinical Correlations**. 2nd ed ed. London, NY: [s.n.].

SPERLING, L. C.; COWPER, S. E. The Histopathology of Primary Cicatricial Alopecia. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 25, n. 1, p. 41–50, 2006.

SPERLING, L. C.; MEZEBISH, D. S. Hair diseases. **Medical Clinics of North America**, v. 82, n. 5, p. 1155–1169, 1998.

SPERLING, L. C.; SOLOMON, A. R.; WHITING, D. A. A new look at scarring alopecia.

Archives of Dermatology, v. 136, n. 2, p. 235–242, 2000.

STARACE, M. et al. Diffuse variants of scalp lichen planopilaris: Clinical, trichoscopic, and histopathologic features of 40 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 6, p. 1659–1667, 2020.

STEFANATO, C. M. Histopathology of alopecia: A clinicopathological approach to diagnosis. **Histopathology**, v. 56, n. 1, p. 24–38, 2010.

STENN KS, P. R. Controls of Hair Follicle Cycling. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, p. 449–494, 2001.

TAGUTI, P.; DUTRA, H.; TRUEB, R. M. Lichen Planopilaris Caused by Wig Attachment: A case of Koebner Phenomenon in Frontal Fibrosing Alopecia. **International Journal of Trichology**, v. 10, n. 4, p. 172–174, 2018.

TAN, T. et al. Eccrine Duct Dilation as a Marker of Cicatricial Alopecia. **American Journal of Dermatopathology**, v. 39, n. 9, p. 668–671, 2017.

TANDON, Y. K. et al. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 59, n. 1, p. 91–98, 2008.

TOSTI, A. et al. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 1, p. 55–60, 2005.

TUREGANO, M. M.; SPERLING, L. C. Lichenoid folliculitis: A unifying concept. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 44, n. 7, p. 647–654, 1 Jul. 2017.

VAÑÓ-GALVÁN, S. et al. Frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 355 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 4, p. 670–678, 2014.

WHITING, D. Cicatricial Alopecia: Clinico-Pathological Findings and Treatment. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 211–225, 2001.

WHITING, D. A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy

specimens in male pattern androgenetic alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 755–763, 1993.

WONG, D.; GOLDBERG, L. J. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A potential distinguishing feature. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 6, p. 1183–1184, 2017.

ZINKERNAGEL, M. S.; TRÜEB, R. M. Fibrosing alopecia in a pattern distribution: patterned lichen planopilaris or androgenetic alopecia with a lichenoid tissue reaction pattern? **Archives of dermatology**, v. 136, n. 2, p. 205–11, Feb. 2000.