

*ELLEN MARIA PESTILI DE ALMEIDA*

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E  
HISTOMORFOMÉTRICAS DA PELE DE GATOS  
CRONICAMENTE EXPOSTA AO SOL**

*CAMPINAS*

*2005*

***ELLEN MARIA PESTILI DE ALMEIDA***

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E  
HISTOMORFOMÉTRICAS DA PELE DE GATOS  
CRONICAMENTE EXPOSTA AO SOL**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas, para a obtenção do título de Doutor em Ciências  
Médicas, área de concentração Anatomia Patologia.*

***ORIENTADOR: PROFA. DRA. MARIA LETÍCIA CINTRA***

***CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ELEMIR MACEDO DE SOUZA***

***CAMPINAS***

***2005***

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

Al64e Almeida, Ellen Maria Pestili de  
Estudo das características clínicas e histomorfométricas da pele de  
gatos cronicamente exposta ao sol / Ellen Maria Pestili de Almeida.  
Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientador : Maria Letícia Cintra  
Tese ( Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Câncer. I. Maria Letícia Cintra. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

## **Banca examinadora da tese de Doutorado**

---

**Orientador(a): Prof.(a) Dr.(a) Maria Leticia Cintra**

---

### **Membros:**

**1. Prof. Dr. Mirela Tinuci Costa**

**2. Prof. Dr. Antonio Carlos Alessi**

**3. Profa. Dra. Liliana Ap. L. De Ângelo Andrade**

**4. Prof. Dr. José Vassallo**

**5. Profa. Dra . Maria Leticia Cintra**

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 01/04/05**

---

**DEDICATÓRIA**

***Ao meu filho Gabriel***

*Esta tese é para você, que me  
mostrou a forma mais pura e maravilhosa do amor.*

***Ao José Henrique***

*Todas as oportunidades que aparecem em minha vida você me estimula a  
aproveitá-las. Este doutorado foi uma delas. Uma grande prova de amor é  
proporcionar a liberdade ao ser amado.*

**A MEUS PAIS,**

*“O homem da ciência descobre os fatos da Natureza, mas o homem de consciência  
realiza valores dentro de si mesmo.”*

*A. Einstein*

*Obrigada por me ensinarem a importância destes valores*

## **AGRADECIMENTOS**

**A DEUS,**

*“Eu pedi Força. E Deus me deu dificuldades para me fazer forte...  
Eu pedi Sabedoria. E Deus me deu problemas para eu resolver...  
Eu pedi Prosperidade. E Deus me deu cérebro e músculos para trabalhar...  
Eu pedi Coragem... E Deus me deu perigo para eu superar...  
Eu pedi Amor... E Deus me deu pessoas com problemas para eu ajudar...  
Eu pedi Favores. E Deus me deu Oportunidades...  
Eu não recebi nada do que pedi.  
Mas eu recebi tudo de que precisava...”*

**Autor desconhecido**

**À Profa. Dra. Maria Leticia Cintra,**

*Sua competência me impressionou desde o primeiro instante. Mas, com a nossa convivência, o que realmente me deixou encantada, foi sua humildade. Dizer obrigada seria muito pouco. Sou-lhe eternamente grata pelo exemplo que foi para mim.*

**À Profa. Dra. Monique Doré,**

*Fui acolhida pela senhora da maneira mais calorosa possível durante meu mestrado. Agora, durante o doutorado, sua ajuda foi imprescindível. E o melhor de tudo isto é poder lhe chamar de amiga.*

***Ao Prof. Dr. Elemir Macedo de Souza***

*Obrigada por ter despertado em mim a vontade de estudar o conteúdo desta tese.  
Suas idéias foram cruciais para a realização deste trabalho*

***Ao Prof. Dr. Konradin Metze***

*Obrigada pela análise estatística, pelas idéias e pela atenção  
especial a mim dispensada.*

***À Capes,***

*Pelo apoio financeiro que possibilitou a realização deste estudo.*

Gostaria de agradecer imensamente a todos aqueles que, de uma forma ou outra, contribuíram para a conclusão desta pesquisa.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer às veterinárias do Centro de Controle de Zoonoses de Taubaté, Karime Cury Scarpelli e Maria Luíza de Castro Ramos Valladão, que mostraram extrema dedicação em auxiliar-me. Foram elas, além de outros funcionários desta entidade, que possibilitaram a existência desta tese. O bom de tudo isso, é que agora nos tornamos amigas. Melhor impossível...

Gostaria também de agradecer à primeira dama de Taubaté Sra. Jandyra Emília de Sousa Ortiz, por permitir a realização da pesquisa no Centro de Controle de Zoonoses de Taubaté.

Também agradeço aos que seguem e registrar aqui minha grande gratidão e reconhecimento.

À Rosa Aparecida Caraça, por ter me ajudado tanto na fase experimental. Seu jeito meigo e delicado, sempre solícita e de bom humor, sempre será lembrado por mim e por todos do Departamento de Anatomia Patológica.

Ao Dr Randall Adam pelo auxílio, cuidado e competência na aquisição e tratamento das imagens digitais.

À Rita de Cássia Ferreira, pela amizade maravilhosa, pelas viagens, pelas deliciosas conversas no carro e pelo apoio constante.

Ao Adilson Abílio Piazza por ter sido sempre tão solícito e agradável. Obrigada pelas lindas fotos!

À Maria do Carmo Machado da Silva pela grande contribuição na minha escolha do lugar onde eu faria o doutorado. Foi através dela que acabei parando no Departamento de Anatomia Patológica. Quando nada conhecia da Unicamp, ao acaso conversei com ela, que logo na primeira frase já mostrou seu caráter: “Em que posso ajudar, querida?”.

Aos demais funcionários do Departamento de Anatomia Patológica, pela ajuda constante. Sempre recebi tudo de que precisei.

Aos funcionários do Núcleo de Medicina Experimental do Laboratório de Anatomia Patológica, principalmente ao Sérgio Paulo de Magalhães pelo preparo do material histológico.

Aos professores que participaram da banca do meu exame de qualificação, Prof. Dr. José Vassallo, Profa. Dra Albina Altemani e Prof. Dr. Elemir Macedo de Souza, pela contribuição que trouxeram e pelo apoio.

À minha família e a todos os amigos pela paciência, pelo estímulo, e por poder sempre contar com vocês. Muito obrigada.

Finalmente, aos animaizinhos, os gatos, que cederam seus tecidos para que eu pudesse estudá-los.

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xxxiii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xxxvii</i>
<b>1 – INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	41
Anatomia e Histologia da Pele do Gato.....	44
Epiderme no Gato.....	44
Derme no gato.....	47
Folículos pilosos no gato.....	48
Glândulas sebáceas no gato.....	49
Glândulas Tubulares da pele do gato.....	50
Anatomia e Histologia da Pele do Homem.....	51
Epiderme no Homem.....	51
Derme no Homem.....	54
Folículos pilosos no Homem.....	55
Glândulas sebáceas no Homem.....	55
Glândulas tubulares no Homem.....	56
Envelhecimento nos gatos.....	56
Dermatose solar em gatos.....	57
Diagnóstico – dermatose solar em gatos.....	61
Diagnóstico diferencial – dermatose solar em gatos.....	65
Dermatoses liquenóides.....	65

Lúpus Eritematoso Discóide.....	66
Lúpus Eritematoso sistêmico.....	67
Pênfigo Foliáceo.....	67
Pênfigo Eritematoso.....	68
Tratamento – dermatose solar em gatos.....	68
Envelhecimento em humanos.....	69
Fotoenvelhecimento em humanos.....	71
Dermatose solar em humanos.....	74
Diagnóstico diferencial – dermatose solar em humanos.....	80
Lúpus Eritematoso.....	80
Erupção polimorfa à luz.....	81
Dermatite fotoalérgica.....	82
Porfirias (não foram descritas em gatos).....	82
Hydroa Vacciniforme (não foi descrita em gatos).....	83
Xeroderma pigmentosum.....	84
Tratamento - dermatose solar em humanos.....	84
Carcinoma espinocelular <i>in situ</i> (Doença de Bowen) – gatos.....	87
Carcinoma espinocelular <i>in situ</i> (Doença de Bowen) – humanos.....	88
Carcinoma espinocelular – geral.....	88
Carcinoma espinocelular em gatos.....	89
Carcinoma espinocelular em humanos.....	90
Patogenia: Carcinoma espinocelular em gatos e humanos.....	91

Carcinoma espinocelular - aspectos macro- e microscópicos.....	93
Carcinoma espinocelular oral – gatos.....	94
Carcinoma espinocelular nasal e do canal auricular – gatos.....	95
Carcinoma espinocelular – Tratamento e prognóstico – gatos.....	96
<b>2 – JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>99</b>
<b>3 – OBJETIVOS.....</b>	<b>103</b>
<b>4 – MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>107</b>
Animais.....	109
Análise Histológica.....	111
Análise Quantitativa da Celularidade Dérmica.....	112
Análise Morfométrica Computadorizada.....	112
Análise estatística.....	114
<b>5 – RESULTADOS.....</b>	<b>115</b>
Análise Histológica.....	118
Análise Quantitativa da Celularidade Dérmica.....	122
Análise Morfométrica Computadorizada.....	122
<b>6 – DISCUSSÃO.....</b>	<b>125</b>
<b>7 – CONCLUSÕES.....</b>	<b>141</b>
<b>8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>145</b>
<b>9 – ANEXOS.....</b>	<b>161</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

CCZ	Centro de Contrôle de Zoonoses
CEC	carcinoma espinocelular
COX-2	ciclooxigenase-2
CS	ceratose solar
DNA	ácido desoxirribonucleico
DS	dermatose solar (efeito da exposição crônica solar)
HE	Hematoxilina-eosina
HPF	<i>high power field</i> : aumento de 400x
IL-1	interleucina 1
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
IL-10	interleucina 10
MCI	<i>melanin content index</i> : índice de conteúdo de melanina
TNF- $\alpha$	fator de necrose tumoral- $\alpha$
UV	ultravioleta
UVA	ultravioleta A
UVB	ultravioleta B
UVC	ultravioleta C

	<i>PÁG.</i>
<b>Tabela 1-</b> Tipo de pele com relação à sua reação ao sol, após exposição ao sol por um período de 45 a 60 minutos (três doses eritematosas mínimas), sem proteção.....	73
<b>Tabela 2-</b> Distribuição dos animais segundo a classificação clínica.....	110
<b>Tabela 3-</b> Características dos animais estudados quanto ao sexo, idade estimada, cor da área biopsiada e raça.....	118

	<b>PÁG.</b>
<b>Figura 1-</b> Dermograma da dermatite solar felina.....	63
<b>Figura 2-</b> Aspectos macroscópicos das orelhas dos gatos.....	111
<b>Figura 3-</b> Esquema utilizado para avaliar as variáveis estudadas em 10 campos seqüenciais.....	113
<b>Figura 4-</b> Gráticula de ciclóides sobre o corte histológico para estudo morfométrico.....	113
<b>Figura 5-</b> Imagens adquiridas através do auxílio do fotomicroscópio Axiophot para campo claro, contraste e epi-fluorescência, acoplado ao sistema de câmera Axiophot e ao software para análise de imagens KS300.....	114
<b>Figura 6-</b> A: Pele normal; B: Acantose da epiderme, edema e compactação do colágeno da derme alta; C: Hiperkeratose, acantose da epiderme, degeneração hidrópica e escamotização basal, telangiectasia e compactação do colágeno da derme alta; D: Carcinoma bowenóide <i>in situ</i> (H&E, aumento original X200 (A, B, D), X400 (C)).....	120

## *LISTA DE GRÁFICOS*

---

	<i>PÁG.</i>
<b>Gráfico 1-</b> Correlação entre a idade do animal e os grupos.....	117
<b>Gráfico 2-</b> Correlação entre a compactação da derme e os grupos.....	119
<b>Gráfico 3-</b> Correlação entre a telangiectasia e a idade dos animais.....	121
<b>Gráfico 4-</b> Correlação entre a escamotização e a idade dos animais.....	122
<b>Gráfico 5-</b> Correlação entre a espessura da epiderme e os grupos.....	123
<b>Gráfico 6-</b> Correlação entre a área de anexos e os grupos.....	123

	<b>PÁG.</b>
<b>Anexo 1-</b> Características dos animais estudados quanto ao sexo, idade estimada, cor da área biopsiada e raça.....	163
<b>Anexo 2-</b> Análise quantitativa de células dos animais estudados.....	164
<b>Anexo 3-</b> Medidas da área da epiderme, espessura da epiderme, área da derme, área anexial e relação anexo/derme dos animais estudados (em pixels).....	165



***RESUMO***

Fotodano tem sido bastante estudado em humanos, mas pouco nos gatos. O propósito deste estudo foi o de investigar a evolução clínica e características histomorfométricas dos efeitos da exposição solar crônica na pele do gato (dermatose solar: DS). Pele da orelha de 34 gatos domésticos, sem raça definida, cronicamente exposta ao sol foi classificada, com base clínica, em: grupo 0: normal (n= 13); grupo 1: estágio inicial de DS (n= 10); grupo 2: estágio avançado de DS (n= 11). Sexo e idade do gato, assim como a cor da orelha que foi selecionada para biópsia foi anotada. Secções histológicas foram coradas com hematoxilina-eosina e as características microscópicas foram examinadas às cegas e independentemente por dois pesquisadores em 10 campos seqüenciais lineares. A celularidade dérmica foi estudada através do uso de uma gráticula morfométrica de ciclóides posicionada em 10 campos seqüenciais. Espessura da epiderme e área relativa de anexos foi obtida através de imagens digitalizadas, com ajuda de um fotomicroscópio Axiophot (Carl Zeiss - KS300 system). Os resultados foram avaliados através dos seguintes métodos estatísticos: ANOVA, Kruskal Wallis, correlação Spearman, Análise de Variância com pós-teste de Duncan, e Análise Discriminante Linear. Idade mais avançada, orelha de cor branca, edema dérmico, esclerose, telangiectasia, redução da área de anexos e escamotização das células epidérmicas basais foram significativamente associados com o estágio avançado da dermatose solar. Os animais desenvolveram espessamento da epiderme desde a fase inicial. Nossos resultados indicam um alto nível de hipersensibilidade ao sol da pele de gatos, cujas características são comparáveis aos efeitos da radiação crônica em humanos.



***ABSTRACT***

Photodamage has been extensively studied in man but little is known about it in the cat. The purpose of the present study was to investigate the evolutionary clinical and histomorphometric features of chronic solar exposure effects in the cat skin (solar dermatosis: SD). Ear skin of 34 domestic shorthair cats that were chronically exposed to sun were classified, on clinical basis, as follows: group 0: normal (n= 13); group 1: initial stage of SD (n= 10); group 2: advanced stage of SD (n= 11). Sex and age of the cat, as well as the colour of the ear that was submitted to biopsy were recorded. Histological sections were stained with haematoxylin-eosin and microscopic features were blindly and separately recorded by 2 examiners in 10 sequential linear high power fields (HPF). Dermal cellularity was studied through a cycloid morphometric grid positioned in ten sequential HPF. An objective assessment of the epidermal thickness and relative adnexal unit area was obtained in digitalized images, with the aid of an Axiophot photomicroscope (Carl Zeiss - KS300 system). Results were evaluated through the following statistical methods: ANOVA, Kruskal Wallis, Spearman correlation, Variance analysis with post test of Duncan, and Linear Discriminant Analysis. Older age, white-colour ear, dermal oedema, sclerosis, telangiectases, reduced adnexal area and squamotization of epidermal basal cells were significantly associated to advanced stage of sun dermatosis. The animals developed thickening of epidermis since the initial phase. Our results indicate a high level of skin hypersensitivity to sun rays in cats whose characteristics are comparable to human chronic radiation effects.



***1- INTRODUÇÃO  
E REVISÃO DA  
LITERATURA***

O dano causado pela exposição ao sol é um problema médico real, não somente pelos aspectos cosméticos e estéticos, mas porque sua prevenção pode evitar a progressão ao câncer de pele (DRAKE et al., 1996). Ceratose solar e carcinoma espinocelular são doenças com importância clínica e de saúde pública. O câncer de pele é o mais comum em humanos e grande é o impacto na saúde humana (GREEN et al., 1999). O número de casos, tanto em humanos como em animais, tem aumentado a cada ano devido à diminuição da camada de ozônio (DRAKE et al., 1996; GREEN et al., 1999).

Durante as últimas décadas, os gatos têm crescido em popularidade como animais de companhia. Como resultado de um aumento na demanda de serviços veterinários tem se verificado uma rápida expansão no conhecimento das doenças da pele (MORIELLO, 1994; SHERDING, 1994). Entretanto, pouco tem sido estudado sobre as alterações da pele felina sob exposição prolongada ao sol. Gatos são animais que dividem o mesmo ambiente com seus proprietários e podem servir de sentinelas para as alterações nos padrões de desenvolvimento do câncer vistos em humanos (MacEWEN, 1990; GARDNER, 1996). Muitos cânceres animais progridem em uma velocidade mais rápida que a dos humanos; eles podem, portanto, ser estudados num tempo mais curto e os resultados podem ser extrapolados para os humanos (MacEWEN, 1990). Gatos desenvolvem tumores com comportamento biológico e caráter histopatológico similar e, dentre esses tumores, inclui-se o carcinoma espinocelular (MacEWEN, 1990). Em geral, os gatos desenvolvem cânceres em sítios análogos àqueles de humanos (MacEWEN, 1990; GARDNER, 1996). Portanto, os tumores espontâneos em gatos são modelos válidos e apropriados para testar agentes terapêuticos ou estudar a biologia do câncer (MacEWEN, 1990; GARDNER, 1996).

A população de pequenos animais é uma fonte vasta subutilizada, sendo freqüentes os tumores espontâneos em gatos (MacEWEN, 1990; GARDNER, 1996). A alta incidência de ceratose solar natural em gatos, a correspondência da distribuição do sítio anatômico afetado àquelas áreas mais diretamente expostas à luz solar e a significativa associação entre o desenvolvimento do carcinoma espinocelular e a cobertura pilosa branca faz com que o gato seja um modelo para estudar esta doença em populações naturais (DORN et al., 1971).

## **Anatomia e Histologia da Pele do Gato**

A pele do gato tem porções hirsutas e glabras (HARGIS, 1995). Geralmente, a pele é mais espessa sobre a superfície dorsal do corpo, região lombar e sacral e nas superfícies laterais dos membros; ela é mais delgada no lado ventral do corpo e nas superfícies mediais dos membros (CALHOUN e STINSON, 1982; MORIELLO, 1994).

A espessura da pele do gato varia de 2,0 mm a 0,4 mm, dependendo da região do corpo (MORIELLO, 1994). A epiderme e a derme são separadas por uma membrana basal (HARGIS, 1995). Nas áreas glabras, tais como coxins plantares e o plano nasal, essa junção é irregular, devido às projeções epidérmicas que se interdigitam com as papilas dérmicas, fortalecendo, dessa forma, a união entre a epiderme e a derme (CALHOUN e STINSON, 1982; HARGIS, 1995). Nas áreas providas de grande quantidade de pêlos, a junção dermoepidérmica é plana e a função de ancoragem é fornecida pelos folículos pilosos (HARGIS, 1995).

### **Epiderme no Gato**

A epiderme é composta por diferentes estratos que formam a camada externa do corpo do gato (BANKS, 1991). A espessura relativa destes estratos varia de região para região (CALHOUN e STINSON, 1982; BANKS, 1991). As células da epiderme são de quatro tipos distintos: ceratinócitos (cerca de 85% das células), melanócitos (perto de 5%), células de Langerhans (3 a 8%) e células de Merkel, associadas aos coxins tilotríquios (SCOTT et al., 1996).

Em geral, a epiderme dos gatos é fina (duas a três camadas de células nucleadas, não contando a camada córnea) na pele com pêlos, variando de 0,1 a 0,5 mm em espessura ou em profundidade (SCOTT et al., 1996). A epiderme mais espessa é encontrada nos coxins e no plano nasal, onde pode medir 1,5 mm, sendo a superfície da epiderme do coxim lisa em gatos, em contraposição com a do cão, que é papilosa e irregular (SCOTT et al., 1996).

A epiderme da pele hirsuta consiste basicamente de quatro camadas enquanto a pele glabra apresenta cinco camadas (HARGIS, 1995). Nas regiões não-ceratinizadas, o termo camada superficial é usado (BANKS, 1991). As cristas interpapilares não se encontram na pele normal peluda de gatos, todavia, podem existir na epiderme do coxim e do plano nasal e no escroto com alguns pêlos (SCOTT et al., 1996).

A seguir, as camadas da pele dos gatos:

1 – Camada basal: a camada mais interna da pele é a camada germinativa ou estrato basal e é formada por uma única camada de células cúbicas ou cilíndricas (BANKS, 1991; HARGIS, 1995). A maioria destas células são ceratinócitos, os quais estão constantemente reproduzindo-se e empurrando-se no sentido ascendente para recompletar as células epidérmicas acima, até serem liberadas como células córneas mortas. Figuras mitóticas e ceratinócitos apoptóticos são vistos, ocasionalmente, em particular nas áreas da pele com epiderme mais espessa (ex., plano nasal, coxim, junção muco-cutânea) (SCOTT et al., 1996). Há heterogeneidade morfológica e funcional nos ceratinócitos basais, sendo que algumas populações servem primariamente para fixar a epiderme e outras têm função proliferativa e reparadora (célula indiferenciada) (SCOTT et al., 1996).

Entremeados na camada de células basais estão os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel (HARGIS, 1995). Os melanócitos são derivados da crista neural e também estão presentes nas camadas mais profundas do estrato espinhoso (CALHOUN e STINSON, 1982; HARGIS, 1995). Grânulos melanocíticos, transferidos aos ceratinócitos e dispostos sob a forma de capuz por sobre o núcleo, ajudam a protegê-los da luz ultravioleta (HARGIS, 1995). Nos animais, comprovou-se que a melanina não só é responsável pela coloração da pele e dos pêlos, mas também desempenha papel importante na fotoproteção e inativação de radicais livres (SCOTT et al., 1996; GREEN et al., 1999).

As células de Langerhans são originárias da medula óssea e são importantes na modulação e mediação de respostas imunológicas (HARGIS, 1995). Têm relação com as células pertencentes ao sistema monócito-macrófago e processam e apresentam antígenos às células T sensibilizadas (HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). São células epidérmicas claras, localizadas suprabasalmente (SCOTT et al., 1996).

As células de Merkel são células epidérmicas claras confinadas à camada basal, ou logo abaixo e ocorrem apenas nos coxins tilotríquios (SCOTT et al., 1996). As células de Merkel e as células neuroendócrinas da camada basal funcionam como mecanorreceptores de adaptação lenta (HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). Regulam a função das estruturas da epiderme e das estruturas anexais adjacentes através de sua ação parácrina (HARGIS, 1995).

2 – Camada espinhosa: o estrato espinhoso é uma zona formada por células poliédricas unidas por desmossomas (HARGIS, 1995). Durante o processamento para microscopia óptica, as células se contraem, com exceção nos locais de ligações desmossômicas, criando assim um aspecto de “espinhos” ou pontes intercelulares, o que dá o nome a essa camada da epiderme (HARGIS, 1995). Na pele com pêlos, esta camada possui uma ou duas células de espessura, mas torna-se muito mais espessa nos coxins, plano nasal e junções mucocutâneas, onde pode, eventualmente, haver camadas com 20 células (BANKS, 1991; SCOTT et al., 1996). As células mudam gradualmente de poliédricas a pavimentosas (BANKS, 1991) e são tenuamente basofílicas a eosinofílicas (SCOTT et al., 1996).

3 – Camada granulosa: o estrato granuloso é formado por células achatadas rombóides ou pavimentosas que possuem grânulos de cerato-hialina; estes, que estão envoltos por membrana, basófilos e ricos em histidina, formam a substância interfibrilar da ceratina mole (BANKS, 1991). Estes grânulos não são uma característica constante de todas as regiões ceratinizadas; eles estão presentes nos locais onde a ceratina mole é formada (BANKS, 1991).

4 – Camada lúcida. Consiste em uma camada delgada de células compactadas e completamente ceratinizadas que recobre a camada granular ou estrato granuloso, que consiste em células velhas e desgastadas (HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). O estrato lúcido, observado na pele glabra, não é encontrado nas áreas hirsutas (HARGIS, 1995). Os grânulos de cerato-hialina não são mais visíveis, mas está presente uma substância chamada eleidina (BANKS, 1991). Esta zona limita-se às regiões epidérmicas muito espessas do corpo, onde é especialmente evidente, como nos coxins plantares dos carnívoros, na

epiderme do focinho (plano nasal, plano nasolabial, plano rostral) (BANKS, 1991; SCOTT et al., 1996).

5 – Camada córnea: o estrato córneo é a camada mais externa do tecido completamente ceratinizado que está sendo despreendido, sendo que esta camada consiste de células achatadas, anucleadas e eosinófilas (corneócitos); é mais espessa em pele com poucos pêlos ou glabra (SCOTT et al., 1996). O revestimento superficial do tegumento, a ceratina, é o produto da transformação da diferenciação das células basais (BANKS, 1991). Uma vez ocorrida a diferenciação destas células, a sua progênie é considerada o exemplo clássico de células fixas pós-mitóticas e este processo requer um fornecimento copioso de células fontes (BANKS, 1991). A descamação gradual da camada córnea é normalmente equilibrada pela proliferação das células basais, que mantém uma espessura epidérmica constante (SCOTT et al., 1996). A ceratina, presente nesta camada, é na realidade, uma mistura de proteínas de baixo teor de enxofre (microfibrilas) imersas em matriz amorfa rica em proteínas de alto teor de enxofre (BANKS, 1991).

A epiderme dos coxins plantares possui dermatóglifos bem desenvolvidos (para que haja tenacidade e aderência) e uma camada córnea espessa (MULLER et al., 1985).

### **Derme no gato**

A derme (córion) é constituída por fibras colágenas (e poucas elásticas) imersas em uma matriz de sustentação formada por glicosaminoglicanos e fornece sustentação aos folículos pilosos, glândulas, vasos e nervos (HARGIS, 1995). Em áreas com pêlo grosso, a derme representa a maior parte da espessura da pele, ao passo que a epiderme é fina; na pele muito delgada, a espessura reduzida resulta da finura da derme (SCOTT et al., 1996).

Duas zonas são descritas na derme, uma zona papilar e uma zona reticular, que são, contudo, semelhantes e se mesclam (BANKS, 1991). A zona papilar (chamada superficial nos gatos) geralmente se adapta aos contornos do estrato basal (BANKS, 1991). Ela é composta de uma malha de finas fibras colágenas, reticulares e elásticas, fibroblastos, macrófagos, plasmócitos e mastócitos (CALHOUN e STINSON, 1982; HARGIS, 1995). A zona reticular (chamada profunda) é bem mais grosseira e mais densa do que a camada

superficial, sendo constituída por tecido conjuntivo frouxo e o nome desta zona se deve ao arranjo das fibras colágenas, que formam uma trama ou um retículo (CALHOUN e STINSON, 1982; BANKS, 1991).

As papilas dérmicas são projeções digitiformes que se entendem para o interior da epiderme a partir da derme e as papilas epidérmicas correspondentes também são evidenciadas como configurações complementares aos cones epidérmicos, formando pregas e aumentando a superfície de contato entre a derme e epiderme. Este tipo de interface é típica das regiões submetidas à sobrecarga mecânica, como os coxins plantares (BANKS, 1991). Tendo em vista que a pele peluda normal de gatos e cães não apresenta cones epiteliais, não se observam, geralmente, as papilas dérmicas. Portanto, uma derme verdadeiramente papilar e reticular, como é descrita nos humanos, não está presente em gatos e cães, sendo os termos superficial e profunda preferidos (BANKS, 1991; SCOTT et al., 1996).

As fibras dérmicas são produzidas pelos fibroblastos e podem ser colágenas, elásticas ou reticulares (SCOTT et al., 1996). As fibras reticulínicas (reticulina) são estruturas finas, ramificadas, que se tornam semelhantes ao colágeno com a idade, podendo ser detectadas melhor com colorações especiais pela prata (SCOTT et al., 1996). Em geral, a derme superficial contém fibras colágenas finas, frouxamente arranjadas e distribuídas, de forma irregular e uma rede de fibras finas de elastina (SCOTT et al., 1996). A derme profunda contém fibras colágenas espessas, densamente organizadas, que tendem a ficar paralelas à superfície cutânea e fibras de elastina, que são mais espessas e menos numerosas do que as da derme superficial (SCOTT et al., 1996).

### **Folículos pilosos no gato**

O crescimento piloso (no gato e no homem) atravessa similarmente os seus estágios fundamentais (MULLER et al., 1985). Os ciclos pilosos e capilares são também parecidos no gato e no homem, pois se comportam em um padrão de deiscência em mosaico, e não em ondas (MULLER et al., 1985; MORIELLO, 1994), sendo influenciados pelo fotoperíodo (BANKS, 1991; MORIELLO, 1994).

A cobertura pilosa do gato consiste de pêlos primários e pêlos secundários (MORIELLO, 1994). Gatos possuem pêlos táteis especializados (pêlos sinusais) na face, sobre os olhos, e na superfície palmar do carpo (MORIELLO, 1994). Pêlos táteis incluem os pêlos sinusais: embora a distribuição deste tipo de pêlo seja bastante específica, a estrutura do pêlo e do folículo são semelhantes à dos pêlos normais (BANKS, 1991). São folículos simples que têm um seio preenchido por sangue, localizado entre as camadas interna e externa da bainha dérmica (bigode ou vibrissas) – geralmente são encontrados no focinho, por sobre os olhos, nos lábios, no pescoço e na superfície palmar do carpo dos felinos (HARGIS, 1995). Os seios sinusais funcionam como mecanorreceptores de adaptação lenta (HARGIS, 1995); são grossos, duros e distalmente afilados (SCOTT et al., 1996). Todos os mamíferos peludos, exceto o homem, possuem folículos pilosos sinusais com vibrissas, que lhes confere uma percepção aprimorada do espaço circundante (MULLER et al., 1985).

Os músculos eretores do pêlo estendem-se da bainha de tecido conjuntivo dos folículos pilosos e incorporam-se à derme superficial (HARGIS, 1995). A contração desses músculos não apenas ergue o pêlo, mas também ajuda a comprimir as glândulas sebáceas (BANKS, 1991; HARGIS, 1995).

A forma dos folículos pilosos varia entre as diferentes espécies animais. Os gatos e os cães apresentam um arranjo complexo do folículo piloso: em geral, um aglomerado conta com dois a cinco pêlos primários grandes, rodeados por grupos de pêlos secundários menores (MULLER et al., 1985; HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). Os pêlos secundários possuem medula mais estreita e cutícula mais saliente que a dos pêlos primários e os pêlos lanugo não possuem medula (SCOTT et al., 1996). No gato, o contorno da haste do pêlo é distintamente serrilhado.

### **Glândulas sebáceas no gato**

As glândulas sebáceas são glândulas simples, ramificadas ou compostas, do tipo holócrino, cujos ductos se abrem no interior dos folículos pilosos, exceto nas junções mucocutâneas, onde as glândulas se abrem na superfície da epiderme (HARGIS, 1995). Glândulas sebáceas bem desenvolvidas são encontradas na glândula supracaudal e nas

glândulas do saco anal dos felinos (HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). As glândulas sebáceas tendem a ser maiores nas áreas onde a densidade dos folículos pilosos é menor (SCOTT et al., 1996). As glândulas sebáceas depositam os seus produtos de secreção no folículo; algumas podem se esvaziar independentemente na superfície da pele (BANKS, 1991). As glândulas sebáceas nos gatos não são encontradas nos coxins plantares (MORIELLO, 1994).

As glândulas sebáceas associadas aos pêlos são evaginações do revestimento epitelial do canal da raiz na forma de glândulas alveolares simples ramificadas (BANKS, 1991). A camada de células periféricas, ou as células pavimentosas ou cúbicas, repousa sobre a membrana basal; estas são as células fontes da glândula (BANKS, 1991). A natureza holócrina das glândulas sebáceas requer um suprimento abundante de células (BANKS, 1991).

### **Glândulas Tubulares da pele do gato**

As glândulas tubulares da pele ocorrem em estreita associação aos folículos, ou se abrem independentemente na superfície (BANKS, 1991). As glândulas tubulares da pele são estruturas tubulares, simples e enoveladas; há dois tipos gerais: as merócrinas (écrinas) e as apócrinas (BANKS, 1991). Embora as glândulas tubulares écrinas (do tipo merócrinas) sejam as principais glândulas sudoríparas do homem, estão restritas apenas aos coxins plantares dos gatos (BANKS, 1991; MORIELLO, 1994; HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). Em comparação às glândulas apócrinas, seus ductos se abrem diretamente na superfície da epiderme e são glândulas tubulares revestidas por epitélio cúbico envolto por mioepitélio (MORIELLO, 1994; HARGIS, 1995).

Apesar de, no homem, as glândulas sudoríparas apócrinas estarem confinadas à região mamária, axilar, púbica e perineal, a glândula apócrina é a glândula sudorípara predominante nos animais domésticos, sendo distribuídas por toda a pele (MULLER et al., 1985; BANKS, 1991; HARGIS, 1995). Todas as glândulas apócrinas possuem um longo ducto, que penetra no folículo piloso do animal, entre a superfície cutânea e o ducto sebáceo (MULLER et al., 1985). Glândulas apócrinas são encontradas em todas as áreas da pele com pêlos (MORIELLO, 1994). Elas são maiores na face, lábios, cauda dorsal, escroto

e junções mucocutâneas (MORIELLO, 1994). Consistem de glândulas pequenas e saculares enoveladas, revestidas por epitélio cúbico ou colunar baixo que tem uma protrusão citoplasmática luminal e estão envoltas por células miepiteliais (HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996).

### **Anatomia e Histologia da Pele do Homem**

A pele recobre a superfície do corpo e apresenta-se constituída por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a epiderme, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme; abaixo e em continuidade com a derme está a hipoderme, que, embora tenha a mesma origem da derme, não faz parte da pele, apenas lhe serve de sustentação e união com os órgãos subjacentes (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995).

#### **Epiderme no homem**

É constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, de origem ectodérmica (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995).

A superfície externa da epiderme é bastante lisa e plana, mas a junção entre a epiderme e a derme espessa é marcada por pregas para baixo da epiderme (cones epiteliais) que oferecem resistência à separação da superfície da epiderme, causada por forças tangenciais (YOUNG e HEATH, 2001). As projeções da derme recebem o nome de papilas dérmicas (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995).

A espessura e estrutura da epiderme variam com o local estudado, sendo mais espessa e complexa na palma da mão e planta do pé; nessas regiões atinge a espessura de até 1,5 mm e apresenta, vista da derme para a sua superfície, as seguintes camadas (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995):

1 – Camada basal: constituída por células prismáticas ou cubóides repousando sobre nítida membrana basal que separa a epiderme da derme; esta camada é também chamada de germinativa e apresenta intensa atividade mitótica sendo responsável pela constante renovação da epiderme (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; GARTNER e HIATT, 2002). As células produzidas por mitose na camada basal germinativa adjacente à

derme sofrem alterações durante a maturação, relacionadas com a produção de ceratina, sendo que a camada ceratinizada externa é continuamente descamada e é substituída pelo movimento progressivo e pela maturação de células da camada germinativa; por isso, todas as células dessa linhagem são freqüentemente chamadas de ceratinócitos (YOUNG e HEATH, 2001).

As células da camada basal contêm filamentos constituídos de citoceratinas sendo que à medida que a célula avança para a superfície, o número destes filamentos aumenta e, na camada córnea, as ceratinas constituem a metade das proteínas totais (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995). A camada basal também contém melanócitos e células de Merkel (GARTNER e HIATT, 2002).

2 – Camada espinhosa: constituída por células poligonais cubóides ou ligeiramente achatadas, de núcleo central com pequenas expansões citoplasmáticas que contêm tonofibrilas partindo de cada uma das células adjacentes (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995). Essas expansões citoplasmáticas ou pontes intercelulares se aproximam e se mantêm unidas através dos desmosomas, o que dá à célula um aspecto espinhoso (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; GARTNER e HIATT, 2002). O estrato espinhoso contém células que estão em processo de crescimento e síntese inicial de ceratina (YOUNG e HEATH, 2001). Este estrato contém, também, células de Langerhans e prolongamentos dos melanócitos (GARTNER e HIATT, 2002).

3 – Camada granulosa: é caracterizada pela presença de células poligonais com núcleo central, nitidamente achatadas, em cujo citoplasma são observados grânulos grosseiros e basófilos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995). São os grânulos de cerato-hialina, que não são envolvidos por membrana e vão contribuir para a constituição do material interfilamento da camada córnea (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; YOUNG e HEATH, 2001). Está ausente como camada distinta na pele delgada (GARTNER e HIATT, 2002).

4 – Camada lúcida: constituída por uma delgada camada de células achatadas, translúcidas, eosinófilas, hialinas, cujos núcleos e organelas desapareceram (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; GARTNER e HIATT, 2002). O citoplasma consiste em numerosos

filamentos compactados e envoltos por material elétron-denso e ainda se podem ver desmosomas entre as células (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995). Está também ausente na pele delgada (GARTNER e HIATT, 2002).

5 – Camada córnea: tem espessura muito variável e é constituída por células achatadas, mortas e sem núcleo; o citoplasma dessas células apresenta-se cheio de substância córnea, uma escleroproteína filamentosa birrefringente chamada ceratina; essa proteína é constituída por cadeias protéicas ricas em ligações dissulfeto (S-S) (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995) e esta substância córnea é formada pelos restos das células achatadas fundidas (YOUNG e HEATH, 2001). As mais superficiais “descamam” (GARTNER e HIATT, 2002). Tem sido demonstrado que o estrato córneo filtra até 90% da luz incidente e o pigmento de melanina presente na epiderme constitui um filtro efetivo para as ondas carcinogênicas que penetrarem no estrato córneo (MITCHELL, 1967).

Todas essas camadas correspondem à epiderme na planta palmar; nas outras regiões, como a pele do abdômen, por exemplo, a epiderme não só é mais fina como mais simples, faltando-lhe freqüentemente as camadas granulosa e lúcida e apresentando uma camada córnea muito reduzida (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; YOUNG e HEATH, 2001). O sistema dos cones epiteliais é muito menos proeminente, refletindo as forças tangenciais menores às quais essa pele delgada está sujeita (YOUNG e HEATH, 2001).

Além desse epitélio, que constitui sua maior parte, a epiderme apresenta ainda três tipos de células: os melanócitos e as células de Langerhans e de Merkel (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995). Os melanócitos produzem a melanina, sendo esta geralmente considerada como o principal cromóforo da pele humana a qual é responsável pela pigmentação, e é uma das maiores defesas da pele contra o dano solar (LU et al., 1996). Tem sido observado que o grau de melanização, incluindo a pigmentação constitutiva (a cor do indivíduo determinada geneticamente) e pigmentação facultativa (a habilidade para bronzeamento em resposta à exposição aos raios ultravioleta), pode ser associado com a susceptibilidade para o desenvolvimento de câncer de pele (LU et al., 1996).

## **Derme no Homem**

A camada da derme da pele fornece uma base robusta e flexível à epiderme e contém um generoso suprimento vascular para a sustentação metabólica da epiderme avascular e para a termo-regulação (YOUNG e HEATH, 2001).

Descrevem-se na derme duas camadas: (1) - camada papilar, que é delgada e constituída por tecido conjuntivo frouxo, contendo delgadas fibras colágenas e pequenos vasos sangüíneos e (2) - camada reticular, que é mais espessa e mais forte, constituída por tecido conjuntivo denso, e apresenta, portanto, menos células e fibras colágenas compactas e mais abundantes do que a camada papilar (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; YOUNG e HEATH, 2001). Na camada papilar foram descritas fibrilas especiais de colágeno, que se inserem na membrana basal e penetram profundamente na derme, tendo função de prender a derme à epiderme (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995). Ambas as camadas (papilar e reticular) contêm também muitas fibras elásticas, responsáveis, em parte, pelas características de elasticidade da pele. Na camada reticular, as fibras elásticas são longas e espessas e seguem o trajeto dos feixes colágenos; na derme papilar, as fibras elásticas são muito finas e escassas (YOUNG e HEATH, 2001). Fibras elásticas são sintetizadas por fibroblastos e conferem à pele a propriedade do retorno à sua forma original após o efeito de forças deformadoras; estas fibras são capazes de extensão de aproximadamente duas vezes o seu comprimento de repouso e, em contraste com os feixes de fibras colágenas, as fibras elásticas são onduladas, assim como bifurcadas (ACKERMAN et al., 1997). Além dos vasos sangüíneos e linfáticos e nervos, também são encontradas na derme as estruturas derivadas da epiderme: folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas e unhas (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995).

O componente celular da derme é constituído sobretudo por fibroblastos, que são responsáveis pela produção de colágeno e de elastina, mas linfócitos, mastócitos e macrófagos teciduais envolvidos na defesa inespecífica e na vigilância imunológica também estão presentes (YOUNG e HEATH, 2001).

## **Folículos pilosos no Homem**

Os pêlos são estruturas queratinizadas altamente modificadas produzidas pelos folículos pilosos, que são essencialmente invaginações cilíndricas do epitélio superficial embainhadas por tecido colágeno (YOUNG e HEATH, 2001). O crescimento do pêlo ocorre dentro de uma expansão terminal do folículo, o bulbo piloso, que é constituído por células epiteliais em divisão ativa circundando uma papila de tecido vascular, a papila dérmica (YOUNG e HEATH, 2001).

O pêlo tem uma haste livre rodeada por várias camadas de bainhas cilíndricas de células; a extremidade terminal do folículo piloso é dilatada, o bulbo piloso, composto pela papila, de tecido conjuntivo, e pela raiz do pêlo (GARTNER e HIATT, 2002).

Os pêlos humanos se distribuem amplamente sob a forma de lanugem, mas, à exceção do escalpo e das costas, folículos capilares isolados são uma característica da espécie (MULLER et al., 1985).

Os pêlos são estruturas que crescem descontinuamente, intercalando fases de repouso com fases de crescimento; a duração das fases de repouso e crescimento é variável de região para região (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995).

## **Glândula sebácea no Homem**

As glândulas sebáceas situam-se na derme e uma ou mais glândulas sebáceas estão associadas a cada folículo piloso; essas glândulas secretam uma substância oleosa, chamada sebo, sobre a superfície do pêlo na parte superior do folículo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; YOUNG e HEATH, 2001). Em regiões de transição da pele para os tratos corporais como os lábios, as pálpebras, a glande, os pequenos lábios e os mamilos, as glândulas sebáceas são encontradas independentemente dos folículos pilosos e secretam diretamente sobre a superfície da pele (YOUNG e HEATH, 2001). As glândulas sebáceas apresentam a forma de sáculos, sendo glândulas holócrinas alveolares ramificadas (GARTNER e HIATT, 2002).

## **Glândulas Tubulares no Homem**

As glândulas tubulares são encontradas em toda a pele, excetuando-se certas regiões, como a glândula (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995). São glândulas simples, enoveladas, tubulares cuja porção secretora é composta de epitélio cúbico simples; células escuras e células claras estão presentes com os canalículos intercelulares entre as células, sendo que as células mioepiteliais rodeiam a porção secretora (GARTNER e HIATT, 2002).

Na maioria das áreas da pele, as glândulas sudoríparas secretam um líquido aquoso sobre a superfície da pele, pelo processo de secreção merócrina (YOUNG e HEATH, 2001). Um tipo diferente de glândula sudorípara é encontrado na pele da axila e nas regiões genitais humanas: em contraste com as glândulas sudoríparas merócrinas, acredita-se que essas glândulas secretam pelo processo apócrino, e são, portanto, chamadas de glândulas sudoríparas apócrinas (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; YOUNG e HEATH, 2001). Também diferem pelo fato de produzirem uma secreção viscosa que é descarregada para dentro dos folículos pilosos, em vez de diretamente sobre a superfície (YOUNG e HEATH, 2001).

## **Envelhecimento nos gatos**

A pele do gato torna-se mais fina com a idade (MORIELLO, 1994). Histologicamente, pode-se observar hiperqueratose ortoceratótica da epiderme e folículos pilosos, os últimos quase sempre se mostrando atróficos e sem pêlos (SCOTT et al., 1996). A atrofia da epiderme, por vezes, manifesta-se como uma camada única de ceratinócitos achatados com núcleo picnótico (SCOTT et al., 1996). As mudanças dérmicas podem incluir celularidade diminuída, fragmentação e degeneração granular de feixes de colágeno e, ocasionalmente, diminuição e fragmentação de fibras elásticas (SCOTT et al., 1996). A elastose solar (degeneração basofílica de fibras elásticas) que caracteriza a pele humana idosa não é verificada usualmente em cães e gatos velhos; é provável que sua densa pelagem os proteja dos efeitos danosos dos raios ultravioleta (SCOTT et al., 1996).

## **Dermatose solar em gatos**

Dermatose solar é uma síndrome bem conhecida dos gatos brancos ou alaranjados, que geralmente progride para carcinoma espinocelular (FOIL, 1995). A luz solar abrange os raios luminosos visíveis ultravioleta (UV) e infravermelhos, sendo que o segmento de luz UV mais lesivo para a pele é o da luz ultravioleta B (UVB), de amplitude de comprimento de onda de 290 a 320 nm (HARGIS, 1995). A quantidade de luz solar que chega à pele depende de uma série de fatores ambientais e do hospedeiro, como espessura da camada de ozônio, poluição e céu nublado, que acumulam e espalham alguns dos raios UV; a altitude e latitude também são muito importantes (HARGIS, 1995). A espessura da atmosfera é menor nas altitudes elevadas e tem menos oxigênio e matéria particulada para absorver e disseminar os raios UV, sendo que nas latitudes mais elevadas, o ângulo de entrada da luz solar na atmosfera faz com que o trajeto que ela percorre através da camada de ozônio seja mais longo do que nas latitudes mais baixas; assim, mais luz UV lesiva é absorvida pela camada de ozônio, sendo que isso também explica o fato de os raios UV causarem lesões mais exacerbadas nos meses de verão e ao meio-dia (HARGIS, 1995; WILLEMSE, 1995). Os raios do sol são mais intensos durante os meses de verão de 9 às 15 horas, mas especialmente das 11 às 14 horas, sendo que a altitude influencia a intensidade solar; para cada 300 m de aumento na elevação, a intensidade do sol aumenta cerca de 4% (SCOTT et al., 1996).

Fatores do hospedeiro incluem quantidade de pêlos, grau de pigmentação e espessura do estrato córneo; dessa forma, a lesão solar é mais prevalente em altitudes elevadas, latitudes baixas e em animais que ficam no sol por longos períodos (HARGIS, 1995; FOIL, 1995). As lesões geralmente ocorrem nas áreas com pequena quantidade de pêlos ou pouco pigmentadas (HARGIS, 1995).

É aceito que a depleção contínua da camada de ozônio tem efeito no ambiente e saúde humana. O aumento na quantidade de radiação ultravioleta (UV-B) que alcança o homem, que resulta da perda significativa de ozônio é também potencialmente perigoso para os animais, sendo que as doenças que parecem aumentar se a depleção de ozônio continuar inclui o carcinoma espinocelular das áreas expostas não pigmentadas da pele dos gatos (MAYER, 1992).

A lesão da pele pela ação da luz UV pode ser aguda (queimadura solar) ou crônica (dermatose solar, neoplasia): inicialmente, há um eritema transitório devido ao aquecimento pelos raios solares e, possivelmente, por alterações fotoquímicas (HARGIS, 1995). Num estágio mais adiantado, a lesão é chamada de “eritema por queimadura solar”, e nessa fase, a pele está quente, macia e inchada (HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). Na patogenia do eritema por queimadura, pode haver a difusão de mediadores inflamatórios, como citocinas liberadas de ceratinócitos lesados pela radiação ou pela ação direta nas células endoteliais pela luz UV (HARGIS, 1995). Há um aumento da pigmentação que ocorre pelo escurecimento imediato da pele devido à fotoxidação da melanina preexistente e também pelo efeito mais duradouro da melanogênese; a luz UV também deprime a resposta imunológica da pele (HARGIS, 1995).

As lesões de queimadura solar nos gatos ocorrem onde há poucos ou nenhum pêlo e escassez de pigmento – extremidades da face externa do pavilhão auricular, pálpebras, nariz e lábios e são mais graves nos felinos brancos ou multicoloridos (DORN et al., 1971; HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). A dermatite solar felina ocorre em qualquer idade (WILLEMSE, 1995). Também ocorre na pele lesada (ex.: áreas despigmentadas ou cicatriciais) que não esteja suficientemente recoberta pelos pêlos (SCOTT et al., 1996). Macroscopicamente, as lesões se iniciam sob a forma de eritema, evoluem para a formação de escamas (ceratose actínica) e crostas; a pele fica enrugada e espessada e carcinomas de células escamosas podem-se desenvolver dessas lesões (HARGIS, 1995). A reação eritematosa inicial está presente nas pontas e margens das orelhas e subseqüentemente, há crostas, descamação e alopecia, à medida que as lesões se tornam mais crônicas e dolorosas e as margens das orelhas podem estar “enroladas”; ocasionalmente, pálpebras, narinas e lábios podem ser afetados (WILLEMSE, 1995).

A exposição aos raios UVB e UVC resulta na formação de acúmulos de ceratinócitos vacuolizados na epiderme superficial (assim chamados de células de queimadura solar), bem como ceratinócitos disceratóticos, telangiectasia e extravasamento de hemácias e depleção de mastócitos com aumento nos níveis teciduais de histamina, prostaglandina, leucotrienos, outros compostos vasoativos, citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e espécies de oxigênio reativo. Estas últimas mudanças podem ser o

resultado direto de UVB ou podem ser mediadas por citocinas liberadas pelas células epidérmicas (SCOTT et al., 1996). Radiação ultravioleta causa dimerização e ligações cruzadas na proteína das moléculas de DNA; em adição, a luz ultravioleta produz a formação de um carcinógeno, colesterol alfa-oxide, de esteróides naturais da pele não pigmentada (WALDER e GROSS, 1992; SOUSA, 1995).

A ceratose decorre de uma proliferação reativa dos ceratinócitos (WALDER e GROSS, 1992; RUSLANDER et al., 1997). A única ceratose que ocorre comumente no gato é a ceratose actínica (WALDER e GROSS, 1992). Como o nome diz, a ceratose actínica se desenvolve como resultado do dano solar crônico e frequentemente coexiste com carcinoma espinocelular (EVANS et al., 1985; WALDER e GROSS, 1992).

Ao contrário do carcinoma espinocelular, a ceratose actínica não constitui um processo invasivo da derme; contudo, na sua evolução, ceratinócitos neoplásicos podem eventualmente invadir a derme subjacente; então, a ceratose actínica pode ser considerada como uma lesão pré-neoplásica similar ao carcinoma *in situ* (RUSLANDER et al., 1997).

Analisando o tipo de reação histopatológica no diagnóstico das dermatoses inflamatórias em gatos, SCOTT (1994) descreveu a dermatite perivascular como reação na dermatite solar, caracterizando-se como um infiltrado inflamatório centrado nos vasos sangüíneos dérmicos superficiais e/ou profundos. Esta dermatite é meramente decorrente de uma queimadura solar e não tem relação aparente com um estado de hipersensibilidade; a sua patogenia é incompletamente compreendida, mas envolve a epiderme e os vasos sangüíneos do plexo vascular superficial e mais profundo (SCOTT et al., 1996).

A ceratose solar caracteriza-se por lesões isoladas ou mais freqüentemente múltiplas, papiladas ou semelhantes a placas, variando de alguns milímetros até vários centímetros de diâmetro (WALDER e GROSS, 1992; SOUSA, 1995). As lesões possuem escamas aderentes proeminentes, e a hiperkeratose pode ser tão dramática que a lesão pode parecer clinicamente com um chifre (corno) cutâneo (WALDER e GROSS, 1992).

O sinal mais precoce é o eritema e a descamação fina da margem da orelha; o pêlo se perde nesta área, tornando-a ainda mais acessível à radiação solar, mas não havendo desconforto neste estágio; nos gatos suscetíveis, as primeiras lesões podem ocorrer já aos três meses de idade, e elas tornam-se, progressivamente, mais graves a cada verão (SCOTT et al., 1996).

Em contraste com os cães, os gatos permanecem pouco tempo em decúbito dorsal, e sua cobertura pilosa é mais densa; dermatoses solares em gatos ocorrem quase que exclusivamente na cabeça (WALDER, 1995). As lesões ocorrem mais comumente na orelha, nariz, e na conjuntiva dos gatos brancos expostos à luz ultravioleta excessiva (GROSS e IHRKE, 1992; GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992; WHITE, 1994; SHERDING, 1994; FOIL, 1995; SOUSA, 1995). A simetria das lesões pode ser marcante (GROSS e IHRKE, 1992). Não há predileção para sexo, ou raça, mas há relação com a cor da cobertura pilosa (SHERDING, 1994).

As lesões avançadas consistem em eritema grave da orelha, destacamento da pele e formação de crostas marginais; neste estágio, muitos gatos apresentam dor e intensificam a lesão em suas orelhas por esfregá-las; as margens das orelhas podem estar enroladas e as margens das pálpebras inferiores, nariz e lábios podem estar acometidas, especialmente nos gatos brancos com olhos azuis (SCOTT et al., 1996). Em alguns casos, desenvolve-se um carcinoma epidermóide nas orelhas e, em casos raros, pode haver metástase nos linfonodos regionais (MULLER et al., 1985).

GOMES et al. (2000) descreveram sete gatos brancos domésticos de pêlo curto, vivendo em uma área de alta incidência solar (Rio de Janeiro – Brasil) afetados com ceratose actínica associada com carcinoma espinocelular. As lesões de pele eram ulceradas e com nódulos crostosos de diferentes dimensões. As lesões foram encontradas nas duas orelhas de todos os gatos, assim como na pálpebra superior esquerda de um gato e na região frontal de outro gato; os animais tinham entre 6 a 8 anos de idade, 2,2 anos mais jovens que a média apresentada na literatura (GOMES et al., 2000).

Amplas evidências epidemiológicas e experimentais mostram que a irradiação induz a um *contínuum* de alterações nos ceratinócitos, variando desde uma displasia até o carcinoma *in situ* e carcinoma espinocelular invasivo; entretanto, o mecanismo preciso não é conhecido; o mecanismo patogênico central é provavelmente uma transformação monoclonal maligna dos ceratinócitos (GROSS e IHRKE, 1992).

As alterações carcinomatosas ocorrem geralmente por volta dos 6 anos de idade, mas algumas vezes surgem em animais com até 3 anos (MULLER et al., 1985). Ulceração extensa pode ser indicativa de carcinoma espinocelular. Entretanto, ulceração não pode ser usada como um marcador para carcinoma espinocelular oculto, desde que ela pode ser apenas resultado do prurido nas ceratoses actínicas (GROSS e IHRKE, 1992; FOIL, 1995). O trauma autoinfligido pode causar inflamação adicional. No plano nasal, a lesão inicial da ceratose solar é uma pequena crosta negra, comumente na superfície dorsal do plano, na junção entre a pele normal e o plano nasal. (WILKINSON e HARVEY, 1996).

### **Diagnóstico – dermatose solar em gatos**

O diagnóstico é baseado na história de exposição solar, cor da pelagem, exame físico e biópsia da pele afetada, que revela dermatite crônica perivascular superficial com hiperplasia da epiderme, alterações displásicas (ceratose actínica) ou carcinoma espinocelular (MULLER et al., 1985; SHERDING, 1994; WHITE, 1994; SOUSA, 1995; WILLEMSE, 1995; SCOTT et al., 1996).

Nas fases iniciais, o diagnóstico pode ser firmado pela história e sinais clínicos, pela recuperação espontânea, quando é vedada a exposição à luz solar e pelo exame histológico das amostras coletadas por biópsia (WILKINSON e HARVEY, 1996).

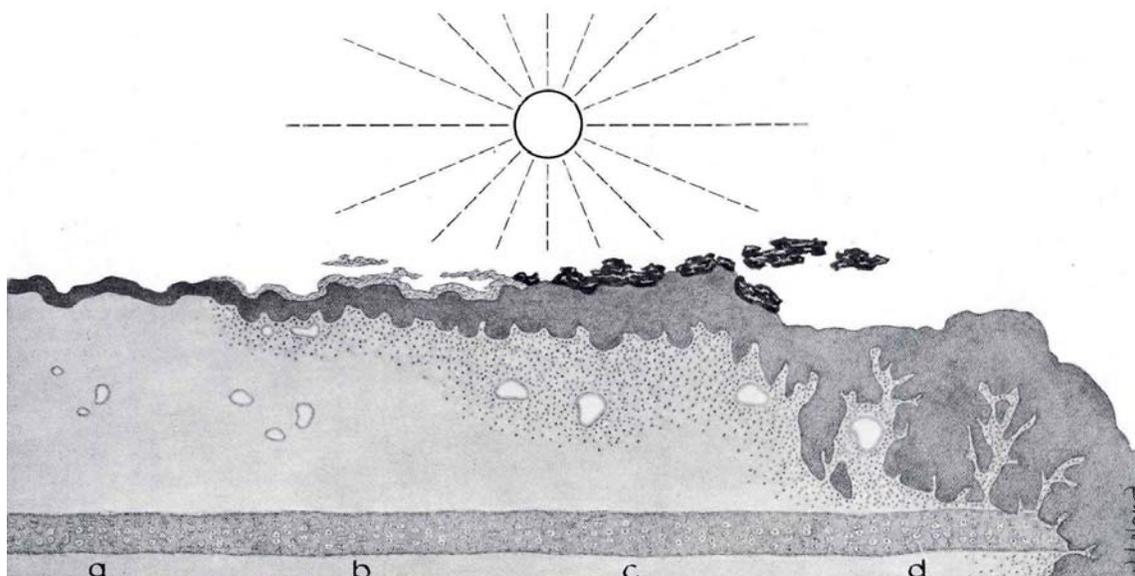
Microscopicamente, na fase inicial da agressão induzida por raios UV, o número de células disceratóticas espalhadas na epiderme pode ser tão grande, a ponto de formar uma faixa, que vem acompanhada de edema intercelular, vacuolização de ceratinócitos e perda da camada de células granulares, sendo que em 72 horas, ocorrem hiperkeratose, parakeratose e acantose (HARGIS, 1995). Outras alterações incluem

hiperemia, edema, infiltrados mononucleares perivasculares, tumefação endotelial e hemorragia (HARGIS, 1995). As lesões precoces são quase sempre ignoradas ou não-identificadas, mas a lesão provocada torna a área mais susceptível a outras agressões actínicas (SCOTT et al., 1996). Hiperkeratose, parakeratose e acantose podem persistir e hiperplasia pseudo-epiteliomatosa e fibrose da derme podem desenvolver-se (HARGIS, 1995) (figura 1).

Caracteriza-se por atipia e displasia da epiderme e do epitélio superficial do folículo piloso, hiperkeratose (especialmente parakeratótica) e, ocasionalmente, elastose solar da derme subjacente (SCOTT et al., 1996). Dermatite actínica pode ser rica em células inflamatórias, como macrófagos, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos (GOMES et al., 2000).

Na ceratose actínica, as alterações epidérmicas variam em gravidade, dependendo do estágio da doença, sendo a característica principal (diagnóstica) um espessamento da epiderme com displasia (SOUSA, 1995). A ceratose actínica é diferenciada do carcinoma espinocelular pela ausência de invasão da derme (GROSS e IHRKE, 1992; SOUSA, 1995).

Displasia é manifestada pela perda da estratificação normal e é caracterizada pela ausência de um processo de maturação ordenado (WALDER e GROSS, 1992). Alguns ceratinócitos podem se encontrar vacuolados e conter glicogênio; na derme alta há neovascularização com um infiltrado inflamatório misto (GOLDSCHMIDT e SHOFRER, 1992). GOLDSCHMIDT e SHOFRER, (1992) descrevem que a elastose solar não é geralmente encontrada porque estas fibras estão presentes apenas em pequeno número, comparativamente com humanos. No homem, a elastose solar é um achado comum, pois as fibras elásticas são abundantes e mudam de cor e se fragmentam quando expostas à luz ultravioleta excessiva (GOLDSCHMIDT e SHOFRER, 1992).



**Figura 1-** Dermograma da dermatite solar felina. a - pele e cartilagem normais na pina auricular. b – pele queimada pelo sol, apresentando ligeira acantose, descamação e vasodilatação. c – com o aumento da radiação solar, a pele responde com crescente acantose, células inflamatórias, hiperemia e formação de crostas d – evolução para o carcinoma epidermóide é o resultado dos contínuos efeitos actínicos da pele susceptível. Massas de células epidérmicas invadem a derme, até a cartilagem (SCOTT et al., 1996).

O material para biopsia deve ser obtido de diferentes estágios da doença; se presente, amostras devem incluir máculas discrômicas, áreas de eritema, placas crostosas, nódulos, e margens da erosão ou ulceração para documentar o espectro da doença (GROSS e IHRKE, 1992; GOMES et al., 2000). Se possível, lesões solitárias devem ser retiradas na íntegra para prevenir progressão à neoplasia (GROSS e IHRKE, 1992).

As lesões de ceratose solar podem progredir para lesões nodulares ou exofíticas; a doença pré-neoplásica pode não ter sido notada e a lesão irá ser primeiramente vista clinicamente como uma úlcera coberta por um exsudato fibrinopurulento (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992; FOIL, 1995).

Pequeno número de ceratinócitos gigantes com núcleo único ou múltiplo pode ser observado; células eosinofílicas brilhantes, espalhadas, disceratóticas podem estar presentes (WALDER e GROSS, 1992; GROSS e IHRKE, 1992). Há aumento na relação núcleo-citoplasma, particularmente nas camadas mais profundas da epiderme (GROSS e IHRKE, 1992).

Acantólise pode ser observada na ceratose actínica, particularmente quando há uma severa disqueratose; acantólise ocorre como resultado da perda de coesão entre os ceratinócitos (GROSS e IHRKE, 1992).

Células do estrato espinhoso podem estar vacuoladas; hiperplasia e displasia pode também afetar os folículos pilosos superficiais (WALDER e GROSS, 1992), até o istmo, particularmente no gato (GROSS e IHRKE, 1992). Lesões avançadas podem ser marcadamente proliferativas e ter uma configuração papilomatosa (GROSS e IHRKE, 1992).

Dermatite liquenóide não é observada na lesão actínica no gato; inflamação é leve e perivascular. Entretanto, alguns casos de ceratose actínica felina apresentam maior infiltração linfóide da derme com fibrose (GROSS e IHRKE, 1992).

Uma variante acantolítica de ceratose actínica, que também ocorre em humanos, é ocasionalmente observado no gato: lacunas se desenvolvem sobre as células epiteliais basais; as lacunas contém grupos de ceratinócitos individualizados exibindo citoplasma arredondado, brilhante e pleomórfico, além de núcleos hipercromáticos (WALDER e GROSS, 1992).

Infelizmente, muitos gatos não são trazidos aos cuidados veterinários antes da ulceração e do desenvolvimento do carcinoma espinocelular (FOIL, 1995) pois a avaliação histopatológica possibilita o diagnóstico para cada estágio do desenvolvimento da dermatose actínica em diferentes tempos (FOIL, 1995).

### **Diagnóstico diferencial – dermatose solar em gatos**

Os diagnósticos diferenciais da dermatose actínica no gato são: dermatite por picada de inseto, alergia por picada de mosquito, pênfigo foliáceo e pênfigo eritematoso, sarna notoédrica e intolerância alimentar (WILKINSON e HARVEY, 1996). Devido ao fato das lesões epidérmicas serem características, os diagnósticos diferenciais são poucos (GROSS e IHRKE, 1992).

Para as lesões auriculares, o diagnóstico diferencial primário inclui a sarna inicial (SCOTT et al., 1996). A infestação do pavilhão auditivo por sarnas, ou a escabiose felina, irá por vezes causar um eritema similar ao provocado pela dermatite solar inicial; entretanto, a erradicação da sarna faz com que a lesão se resolva (MULLER et al., 1985). Além da sarna, as feridas por brigas também podem ser incluídas no diagnóstico diferencial da dermatose solar auricular. As lesões auditivas resultantes de combates, especialmente as que apresentam encrostamento e granulações, assemelham-se à dermatite solar; elas, entretanto, saram facilmente, com o concurso de antibioticoterapia (MULLER et al., 1985)

Algumas ceratoses actínicas, particularmente aquelas com glicogenação proeminente das células displásicas ou com extensão do epitélio displásico aos folículos, podem ser idênticas histopatologicamente às lesões da doença de Bowen (carcinoma espinocelular multicêntrico *in situ*), e são referidas como ceratoses actínicas “bowenóides” (GROSS e IHRKE, 1992). Diferenciação clínica pode ser necessária: as lesões da doença de Bowen são geralmente mais extensas e também localizadas em sítios não expostos ao sol (GROSS e IHRKE, 1992).

No gato, o diagnóstico diferencial inclui carcinoma espinocelular induzido pelo sol e doenças autoimunes como o pênfigo foliáceo e eritematoso e lúpus eritematoso discóide e sistêmico, além das dermatoses liquenóides (GROSS e IHRKE, 1992; SCOTT et al., 1996).

### **Dermatoses liquenóides**

As dermatoses liquenóides são raras e geralmente representam distúrbios idiopáticos cutâneos de cães e gatos; a causa e a patogenia da maioria destas dermatoses é incerta e suas características clínicas e histopatológicas sugerem um patogênese imunomediado (SCOTT et al., 1996).

A inflamação liquenóide na ceratose actínica pode imitar outras dermatoses, incluindo a ceratose liquenóide benigna; a displasia epidérmica da ceratose actínica permite a discriminação (GROSS e IHRKE, 1992).

As dermatoses liquenóides caracterizam-se por pápulas achatadas, angulares, de distribuição simétrica, agrupadas e assintomáticas que se desenvolvem em uma superfície escamosa a acentuadamente hiperkeratótica; as lesões podem coalescer para formar placas hiperkeratóticas e alopecias, e estas podem ocorrer em qualquer lugar do corpo (SCOTT et al., 1996). Os animais acometidos geralmente estão saudáveis (SCOTT et al., 1996).

Lesão epidérmica inclui inflamação liquenóide dérmica com predomínio de linfócitos e plasmócitos; número variável de macrófagos e neutrófilos está presente (GROSS e IHRKE, 1992). A inflamação pode esconder a interface dermoepidérmica e pode se estender aos anexos ou vasos dérmicos profundos (GROSS e IHRKE, 1992).

### **Lúpus Eritematoso Discóide**

O lúpus eritematoso discóide já foi descrito no gato, mas parece ser raro, e nenhuma predileção por idade, raça ou sexo foi relatada (SCOTT et al., 1996). As lesões são mais comumente vistas nas orelhas e na face, observando-se eritema, descamação, formação de crostas e alopecia, sendo o prurido variável; a dermatite nasal e a despigmentação são vistas menos comumente. As lesões podem ser mais graves quando aumenta a exposição à luz solar; os gatos acometidos estão saudáveis (SCOTT et al., 1996).

O diagnóstico definitivo do lúpus eritematoso discóide baseia-se na história, exame físico e biópsia da pele, podendo a imunopatologia ajudar no diagnóstico (SCOTT et al., 1996). As biópsias de pele revelam uma dermatite da interface (degeneração hidrópica, infiltrado liquenóide ou ambos); a degeneração hidrópica focal das células basais da epiderme, incontinência pigmentar, espessamento focal da zona da membrana basal, ceratinócitos apoptóticos e acúmulos acentuados de células mononucleares e plasmócitos ao redor dos vasos e apêndices dérmicos são características histopatológicas importantes do lúpus eritematoso discóide (SCOTT et al., 1996).

A ceratose actínica acantolítica é discriminada das desordens acantolíticas autoimunes pela presença de células acantolíticas disceratóticas, assim como das alterações displásicas (WALDER e GROSS, 1992).

### **Lúpus eritematoso sistêmico**

O lúpus eritematoso sistêmico raramente é relatado em gatos e cerca de 20% dos gatos acometidos apresentam lesões cutâneas; as anormalidades dermatológicas incluem doença cutânea seborréica, eritrodermia esfoliativa e dermatite eritematosa, descamativa, crostosa, alopécica e com formação de cicatriz mais comumente envolvendo a face (GROSS e IHRKE, 1992; SCOTT et al., 1996).

Clinicamente, os sinais dermatológicos do lúpus eritematoso são eritema, escama, crostas, despigmentação e alopecia; úlcera pode decorrer das bolhas da pele, junção mucocutânea e membrana mucosa oral (GROSS e IHRKE, 1992). Evidência de envolvimento de outros órgãos deve aumentar a suspeita clínica de lúpus eritematoso sistêmico (GROSS e IHRKE, 1992).

### **Pênfigo Foliáceo**

Pênfigo foliáceo é a dermatose autoimune mais comum relatada no gato (SOUSA, 1995; FOIL, 1995). Nesta reação de hipersensibilidade do tipo V, autoanticorpos das camadas superficiais da epiderme se ligam a componentes do desmossomo, o qual é então internalizado por fagócitos, levando à conversão do plasminogênio a plasmina por ativadores do plasminogênio, resultando em acantólise, criando vesículas superficiais e bolhas (GROSS e IHRKE, 1992; SOUSA, 1995).

A lesão clínica primária é classicamente uma vesícula ou pústula, mas, devido à pequena espessura da epiderme no teto da bolha, é transitória; o gato é geralmente apresentado com erosões, escamas e crostas (SOUSA, 1995). Histopatologicamente, observam-se pústulas subcórneas, intragranulares, discretas, com a presença de uma epiderme acantolítica (GROSS e IHRKE, 1992; SOUSA, 1995). Formas profundas de pênfigo foliáceo são associados com hiperplasia epidérmica pronunciada (GROSS e IHRKE, 1992).

Lesões vesiculobolhosas ou pustulares são as lesões primárias do pênfigo foliáceo; estas lesões podem evoluir até crostas, escamas, colaretos e erosões e especialmente os lábios, a ponte nasal e as orelhas são primariamente afetadas (WILLEMSE, 1995).

### **Pênfigo Eritematoso**

É considerado como sendo uma forma benigna de pênfigo foliáceo, ou uma forma intermediária entre o pênfigo e o lúpus eritematoso; são características as lesões vésico-bolhosas ou pustulares na cabeça e orelhas; a radiação solar poderá agravar a doença (WILLEMSE, 1995). Gatos com pênfigo eritematoso têm uma doença dermatológica limitada à face (SOUSA, 1995).

As alterações histopatológicas do pênfigo eritematoso são idênticas àquelas observadas no pênfigo foliáceo (SOUSA, 1995). O pênfigo eritematoso é caracterizado por uma acantólise subcórnea ou intragranular, resultando fendas, vesículas, ou pústulas; os testes de imunofluorescência direta revelarão uma deposição intercelular epidérmica de imunoglobulina, com ou sem complemento, em todos os tipos de pênfigo; no pênfigo eritematoso, deposições também estão presentes na zona da membrana basal (WILLEMSE, 1995).

### **Tratamento – dermatose solar em gatos**

O tratamento é difícil pois pode ser quase impossível manter os gatos fora da luz do sol direta. Os gatos acometidos devem ser mantidos dentro de casa das 9 às 15 horas e não devem ser deixados tomando banho de sol por janelas ou portas abertas (SCOTT et al., 1996). Cita-se também uso de cremes contendo filtro solar (variedades de protetores solares resistentes à água se ligam aos ceratinócitos rapidamente e são mais efetivos nos animais de companhia que têm o hábito de lambar o produto) (FOLEY, 1977; SHERDING, 1994; WHITE, 1994; SOUSA, 1995; WILLEMSE, 1995; SCOTT et al., 1996; GOMES et al., 2000). Protetores solares com fator de proteção 15 or maior filtram mais de 92% dos raios UV responsáveis pelo eritema (SOUSA, 1995).

Alguns autores indicam a utilização de carotenóide oral, pois este forma um complexo lípide-caroteno na pele que absorve a radiação solar (SHERDING, 1994). B-catoteno e cartaxantina podem ser administrados por via oral para tratar a dermatite solar felina e apenas os gatos mais gravemente acometidos deixam de responder (SCOTT et al., 1996). Os carotenóides são conhecidos por destruir o estado do “triplet” de oxigênio e radicais livres e possivelmente formar um complexo lipídio-caroteno na pele, que absorva a radiação solar lesiva (SCOTT et al., 1996).

O uso de corticosteróides tópicos também são indicados por alguns autores (WHITE, 1994; SOUSA, 1995; GOMES et al., 2000).

Estudos indicam o uso do 3-cis- ácido retinóico para cânceres epiteliais em humanos. EVANS et al. (1985) usou 3 mg de 13-cis- ácido retinóico/Kg/dia com 1-dia de intervalo entre as doses (duração média de 10 semanas), e não verificou eficácia na lesões pré-neoplásicas ou de carcinoma espinocelular de pele da cabeça de gatos brancos. Segundo WHITE (1994), etretinateo, uma droga retinóide, pode ser de ajuda na dose de 1 mg/Kg cada 24 horas.

Para a dermatose solar grave recomenda-se a excisão cirúrgica (WHITE, 1994). Assim que a lesão precoce aparecer, a amputação da pina remove a área pobremente coberta por pêlos e previne o desenvolvimento do carcinoma espinocelular (SOUSA, 1995). Os resultados são geralmente excelentes, do ponto de vista cosmético e profilático, mas a fotoproteção torna-se necessária para evitar novas lesões (SCOTT et al., 1996). A aplicação de tatuagem nas pinas despigmentadas também foi descrita como uma forma de proteção contra danos actínicos da pele dos gatos (FOLEY, 1977; WILLEMSE, 1995; WILKINSON e HARVEY, 1996).

### **Envelhecimento em humanos**

Alterações estruturais e funcionais causadas pelo envelhecimento intrínseco e independentes da agressão ambiental são reconhecidos na pele de indivíduos idosos (FENSKE e LOBER, 1986; CERIMELE et al., 1990). Envelhecimento da pele, no sentido mais amplo, é um composto de dano actínico, envelhecimento cronológico, e influências

hormonais (BOLOGNIA, 1995). Classicamente, envelhecimento cronológico inclui aquelas alterações cutâneas que ocorrem nas áreas não expostas ao sol, como as áreas cobertas das nádegas e são observadas em ambos, homens e mulheres (BOLOGNIA, 1995).

A despeito dos cuidados diários e escrupulosa distância de todos os fatores que podem interferir com a beleza da pele jovem (MONTAGNA e CARLISLE, 1990), a face se torna enrugada, bolsas se desenvolvem ao redor dos olhos, as pálpebras se afundam, progressivamente, pela atrofia dos tecidos subcutâneos e o nariz e orelhas tornam-se maiores (MONTAGNA e CARLISLE, 1990).

Na mulher, investigações sobre os efeitos dos hormônios no envelhecimento da pele, têm se concentrado nos estrógenos; no homem, há um número limitado de estudos sobre as influências da testosterona (BOLOGNIA, 1995). Estes têm mostrado uma diminuição idade-dependente nos níveis de andrógenos teciduais na pele púbica, mas não na escrotal e coxa (BOLOGNIA, 1995).

No envelhecimento intrínseco (cronológico), estruturalmente a epiderme se torna mais fina, os corneócitos se tornam menos aderentes uns aos outros, e a interface dermo-epidérmica se achata (LAVKER, 1979; FENSKE e LOBER, 1986). O número de melanócitos e células de Langerhans diminui (FENSKE e LOBER, 1986). A derme se torna atrófica e relativamente acelular e avascular (LAVKER, 1979; FENSKE e LOBER, 1986). O tecido subcutâneo diminui em algumas áreas, especialmente na face, bochechas, mãos e pés, enquanto em outros, particularmente no abdômen do homem e coxas nas mulheres, ele aumenta (FENSKE e LOBER, 1986).

Há uma degeneração e redução das fibras elásticas (BOLOGNIA, 1995). Com a idade avançada, a matriz da fibra elástica torna-se mais opaca, e as fibrilas parecem pouco definidas, mais curtas, e alinhadas longitudinalmente (MITCHELL, 1967; MONTAGNA e CARLISLE, 1990). Há uma redução no número e tamanho dos fibroblastos e mastócitos com o avanço da idade e o número de macrófagos também parece diminuir (MONTAGNA e CARLISLE, 1990).

O número de folículos pilosos diminui bastante com a idade, de forma mais evidente no couro cabeludo dos calvos do que nos homens não calvos (MONTAGNA e CARLISLE, 1990). Em qualquer área do corpo um número maior de folículos pilosos permanece na fase de repouso, o estágio telógeno do ciclo de crescimento do pêlo (MONTAGNA e CARLISLE, 1990).

Apesar de MONTAGNA e CARLISLE (1990) descreverem que as glândulas sebáceas parecem não ser afetadas na pele envelhecida, alguns autores defendem que entre as alterações da pele que têm sido categorizadas como secundárias ao envelhecimento cronológico, estão a diminuição da atividade da glândula sebácea, representando um efeito do declínio na concentração de andrógenos teciduais (BOLOGNIA, 1995). Segundo CERIMELE et al. (1990), apesar do número de glândulas sebáceas permanecer inalterado com a idade, a produção de sebo é reduzida nos mais idosos. Esta diminuição parece não produzir nenhum efeito clínico relevante, nem pode ser correlacionada com a xerose (CERIMELE et al., 1990).

A formação de radicais livres é comum em ambos os processos e é capaz de produzir alterações estruturais e fisiológicas (CERIMELE et al., 1990).

### **Fotoenvelhecimento em humanos**

Fotodano da pele resulta especificamente da exposição ao sol, enquanto fotoenvelhecimento é definido como uma superposição do fotodano no processo de envelhecimento cronológico (KOCHEVAR et al., 1994; RONGIOLETTI e REBORA, 1995; GREEN et al., 1999). Heliodermatose e heliodermatite (o último refletindo a natureza inflamatória do processo) são usados como sinônimos (GILCHREST, 1989). Clinicamente, a pele fotodanificada tem aparência grossa, seca e de textura áspera devido ao engrossamento da epiderme que ocorre nos sítios expostos ao sol (WARREN et al., 1991; CALDERONE e FENSKE, 1995; RONGIOLETTI e REBORA, 1995; GREEN et al., 1999), com pigmentação irregular (KLIGMAN et al., 1986; KLIGMAN, 1989; WARREN et al., 1991) e telangiectasias (PETERSEN et al., 1992). Elastose da derme resultante das alterações induzidas pelos raios UV na elastina dérmica é

patognomônica do fotodano da pele (KOCHEVAR et al., 1994; RONGIOLETTI e REBORA, 1995; PENA e FORD, 1996; GREEN et al., 1999).

O exame histológico da pele elastótica revela degeneração basófila do colágeno na derme alta, bem evidente às colorações pela hematoxilina e eosina, além de marcada redução do número de fibras colágenas (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). O material elastótico é sintetizado por fibroblastos com perda da capacidade de produzir fibras colágenas e elásticas normais (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). As alterações do tecido elástico devidas à radiação ultravioleta são diferentes das devidas apenas à idade cronológica da pessoa, conforme acima descrito (AMSTALDEN e CINTRA, 1999).

Estimulação direta da síntese da colagenase pelos fibroblastos da pele, devido à radiação UVA pode contribuir para o dano no tecido conjuntivo induzido pela radiação ultravioleta levando ao fotoenvelhecimento (PETERSEN et al., 1992).

A maioria das alterações associadas com o envelhecimento, como as rugas e as lentigens solares são devidas ao fotoenvelhecimento e reflete exposição ao sol cumulativa, assim como a pigmentação, a cor da pele (BOLOGNIA, 1995). Baseado na sensibilidade e história de bronzeamento, tipos de pele foram definidos de forma subjetiva por Fitzpatrick, e divididos em seis categorias, tipos I-VI (FITZPATRICK, 1988). A pele clara, incapaz de se bronzear, à exposição solar, constitui o início do espectro (fototipo I de Fitzpatrick) e a pele negra, o final. Tem sido sugerido que o tipo de pele deve ser relacionado com a pigmentação da melanina (LU et al., 1996). Indivíduos com tipo de pele Fitzpatrick I não tem pigmentação melânica inerente (isto é, constitutiva) e desenvolvem uma tendência marcada à queimadura solar e eritema após breves exposições aos raios UV (FITZPATRICK, 1988). Este sistema de tipo de pele, apresentado na tabela 1, foi usado com base na seleção de dose inicial de UVA em fotoquimioterapia oral (PUVA- uso do Psoralen, seguido de exposição aos RUV, para bloqueio de atividade inflamatória na psoríase ou outras doenças da pele) nos Estados Unidos (FITZPATRICK, 1988). LU et al. (1996) estudaram o índice de conteúdo de melanina (MCI) da superfície dos corneócitos na pele exposta e não exposta. Análise de imagem demonstrou que houve uma correlação positiva, significativa, entre MCI e tipo de pele Fitzpatrick II-VI em ambas as áreas, exposta e não exposta (LU et al., 1996). Contudo, RAMPEN et al. (1988) relatam

que tipo de pele, com base na tendência à queimadura e bronzeamento, se referido pelo indivíduo, é subjetivo e não se correlaciona fielmente ao observado pelo dermatologista.

**Tabela 1-** Tipos de pele reativas ao sol baseado na primeira resposta verbal considerada, moderada (três mínimas doses eritemas) não protegida exposição ao sol por um período de 45 a 60 minutos (FITZPATRICK, 1988).

Cor da pele (pele não exposta)	Tipo de pele	queimadura	bronzeamento
Branca	I	Sim	Não
Branca	II	Sim	Mínimo
Branca	III	Sim	Sim
Parda clara	IV	Não	Sim
Parda escura	V	Não	Sim
Negra	VI	Não	Sim

A exposição crônica à radiação ultravioleta pode diminuir a resposta imunológica, tanto nas áreas expostas como de forma generalizada ou sistêmica (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). As células de Langerhans, que desempenham importante função imunocompetente na epiderme, encontram-se em número reduzido e se observa também o aparecimento de linfócitos T supressores: a pele torna-se, portanto, susceptível ao desenvolvimento de tumores (AMSTALDEN e CINTRA, 1999).

Estudos histológicos têm mostrado diferenças morfológicas da pele fotoenvelhecida versus pele intrinsecamente envelhecida (BHAWAN et al., 1995; RONGIOLETTI e REBORA, 1995). BHAWAN et al. (1995) examinou quantitativamente um painel de 16 características histológicas com base na biopsia facial de 158 mulheres com moderado a intenso fotoenvelhecimento. Quando comparados com a área retro-auricular (fotoprotégida), biopsias da área correspondente às rugas peri-orbitárias ("pé de galinha") (fotoexposta) mostraram estrato córneo mais compacto e aumento da espessura da camada granulosa. Houve um aumento na intensidade da elastose solar, inflamação perivascular e fibrose subepidérmica e perifolicular (BHAWAN et al., 1995).

O rato “hairless” é um modelo relevante para o estudo sistemático do fotoenvelhecimento (KLIGMAN, 1989; KOCHEVAR et al., 1994). Assim como nos humanos, com a radiação ultravioleta crônica, estes ratos desenvolvem hiperplasia das fibras elásticas, seguido de elastose e degradação ultraestrutural (KLIGMAN, 1989). O colágeno é danificado e seu metabolismo é alterado, enquanto os níveis normais baixos de proteoglicanos são grandemente aumentados (KLIGMAN, 1989).

### **Dermatose solar em humanos**

Além do câncer de pele, a ceratose solar e o envelhecimento da pele prematuro (fotoenvelhecimento) são as condições mais perigosas que resultam da exposição da pele humana não protegida à luz solar (GREEN et al., 1999). A radiação ultravioleta B (UVB) e A (UVA) são aquelas especificamente implicadas no dano actínico da pele e na carcinogênese (GREEN et al., 1999; YANTSOS et al., 1999).

Ceratose actínica, também conhecida como ceratose solar, ceratose senil, carcinoma espinocelular *in situ* e neoplasia intraepidérmica ceratinocítica, é a lesão de pele neoplásica mais comum detectada em indivíduos com fototipos Fitzpatrick I ou II (YANTSOS et al., 1999; TUTRONE et al., 2003a; YU et al., 2003). Ceratoses actínicas constituem uma parte significativa da prática dermatológica (SALASCHE, 2000). Elas representam a terceira razão mais frequente de uma consulta ao dermatologista (SALASCHE, 2000). Desenvolvem-se em áreas expostas ao sol na pele mais envelhecida, a qual é seca, enrugada, atrófica e que algumas vezes apresenta mancha hiperpigmentada (KAO e FARMER, 2000).

A ceratose solar apresenta-se como diminutas lesões em áreas expostas ao sol, acometendo a pele e a semimucosa labial (parte vermelha) (queilite solar) (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). Incide, em maior ou menor grau, em quase todos os indivíduos idosos, brancos, podendo manifestar-se também desde a adolescência, na dependência da intensidade da exposição solar e de fatores constitucionais (AMSTALDEN e CINTRA, 1999; ROSSO et al., 2002). Segundo STERN e MOMTAZ (1984), o tipo de pele é um melhor fator preditivo do risco relativo do paciente para o desenvolvimento de carcinoma cutâneo do que as características da cor dos olhos e cor dos cabelos.

Exposição cumulativa à luz solar parece ser importante na etiologia; intensa e intermitente exposição à luz ultravioleta na infância, manifestada como queimadura solar, também está fortemente associada com a prevalência da ceratose actínica (WEEDON e STRUTTON, 2002).

As ceratoses actínicas são consideradas neoplasias cutâneas com anormalidades cromossômicas (CALLEN, 2000). Estas lesões são geralmente uma consequência da radiação solar duradoura, mas também podem ser causada por exposição à luz ultravioleta de fontes artificiais, radiações x, ou exposição a hidrocarbonetos aromáticos (CALLEN, 2000). Muitos autores preferem o termo ceratose solar, ao invés de ceratose actínica, devido à lesão ser causada pela radiação ultravioleta da luz solar (KIRKHAM, 1997; YANTSOS et al., 1999; KAO e FARMER, 2000; FU e COCKERELL, 2003). Em pacientes que realizam hemodiálise periodicamente, o dano actínico tem sido relatado ser maior em comparação com a população geral; os autores acreditam que este fato deve estar envolvido no maior risco de desenvolvimento de ceratose actínica nestes pacientes (TERCEDOR et al., 1995). Ceratoses actínicas também podem se desenvolver na conjuntiva (MOY, 2000). Queilite actínica é a ceratose actínica ocorrendo nos lábios inferiores; os lábios se tornam vermelhos, escamosos, espessados, e podem também apresentar fissuras e até ulcerações (MOY, 2000).

A ceratose solar pode desenvolver-se em crianças portadoras de xeroderma pigmentosum, doença rara, autossômica recessiva, caracterizada por fotofobia, marcada sensibilidade à luz solar, distúrbios de pigmentação e desenvolvimento de tumores mucocutâneos, nas áreas de exposição solar (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). É a mais frequente lesão associada ao corno cutâneo, que consiste em massa queratótica endurecida e de forma cônica (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). Outros fatores de risco para a ceratose actínica além do xeroderma pigmentosum incluem a imunossupressão (MOY, 2000). Pacientes que sofreram transplante de órgãos e que tomam drogas imunossupressoras estão entre um grupo grande dos que terão ceratose actínica e carcinoma espinocelular (MOY, 2000).

Os mesmos riscos aplicados para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular são notados para a queratose actínica: fenótipo de pele clara, exposição excessiva e cumulativa à radiação ultravioleta, idade avançada, trabalho em área externa, ou atividade esportiva, e latitudes mais próximas ao sol; os fatores de maior risco são a presença de queratose actínica ou um câncer não melanoma prévio (HARGIS e THOMASSEN, 1979; GREEN et al., 1999; SALASCHE, 2000).

Enquanto os termos queratose actínica e queratose solar têm sido clinicamente úteis para identificação grosseira destas lesões, eles falham por não refletir o comportamento patobiológico (WEEDON e STRUTTON, 2002; FU e COCKERELL, 2003). Ceratoses actínicas são parte de um *continuum* que inicia com dano no DNA e mutação, transformação neoplásica e proliferação, e envolvimento de estruturas profundas, e pode até terminar com metástase e morte (FU e COCKERELL, 2003).

Alguns fatos a serem considerados são que clinicamente e histopatologicamente, não é possível determinar quando uma ceratose solar termina e quando um carcinoma espinocelular começa (GLOGAU, 2000; ACKERMAN, 2003a). Biologicamente, o que começa como uma queratose solar pode se tornar um carcinoma espinocelular metastático (HEAPHY e ACKERMAN, 2000; ACKERMAN, 2003a).

Cerca de 10 a 25% dos doentes com ceratose actínica sofrem transformação de uma ou mais lesões para carcinoma espinocelular, em que as metástases não são comuns (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). Segundo SALASCHE (2000), estimativa varia de 0,1% to 10%.

Clinicamente, observando-se a ceratose actínica em intervalo de tempo, verificam-se 3 possibilidades: ou há desaparecimento espontâneo da lesão, ou persistência, ou progressão para um câncer de pele invasivo, geralmente carcinoma espinocelular (GLOGAU, 2000). Segundo HEAPHY e ACKERMAN (2000), como princípio geral, não há pré-cancer; uma neoplasia é um câncer ou não. Ceratose solar é um câncer, ou seja, um carcinoma espinocelular muito superficial (HEAPHY e ACKERMAN, 2000).

Aproximadamente 200.000 novos casos de carcinoma espinocelular aparecem a cada ano (SALASCHE, 2000). O aumento dos dados de literatura defendendo a natureza precoce maligna da ceratose actínica e a necessidade para um tratamento a tempo tem aos poucos alterado a percepção destas lesões nas companhias de seguro, como pode-se evidenciar nas alterações do seguro “Medicare” anunciado em 19 de julho de 2001 nos Estados Unidos; apesar de agências governamentais como “Medicare” ainda se referirem às ceratoses actínicas como lesões pré-cancerosas, eles reverteram suas leis de 1998-1999, nas quais restringiam o seu tratamento (FU e COCKERELL, 2003). Estas alterações nas diretrizes do tratamento são significantes visto que mais de 5 milhões de americanos têm ceratose actínica (FU e COCKERELL, 2003).

No homem, todas as ceratoses actínicas, a maioria dos carcinomas espinocelulares, e dois terços de todos os carcinomas de células basais ocorrem na pele danificada pelo sol (FOLEY, 1977). Exposição à luz solar pode se esperar que produza o mesmo efeito na pele pouco ou não protegida dos animais (FOLEY, 1977).

O diagnóstico de ceratose actínica é geralmente feito com base nas características clínicas (COCKERELL, 2000). Entretanto, uma biopsia pode ser requerida para excluir envolvimento mais profundo, especialmente quando uma lesão é grande, sangra, coça, é ulcerada, eritematosa, ou endurecida, ou demonstra outras características (COCKERELL, 2000). A apresentação clínica mais comum da queratose actínica é uma placa ou pápula vermelha, escamosa em uma área exposta ao sol em um vasto espectrum de tamanho, forma, cor e outras características (MOY, 2000; TUTRONE et al., 2003a). Os sítios mais comuns para estas lesões são a face, orelhas, pescoço, braços e dorso das mãos (MOY, 2000; WEEDON e STRUTTON, 2002; TUTRONE et al., 2003a). Possui geralmente 1 a 3 mm em diâmetro mas pode ter vários centímetros de tamanho (KAO e FARMER, 2000; MOY, 2000; TUTRONE et al., 2003a). A área ao redor pode mostrar evidência de dano solar com telangiectasia, descoloração amarelada, e pigmentação manchada (YANTSOS et al., 1999; MOY, 2000; TUTRONE et al., 2003a). As escamas podem ser sentidas antes de serem vistas (MOY, 2000).

Histologicamente, cinco tipos de ceratoses solares podem ser reconhecidas: hipertrófica, atrófica, bowenóide, acantolítica, e pigmentada (KIRKHAM, 1997; KAO e FARMER, 2000; MOY, 2000). No tipo hipertrófica, papilomatose é proeminente, algumas vezes com acantose verrucosa e formação de corno cutâneo (KAO e FARMER, 2000). Hiperceratose é pronunciada e é geralmente alternada com áreas de paraceratose (KIRKHAM, 1997). A base desta lesão mostra hiperplasia ceratinocítica atípica, disceratose, mitoses, membrana basal intacta, e algumas vezes acantólise (KIRKHAM, 1997; KAO e FARMER, 2000). Ceratose solar atrófica exhibe uma epiderme mais fina, atrófica com degeneração por liquefação da junção dermoepidérmica (KAO e FARMER, 2000). Células atípicas são encontradas predominantemente ao longo da camada basal (KIRKHAM, 1997; BOYD, 1998). O tipo bowenóide da ceratose solar pode ser difícil de distinguir da doença de Bowen (KAO e FARMER, 2000). As células displásicas, irregulares, desorganizadas possuem citoplasma mais pálido (KAO e FARMER, 2000). Atipia ao longo de toda a espessura, células disceratóticas, e paraceratose podem ser proeminentes (BOYD, 1998). Os ceratinócitos atípicos da doença de Bowen permanecem na membrana basal dermoepidérmica (KAO e FARMER, 2000). Na ceratose solar acantolítica, a epiderme basal mostra acantólise proeminente, com lacunas suprabasais contendo células disceratóticas atípicas (KIRKHAM, 1997; KAO e FARMER, 2000). A acantólise ocorre em aproximadamente 6% a 7% das lesões de ceratose solar (KAO e FARMER, 2000). Ceratose solar pigmentada contém melanócitos bastante pigmentados na epiderme e melanófagos na derme; a epiderme em 10% a 12% dos casos de ceratose solar mostra característica de lentigo senil (KAO e FARMER, 2000; MOY, 2000).

Apesar das lesões bolhosas de elastose solar serem raras, WILLIAMS et al. (1996) descreveram 2 pacientes idosos com elastose solar bolhosa envolvendo a pele do braço altamente danificada pelo sol. Na elastose solar bolhosa, dano actínico na pele exposta ao sol envolve o tecido elástico, resultando em elastose que pode se tornar até nodular (WILLIAMS et al., 1996).

A habilidade que uma célula tem para reparar os danos causados pela radiação ultravioleta depende de sua capacidade de parar o processo de mitose e ativar sistemas enzimáticos de reparação apropriados (YANTSOS et al., 1999). A presença de um DNA

danificado estimula a ativação do gene p53 o qual, por outro lado, estimula a expressão do gene p21 e do gene GADD45. Isto altera a expressão do PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular) e detém a mitose na fase G1, permitindo, então, um tempo extra para a reparação do DNA. Se o dano genético é irreparável, os produtos do gene p53 conduzem a célula à apoptose. A radiação ultravioleta, especificamente a UV-B, causa a formação de dímeros de timidina no DNA e RNA, resultando em mutações que causam transformação neoplásica nos ceratinócitos (FU e COCKERELL, 2003). Dois sítios de mutações de particular interesse na formação da ceratose solar ocorrem, sendo uma na telomerase e outra no gene supressor tumoral p53, o qual é localizado no cromossomo 17p132 (YANTSOS et al., 1999; FU e COCKERELL, 2003). As alterações na telomerase estão entre as mudanças mais precoces encontradas nas ceratoses actínicas, sendo que o aumento na atividade da telomerase atrasa a apoptose e prolonga a duração da vida da célula, possivelmente até o ponto da imortalidade (YANTSOS et al., 1999; FU e COCKERELL, 2003). Mutações no gene p53 ocorrem quando as fitas de DNA são quebradas como um resultado da formação de dímeros de timidina, formadas após a exposição à radiação ultravioleta (YANTSOS et al., 1999). As mutações no gene p53 tendem a ocorrer em sítios onde a reparação do DNA é diminuída, permitindo danos à divisão celular (LEFFELL, 2000; FU e COCKERELL, 2003). Estas mutações fazem com que o p53 fique impossibilitado de realizar sua tarefa de conduzir as células gravemente danificadas para apoptose; por conseguinte, estas células de DNA mutante são mais resistentes à morte (do tipo da apoptose) e podem continuar a acumular danos decorrentes de diferentes tipos de injúrias, sendo que o resultado final pode ser uma transformação neoplásica (YANTSOS et al., 1999; LEFFELL, 2000; FU e COCKERELL, 2003).

No homem, vários trabalhos demonstraram a expressão do gene p53 mutante em diversos tumores, incluindo a ceratose solar e o carcinoma espinocelular. Como exemplo, TAGUCHI et al. (1998) investigou aberrações do gene p53 (exons 2-11) e gene ras (exons 1 and 2) na ceratose solar e carcinoma espinocelular e encontraram, em um série de pacientes japoneses, 30% das amostras de ceratose solar e 50% das amostras de carcinoma espinocelular com anormalidades estruturais no gene p53. STANIMIROVIC et al. (2003) também estudaram este gene na dermatose solar e na pele normal peri lesional, encontrando imunopositividade em 91% dos espécimes de ceratose solar.

FEINMESSER et al. (2003) estudando a expressão de marcadores apoptóticos e proliferativos nos ceratinócitos de 20 amostras de queratoses solares, encontraram coloração positiva para p53 em 17 amostras (85%). Positividade foi encontrada em ambas camadas basal e suprabasal em 10 casos e na camada basal unicamente em 4 casos; 35% das queratoses solares foram positivas para a expressão nos ceratinócitos de bcl-2, e 90% foram positivos para bax (FEINMESSER et al., 2003).

Em adição ao causar mutações, a luz UV suprime o sistema imune do hospedeiro e interfere com a detecção e destruição mediada por células das células neoplásicas (YANTSOS et al., 1999). Estes efeitos são mediados através da diminuição de ambos número e função das células de Langerhans na pele (YANTSOS et al., 1999).

### **Diagnóstico diferencial – dermatose solar em humanos**

Desordens cutâneas causadas pela radiação ultravioleta, ou fotodermatoses, consistem de fotossensibilidade química ou por drogas, desordens de deficiência de reparação do DNA, dermatoses exacerbadas pela radiação ultravioleta, e o maior grupo ou mais comum, as fotodermatoses idiopáticas; estas últimas consistem de erupção polimórfica à luz, hydroa vacciniforme, e urticária solar (HAWK et al., 1997). As fotodermatoses representam um grupo de doenças, algumas genéticas, algumas adquiridas, que resultam da exposição à luz ultravioleta visível (MOLONEY et al., 2002).

### **Lúpus Eritematoso**

Um tipo atrófico de ceratose solar pode às vezes ser confundido com lúpus eritematoso discóide; as lesões do último tipo são geralmente avermelhadas e possuem escamas facilmente removíveis (KAO e FARMER, 2000). A degeneração liquenóide proeminente da junção dermoepidérmica, infiltrado linfoplasmocítico ao redor dos anexos e a deposição dérmica de mucina são características em favor do diagnóstico de lúpus eritematoso discóide (KAO e FARMER, 2000).

A distribuição das lesões é algumas vezes localizada nas áreas expostas ao sol, como a face, tórax e braços, ou disseminada, apesar de geralmente em sítios expostos ao sol (ACKERMAN et al., 1997). Os achados histopatológicos incluem: infiltrado de linfócitos

(e, de forma não comum, plasmócitos) perivascular dérmico superficial e profundo (ACKERMAN et al., 1997; HORN, 1998; HOOD e FARMER, 2000; WEEDON e STRUTTON, 2002). Os fibrócitos, com núcleos finos e longas caudas de citoplasma, algumas vezes estrelados, encontram-se na parte alta da derme; telangiectasia proeminente também é observada na parte alta da derme (ACKERMAN et al., 1997). A membrana basal epidérmica e dos anexos acha-se espessada, por vezes, de forma intensa (ACKERMAN et al., 1997; HOOD e FARMER, 2000; WEEDON e STRUTTON, 2002) alteração vacuolar ao longo da junção dermoepidérmica e epiderme muito fina (ACKERMAN et al., 1997; JAWORSKY, 1997) são outros achados comuns. Outras alterações epidérmicas incluem hiperqueratose e alguma atrofia da camada de Malpighi (WEEDON e STRUTTON, 2002). Necrose de ceratinócitos pode também estar presente (JAWORSKY, 1997; HORN, 1998). Edema da derme alta e um aumento na mucina na derme reticular alta podem também estar presentes (JAWORSKY, 1997; HORN, 1998). Ceratinócitos apoptóticos (corpos de Civatte) são geralmente proeminentes no lupus eritematoso subagudo (WEEDON e STRUTTON, 2002). As células colunares da camada basal perdem sua orientação vertical, tornam-se mais poliédricas e cuboidais em configuração, e assumem uma aparência escamotizada (HOOD e FARMER, 2000).

### **Erupção polimorfa à luz**

Erupção polimorfa à luz é a mais comum das fotodermatoses idiopáticas (MOLONEY et al., 2002). As lesões, de morfologia variada, aparecem várias horas ou mesmo dias após a exposição ao sol (WEEDON e STRUTTON, 2002). Esta desordem é, presumivelmente, uma reação de hipersensibilidade tardia a um antígeno cutâneo induzido ou liberado pela luz ultravioleta, ainda não determinado (ACKERMAN et al., 1997; SMOLLER e KOHLER, 1998).

Os achados histopatológicos são: infiltrado de linfócitos perivascular profundo, mas faltam as alterações ao longo da interface dermoepidérmica próprias ao lúpus (ACKERMAN et al., 1997; HAWK et al., 1997; CROWSON, 1998; SMOLLER e KOHLER, 1998; WEEDON e STRUTTON, 2002). Marcado edema da derme papilar é típico da fase aguda (ACKERMAN et al., 1997; HAWK et al., 1997; CROWSON, 1998; SMOLLER e KOHLER, 1998; WEEDON e STRUTTON, 2002). A vesiculação

subepidérmica secundária ao edema da derme papilar ocorre de forma incomum. A epiderme pode estar normal ou pode mostrar acantose, paraceratose e, menos comumente, necrose (CROWSON, 1998). Espongiose de variada extensão pode estar presente em algumas lesões (ACKERMAN et al., 1997; WEEDON e STRUTTON, 2002).

### **Dermatite fotoalérgica (urticária solar)**

Urticária solar é uma fotodermatose induzida pela luz ultravioleta (MOLONEY et al., 2002). A causa é relacionada com o tipo de hipersensibilidade que requer a luz ultravioleta para a formação de complexo proteína-hapteno que, uma vez formado, age de forma análoga à dermatite por alergia de contato convencional (ACKERMAN et al., 1997; WEEDON e STRUTTON, 2002). A distribuição das lesões se faz nos sítios expostos à luz do sol, ou seja, a face, o V do decote, braços, e dorso das mãos, mas áreas cobertas algumas vezes são afetadas também (ACKERMAN et al., 1997).

Os achados histológicos são: infiltrado perivascular superficial, e às vezes profundo, eosinófilos em variável número, em associação com linfócitos; marcado edema da derme papilar; hiperplasia epidérmica e espongiose (ACKERMAN et al., 1997). Às vezes há exocitose das células inflamatórias e elastose solar proeminente também pode se desenvolver em casos onde há exposição solar crônica (WEEDON e STRUTTON, 2002).

### **Porfirias (não são descritas nos gatos)**

Porfirias são doenças herdadas ou adquiridas, determinadas por anormalidades enzimáticas na síntese das hemoporfirinas com acúmulo de produtos metabólicos intermediários, que são tóxicos e causam alterações (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). Cada tipo de porfiria humana se relaciona com uma ou mais deficiências específicas de atividade enzimática (AMSTALDEN e CINTRA, 1999; MOLONEY et al., 2002). O tipo mais freqüente é a porfiria cutânea tarda, que se manifesta como bolhas em áreas expostas à luz solar devido à fotossensibilização, além de lesões cicatriciais e espessamento cutâneo (AMSTALDEN e CINTRA, 1999; LAMBERT, 2000). Erosões, milia, escaras e áreas de hiperpigmentação são comuns (WEEDON e STRUTTON, 2002).

As características histológicas são similares em todas as formas de porfirias cutâneas e variam somente em grau (SMOLLER e KOHLER, 1998). As alterações consistem em depósito de material hialino perivascular, na derme papilar e na zona da membrana basal da epiderme; podem-se, também, observar bolhas subepidérmicas e esclerose do colágeno nas lesões mais antigas (AMSTALDEN e CINTRA, 1999), além de extensa elastose solar (ACKERMAN et al., 1997). Nenhuma vacuolização ou espongiose é vista na maioria dos casos (SMOLLER e KOHLER, 1998).

Protoporfiria eritropoiética (EPP) é uma desordem herdada na qual se observa diminuição da atividade da enzima hemessintase, resultando no acúmulo de seu substrato, protoporfirina IX (MAYZE e METCALF, 2000). A maior característica da EPP, assim como das outras porfirias que produzem hipersensibilidade, é a formação de um aglomerado de material eosinofílico, hialino, ao redor dos capilares e vênulas do plexo vascular superficial sendo, este material, PAS-positivo (MAYZE e METCALF, 2000; LAMBERT, 2000).

### **Hydroa Vacciniforme (não é descrita nos gatos)**

Hydroa vacciniforme é uma fotodermatose rara, debilitante, de patogênese desconhecida; é manifestada, clinicamente, por eritema e vesículas, na pele descoberta, dentro de 1-2 dias de exposição ao sol (WEEDON e STRUTTON, 2002). A doença geralmente começa na infância e continua com curso crônico (HAWK et al., 1997; WEEDON e STRUTTON, 2002). As lesões estabelecidas de hydroa vacciniforme mostra vesiculação intraepidérmica, com degeneração reticular e, posteriormente, necrose confluyente da epiderme; as vesículas são preenchidas por soro, fibrina e células inflamatórias (HAWK et al., 1997; WEEDON e STRUTTON, 2002). Linfócitos e neutrófilos estão presentes em zonas necróticas e infiltrado de linfócitos e ocasionalmente alguns eosinófilos, na derme, superficial e profunda, na região perivascular (WEEDON e STRUTTON, 2002). As alterações são características e essencialmente diagnósticas (HAWK et al., 1997).

## **Xeroderma pigmentosum**

Xeroderma pigmentosum é uma fotodermatose autossômica-recessiva muito rara, resultante de deficiência acentuada no mecanismo de reparação do DNA (MOLONEY et al., 2002). Indivíduos gravemente afetados se queimam e formam bolhas com exposição solar mínima, além de um risco aumentado de 1000 vezes de desenvolver malignidade (MOLONEY et al., 2002). Estes pacientes devem observar proteção absoluta da luz solar, com proteção UVB e UVA (MOLONEY et al., 2002).

## **Tratamento - dermatose solar em humanos**

Não se pode prever qual lesão específica de ceratose actínica vai progredir para um carcinoma espinocelular ou qual paciente, em particular, desenvolverá carcinoma espinocelular metastático e, devido ao carcinoma espinocelular ser a segunda neoplasia cutânea mais comum e ser responsável por significativa morbidade e mortalidade, ceratoses actínicas devem ser tratadas com o mesmo cuidado despendido a outra neoplasia envolvendo o epitélio escamoso (COCKERELL, 2000).

Devido ao fato de que é impossível a distinção entre ceratose actínica e alguns carcinomas espinocelulares, à clínica, o tratamento pode ser difícil: muitas lesões ditas ceratoses actínicas são, na verdade, carcinomas espinocelulares, mas são tratadas como ceratose actínica (MOY, 2000). Desta forma, é necessária a biópsia nas lesões ditas ceratoses actínicas que não respondem ao tratamento (MOY, 2000). Apesar de várias opções estarem disponíveis, nem todos os tratamentos são apropriados para todos os pacientes ou tipos de lesões; ceratoses actínicas têm uma ampla apresentação clínica, e cada paciente é único; por esta razão, o tratamento deve ser individualizado e apropriadamente selecionado pelo clínico para um resultado ótimo ser obtido (DINEHART, 2000).

O uso de filtro protetor contra UVB e UVA é parte integral de programas de prevenção na redução do dano e câncer de pele induzido pela radiação solar (MOLONEY et al., 2002). Os filtros solares, quando aplicados adequadamente, bloqueiam a transcrição do fator ativador da proteína-1 (AP-1) (VOORHEES, 2002). No entanto, quando aplicados em pequenas quantidades exercem um efeito bloqueador deficiente

(VOORHEES, 2002). A aplicação de filtros solares na pele dos ratos “hairless” mostrou-se efetiva na reversão das modificações histológicas associadas com o fotoenvelhecimento (elastose solar, engrossamento da epiderme, depleção de colágeno, deposição de glicosaminoglicanos) (BOYD et al., 1995). Os filtros convencionais refletem e absorvem radiações solares, impedindo, mas não totalmente, que estas penetrem na pele e lhe causem danos (GILCHREST, 2002). Estes produtos reduzem tanto o desenvolvimento de ceratose solar como a recidiva de carcinoma espinocelular (MOLONEY et al., 2002). No futuro, é provável que os filtros sejam complementados por agentes que atuem dentro da própria pele, aumentem sua proteção inata, ou ampliem sua capacidade de reparar danos causados pela radiação ultravioleta (GILCHREST, 2002).

As opções de tratamento mais comuns para a ceratose solar são a crioterapia com nitrogênio líquido, fluoracil e curetagem, mas agentes adicionais também estão em desenvolvimento (FU e COCKERELL, 2003). Menos comumente, a dermabrasão, excisão, peeling químico, laserterapia, ou terapia fotodinâmica são usados (FU e COCKERELL, 2003; YU et al., 2003).

Criocirurgia representa um método de tratamento bem tolerado, seguro e eficiente que resulta em bons resultados cosméticos (DINEHART, 2000; YU et al., 2003). As complicações são raras (YU et al., 2003). A maior vantagem da criocirurgia é que a anestesia local nem sempre se faz necessária (DINEHART, 2000).

O uso de cureta para remover, mecanicamente, as células atípicas é um tratamento útil e efetivo para a ceratose actínica e a maior vantagem da curetagem é a obtenção de espécime para análise histológica (YU et al., 2003). A curetagem é útil para quase todos os tipos clínicos de ceratose actínica, mas é particularmente útil para aquelas lesões próximas ao carcinoma espinocelular invasivo, lesões resistentes a outros tratamentos e após biópsia (DINEHART, 2000).

Terapia fotodinâmica tem a vantagem de ser mais seletiva às áreas de injúria na ceratose actínica (YU et al., 2003). É bem tolerada e apresenta alta satisfação pelo paciente e pelo clínico, assim como excelentes resultados cosméticos (YU et al., 2003).

Preparações tópicas também têm sido investigadas (TUTRONE et al., 2003b). Tratamentos tópicos disponíveis para tratar a ceratose actínica oferecem o benefício de relativa facilidade na administração e incidência mínima de efeitos adversos (TUTRONE et al., 2003b). Estas terapias incluem 5-fluoracil, imiquimod, diclofenaco, colchicinas e retinóides (DINEHART, 2000; TUTRONE et al., 2003a; TUTRONE et al., 2003b). Imiquimod é um imunomodulador e sua aplicação resulta no aumento nos níveis de interferons  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$  e fator de necrose tumoral  $\alpha$  nos tecidos lesionais (TUTRONE et al., 2003a).

Diclofenaco, uma droga anti-inflamatória não- esteróide, tem sido avaliada para o tratamento da ceratose actínica, mas o mecanismo de ação no tratamento destas lesões ainda não está completamente compreendido (TUTRONE et al., 2003b). Entretanto, há várias pesquisas atuais explorando a teoria de que o efeito clínico do diclofenaco seja através da inibição da enzima ciclooxigenase, que diminui os produtos do metabolismo do ácido araquidônico (TUTRONE et al., 2003b). Alguns destes produtos controlam a imunovigilância, a inibição da apoptose, e o aumento na regulação da habilidade invasora das células tumorais (TUTRONE et al., 2003b). Sabe-se que os inibidores ciclooxigenase-2 (COX-2) previnem o câncer de cólon e podem fazer o mesmo na pele (VOORHEES, 2002).

Colchicina, quando instilada em sistemas vivos, causa a rotura da polimerização da tubulina e, subseqüentemente, a formação dos microtúbulos, resultando em vários efeitos, incluindo a parada da mitose e uma diminuição na habilidade dos leucócitos em realizar a quimiotaxia e fagocitose (TUTRONE et al., 2003b).

Os retinóides demonstram potentes efeitos antiproliferativos e portanto melhoram o fotodano da pele (TUTRONE et al., 2003b). Os retinóides funcionam bloqueando a regulação do AP-1 (proteína-1) induzida pela radiação UV que, por sua vez, inibe a ativação das metaloproteinases e a função COX-1 (VOORHEES, 2002). Os retinóides também, sem que se saiba o porquê, bloqueiam a redução dos receptores retinóides, possibilitando que os níveis preservados de receptores de ácido retinóico se oponham aos níveis excessivos de AP-1 (VOORHEES, 2002). Portanto, os retinóides atuam contra o AP-1 por ações diretas e indiretas (preservação de receptores retinóides) (VOORHEES, 2002).

## **Carcinoma espinocelular *in situ* (Doença de Bowen) - gatos**

Uma variante de carcinoma espinocelular, chamada doença de Bowen ou “carcinoma *in situ*” tem sido descrita. Esta variante parece ser tipificada pela pequena expansão local e histologicamente pela manutenção da integridade da membrana basal pelas células epidérmicas neoplásicas (WHITE, 1994; REES e GOLDSCHMIDT, 1998). Foi descrita pela primeira vez em humanos em 1912, e apenas recentemente tem sido documentada em medicina veterinária, sendo sua causa desconhecida (WALDER e GROSS, 1992; RUSLANDER et al., 1997).

Clinicamente, manifesta-se como lesões multicêntricas podendo estar localizadas na pele com pêlos pigmentados dos gatos. Então, não há associação direta com a exposição prologada à luz do sol e epiderme não pigmentada com poucos pêlos (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992; GROSS e IHRKE, 1992; WALDER e GROSS, 1992, WALDER, 1995; SOUSA, 1995; RUSLANDER et al., 1997). Os achados clínicos são placas eritematosas, pigmentadas e nodulares as quais mostram erosões focais sendo estas placas bem demarcadas da pele adjacente (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992).

Em gatos, carcinoma espinocelular *in situ* difere de carcinoma espinocelular na característica de que não recidiva se completamente excisado (REES e GOLDSCHMIDT, 1998). Nesta espécie, as lesões da doença de Bowen podem progredir para invasão da derme (carcinoma espinocelular invasor) (RUSLANDER et al., 1997).

Estudando carcinoma espinocelular multicêntrico *in situ* em 12 gatos, BAER e HELTON (1993) descreveram que a neoplasia ocorreu em idade média de 12 anos, em uma população de gatos sem raça definida com uma variedade de cores de cobertura pilosa (BAER e HELTON, 1993). As lesões foram encontradas em regiões da pele pigmentada e com cobertura pilosa, incluindo o tronco, membros, pés, cabeça, pescoço, e não foram relacionadas com a exposição à luz solar (BAER e HELTON, 1993). Histologicamente as lesões foram descritas como um espessamento da epiderme, lesões hiperkeratóticas e verrucosas, epitélio desorganizado, perda da polaridade nuclear e da estratificação normal da camada basal e espinhosa, sendo que a camada basal foi substituída por ceratinócitos neoplásicos (BAER e HELTON, 1993).

Os dados são insuficientes no comportamento biológico deste tumor para determinar se há progressão com metástase (WALDER e GROSS, 1992; BAER, 1993).

As alterações epiteliais “bowenóides” também podem ser observadas em ceratoses actínicas ou em carcinomas espinocelulares precoces, especialmente no plano nasal dos gatos. Elas são idênticas àquelas observadas nos humanos com ceratose actínica bowenóide (WALDER, 1995). Doença de Bowen se distingue da ceratose actínica primariamente pela inspeção clínica: ceratose actínica afeta somente áreas da pele exposta ao sol, com pouca cobertura pilosa e pouco pigmentação (WALDER, 1995).

### **Carcinoma espinocelular *in situ* (Doença de Bowen) - humanos**

Doença de Bowen é uma expressão clínica particular do carcinoma espinocelular *in situ* da pele não-exposta ou exposta ao sol. Os achados clínicos são placas eritematosas, descamativas, por vezes pigmentadas, podendo ocorrer erosões. (WEEDON e STRUTTON, 2002)

A classificação histológica de um carcinoma espinocelular *in situ* da pele em humanos é dividido em categorias gerais: carcinoma bowenóide (doença de Bowen e ceratose solar bowenóide), carcinoma *in situ* escamoso, cornificado, como forma evolutiva da ceratose solar hipertrófica e carcinoma *in situ* papilífero (BAER e HELTON, 1993). Doença de Bowen permanece um carcinoma espinocelular *in situ*, e apenas uma pequena porcentagem dos pacientes desenvolvem carcinoma espinocelular invasor, geralmente muitos anos após o início da doença (BAER e HELTON, 1993; WEEDON e STRUTTON, 2002).

### **Carcinoma espinocelular - geral**

O câncer de pele é a neoplasia mais comum no mundo ocidental, onde o contínuo banho de sol e bronzeamento artificial em moda têm sido relacionados com a crescente incidência de cânceres de pele do tipo não-melanoma e melanoma (MOLONEY et al., 2002).

Carcinoma ou epitelioma espinocelular é definido como um tumor maligno que se origina da epiderme ou de uma superfície mucosa e que representa uma transformação tumoral dos ceratinócitos (GOLDSCHMIDT e SHOFRER, 1992). Este câncer ocorre mais freqüentemente na pele danificada pelo sol e pode ser precedido pela ceratose actínica (WALDER e GROSS, 1992; GOLDSCHMIDT e SHOFRER, 1992). A incidência, portanto, depende parcialmente da geografia e clima, sendo a injúria térmica considerada também um fator predisponente (WALDER e GROSS, 1992). O comportamento biológico do carcinoma espinocelular felino parece ser similar ao do humano (WALDER, 1995).

Dentre os fatores etiológicos que contribuem para o câncer de pele, existem amplas evidências epidemiológicas e experimentais de que a irradiação solar induz à alteração contínua nos ceratinócitos, variando desde uma displasia e carcinoma *in situ* até um carcinoma espinocelular invasor. Ocorre transformação monoclonal maligna dos ceratinócitos (WALDER e GROSS, 1992). A irradiação também tem um papel central no desenvolvimento de carcinomas espinocelulares cutâneos em humanos através, em parte, de sua habilidade em induzir a síntese de prostaglandinas (GREWE et al., 1993; BUCKMAN et al., 1998).

### **Carcinoma espinocelular em gatos**

Assim como no Homem, o carcinoma espinocelular é muito comum em felinos, sendo considerado a neoplasia maligna mais comum da pele dos gatos (WALDER e GROSS, 1992; SHERDING, 1994), apresentando várias similaridades com a doença humana (GOLDSCHMIDT e SHOFRER, 1992; DHALIWAL et al., 1998a). A incidência relatada em gatos varia de 9 a 25% (WALDER, 1995). Em gatos brancos e no homem, há uma forte correlação entre o seu desenvolvimento e a exposição à luz ultravioleta (MULLER et al., 1985). Pode surgir da epiderme ou de uma superfície mucosa, como a cavidade oral e nasal. Em ambos, homem e gato, a prevalência deste tumor aumenta com a idade (DORN et al., 1971; MULLER et al., 1985; MILLER et al., 1991; SHERDING, 1994; WILLEMSE, 1995; LONDON et al., 1996). Não há diferenças consideráveis de incidência em relação às raças, embora gatos brancos desenvolvam carcinoma espinocelular com freqüência cerca de 13 vezes maior que outros felinos (DORN et al., 1971). Em um estudo com 61 gatos com carcinoma espinocelular da orelha e

plano nasal, 95% dos gatos eram brancos ou parcialmente brancos, a população era idosa (idade média 12 anos) e passava a maior parte do tempo fora de casa (LANA et al., 1997). O carcinoma espinocelular pode surgir de vários sítios anatômicos (BUCKMAN et al., 1998), sendo os locais prediletos as orelhas, lábios, focinho e pálpebras (SHERDING, 1994; WILLEMSE, 1995). Em um estudo com gatos portando neoplasias cutâneas, MILLER et al. (1991) mostraram que a cabeça foi o sítio mais afetado pelo carcinoma espinocelular e que 67,7% destes tumores da pele da cabeça foram localizados na orelha.

Mesmo em gatos que permanecem em ambientes fechados pode se desenvolver este câncer, especialmente aqueles que passam tempo significativo próximo à janela, porque o vidro convencional das janelas não bloqueia totalmente os raios ultravioleta (MAYER, 1992; WALDER, 1995; RUSLANDER et al., 1997).

Carcinoma espinocelular associado com radiação ultravioleta geralmente metastatiza vagorosamente mas pode ser localmente bastante invasivo (MAYER, 1992). Gatos parcialmente coloridos que possuem orelhas ou junções mucocutâneas brancas também estão entre os que possuem alto risco para o seu desenvolvimento (MAYER, 1992; RUSLANDER et al., 1997).

### **Carcinoma espinocelular em humanos**

O carcinoma espinocelular é um dos mais frequentes tumores malignos em humanos, sendo o carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço considerado o tipo que causa maior mortalidade, afetando mais de 40.000 indivíduos a cada ano nos Estados Unidos, enquanto carcinoma espinocelular cutâneo é responsável por aproximadamente 2.000 mortes anualmente (BUCKMAN et al., 1998; GREENLEE et al., 2000).

Anatomicamente, os carcinomas espinocelulares são distribuídos nas áreas de maior irradiação ultravioleta, incluindo a face em ambos os sexos (SALASCHE, 2000). A sua distribuição reflete os sítios de máxima exposição solar e os mais comuns são a cabeça, pescoço, braços e mãos (GREEN et al., 1999; SALASCHE, 2000).

O carcinoma espinocelular pode crescer rapidamente em alguns meses e há risco de metástase, especialmente naquelas lesões grandes e pouco diferenciadas (GREEN et al., 1999; SCHWARZE et al., 1999). A característica invasora do carcinoma espinocelular representa um desafio porque estes tumores requerem ressecção cirúrgica comprometendo funções fisiológicas (SCHWARZE et al., 1999).

À histologia, o carcinoma espinocelular guarda alguma semelhança com a camada espinhosa da epiderme e prolifera sob a forma de brotos de espessura variável que partem da epiderme e infiltram a derme (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). Este tumor de pele e mucosa pode mostrar histologia variada e às vezes não usual, como carcinoma espinocelular acantolítico, produtor de mucina, verrucoso, pigmentado, de células claras, em adição ao convencional carcinoma espinocelular e doença de Bowen (TERADA et al., 2003). Estes variantes de carcinoma espinocelular, exceto para o tipo verrucoso, geralmente se desenvolvem na pele exposta ao sol tanto de novo como em associação com uma ceratose solar (TERADA et al., 2003).

### **Patogenia: Carcinoma espinocelular em gatos e humanos**

Uma relação causal entre a exposição crônica à radiação ultravioleta e o desenvolvimento do carcinoma espinocelular cutâneo é bem estabelecida em humanos; apesar da pele dos animais de companhia ser amplamente protegida pelas propriedades refletivas da pelagem, dano solar crônico pode ocorrer em locais anatômicos com pouco ou nenhum pigmento cutâneo (WALDER, 1995).

Vários são os estudos realizados até o presente momento para mostrar os mecanismos envolvidos no desenvolvimento do carcinoma espinocelular. Como exemplo, TEIFKE e LÖHR (1996) analisaram imunistoquimicamente a expressão da proteína p53 mutante, e encontraram 81,8% de imunopositividade no carcinoma espinocelular felino da orelha e 50% em outros sítios nesta mesma espécie (TEIFKE e LÖHR, 1996). Estes resultados fornecem respaldo para a visão de que, assim como no homem, a superexpressão do p53 tem um importante papel no desenvolvimento de muitos carcinomas espinocelulares na espécie felina, o que provavelmente decorre da radiação ultravioleta (TEIFKE e LÖHR, 1996).

Uma região do exon 4 a 8 do gene p53 foi analisada por MAYR et al. (2000) em 60 tumores felinos, sendo 5 deles carcinoma espinocelular. Apenas uma mutação de tipo deleção/frameshift foi observada no carcinoma espinocelular, sendo que os autores atribuíram a baixa frequência de mutação encontrada devido ao fato de que as mutações podem ter ocorrido fora dos exons escolhidos no estudo.

Estudos recentes mostraram que a ciclooxigenase-2 (COX-2) está aumentada *in vivo* em lesões pré-cancerosas de pele humana como a ceratose actínica e no carcinoma espinocelular (BUCKMAN et al., 1998; MULLER-DECKER et al., 1999; ISOHERRANEN et al., 1999). CHAN et al. (1999) e MESTRE et al. (1999) reportaram que RNAm e proteína de COX-2 estavam aumentados no carcinoma espinocelular na cabeça e pescoço em humanos.

Vários estudos utilizaram modelos experimentais para estudar a expressão e função da COX nos carcinomas espinocelulares. PENTLAND et al. (1999), revelaram que 95 % dos tumores induzidos pela luz ultravioleta nos ratos “hairless” eram carcinomas espinocelulares e que a expressão da COX-2 nestes tumores estava aumentada. Neste estudo, a administração oral de celecoxibe, um inibidor seletivo da COX-2, impediu a formação do tumor após a fotoexposição. SCIOSCIA et al., (1997) também trataram ratos portadores de carcinoma espinocelular com inibidores da COX (piroxicam e nabumetone) e notaram uma inibição significativa do crescimento do tumor e diminuição de seu peso final. PESTILI DE ALMEIDA et al. (2001), demonstraram, pela primeira vez, a expressão aumentada da COX-2 em carcinoma espinocelular espontâneo cutâneo e oral na espécie canina. Os mecanismos pelos quais o aumento da regulação da COX contribui para o desenvolvimento do tumor estão começando a serem descobertos. Estudos *in vitro* revelaram que células epiteliais intestinais que apresentavam superexpressão de COX-2 demonstraram aumento de adesão à matriz celular e resistência para indução à apoptose, duas alterações fenotípicas que poderiam aumentar o potencial tumorigênico (TSUJII E DUBOIS, 1995). Além disto, prostaglandinas podem contribuir ao câncer através da ativação de diferentes níveis de transformação maligna, incluindo estimulação do crescimento celular, envolvimento na promoção tumoral e supressão da resposta imune (FISCHER, 1997).

## **Carcinoma espinocelular - aspectos macro e microscópicos**

O carcinoma espinocelular apresenta-se como massas nodulares semelhantes a placas, crateriformes, papilares que variam de alguns milímetros até vários centímetros em diâmetro (WALDER, 1995). Estão presentes alopecia, eritema, ulceração e crostas e as lesões podem ser únicas ou múltiplas (WALDER, 1995).

O carcinoma espinocelular é considerado um tumor solitário que comumente apresenta características proliferativas e ulcerativas (MULLER et al., 1985; WILLEMSE, 1995). Os tipos proliferativos são massas papilares de dimensões variáveis, muitas das quais apresentam uma aparência assemelhada à couve-flor. A superfície tende a ser ulcerada, sangrando com facilidade. Os tipos ulcerativos aparecem inicialmente como úlceras rasas e crostosas, que se tornam mais tarde profundas e crateriformes (MULLER et al., 1985). Em gatos, o carcinoma espinocelular apresenta-se tipicamente firme, mal circunscrito e ulcerado. Nas fases iniciais estes tumores aparecem como pequenas pápulas ou nódulos nas margens da orelha que rapidamente se ulceram e formam crostas (SHERDING, 1994; WILLEMSE, 1995). Podem também mimetizar paroníquia quando localizado nos dígitos. São bastante invasivos mas lentos para formar metástases (SHERDING, 1994). As metástases são mais prováveis de ocorrer em tumores mal diferenciados (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992).

Histopatologicamente, estes tumores consistem de proliferações irregulares de células epiteliais que exibem atipias, mitoses, massas densas de ceratina (pérolas córneas) e pontes intercelulares, pela presença dos desmossomos (MULLER et al., 1985; WALDER e GROSS, 1992; WILLEMSE, 1995). As massas ou cordões irregulares de células epidérmicas proliferam, estendendo-se em direção à derme e perfurando a membrana basal (MULLER et al., 1985; WHITE, 1994). As células tumorais são poligonais, possuem um citoplasma eosinófilo e um núcleo grande (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992). Os tumores podem ser classificados em bem-diferenciados (grau 1 de Broders), moderadamente diferenciados (graus 2 e 3 de Broders) e mal diferenciados (grau 4 de Broders) (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992).

Ocasionalmente, o carcinoma espinocelular mostra uma acantólise marcante. Estes tumores são referidos como carcinoma espinocelular adenóide, acantolítico ou pseudoglandular, e resultam de formação pseudo-glandular com única camada de células epiteliais ceratinizadas envolvendo lúmen preenchido com um grande número de ceratinócitos acantolíticos (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992; WALDER E GROSS, 1992).

A epiderme adjacente à neoplasia geralmente possui algum grau de hiperplasia ceratinocítica consistente com dano solar crônico (WALDER, 1995). Dermatite solar crônica – manifestada por fibrose dérmica e, em menor extensão, elastose solar – é também um achado freqüente (WALDER, 1995).

Infiltrado inflamatório abundante também está associado com a maioria dos carcinomas espinocelulares. PÉREZ et al. (1999), através de estudo em 23 gatos, mostraram que este infiltrado é composto principalmente por linfócitos T CD3+, células B e plasmócitos produtores de IgG, e a intensidade de infiltração aumenta com o grau de invasividade do tumor. Estes resultados dão base à hipótese de que estas células participam da restrição no crescimento tumoral (PÉREZ et al., 1999).

### **Carcinoma espinocelular oral - gatos**

O carcinoma espinocelular é a neoplasia oral mais comum no gato (DHALIWAL et al., 1998a; MANNING, 1998). Em contraste com o carcinoma espinocelular da pele não-pigmentada, a etiologia de carcinoma espinocelular oral no gato é desconhecida (REEVES et al., 1993). Carcinoma espinocelular das falanges e oral não está associado à luz ultravioleta. Esta neoplasia, quando localizada oralmente, é significativamente mais comum no gato que em outras espécies (HERMAN, 1967). O carcinoma espinocelular oral ocorre mais freqüentemente em gatos velhos e não há predileção por raça ou sexo (DORN et al., 1971; DHALIWAL et al., 1998a). Nos estágios iniciais, aparecem nódulos firmes e brancos mas, na doença avançada, o tumor é geralmente grande, sangrante, ulcerado e necrótico (DHALIWAL et al., 1998a). A neoplasia é diagnosticada tardiamente, após haver infiltrado o tecido adjacente normal, inclusive o osso (REEVES et al., 1993). Os sinais clínicos são a presença de massa facial,

assimetria facial, salivação excessiva, anorexia, disfagia, perda de peso e respiração dificultosa (REEVES et al., 1993). O prognóstico é ruim, para qualquer tipo de tratamento, devido à invasividade local e dificuldade na remoção cirúrgica (REEVES et al., 1993; MANNING, 1998). Localização maxilar associa-se a prognóstico melhor (DHALIWAL et al., 1998b).

Estudando o risco relativo do desenvolvimento de carcinoma espinocelular nas áreas expostas ao sol (pele) e áreas protegidas do sol (cavidade oral e faringe) em gatos brancos e não-brancos, DORN et al. (1971) mostraram que gatos não brancos (raça siamesa) apresentaram um risco mais baixo que outros gatos no desenvolvimento de carcinoma espinocelular da pele, mas não da cavidade oral e laringe. Comparados com gatos não-brancos, gatos brancos apresentaram 13,4 mais vezes o carcinoma espinocelular cutâneo, mas não o oral. Os resultados deste estudo mostram evidências quantitativas da associação entre a cobertura pilosa branca e o desenvolvimento do carcinoma espinocelular da pele dos gatos (DORN et al., 1971)

Não há trabalhos publicados que indiquem que gatos com carcinoma espinocelular oral tenham maior predileção para desenvolvimento de carcinoma espinocelular cutâneo (REEVES et al., 1993).

### **Carcinoma espinocelular nasal e do canal auricular - gatos**

Carcinoma espinocelular é a neoplasia mais comum afetando o plano nasal do gato. Parece ocorrer mais frequentemente em gatos mais velhos com plano nasal não pigmentado que se expõem excessivamente à luz do sol; os sinais clínicos nos estágios iniciais podem ser eritema e crostas, mas isto geralmente progride à ulceração e destruição da cartilagem nasal (WHITE, 1994).

Carcinoma espinocelular também pode estar localizado no canal auricular dos gatos. Em um estudo com 56 gatos com tumores malignos nesta região (excluindo a pina), 22 eram carcinoma espinocelular (39,2%) (LONDON et al., 1996). Pode-se esperar que este tumor se forme nesta região pois o epitélio que recobre o canal auditivo, cavidade timpânica, membranas timpânicas e labirinto é epitélio escamoso.

## **Carcinoma espinocelular - Tratamento e prognóstico -- gatos**

Terapia agressiva é a chave para o manejo com sucesso no gato com carcinoma espinocelular (RUSLANDER et al., 1997). Combinações de diferentes terapias pode ser usada se a ressecção cirúrgica completa não puder ser feita; a terapia local é o objetivo principal, apesar da quimioterapia e outros agentes sistêmicos também serem empregados como coadjuvantes (RUSLANDER et al., 1997). Em um estudo (LANA et al., 1997) com 61 gatos com carcinoma espinocelular da orelha e plano nasal mostrou-se que vários tipos de tratamento podem levar a um aumento de sobrevida com uma boa qualidade de vida.

O tratamento depende da idade do gato, localização do tumor e grau de diferenciação. Gatos velhos com tumores bem-diferenciados geralmente morrem de outras doenças antes do carcinoma espinocelular interferir significativamente com a saúde do gato (SHERDING, 1994).

O carcinoma espinocelular das orelhas é tratado com ampla excisão cirúrgica, deixando pelo menos uma margem de 1 centímetro de tecido sadio. Este procedimento é geralmente curativo, especialmente para tumores bem-diferenciados (LONDON et al., 1996; RUSLANDER et al., 1997). Os efeitos estéticos são geralmente bastante aceitáveis (MULLER et al., 1985; LANA et al., 1997; RUSLANDER et al., 1997). Um dos fatores limitantes ao sucesso terapêutico nesta neoplasia é que o tratamento do carcinoma espinocelular (com amputação da ponta da orelha) não cura a dermatose actínica que permanece na pele não amputada, na orelha ou qualquer outra área da face, sendo que estas lesões podem se tornar novos cânceres primários, mesmo se o gato é protegido de exposições ao sol posteriores (FOIL, 1995).

Podem ser tratados também com radioterapia, principalmente em casos nos quais a excisão cirúrgica se torna impossível (WHITE, 1994; SHERDING, 1994; WILLEMSE, 1995; LONDON et al., 1996). A quimioterapia não é efetiva neste tumor no gato (SHERDING, 1994; WILLEMSE, 1995), podendo ocorrer metástases posteriormente (WILLEMSE, 1995). Nos casos avançados, a dissecação dos nodos linfáticos regionais pode ser necessária quando há metástase linfática. Outras formas de tratamento que têm sido utilizadas incluem crioterapia (LANA et al., 1997; RUSLANDER et al., 1997) e

terapia fotodinâmica (GOLDSCHMIDT e SHOFR, 1992; RUSLANDER et al., 1997; STELL et al., 2001).

Quanto ao prognóstico, este depende de vários fatores. Geralmente é moderado a sombrio, com exceção do estágio inicial dos carcinomas espinocelulares das orelhas dos gatos, que têm um bom prognóstico (WILLEMSE, 1995). Em gatos acometidos pelo carcinoma espinocelular cutâneo, descreveu-se que o prognóstico correlaciona-se com o grau de diferenciação histopatológica (SHERDING, 1994), mas não com os locais anatômicos (MULLER et al., 1985).

Em um estudo com 20 gatos com carcinoma espinocelular BOSTOCK (1972), demonstrou que, quando o tumor estava localizado na pele, houve correlação entre o grau de difenciação do tumor e o tempo de sobrevida (prognóstico). O mesmo não ocorreu com o carcinoma espinocelular oral, onde todos os animais foram encaminhados para a eutanásia devido à recidiva local, sendo que o grau de diferenciação do tumor não foi importante.

Metástases de carcinoma espinocelular da pele são raras. MANNING (1998) relatou um caso de síndrome de Horner em um gato de 14 anos causado por um SCC metastático do linfonodo retrofaríngeo.



***2- JUSTIFICATIVA***

Os achados clínicos e morfológicos da ceratose solar no gato, com ênfase ao seu potencial para desenvolvimento do carcinoma espinocelular invasor, já foram estudados. Contudo, há poucas e breves descrições isoladas das alterações clínicas e histológicas da pele felina sob exposição crônica solar. No homem, muito foi investigado em fotodano e envelhecimento intrínscico, não só com ênfase ao potencial carcinogênico mas, também, no que concerne ao prejuízo estético. Pouco se conhece, no gato, sobre a seqüência de eventos que decorrem do dano solar crônico, em parte, talvez, pela falta de interesse dos proprietários na área estética e porque a cobertura pilosa esconde os achados por um certo tempo. Tanto a dermatose solar como o carcinoma espinocelular em gatos apresenta várias similaridades com a doença humana. O gato, compartilhando o mesmo ambiente do homem, pode se mostrar um modelo natural valioso em fotobiologia, para ensaios terapêuticos e para estudos em oncologia. Os resultados deste trabalho poderão acrescentar alguns elos à patogênese do câncer associado à radiação solar no gato, já que a dermatose solar é a lesão precursora do carcinoma espinocelular e este é um tumor espontâneo muito comum na espécie felina.



### ***3- OBJETIVOS***

Os objetivos deste estudo foram:

- A- Estabelecer padrões histológicos de resposta da pele felina cronicamente fotoagredida (modificações de espessura da epiderme, núcleos de ceratinócitos e distúrbios da cornificação; modificações da matriz extracelular, estrutura microvascular e celularidade da derme, além dos seus efeitos nos anexos cutâneos), comparando-os com a pele felina normal.
- B- Analisar, comparativamente, as alterações encontradas na pele felina, às descritas no ser humano.
- C- Graduar as alterações observadas à clínica para estabelecimento de protocolos em estudos experimentais em fotobiologia.



***4- MATERIAL E  
MÉTODOS***

## **Animais**

Foram coletados fragmentos de orelhas de 34 gatos no Centro de Contrôlo de Zoonose (CCZ) de Taubaté (local destinado a animais abandonados), cidade do estado de São Paulo onde a radiação solar é considerada intensa. Os animais encontravam-se em ambiente semi-aberto, com piso de cimento, cercado com tela de arame, preferindo passar a maior parte do dia ao sol. Eles eram alimentados com ração seca comercial e água à vontade.

Os fragmentos obtidos correspondiam a áreas intensamente expostas ao sol, sendo, a pele da região, classificada de acordo com uma modificação da classificação de Evans (EVANS et al., 1985). Esta classificação de Evans foi desenhada para um estudo de tratamento de carcinoma espinocelular e lesões pré-neoplásicas da cabeça de gatos com ácido retinóico; as lesões foram classificadas em uma escala de 1 a 4, com 1 representando as lesões menos severas e 4 representando as lesões mais severas, baseada no tamanho das lesões, assim como na extensão da alopecia, eritema, erosão, ulceração, crosta e destruição tecidual. O grau 4 compreendeu a presença de carcinoma espinocelular.

A análise e classificação foram feitas por 2 observadores (doutoranda e orientadora) sendo avaliado o índice de concordância inter-observador (Weighted Kappa = 0,877). Este índice avalia a concordância entre a classificação dos dois observadores, sendo que nos 2 casos onde não houve concordância, foi realizada nova classificação conjunta para atingir um consenso.

Os animais foram classificados nos seguintes grupos (tabela 2):

Grupo 0: pele normal (n=13; figura 2a); Grupo 1: dermatose solar (DS) em estágio inicial - presença de eritema e escamas (n=10; figura 2b); Grupo 2: DS em estágio avançado - presença de eritema, escamas, erosões, ulcerações e placas (n=11; figura 2c, 2d).

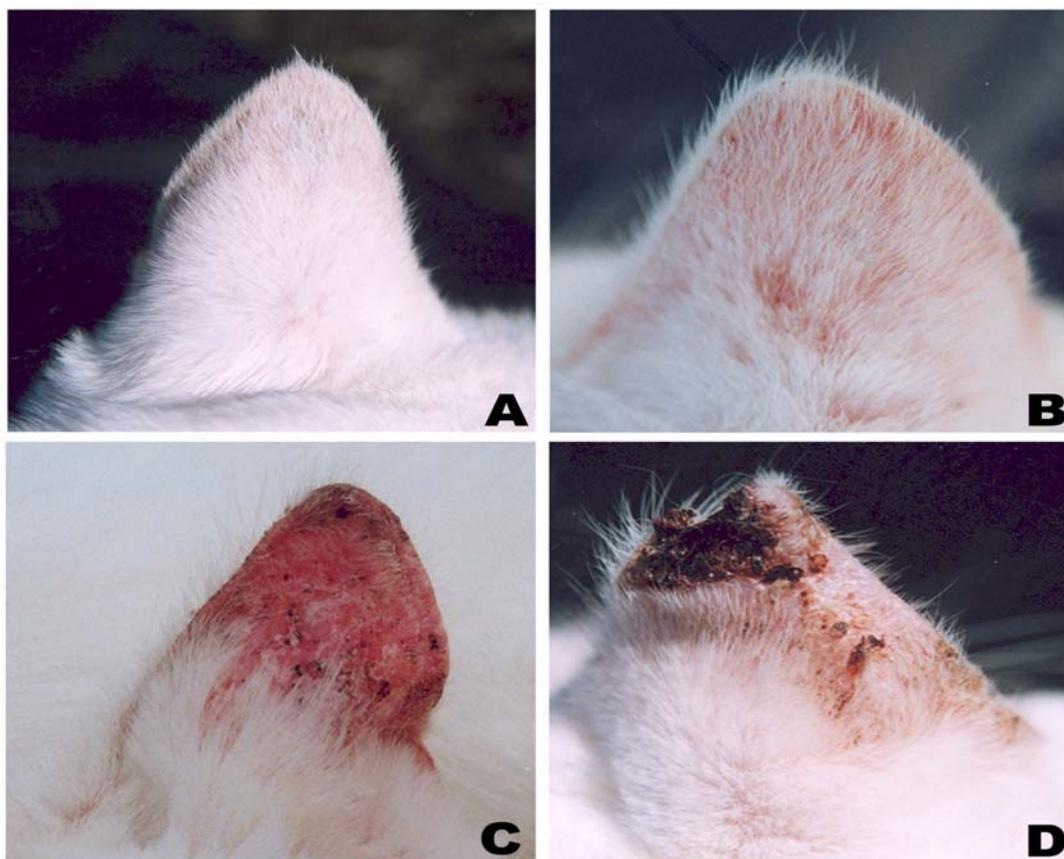
**Tabela 2-** Distribuição dos animais segundo a classificação clínica

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Classificação</b>	<b>Aspectos clínicos</b>
<b>0</b>	13	Normal	Normal
<b>1</b>	11	Dermatose solar inicial	Eritema e escamas
<b>2</b>	10	Dermatose solar avançada	Eritema, escamas e erosões, ulcerações e placas

Pele normal foi obtida de animais adultos encaminhados para eutanásia por razões não relacionadas a problemas de saúde ou animais que sofreram ovario-salpingo-histerectomia ou orquiectomia e que, por este motivo, sofreram anestesia geral, possibilitando a coleta da pele sadia proveniente da orelha.

Anotaram-se os dados de sexo, idade estimada através do exame da dentição, raça e cor da área afetada e as orelhas foram fotografadas. Fotografias foram obtidas para a documentação das alterações clínicas e não foram utilizadas para a coleta de dados ou análise; todos os dados foram obtidos da observação direta dos pacientes.

O estudo seguiu regras prescritas pelo Centro Brasileiro de Pesquisa Médica e recebeu aprovação número 492-2/2003 do Comitê de Ética da Unicamp.



**Figura 2-** Aspectos macroscópicos das orelhas dos gatos. A- pele normal; B- dermatose solar (DS) em estágio inicial – presença de eritema e escamas; C- DS em estágio avançado – presença de eritema, escamas, erosões, ulcerações e placas; D- dermatose solar avançada (animal do grupo 2) com carcinoma epidermóide concomitante.

### **Análise Histológica**

Amostras foram obtidas de incisão de pele de 1 cm<sup>2</sup> com lâmina de bisturi da região da pina de uma orelha. O material foi imediatamente mergulhado em solução de formalina tamponada (pH 7,0). O processamento de lâminas e a coloração do material foram realizados no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Unicamp, de acordo com métodos de rotina. A pele embebida em parafina foi cortada e corada com

Hematoxilina e Eosina (HE). Os espécimes teciduais foram avaliados independentemente e separadamente por dois pesquisadores sem conhecimento prévio do grupo ao qual o animal pertencia. Após a análise dos resultados das duas observadoras, as discordâncias foram revistas e obtêve-se um resultado de consenso.

As seguintes características foram examinadas (estas variáveis foram escolhidas baseando-se no que ocorre em humanos, já que os dados da literatura com relação às alterações histológicas no gato são escassas): atipia dos ceratinócitos; atipia dos melanócitos; hiperplasia dos melanócitos, escamotização dos ceratinócitos basais; lentigo solar (delgados brotos de células epidérmicas pigmentadas que partem da camada basal e se projetam para a derme papilar alta); edema dérmico; esclerose (compactação do colágeno) da derme alta/atrofia do colágeno; elastose e telangiectasia. Cada critério foi individualmente analisado em 10 campos sequenciais de grande aumento. Marcou-se com caneta 10 pontos (aleatórios, retilínios, seguindo a epiderme) na área mais afetada, colocou-se maior aumento e observou-se as alterações no campo de cada ponto da caneta (figura 3).

### **Análise Quantitativa da Celularidade Dérmica**

Para avaliar o infiltrado inflamatório dérmico (celularidade) foi realizada a contagem de todos os núcleos de células ao longo da derme, utilizando-se uma ocular com grátícula de ciclóides (considerando-se positivas as células que cortavam ou encostavam-se aos ciclóides), com aumento de 400x, sendo a ocular de 10x e objetiva de 40x (figura 4).

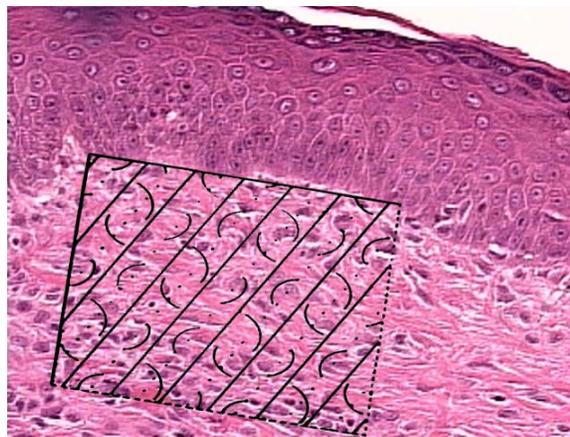
### **Análise Morfométrica Computadorizada**

Com o auxílio do fotomicroscópio Axiophot para campo claro, contraste e epifluorescência (Carl Zeiss), acoplado ao sistema de câmera Axiophot e ao software para análise de imagens KS300 (Elektronenmikroskopie) foram medidas as áreas ocupadas pela epiderme, derme e anexos dérmicos, além de outras relações presentes na tabela k, num comprimento horizontal de 600 pixels, (o que permitiu o cálculo da espessura da epiderme, levando em consideração o fato de a espessura representar o quociente da área pelo comprimento), sob aumento de 200x (ocular de 10x e objetiva de 20x). Para uma análise equitativa, padronizou-se a forma de captura da imagem:

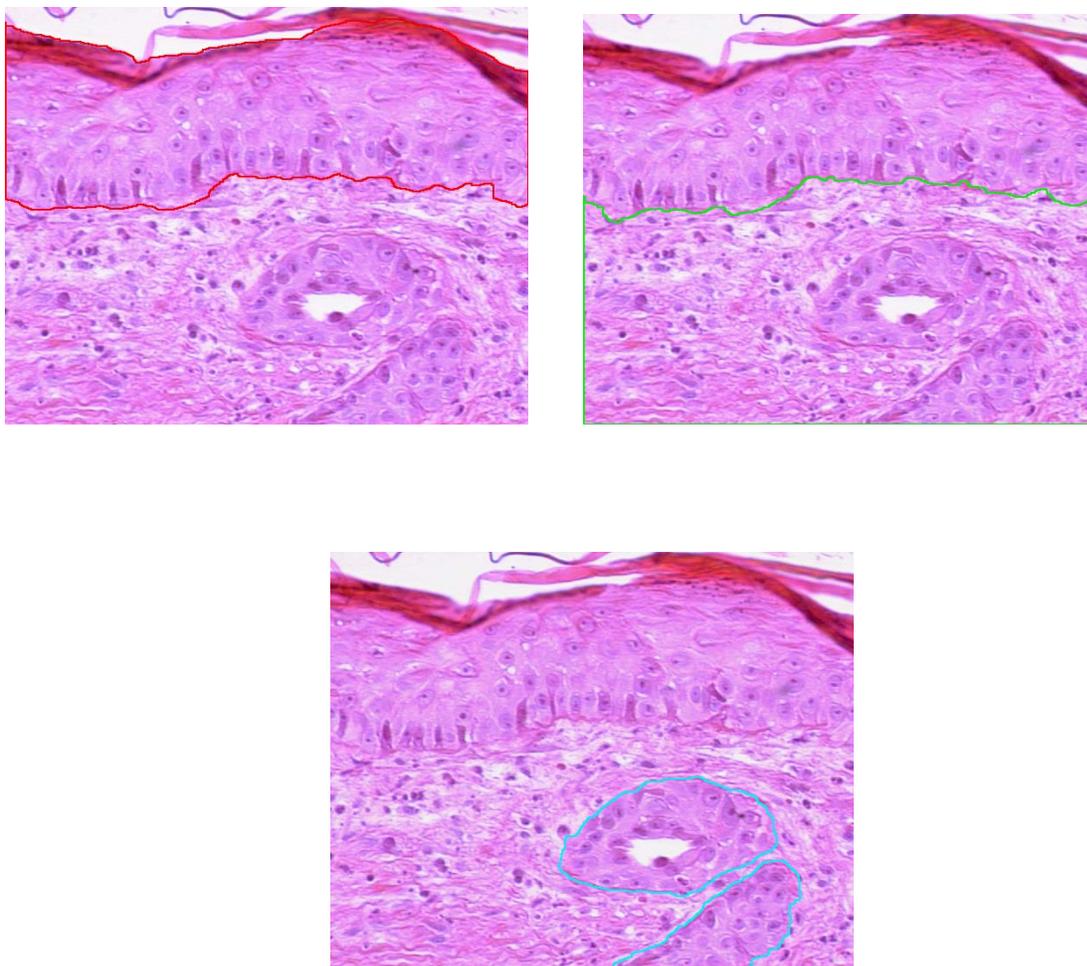
- a porção superior da tela do monitor destinava-se à região da epiderme na imagem adquirida (figura 5 A);
- a camada córnea possuía, ao menos, dois pontos máximos encostados no lado superior da tela, evitando assim discrepância entre o conteúdo das imagens (figura 5 B);
- a região acral dos anexos abrindo-se na epiderme foi considerada porção epidérmica, e somente o seu restante como área anexial dérmica (figura 5 C).



**Figura 3-** Esquema utilizado para avaliar as variáveis estudadas em 10 campos seqüenciais. Área afetada marcada com caneta (10 pontos verdes).



**Figura 4-** Grátcula de ciclóides sobre o corte histológico para estudo morfométrico, onde foi realizada a contagem de todos os núcleos de células ao longo da derme (considerando-se positivas as células que cortavam ou encostavam-se aos ciclóides) (H&E - aumento de 400x).



**Figura 5-** Imagens adquiridas através do auxílio do fotomicroscópio Axiophot para campo claro, contraste e epi-fluorescência, acoplado ao sistema de câmera Axiophot e ao software para análise de imagens KS300. A: imagem da epiderme delimitada pela linha vermelha, B: Área da derme delimitada pela linha verde; C: Área dos anexos cutâneos delimitada pela linha azul (H&E, aumento original de 200x (A, B, C)).

### **Análise estatística**

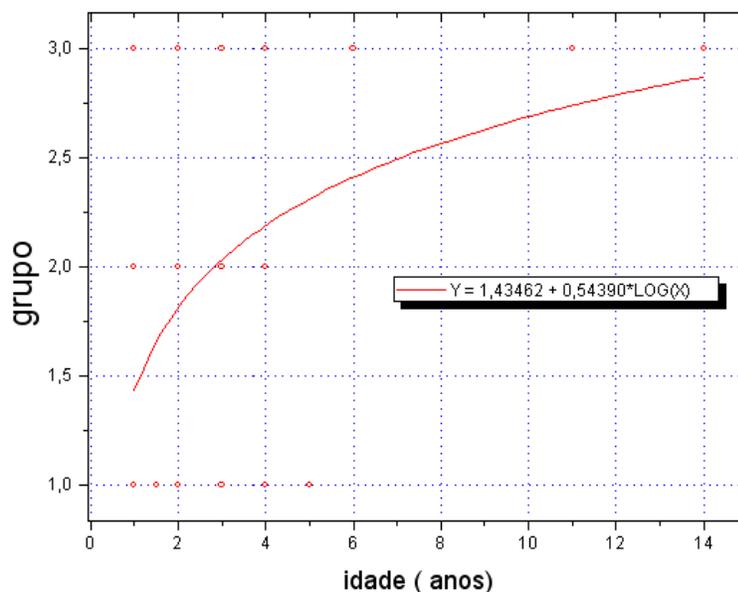
Os resultados foram avaliados através dos seguintes métodos estatísticos: ANOVA, Kruskal Wallis, correlação Spearman, Análise de variância com pós-teste de Duncan ( $p < 0,05$ ) e Análise Discriminante Linear.



## ***5- RESULTADOS***

Não houve diferença significativa entre os grupos 0 (normal), 1 (dermatose solar inicial) e 2 (dermatose solar avançada) com relação ao sexo do animal. Dos 21 animais afetados, 12 (57,1%) eram fêmeas. Todos os animais avaliados eram sem raça definida (SRD), porque o CCZ é um local que abriga animais abandonados. A cor da área afetada mais encontrada foi a branca (95,2%). A idade média dos animais (avaliada subjetivamente através do exame da dentição) do grupo normal foi de 2,19 (variando entre 1 a 5 anos) (tabela 3 e anexo 1). A idade média dos animais do grupo de dermatose solar inicial foi de 2,7 anos (variando de 1 a 4 anos) e do grupo de dermatose solar avançada foi de 5,09 (variando de 1 a 14 anos). A idade média dos animais afetados (grupo dermatose solar inicial e grupo dermatose solar avançada) foi de 3,28 anos (1 a 14 anos).

Observou-se, também, que quanto maior a idade, maior a tendência do animal de se situar nos grupos afetados (gráfico 1).



**Gráfico 1-** Correlação entre a idade do animal e os grupos 0 (normal), 1 (dermatose solar inicial) e 2 (dermatose solar avançada).

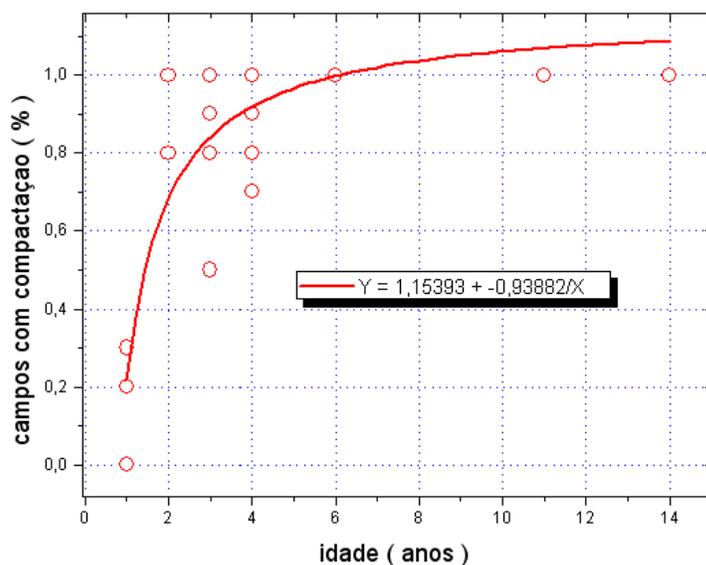
**Tabela 3-** Características dos animais estudados quanto ao sexo, idade estimada, cor da área biopsiada e raça (vide anexo 1).

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>Cor</b>	<b>Idade média (anos)</b>
<b>Normal (0)</b>	13	10 F	SRD	3 branca	2,19 (1 a 5)
		3 M		7 bege	
				1 cinza	
				1 preta	
			1 preta e branca		
<b>Dermatose solar inicial (1)</b>	10	4 F	SRD	9 branca	2,7 (1 a 4)
		6 M		1 preta e branca	
<b>Dermatose solar avançada (2)</b>	11	8 F	SRD	11 branca	5,09 (1 a 14)
		3 M			

### **Análise Histológica**

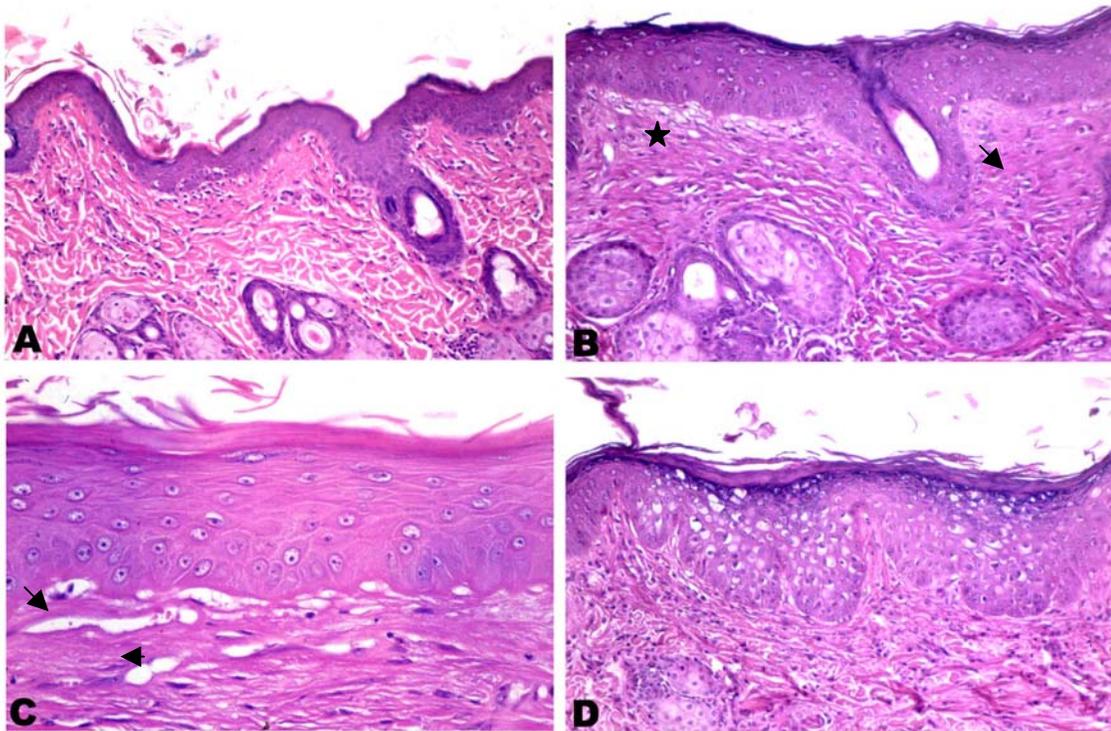
A análise da contagem de áreas com compactação (figura 2 b, c) mostrou que houve diferença entre os grupos 0 (normal) e 1 (dermatose solar inicial) e entre os grupos 0 (normal) e 2 (dermatose solar avançada) ( $p < 0,05$ ). A idade mostrou ser um fator cumulativo para a compactação (gráfico 2).

A análise discriminante linear demonstrou que a variável compactação diferenciava a pele normal da dermatose actínica avançada, porém, a fase inicial não podia ser discriminada com essa variável (coeficiente de correlação de Spearman  $R = 0,803$   $p < 0,0001$ ).



**Gráfico 2-** Correlação da compactação das células dérmicas com a idade dos animais estudados.

Vinte dos 21 gatos afetados apresentaram atipia dos ceratinócitos, sendo, a maioria, atipias leves (figura 6b). Três dos gatos apresentaram carcinoma bowenóide *in situ* (figura 6d) e 3 gatos apresentaram carcinoma espinocelular invasivo (figura 2d). Atipia dos melanócitos, hiperplasia dos melanócitos, elastose e atrofia do colágeno não foram observados.

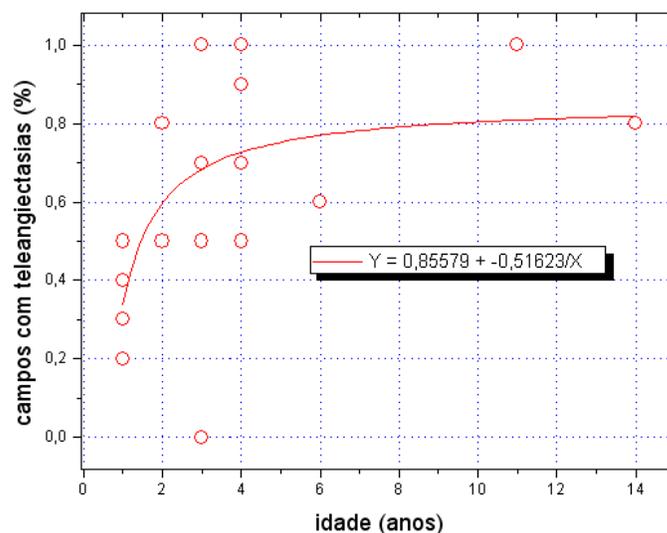


**Figura 6-** A: Pele normal; B: Acanthose da epiderme, edema (asterisco) e compactação do colágeno da derme alta (seta); C: Hiperqueratose, acantose da epiderme, degeneração hidrópica e escamotização basal, telangiectasia (seta) e compactação do colágeno da derme alta; D: Carcinoma bowenóide *in situ* (H&E, aumento original X200 (A, B, D), X400 (C)).

Os dados da análise quantitativa de células da epiderme e derme estão representados no anexo 2.

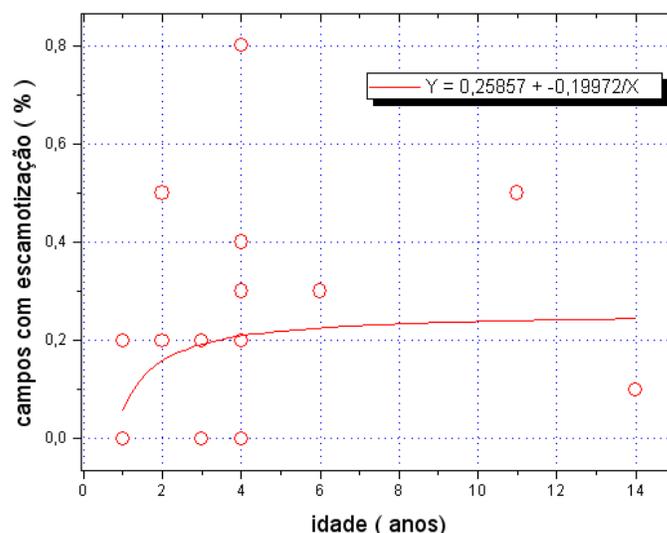
Com relação ao edema subepidérmico (figura 6), apesar de não haver diferença significativa entre o grupo 0 (normal) e 1 (dermatose solar inicial), houve diferença ( $p < 0,05$ ) entre o grupo 0 (normal) e 2 (dermatose solar avançada) e entre o grupo 1 (dermatose solar inicial) e 2 (dermatose solar avançada). A variável edema mostrou correlação positiva com os grupos afetados ( $R = 0,604$   $p < 0,001$ ).

A análise da contagem de áreas com telangiectasia (figura 6) mostrou que houve diferença entre os grupos 0 (normal) e 1 (dermatose solar inicial) e entre os grupos 0 (normal) e 2 (dermatose solar avançada) ( $p < 0,05$ ). A idade mostrou ser um fator cumulativo para a telangiectasia (gráfico 3) (Spearman  $r = 0,54251$   $P = 0,0008$ ).



**Gráfico 3-** Correlação da telangiectasia com a idade dos animais estudados.

Com relação à escamotização dos ceratinócitos basais (figura 6c), apesar de não haver diferença significativa entre o grupo 0 (normal) e 1 (dermatose solar inicial), houve diferença ( $p < 0,05$ ) entre o grupo 0 (normal) e 2 (dermatose solar avançada) e entre o grupo 1 (dermatose solar inicial) e 2 (dermatose solar avançada) ( $R=0,56439$   $p=0,0005$ ). A análise discriminante linear demonstrou que a variável escamotização diferencia a pele normal da dermatose actínica avançada, porém, a fase inicial não pôde ser discriminada com essa variável.



**Gráfico 4-** Correlação da variável escamotização com a idade dos animais estudados.

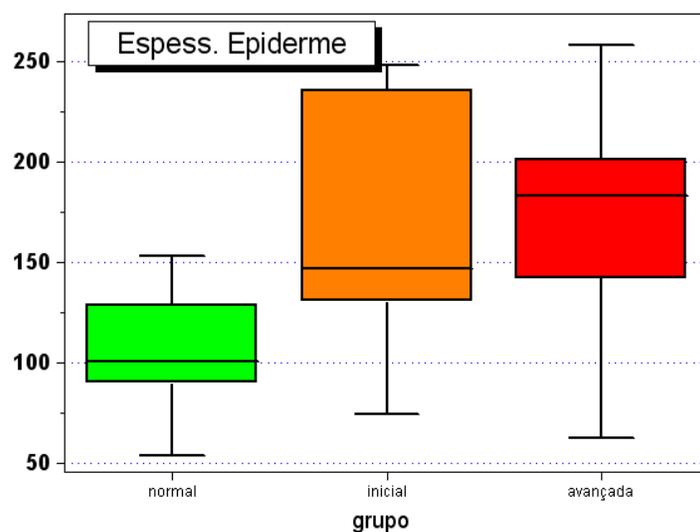
### **Análise Quantitativa da Celularidade Dérmica**

A quantificação da celularidade dérmica não mostrou diferença entre os grupos (anexo 2).

### **Análise Morfométrica Computadorizada**

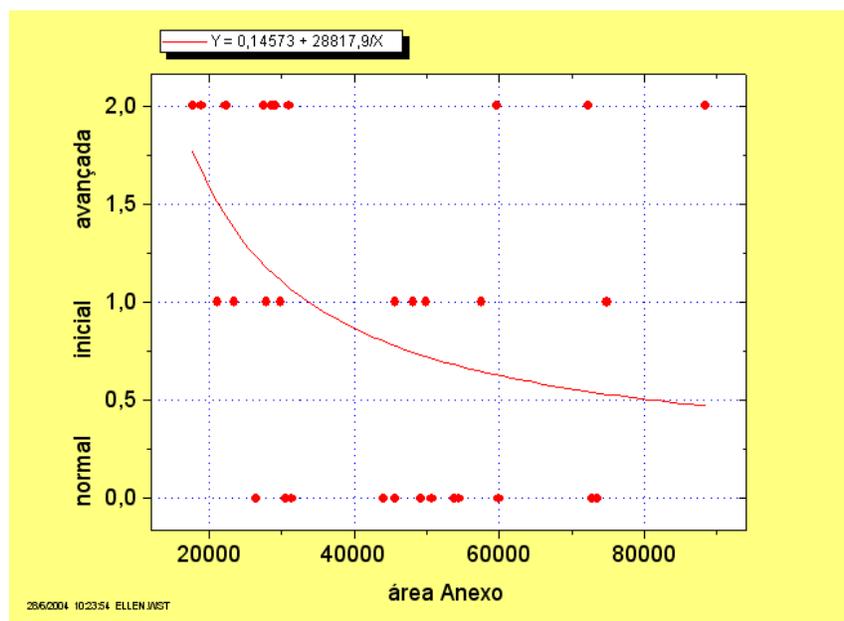
Os dados da análise morfométrica computadorizada estão representados no anexo 3. Através do método de Duncan, observou-se que a espessura da epiderme mostrou-se aumentada nos animais afetados ( $p < 0,05$ ) comparativamente ao grupo controle, porém, não houve diferença quando comparados entre os grupos de dermatose actínica inicial e avançado (gráfico 5).

Com a presença de dermatose actínica (avaliada pela clínica) a espessura da epiderme aumenta, desde a fase inicial, porém, entre a fase inicial e a fase avançada, esse aumento não é significativo.



**Gráfico 5-** Variável espessura da epiderme versus grupos dos animais (em pixels)

Observou-se correlação negativa entre o grau de dermatose actínica e a área de anexos presentes na derme e também entre a espessura da epiderme e área de anexos ( $p < 0,05$ ) (gráfico 6). Quanto maior a espessura da epiderme, menor a área de anexos.



**Gráfico 6-** Correlação entre a área de anexos (em pixels) e os grupos dos animais estudados.



## ***6- DISCUSSÃO***

A coleta do material foi realizada pelo método excisional, com bisturi. Segundo MULLER et al. (1985), esta técnica está indicada usualmente (1) para lesões maiores; (2) para vesículas, bolhas e pústulas (a ação rotativa e de cisalhamento de um “*punch*” poderá danificar a lesão); (3) quando há suspeita de enfermidade da gordura subcutânea. Em geral, biopsias por punch são inadequadas pois a amostra obtida é muito pequena e a coleta é muito superficial para um diagnóstico (MORIELLO, 1994). Remoção cirúrgica do tecido é preferido (MORIELLO, 1994). A orelha foi o sítio escolhido porque ela é a área mais freqüentemente afetada pela dermatose solar (DS) no gato. Em contraste com o cão, os gatos permanecem relativamente pouco tempo em decúbito dorsal, e sua cobertura pilosa ventral é mais densa; dermatose solar felina ocorre quase que exclusivamente na cabeça (WALDER, 1995).

Os gatos do estudo permaneciam a maior parte do tempo expostos ao sol. Fatores ambientais, pigmentares, e comportamentais afetam a exposição aos raios potencialmente perigosos e ao desenvolvimento das lesões (NIKULA et al., 1992). Nos humanos, também a influência comportamental e desenvolvimento das lesões são evidenciados pelo fato de que pessoas que ficam muito tempo ao ar livre possuem maior incidência de dermatose solar e câncer de pele que as pessoas que ficam mais em ambientes fechados (NIKULA et al., 1992; GREEN et al., 1999; YANTSOS et al., 1999).

Acredita-se que a radiação ultravioleta seja a porção da irradiação solar responsável pela ceratose solar e câncer cutâneo em humanos (NIKULA et al., 1992). A irradiação ultravioleta e a distribuição espectral em várias regiões do mundo dependem de fatores como a angulação solar, que é influenciada pela estação do ano e latitude, altitude sobre o nível do mar, espessura da camada de ozônio, coberturas das nuvens, poluição do ar local, e reflectividade do ar (NIKULA et al., 1992; MOLONEY et al., 2002). A região de Taubaté, onde se localiza o CCZ, é considerada uma região com alta incidência solar.

No presente estudo, nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos com relação ao sexo, como observado por outros (SHERDING, 1994). Em contraste, em humanos, quando o gênero é examinado, dermatose solar é mais prevalente no sexo masculino, especialmente nas décadas iniciais da vida, quando a exposição ao sol devido à ocupação e recreação é maior nos homens (SALASCHE, 2000; KAO e FARMER, 2000).

As amostras consistiram exclusivamente de gatos sem raça definida e a razão para isto é que o CCZ abriga animais abandonados. De acordo com SHERDING (1994), na ceratose solar não há predileção por qualquer raça, mas sim para a cor da pelagem. As lesões ocorrem mais freqüentemente nos gatos de face branca expostos à luz ultravioleta excessiva (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992; GROSS e IHRKE, 1992; WALDER e GROSS, 1992; SHERDING, 1994; WHITE, 1994; SOUSA, 1995; FOIL, 1995), especialmente gatos com olhos azuis (SCOTT et al., 1996). Entre os casos deste estudo, a cor mais frequentemente encontrada na área afetada foi a branca (95,2%), correspondendo ao que já tem sido observado.

Em humanos, o efeito da pigmentação da pele é manifestado pelo fato de que as raças humana com pele de cor clara são mais susceptíveis ao câncer de pele do que as raças feodérmicas (NIKULA et al., 1992). A priori, uma alta irradiação UV nas células-alvo da pele pode somente ocorrer quando a transmissão dos raios UV através da pele é alta (GREEN et al., 1999). As defesas da pele normal contra a transmissão dos raios UV são a espessura e a pigmentação protetora (GREEN et al., 1999).

A habilidade de se bronzear depende, em algum grau, do conteúdo de melanina na epiderme (LU et al., 1996). LU et al. (1996) estudaram o índice de conteúdo de melanina da superfície dos corneócitos da pele exposta e não exposta. Análise de imagem demonstrou que o número de grânulos de melanina foi significativamente maior na área exposta comparativamente com a área não exposta, para os tipos de pele Fitzpatrick II, III, IV, V e VI (LU et al., 1996). Os caucasianos que tem uma tonalidade de pele mais clara querem adquirir os “benefícios” da pigmentação temporária (SAYRE et al., 1981). Durante o verão, eles detectam que a pele se torna menos sensível à queimadura pelo sol em comparação com a primeira saída ao ambiente externo durante a primavera (SAYRE et al., 1981). Parte deste ciclo anual da aclimação da pele é devida ao desenvolvimento de uma pigmentação; parte parece ser devida ao aumento da espessura da epiderme gradual, especialmente do estrato córneo (SAYRE et al., 1981).

A idade média dos animais estudados foi de 3,28 anos (1 a 14 anos). Observou-se que, quanto maior a idade, maior a tendência do animal de se situar nos grupos afetados. De acordo com a literatura, nos gatos mais susceptíveis, as primeiras lesões podem ocorrer

tão cedo como aos três meses de idade, e elas se tornam progressivamente mais graves a cada verão que se passa (SOUSA, 1995; SCOTT et al., 1996). GOMES et al. (2000) descreveram sete gatos brancos domésticos de pêlo curto, vivendo em uma área de alta incidência solar (Rio de Janeiro – Brasil) afetados com ceratose actínica associada com carcinoma espinocelular. Os animais tinham 6 a 8 anos de idade, 2,2 anos mais jovens que a média apresentada na literatura (GOMES et al., 2000). Nos gatos, a transformação carcinomatosa pode ocorrer, geralmente após os seis anos de idade, mas algumas vezes já pelos três anos (SCOTT et al., 1996).

Em humanos, um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento da dermatose solar é a idade. Entre os Caucasianos, foi encontrado que a taxa de prevalência foi menor que 10% na terceira década da vida, porém maior que 80% quando as pessoas foram examinadas na sétima década da vida (SALASCHE, 2000). As pessoas com dermatose solar são os pacientes mais idosos com pele clara e uma história de exposição excessiva ao sol; o fator causal mais importante é a exposição a longo prazo à luz solar (MOY, 2000). Adultos jovens podem ter ceratose actínica se possuírem uma pele clara e exposição ao sol suficiente (MOY, 2000). A ceratose solar afeta aproximadamente 50% dos australianos caucasianos com idade maior de 40 anos (CARLESS et al., 2002).

Clinicamente, a pele do gato cronicamente exposta ao sol apresenta eritema leve nas áreas afetadas, particularmente nas margens da orelha, áreas periauricular, áreas periorculares, nariz e lábios (SHERDING, 1994). Conforme as lesões pioram, escamas, e formação de crostas marginais ocorrem (SCOTT et al., 1996). As crostas são formadas pelo exsudato dessecado na superfície epidérmica e indicam um processo exsudativo prévio (HARGIS, 1995). Associação com neoplasia pode ocorrer (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992). Todos os casos de dermatose solar deste estudo mostraram alguma destas características clínicas, incluindo a associação com câncer (3 gatos do grupo 2). Na ceratose solar humana, a apresentação clínica mais comum é uma placa ou pápula vermelha, escamosa em uma área exposta ao sol em um vasto espectro de tamanho, forma, cor e outras características (MOY, 2000; TUTRONE et al., 2003a). As lesões são geralmente múltiplas e surgem na pele danificada pelo sol, mais freqüentemente nos sítios

habitualmente expostos como a face e o dorso das mãos (HARGIS e THOMASSEN, 1979; KIRKHAM, 1997; GREEN et al., 1999; KAO e FARMER, 2000; TUTRONE et al., 2003).

Os parâmetros histológicos selecionados para análise preliminar neste estudo incluíam os achados clássicos da pele fotodanificada humana, que são: atipia nuclear dos ceratinócitos e melanócitos, hiperplasia melanocítica, pigmentação melânica irregular das células basais epidérmicas, lentigo solar, elastose e um reduzido número de fibras colágenas na derme. De fato, focos de carcinoma *in situ* bowenóide foram encontrados em 3 gatos, mas sinais de lentigo, como típicos da pele humana, não foram encontrados. Tampouco, hiperplasia melanocítica ou hiperpigmentação melânica dos ceratinócitos foi observada. Segundo HARGIS e THOMASSEN (1979), pigmentação anormal não tem sido observada em gatos expostos à radiação solar excessiva.

Com relação ao fotoenvelhecimento versus envelhecimento cronológico, a pele humana que é cronicamente exposta à luz solar desenvolve um processo de envelhecimento mais rápido, ou seja, as alterações dependentes da passagem do tempo são acentuadas, com a exposição ao sol, particularmente a redução no número de fibras colágenas. Em adição, as seguintes alterações (que não são vistas na pele coberta) podem ser observadas: hiperkeratose, acantose, atipia dos ceratinócitos basais, hiperplasia e atipia dos melanócitos, distribuição irregular do pigmento de melanina, elastose dérmica, telangiectasia e infiltrado inflamatório linfocitário (FENSKE e LOBER, 1986; BHAWAN et al., 1995).

Não foi encontrada elastose solar em nenhum animal. Elastose solar é uma manifestação rara das lesões cutâneas induzidas pelos raios ultravioleta (UVR) em gatos (GROSS e IHRKE, 1992; WALDER e GROSS, 1992; WALDER, 1995; SCOTT et al., 1996) porque as fibras elásticas nos gatos são presentes somente em pequeno número, comparativamente aos humanos (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992).

Segundo SCOTT et al. (1996), a elastose solar nos gatos aparece em secções coradas pela HE como um emaranhado de fibras anfoflicas indistintas, quase sempre em bandas lineares correndo aproximadamente paralelas à epiderme, dentro da derme superficial. Nos animais domésticos, ela é mais proeminente na espécie equina, consistindo em maior número de fibras basofílicas, mais espessas e entrelaçadas, em áreas da derme

lesadas pela luz solar (HARGIS, 1995). A elastose solar pode ser vista no cão ou, raramente no gato; degeneração do colágeno e das fibras elásticas da derme superficial leva a uma substituição de ambas por fibras onduladas, engrossadas e basofílicas de material elastótico (GROSS e IHRKE, 1992). Nos gatos, as elastases são as enzimas proteolíticas capazes de degradar fibras elásticas, e uma grande variedade de tecidos e células podem produzir enzimas elastolíticas; as elastases presentes nos neutrófilos e nos eosinófilos são as mais potentes, degradando prontamente as fibras elásticas nos estados doentios (SCOTT et al., 1996).

Em seres humanos, o tecido elástico alterado é o principal componente do “material elastótico” (HARGIS, 1995). Permanece com sua composição química inalterada, mas apresenta anormalidades estruturais (HARGIS, 1995). É considerado como um tecido recém-formado a partir de uma perturbação na função dos fibroblastos mais do que por alterações degenerativas (HARGIS, 1995). Histologicamente, a característica predominante são os agregados de material elastótico na derme abaixo da *grenz zone* (faixa de tecido colágeno subepidérmica), consistindo de fibras colágenas pequenas, orientadas horizontalmente (CALDERONE e FENSKE, 1995). O grau de elastose tem sido demonstrado correlacionar-se com a quantidade relativa de radiação UV à qual a pele tem sido exposta (CALDERONE e FENSKE, 1995).

O fotoenvelhecimento humano resulta no acúmulo de glicosaminoglicanos no material elastótico na derme alta e não entre as fibras colágenas e elásticas como na pele normal (WEEDON e STRUTTON, 2002). Normalmente, as fibras elásticas e colágenas são eosinofílicas em cortes corados pela hematoxilina e eosina (H&E), não sendo possível assim, diferenciá-las nessas preparações (HARGIS, 1995). Na pele que apresenta lesão solar, as fibras elásticas modificadas aparecem basofílicas nas secções coradas pela H&E (HARGIS, 1995). A ceratose actínica quase sempre ocorre em associação com elastose solar na derme; portanto, a ausência de elastose solar deve causar reconsideração do diagnóstico, a menos que o paciente tenha uma genodermatose com reparação anormal do DNA (YANTSOS et al., 1999; COCKERELL, 2000; FU e COCKERELL, 2003).

O material elastótico, em humanos, substitui as fibras colágenas que se tornam atrofiadas. Nos gatos, ao contrário, ocorre esclerose da derme.

Com relação ao edema subepidérmico, nos humanos, é característico observar na derme papilar na erupção polimorfa à luz (fase inicial), lúpus eritematoso e radiodermite, entre outros. Edema dérmico é identificado pelos espaços alargados entre os vasos sangüíneos e colágeno perivascular (edema perivascular) ou espaços ampliados entre grandes áreas de colágeno dérmico (edema intersticial) (SCOTT et al., 1996). O edema dérmico é característica comum, não diagnóstica, de várias dermatoses inflamatórias (SCOTT et al., 1996).

Nos gatos, além do edema subepidérmico, nossos resultados identificaram diferenças entre os grupos normal e afetados quanto à esclerose dérmica e a idade foi um fator cumulativo para a presença desta característica. De acordo com NIKULA et al. (1992), na ceratose actínica do gato a derme está espessada pelo colágeno no qual, nos casos mais graves, se torna denso e pouco vascularizado. Na dermatose solar humana, por outro lado, a degradação do colágeno pode ser reconhecida (MITCHELL, 1967). No Homem, após a fase inicial de aumento de síntese de colágeno, o colágeno maduro se degrada e é perdido. Como resultado da radiação UVB, ratos “hairless” mostraram uma diminuição da afinidade pela coloração de van Gieson, o que sugere dano intenso ao colágeno maduro. Fibroblastos aumentam em número e parecem metabolicamente hiperativos, produzindo mais colágeno, o que resulta no espessamento da derme (KLIGMAN, 1989), como observado nos nossos gatos afetados. Podemos concluir que nos gatos, assim como nos ratos, a fibrose é um fenômeno de reparação do colágeno dérmico fotodanificado.

A fibroplasia é o aumento na quantidade de colágeno e se desenvolve como resposta a uma série de agressões, particularmente a ulceração (HARGIS, 1995). Consiste num maior número de fibroblastos e de fibrilas colágenas recém-formadas que, no tecido de granulação, estão dispostas paralelamente à superfície tegumentar e orientadas perpendicularmente aos vasos proliferados (HARGIS, 1995; SCOTT et al., 1996). A condição caracteriza-se por uma proliferação fibrovascular, na qual os vasos sangüíneos com células endoteliais salientes são orientados de forma grosseiramente perpendicular à superfície da pele; já as novas fibras de colágeno com fibroblastos proeminentes são orientadas de forma grosseiramente paralela à superfície da pele (SCOTT et al., 1996).

Edema e células inflamatórias são características constantes da fibroplasia (SCOTT et al., 1996). Já a fibrose é a deposição e a maturação gradual de colágeno, de modo a formar uma cicatriz (HARGIS, 1995). É o último estágio da fibroplasia, no qual números maiores de fibras colágenas são os achados típicos (SCOTT et al., 1996). Pouca ou nenhuma inflamação se acha presente. O alinhamento das fibras – em riscas verticais observados como feixes alongados, espessados e paralelos de colágeno na derme superficial – perpendicular à superfície epidérmica é encontrado na pele esfolada, lambida ou raspada de forma crônica (SCOTT et al., 1996). A esclerose (formação de cicatriz) pode ser o ponto terminal da fibrose, na qual quantidades aumentadas de fibras colágenas apresentam aspecto espesso, eosinofílico e hialinizado, e o número de fibroblastos está grandemente reduzido (SCOTT et al., 1996).

Em humanos as reduções nos níveis de precursores do colágeno são significativamente correlacionados com a gravidade do fotodano, mas não com a idade cronológica (TALWAR et al., 1995). Parece que tais alterações nos precursores de colágeno levam à redução dos níveis e/ou alteração da organização do colágeno fibrilar, podendo então contribuir para a aparência enrugada da pele fotodanificada humana. Níveis reduzidos dos precursores do colágeno podem ocorrer como resultado da diminuição da síntese e/ou aumento da quebra do procolágeno tipo I e tipo II na pele fotodanificada (TALWAR et al., 1995).

A análise da contagem das áreas com telangiectasia mostrou que houve diferença entre os grupos normais e de DS, sendo a idade um fator cumulativo para esta variável. Neovascularização é relatada (GOLDSCHMIDT e SHOFER, 1992) na dermatose solar crônica em gatos, e deve-se provavelmente ao fenômeno de reparação. Em humanos, vasos sanguíneos nas áreas de dermatose solar crônica são freqüentemente ectásicos (MITCHELL, 1967). A telangiectasia é descrita como uma condição caracterizada por uma dilatação anormal e permanente das vênulas principalmente, mas também, de capilares e arteríolas (ACKERMAN et al., 1997; FARMER E HOOK, 2000). Com o microscópio de luz, os vasos sanguíneos nas áreas de dermatose solar crônica são normais na aparência, mas, algumas vezes, as paredes parecem espessadas, ou os vasos com ectasia (MITCHELL, 1967). Telangiectasias podem ser manifestação de um processo inflamatório,

ou não inflamatório, como nos casos das neoplasias, e de processos degenerativos, como no caso da pele danificada gravemente pela luz ultravioleta (ACKERMAN et al., 1997) e outras formas de radiação, sendo características da dermatose actínica, induzida pela radiação ionizante nos protocolos de radioterapia (WEEDON e STRUTTON, 2002). Histopatologicamente, telangiectasia é vista como uma ampla dilatação das vênulas na parte superior da derme de uma variedade de condições que representam virtualmente todo tipo básico de processo patológico da pele (ACKERMAN et al., 1997).

Com relação à variável escamotização, houve diferença entre o grupo normal e avançado e entre o grupo inicial e avançado. Escamotização é descrita como um processo de degeneração da camada basal que é substituída por ceratinócitos eosinofílicos, iguais aos da camada espinhosa (FARMER e HOOK, 2000). Em humanos, esta variável já foi relatada na ceratose actínica (YANTSOS et al., 1999; COCKERELL, 2000; FU e COCKERELL, 2003).

Observou-se também, em alguns animais dos grupos afetados, a presença de disceratose focal. Disceratose é um termo empregado para descrever as características morfológicas da ceratinização anormal ou prematura nas camadas viáveis da epiderme, isto é, no estrato espinhoso (HARGIS, 1995; (SCOTT et al., 1996). Os ceratinócitos disceratóticos têm o citoplasma eosinofílico brilhante com filamentos de ceratina e núcleo picnótico (HARGIS, 1995). Tais células são difíceis ou impossíveis de distinguir de ceratinócitos apoptóticos ao exame microscópico óptico, sendo o julgamento geralmente dependente do restante do epitélio, se considerado ceratinizado ou necrótico (SCOTT et al., 1996). As células disceratóticas são encarquilhadas e separadas de ceratinócitos adjacentes (HARGIS, 1995). Entre outras doenças, pode ocorrer no carcinoma espinocelular (HARGIS, 1995).

Não foi encontrada qualquer diferença na quantificação da celularidade dérmica entre os grupos. Normalmente a derme humana é quase acelular (MITCHELL, 1967). Entretanto, na dermatose solar humana, infiltrado inflamatório crônico composto por linfócitos e histiócitos é visto na derme alta (KAO e FARMER, 2000). Em alguns casos, o infiltrado se localiza na base de uma ceratose solar e exibe um padrão liquenóide (KAO e FARMER, 2000). As citocinas induzidas pela radiação UVB podem ser

importantes mediadores para fotoenvelhecimento; *in vitro*, várias citocinas (interleucina [IL]-1, IL-6, IL-8, IL-10, fator de necrose tumoral [TNF]- $\alpha$ , fator de colônia granulócito macrófago) são liberados pelos ceratinócitos em resposta à radiação UVB (KOCHEVAR et al., 1994). Estas citocinas participam em muitas funções inflamatórias; elas também influenciam a síntese de componentes da matriz extracelular pelos fibroblastos dérmicos e, portanto, podem participar no remodelamento da derme em resposta à exposição crônica aos raios UV (KOCHEVAR et al., 1994). Nos gatos, além de todas as funções da pele, o ceratinócito é uma das fontes principais de citocinas e atualmente é considerada como sendo uma parte integral do sistema imune. As citocinas produzidas pelos ceratinócitos incluem algumas interleucinas (IL), fatores estimulantes de colônias (CSF), fator de necrose tumoral (TNF) e fatores de crescimento (HARGIS, 1995). Essas citocinas compõem uma rede interativa e têm participação significativa na mediação das respostas inflamatória e imunológica da pele (HARGIS, 1995). A produção de citocinas pelos ceratinócitos é regulada para manter a homeostase. Assim, uma disfunção na produção ou liberação de citocinas pode causar doença cutânea (HARGIS, 1995).

Na pele normal felina, apenas escassos linfócitos em localização perivascular e plasmócitos estão presentes (PEREZ et al., 1999). NIKULA et al. (1992) relataram que inflamação dérmica crônica acompanha as alterações da DS nos gatos.

Segundo GROSS e IHRKE (1992), a dermatite liquenóide geralmente não é observada na lesão actínica dos gatos; a inflamação é leve e perivascular. Alguns casos de ceratose actínica em gatos apresentam uma inflamação dérmica mais intensa com fibrose.

Encontrou-se aumento da espessura da epiderme nos grupos afetados, comparativamente ao grupo controle. HARGIS (1995) observaram que, em cães e gatos, disceratose, espongiose, vacuolização dos ceratinócitos basais e hipogranulose ocorrem na fase inicial da agressão induzida pelos raios UV. Em 72 horas há aparecimento da hiperkeratose e acantose da epiderme. Em humanos, o grau de espessamento da camada córnea é variável com a dermatose actínica, assim como na epiderme, que pode inclusive ser atrófica (AMSTALDEN e CINTRA, 1999).

As células basais, em sua fase pós-mitótica, migram para cima, desde a camada basal, formando, ao final, as camadas cornificadas da epiderme; na epiderme normal, ocorre um equilíbrio entre a proliferação de células basais e a perda de células diferenciadas a partir da superfície tegumentar, sendo que dessa maneira, a epiderme apresenta uma espessura constante (HARGIS, 1995). A proliferação, a diferenciação e a cornificação ordenadas das células epidérmicas são reguladas por diversos fatores tais como citocinas, vitaminas, minerais, como zinco e cobre, ácidos graxos e hormônios (HARGIS, 1995). As citocinas reguladoras são produzidas por vários tipos de células (células endoteliais, leucócitos, fibroblastos e outros tipos celulares, inclusive os ceratinócitos). Os ceratinócitos, dessa forma, têm participação auto-reguladora. Além disso, as células inflamatórias, dentre outras, têm influência sobre a diferenciação e o crescimento dos ceratinócitos. Os mecanismos que provocam mudanças no crescimento e diferenciação dos ceratinócitos variam com a doença e geralmente não estão completamente esclarecidos (HARGIS, 1995).

A hiperplasia é o aumento no número de células na epiderme, sendo a mais significativa aquela que ocorre no estrato espinhoso, denominada acantose (HARGIS, 1995). É uma resposta comum a uma variedade de estímulos crônicos, podendo apresentar padrões diferentes. A hiperplasia pseudo-carcinomatosa mimetiza em alguns aspectos um carcinoma de células escamosas, pelo maior número de figuras mitóticas e formação de pérolas de ceratina (HARGIS, 1995), sendo uma hiperplasia irregular, extrema, que pode incluir muitas mitoses, rodamosinhos escamosos e pérolas córneas, lembrando assim o carcinoma de células escamosas; todavia, a atipia celular é leve (SCOTT et al., 1996). No entanto, não há invasão das células epidérmicas através da membrana basal e há boa diferenciação celular. A hiperplasia pseudo-carcinomatosa ocorre com frequência na pele que sofreu lesão, por exposição crônica à radiação actínica, antes do desenvolvimento de carcinoma de células escamosas nas bordas das úlceras crônicas (HARGIS, 1995).

Observou-se correlação negativa entre o grau de dermatose actínica e a área de anexos presentes na derme. Inclusive, houve evidência clínica de alopecia nas áreas afetadas. Também, quanto maior a espessura da epiderme, menor a área de anexos

encontrada. De fato, com o envelhecimento do animal, a substância fundamental do colágeno reduz-se em quantidade e as fibras sofrem fragmentação. Ocorre atrofia da epiderme e anexos, que se reflete na redução do número de pêlos (MORIELLO, 1994). Semelhantemente, em humanos a pele gradualmente experimenta redução na quantidade de fibras colágenas, assim como no número de folículos pilosos e na espessura da epiderme. Irradiação solar contínua acelera este processo atrófico (FENSKE e LOBER, 1986; BHAWAN et al., 1995).

Foi observada a presença de atipia leve em quase todos os animais afetados. Em humanos, o quadro histológico fundamental da dermatose solar é o de hiperkeratose com atipias e perda da polaridade dos núcleos nos estratos mais profundos da epiderme, quadro este associado à elastose e exsudato mononuclear na derme (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). As atipias nucleares podem estender-se a toda a epiderme, assemelhando-se à doença de Bowen (AMSTALDEN e CINTRA, 1999). As atipias são decorrentes de diversos fatores. Tem sido sugerido que proteínas nucleares possuem importantes funções na morfogênese da diferenciação nuclear e celular (OGUCHI et al., 2002). OGUCHI et al. (2002) examinou a expressão destas proteínas na pele normal e em alguns tumores de queratinócitos da pele, como carcinoma espinocelular, doença de Bowen, e ceratose solar, e encontrou que, nos tumores ceratinocíticos, a expressão da proteína laminar tipo A estava reduzida, especialmente na doença de Bowen e carcinoma espinocelular pouco diferenciado.

Os resultados encontrados mostram que os achados histopatológicos estudados podem auxiliar no diagnóstico da dermatose actínica, principalmente as variáveis compactação, telangiectasia, edema subepidérmico e escamotização. Estes achados mostram que a ação prolongada dos raios UV sobre a pele são cumulativos, acentuando-se com o aumento da idade e se refletem na espessura da epiderme e na quantidade de anexos dérmicos. Este estudo também nos permitem verificar que, no gato, contrariamente ao que acontece nos humanos, o padrão de resposta à ação solar crônica é distinta daquela resultante do processo de envelhecimento cronológico. As alterações histológicas da dermatose solar nos gatos se parecem com aquelas da radiação crônica nos homens: a derme papilar é espessada, esclerótica e edematosa; há telangiectasia, hiperplasia

epidérmica e hiperqueratose. Na dermatite actínica (secundária à radioterapia), as estruturas epiteliais anexas são perdidas no processo de esclerose (ACKERMAN, 1997).

Os mecanismos que participam do desenvolvimento de lesões solares são multifatoriais, sendo que a lesão tecidual ocorre quando a luz UV é absorvida, resultando na geração de moléculas reativas, os radicais livres, que danificam o ácido nucléico e as proteínas; a lesão pode ocorrer no núcleo, membranas ou organelas, podendo haver também alterações enzimáticas, mutações ou desenvolvimento de neoplasias (HARGIS, 1995). Uma das alterações de maior expressão que ocorre é a formação de dímeros de timidina entre as bases pirimidínicas do ácido desoxirribonucléico (DNA) (HARGIS, 1995; FU e COCKERELL, 2003). Antes de a célula entrar em mitose, o dano pode ser pronta e adequadamente reparado por um sistema enzimático que remove a área lesada e sintetiza uma nova fita de DNA. Todavia, se a célula entrar em mitose antes da reparação da lesão, permanece um hiato na fita de DNA no sítio do dímero de timidina e este hiato é corrigido através de um método de reparação pós-replicação (HARGIS, 1995). Acredita-se que este processo esteja sujeito a erros, podendo ocorrer mutações e o desenvolvimento de neoplasias. A radiação UV pode também alterar a reatividade imunológica através da indução de células T supressoras que favorecem o crescimento das células neoplásicas (HARGIS, 1995).

O tipo de mutação que os raios ultravioletas B (UVB) causa é muito específico (TAGUCHI et al., 1998; LEFFELL, 2000). Quando a luz ultravioleta atinge a pele, cromóforos são excitados e podem participar nas reações fotoquímicas através da transferência de energia para outras moléculas, quando elas retornam ao seu estado inicial. Uma reação deste tipo ocorre no DNA como consequência da exposição aos raios UVB, na qual dímeros de timidina são formados (YANTSOS et al., 1999). Os raios UVB causam uma mutação na qual a citosina (C) é mudada para timina (T). Geralmente, duas citosinas estão adjacentes ou uma C é adjacente a uma T: este tipo específico de mutação é clássico, característico do efeito da UVB no DNA (TAGUCHI et al., 1998; LEFFELL, 2000). Não há outro agente carcinogênico que cause este padrão de mutação (LEFFELL, 2000). Se esta mutação é identificada no curso de um estudo de um gene de câncer, deve-se estar seguro que foi causada pelo sol (LEFFELL, 2000).

A teoria fenotípica mutacional da carcinogênese sugere que a instabilidade genética é uma parte precoce e essencial para o desenvolvimento tumoral (BIGNOLD, 2003). Células geneticamente instáveis produzem clones de células com mutações necessárias para o comportamento maligno (BIGNOLD, 2003). A ceratose solar bowenóide da pele é uma categoria de tumor não invasivo que mostra marcada anormalidade nuclear mas com perda mínima de especialização; neste caso, a ceratina é retida enquanto as células epidérmicas basais são freqüentemente bizarras, com mitoses anormais (BIGNOLD, 2003).

A maior parte das pessoas com pele fototipos I a III de Fitzpatrick sofre danos nas áreas muito expostas ao sol, conforme demonstram os índices elevados da expressão da proteína antioncogênica p53 mutante em áreas da pele danificadas pelo sol. A cada exposição subsequente, ocorrem não apenas mais mutações em muitas células, mas também as células que já sofreram mutações pela exposição prévia ao sol iniciarão o processo de promoção (VOORHEES, 2002).

É sabido que a radiação ultravioleta (UV), especificamente a radiação UVB e UVA, é responsável pelo desenvolvimento do câncer de pele, principalmente a UVB (VOORHEES, 2002). Dados epidemiológicos combinados com observações clínicas de gerações de dermatologistas têm estabelecido empiricamente que câncer de pele-não melanoma está diretamente relacionado aos raios UV do sol (LEFFELL, 2000). Luz ultravioleta B é a causa primária de queimadura solar e de transformação neoplásica dos ceratinócitos (YANTSOS et al., 1999). UVA sem dúvida contribui para o fotoenvelhecimento clínico em humanos, porque 10-20 vezes mais UVA está presente na luz solar e a quantidade de UVA que atinge a superfície da terra é muito menos dependente do horário do dia e de alterações sazonais (PETERSEN et al., 1992). A luz UVA está associada mais comumente com dano cutâneo crônico como elastose solar e dermatoheliose (YANTSOS et al., 1999). Em experiências com modelos animais, a radiação ultravioleta do tipo A (UVA) tem causado lesões às células, reações danosas nos tecidos e favorecido o aparecimento de câncer, inclusive o melanoma (GILCHREST, 2002). É, porém, bem menos clara a influência da UVA, se de maneira discreta ou substancial, no fotoenvelhecimento e na ocorrência de melanoma na pele humana (GILCHREST, 2002).

Como estudos diretos são impossíveis de serem feitos, tanto por fatores práticos como éticos, as conclusões atuais são teóricas (GILCHREST, 2002).

A fonte primária de radiação UV é a luz do sol (YANTSOS et al., 1999). Dos tipos de raios, o mais ionizante e potencialmente mais perigoso é o UVC (100 a 290 nm) (YANTSOS et al., 1999). A atmosfera absorve 100% de UVC, 90% de UVB e quantidades negligenciáveis de radiação UVA (MOLONEY et al., 2002). Apesar de, virtualmente, toda a radiação UVC ser absorvida pela camada de ozônio da Terra, evidências recentes da depleção da camada de ozônio mostra que os raios UVC podem se tornar um fator carcinogênico significativo no futuro (YANTSOS et al., 1999). A relação entre radiação UV e o câncer de pele está se tornando um assunto importante devido à rarefação na camada de ozônio (TAGUCHI et al., 1998).

Exposição à radiação UV é bem conhecida em causar dano direto ao DNA via UVB e dano indireto ao DNA via UVA, que causa *stress* oxidativo; UVB também contribui com uma parte no dano indireto (CARLESS et al., 2002).

Para que a radiação UV provoque um câncer de pele, primeiro ela inicia um processo em uma célula epidérmica tronco; a iniciação é um processo pelo qual os fótons da radiação UV danificam o DNA direta e permanentemente ou indiretamente ao produzirem espécies reativas de oxigênio (ROS) que acabam oxidando o DNA (LEFFELL, 2000; VOORHEES, 2002). Tanto os danos diretos como os indiretos ao DNA são recuperados de forma imperfeita o que acaba provocando mutação (VOORHEES, 2002). Embora clinicamente silenciosas, essas mutações permanentes no DNA convertem-se em câncer de pele por meio de processos adicionais denominados promoção, progressão pré-maligna e conversão maligna (LEFFELL, 2000; VOORHEES, 2002). A promoção é caracterizada pela proliferação de células com danos permanentes ao DNA (VOORHEES, 2002). A progressão se estabelece ao longo dos anos quando algumas poucas células desenvolvem a instabilidade genética e, finalmente, passam pela conversão maligna (VOORHEES, 2002). A radiação UV é conhecida como um carcinógeno completo, pois desencadeia a iniciação (mutação) das células e depois estimula uma série de eventos moleculares que, finalmente, dão origem ao câncer de pele (LEFFELL, 2000; VOORHEES, 2002).



## ***7- CONCLUSÕES***

Frente aos resultados obtidos, conclui-se que:

- os efeitos dos raios ultravioleta na pele do gato são cumulativos e acentuados com a idade.
- o padrão de resposta à exposição crônica ao sol no gato é comparável aos efeitos da radiação ionizante crônica nos humanos, devido à intensidade dos achados.
- finalmente, nossos resultados enfatizam o alto grau de hipersensibilidade da pele do gato ao sol e o valor potencial da dermatose solar nos gatos como modelo para o estudo da patogênese da heliodermatose humana e câncer de pele.



***8- REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS***

ACHERMAN AB, CHONGCHITNANT N, SANCHEZ J, GUO Y, BENNIN B, REICHEL M, RANDALL MB, 1997. **Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases** – an algorithmic method based on pattern analysis. 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 943 p.

ACKERMAN AB, 2003a. Opposing views of 2 academies about the nature of solar keratosis. **Cutis**. 71: 391-5.

ACKERMAN AB, 2003b. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. **Arch Dermatol** 139. 1216-7.

AMSTALDEN EMI, CINTRA ML, 1999. Pele. In: FARIA JL, **Patologia Especial com aplicações clínicas**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p 633-646.

BAER KE, HELTON K, 1993. Multicentric squamous cell carcinoma *in situ* resembling Bowen's disease in cats. **Vet Pathol** 30: 535-543.

BANKS WJ, 1991. **Histologia Veterinária Aplicada**. 2.ed. São Paulo, Manole. 629 p.

BHAWAN J, ANDERSEN W, LEE J, LABADIE R, SOLARES G, 1995. Photoaging versus intrinsic aging: a morphologic assessment of facial skin. **J Cutan Pathol** 22: 154-159.

BIGNOLD LP, 2003. The mutator phenotype theory of carcinogenesis and the complex histopathology of tumors: support for the theory from the independent occurrence of nuclear abnormality, loss of specialisation and invasiveness among occasional neoplastic lesions. **Cell Mol Life Sci** 60: 883-891.

BOLOGNIA JL, 1995. Aging skin. **Am J Med**. 98 (suppl 1A) 1A-99s – 1A-103S.

BOND E, DORFMAN HD, 1969. Squamous cell carcinoma of the tongue in cats. **J Am Vet Med Assoc** 154 (7): 786-789.

BOSTOCK DE, 1972. The prognosis in cats bearing squamous cell carcinoma. **J Small Anim Pract** 13: 119-125.

BOYD AS, 1998. Tumors of the epidermis. In: In: BARNHILL RL, 1998. **Textbook of dermatopathology**. 1.ed. New York: McGraw-Hill. p. 506-510.

BOYD AS, NAYLOR M, CAMERON GS, PEARSE AD, GASKELL SA, NELDNER KH, 1995. The effects of chronic sunscreen use on the histologic changes of dermatoheliosis. **J Am Acad Dermatol** 33: 941-6.

BUCKMAN SY, GRESHAM A, HALE P, HRUZA G, ANAST J, MASFERRER J AND PENTLAND AP, 1998. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. **Carcinogenesis** 19: 723-729.

CALDERONE DC, FENSKE NA, 1995. The clinical spectrum of actinic elastosis. **J Am Acad Dermat** 32 (6): 1016-1024.

CALHOUN ML, STINSON AW, 1982. Tegumento. In: Dellmann HD, Brown EM. **Histologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan p.360-63.

CALLEN JP, 2000. Statement on actinic keratoses. **J Am Acad Dermatol**. 42: S1.

CARLESS MA, LEA RA, CURRAN JE, APPELYARD B, GAFFNEY P, GREEN A, GRIFFITHS LR, 2002. The GSTM1 null genotype confers an increased risk for solar keratosis development in an australian caucasian population. **J Invest Dermatol** 119: 1373-1378.

CERIMELE D, CELLENO L, SERRI F, 1990. Physiological changes in ageing skin. **Brit J Dermat**. 122 (35): 13-20.

CHAN G, BOYLE JO, YANG EK, ZHANG F, SACKS PG, SHAH JP, EDELSTEIN D, SOSLOW RA, KOKI AT, WOERNER BM, MASFERRER JL AND DANNENBERG AJ, 1999. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck.. **Cancer Res** 59: 991-994.

CHEN S, KISS I, TRAMPOSCH KM, 1992. Effects of all-trans retinoic acid on UVB-irradiated and non-irradiated hairless mouse skin. **J Invest Dermat**. 98(2): 248-254.

COCKERELL CJ, 2000. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (“actinic keratosis”). **J Am Acad Dermatol.** 42: S11-7.

CROWSON AN, 1998. Superficial and deep perivascular dermatitis. In: BARNHILL RL, 1998. **Textbook of dermatopathology.** 1.ed. New York: McGraw-Hill. p. 76-78.

CROWSON AN, MAGRO C, 2001. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. **J Cutan Pathol.** 28: 1-23.

DHALIWAL RS, KITCHELL BE, MARRETA SM, 1998a. Oral Tumors in Dogs and Cats. Part I. Diagnosis and Clinical Signs. **The Compendium** 20 (9): 1011-1021.

DHALIWAL RS, KITCHELL BE, MARRETA SM, 1998b. Oral Tumors in Dogs and Cats. Part II. Prognosis and Treatment. **The Compendium** 20 (10): 1109-1119.

DINEHART SM, 2000. The treatment of actinic keratoses. **J Am Acad Dermatol** 42: S25-8.

DORN CR, TAYLOR DON, SCHNEIDER R, 1971. Sunlight exposure and risk of developing cutaneous and oral squamous cell carcinomas in white cats. **J Natl Cancer Inst** 46: 1073-1078.

DRAKE LA; DINEHART SM, FARMER ER, GOLTZ RW, GRAHAM GF, HORDINSKY MK, LEWIS CW, PARISER DM, WEBSTER SB, WHITAKER DC, BUTLER B, LOWERY BJ, 1996. Guidelines of care for photoaging/photodamage. **J Am Acad Dermatol** 35 (3): 462-4.

EVANS AG, MADEWELL BR, STANNARD AA, 1985. A trial of 13-cis-retinoic acid for treatment of squamous cell carcinoma and preneoplastic lesions of the head in cats. **Am J Vet Res** 46(12). p.2553-7.

FABRÉ VC, LEAR S, REICHLIN M, HODGE SJ, CALLEN JP, 1991. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence. **Arch Dermatol.** 127: 1006-1011.

FARMER ER, HOOD AF, 2000. **Pathology of the skin**. 2.ed. New York: McGraw-Hill. p. 147-148.

FEINMESSER M, TSABARI C, FICHMAN S, HODAK E, SULKES J, OKON E, 2003. Differential expression of proliferation – and apoptosis-related markers in lentigo maligna and solar keratosis keratinocytes. **Am J Dermatopathology** 25(4): 300-307.

FENSKE NA, LOBER CW, 1986. Structural and functional changes of normal aging skin. **J Am Acad Dermatol**. 15 (4): 571- 585.

FISCHER SM, 1997. Prostaglandins and Cancer. **Front Biosci** 2: d482-d500.

FITZPATRICK TB, 1998. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. **Arch Dermatol**. 124: 869-871.

FOIL CS, 1995. Facial, pedal, and other regional dermatoses. **Vet Clin North Am: Small Anim Pract**. 25 (4): 923-944.

FOLEY RH, 1977. A selection of cutaneous and related tumors of cats. (A photographic essay). **Vet Med Small Anim Clin** 72: 43-45.

FU W, COCKERELL CJ, 2003. The actinic (solar) keratosis – a 21<sup>st</sup> – century perspective. **Arch Dermatol** 139: 66-70.

GARDNER DG, 1996. Spontaneous squamous cell carcinomas of the oral region in domestic animals: a review and consideration of their relevance to human research. **Oral Dis** 2 (2): 148-54.

GARTNER LP, HIATT JL, 2002. 3.ed. **Atlas Colorido de Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 413 p.

GILCHREST BA, 1989. Skin aging and photoaging: an overview. **J Am Acad Dermat**. 21(3) part 2. 610-613.

GILCHREST BA, 2002. Fotoproteção. **Fundação Nacional do Câncer de Pele**. 19: p11.

GLOGAU RG, 2000. The risk of progression to invasive disease. **J Am Acad Dermatol** 42: S23-4.

GOLDSCHMIDT MH, SHOFER FS, 1992. Squamous Cell Carcinoma. In: Goldschmidt MH, Shofer FS. **Skin Tumors of the Dog and Cat**. Oxford: Pergamon Press, pp 37-49.

GOMES LAM, FERREIRA AMR, ALMEIDA LEF, ALMEIDA EP, 2000. Squamous cell carcinoma associated with actinic dermatitis in seven white cats. **Feline Pract.** 28 (2): 14-16.

GREEN A, WHITEMAN D, FROST C, BATTISTUTTA D, 1999. Sun exposure, skin cancers and related skin conditions. **J Epidemiol** 9: S7-S13.

GREENLEE RT, MURRAY T, BOLDEN S AND WINGO PA, 2000. Cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 50: 7-33.

GREWE M, TREFZER U, BALLHORN A, GYUFKO K, HENNINGER H AND KRUTMANN J, 1993. Analysis of the mechanism of ultraviolet (UV) B radiation-induced prostaglandin E2 synthesis by human epidermoid carcinoma cells. **J Invest Dermatol** 101: 528-531.

GROSS TL, IHRKE PJ, 1992. Inflammatory, dysplastic, and degenerative diseases. In: Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, **Veterinary Dermatopathology – a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease**. Boston: Mosby Year Book, 9-326.

HARGIS AM, 1995. Sistema Tegumentar. In: Carlton WW, McGavin MD **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. 2.ed. 1995. Editora Artes Médicas Sul Ltda., Porto Alegre, RS, Brasil 672 p.

HARGIS AM and THOMASSEN RW, 1979. Animal model: solar dermatosis (keratosis) and solar dermatosis with squamous cell carcinoma. **Am J Pathol.** 94: 193-196.

HAWK JLM, SMITH NP, BLACK MM, 1997. The photosensitivity disorders. In: ELDER D, 1997. **Lever's Histopathology of the skin**. 8.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. p. 305-310.

HEAPHY MR, ACKERMAN AB, 2000. The nature of solar keratosis: a critical review in historic perspective. **J Am Acad Dermatol**. 43 (1): 138-150.

HERMAN LH, 1967. Sublingual squamous cell carcinoma in a cat. **Am J Vet Res**. 28 (126): 1627-9.

HIGASHI Y, KANEKURA T AND KANZAKI T, 2000. Enhanced expression of cyclooxygenase (COX)-2 in human skin epidermal cancer cells: evidence for growth suppression by inhibiting COX-2 expression. **Int J Cancer** 86: 667-671.

HOW KL, HAZEWINKER HAW, MOL JA, 1994. Photosynthesis of vitamin D<sub>3</sub> in cats. **Vet Record** 134: p 384.

HOOD AF, FARMER ER, 2000. Interface dermatitis. In: FARMER ER, HOOD AF, 2000. **Pathology of the skin**. 2.ed. New York: McGraw-Hill. p. 193-197.

HORN TD, 1998. Interface dermatitis. In: BARNHILL RL, 1998. **Textbook of dermatopathology**. 1.ed. New York: McGraw-Hill. p. 42-46.

ISOHERRANEN K, PUNNONEN K, JANSEN C AND UOTILA P, 1999. Ultraviolet irradiation induces cyclooxygenase-2 expression in keratinocytes [In Process Citation]. **Br J Dermatol** 140: 1017-1022.

JAWORSKY C, 1997. Connective tissue diseases. In: ELDER D, 1997. **Lever's Histopathology of the skin**. 8.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. p.253-259.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J, 1995. **Histologia Básica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 433 p.

KAO GF, FARMER ER, 2000. Benign tumors & carcinoma *in situ* of the epidermis. In: FARMER ER, HOOD AF, 2000. **Pathology of the skin**. 2.ed. New York: McGraw-Hill. p. 948-953.

KIRKHAM N, 1997. Tumors and cysts of the epidermis. In: ELDER D, 1997. **Lever's Histopathology of the skin**. 8.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. p. 701- 705.

KLIGMAN LH, 1989. The ultraviolet-irradiated hairless mouse: a model for photoaging. **J Am Acad Dermatol** 21(2) part 2: 623-31.

KLIGMAN AM, GROVE GL, HIROSE R, LEYDEN JJ, 1986. Topical tretinoin for photoaged skin. **J Am Acad Dermatol** 15: 836-859.

KOCHEVAR IR, MORAN M, GRANSTEIN RD, 1994. Experimental photoaging in C3H/HeN, C3H/HeJ, and Balb/c mice : comparison of changes in extracellular matrix components and mast cell numbers. **J Invest Dermatol** 103: 797-800.

LAMBERT WC, 2000. Cutaneous deposition disorders. In: FARMER ER, HOOD AF, 2000. **Pathology of the skin**. 2.ed. New York: McGraw-Hill. p. 714-717.

LANA SE, OGILVIE GK, WITHROW SJ, STRAW RC, ROGERS KS, 1997. Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. **J Am Anim Hosp Assoc** 33: 329-332.

LAVKER RM, 1979. Structural alterations in exposed and unexposed aged skin. **J Invest Dermatol**. 73: 59-66.

LEFFELL DJ, 2000. The scientific basis of skin cancer. **J Am Acad Dermatol** 42: S18-22.

LONDON CA, DUBILZEIG RR, VAIL DM, OGILVIE GK, HAHN KA, BREWER WG, HAMMER AS, O'KEEFE DA, CHUN R, MCENTEE MC, McCRAW DL, FOX LE, NORRIS AM, KIAUSNER JS, 1996. Evaluation of dogs and cats with tumors of the ear canal: 145 cases (1978-1992). **J Am Vet Med Assoc** 208 (9): 1413-1418.

LU H, EDWARDS C, GASKELL S, PEARSE A, MARKS R, 1996. Melanin content and distribution in the surface corneocyte with skin phototypes. **British Journal of Dermatology**. 135: 263-267.

MacEWEN EG, 1990. Spontaneous tumors in dogs and **cats: models for the study of cancer biology and treatment**. **Cancer and Metastasis Reviews** 9: 125-136.

MANNING PD, 1998. Horner's syndrome secondary to metastatic squamous cell carcinoma of a retropharyngeal lymph node in a cat. **Aust Vet J** 76 (5): 322-324.

MAYER SJ, 1992. Stratospheric ozone depletion and animal health. **Veterinary Record**. 131 (6): 120-122.

MAYR B, BLAUENSTEINER J, EDLINGER A, REIFINGER M, ALTON K, SCHAFFNER G, BREM G., 2000. Presence of p53 mutations in feline neoplasms. **Res Vet Science** 68: 63-69.

MAYZE JC, METCALF JS, 2000. Superficial perivascular dermatitis. In: FARMER ER, HOOD AF, 2000. **Pathology of the skin**. 2.ed. New York: McGraw-Hill. p. 286.

MESTRE JR, CHAN G, ZHANG F, YANG EK, SACKS PG, BOYLE JO, SHAH JP, EDELSTEIN D, SUBBARAMAIAH K AND DANNENBERG AJ, 1999. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression. An approach to preventing head and neck cancer. **Ann N Y Acad Sci** 889: 62-71.

MILLER MA, NELSON SL, TURK JR, PACE LW, BROWN TP, SHAW DP, FISCHER JR and GOSSER HS, 1991. Cutaneous neoplasia in 340 cats. **Vet Pathol** 28 (5): 389-395.

MILLARD TP, LEWIS CM, KHAMASHTA MA, HUGHES GRV, HAWK JLM, MCGREGOR JM, 2001. Familial clustering of polymorphic light eruption in relatives of patients with lupus erythematosus: evidence of a shared pathogenesis. **Br J Dermatol**. 144 (2): 334-8.

MITCHELL RE, 1967. Chronic solar dermatosis: a light and electron microscopic study of the dermis. **J Invest Dermatol** 48 (3): 203-220.

MOLONEY FJ, COLLINS S, MURPHY GM, 2002. Sunscreens – safety, efficacy and appropriate use. **Am J Dermatol** 3(3): 185-191.

MONTAGNA W, CARLISLE K, 1990. Structural changes in ageing skin. **Brit J Dermatol** 122 (35): 61-70.

MORIELLO KA, 1994. Diseases of the skin. In: SHERDING RG, 1994. **The Cat Diseases and Clinical Management**. Vol.2. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders. p.1907-1910.

MOY RL, 2000. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. **J Am Acad Dermatol** 42: S8-10.

MULLER-DECKER K, REINERTH G, KRIEG P, ZIMMERMANN R, HEISE H, BAYERL C, MARKS F AND FURSTENBERGER G, 1999. Prostaglandin-H-synthase isozyme expression in normal and neoplastic human skin. **Int J Cancer** 82: 648-656.

MULLER GH, KIRK RW and SCOTT DW, 1985. **Dermatologia dos Pequenos Animais**, São Paulo: Manole. 3.ed. 935 p.

NELSON BR, MAJMUDAR G, GRIFFITHS CEM, GILLARD MO, DIXON AE, TAVAKKOL A, HAMILTON TA, WOODBURY RA, VOORHEES JJ, JOHNSON TM, 1994. Clinical improvement following dermabrasion of photoaged skin correlates with synthesis of collagen I. **Arch Dermatol** 130: 1136-1142.

NIKULA KJ, BENJAMIN SA, ANGLETON GM, SAUNDERS WJ, LEE AC, 1992. Ultraviolet radiation, solar dermatosis, and cutaneous neoplasia in Beagle dogs. **Radiat Res** 129:11–18.

OGUCHI M, SAGARA J, MATSUMOTO K, SAIDA T, TANIGUCHI S, 2002. Expression of lamins depends on epidermal differentiation and transformation. **British J Dermatol** 147: 853-858.

PENA JM, FORD MJ, 1996. Cutaneous lymphangiectases associated with severe photoaging and topical corticosteroid application. **J Cutan Pathol**. 23: 175-181.

PENTLAND AP, SCHOGGINS JW, SCOTT GA, KHAN KN, HAN R, 1999. Reduction of UV-induced skin tumors in hairless mice by selective COX-2 inhibition. **Carcinogenesis** 20: 1939-1944.

PÉREZ J, DAY MJ, MARTÍN MP, GONZALEZ S, MOZOS E, 1999. Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with feline cutaneous squamous cell carcinomas and precancerous lesions (actinic keratosis). **Vet Immunol Immunopathol** 69: 33-46.

PESTILI DE ALMEIDA EM, PICHE C, SIROIS J, DORE M, 2001. Expression of cyclooxygenase-2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs. **J Histochem Cytochem** 49: 867-875.

PETERSEN MJ, HANSEN C, CRAIG S, 1992. Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. **J Invest Dermatol** 99: 440-444.

RAMPEN FHJ, FLEUREN BAM, BOO TM, LEMMENS WAJG, 1988. Unreliability of self-reported burning tendency and tanning ability. **Arch Dermatol** 124: 885-888.

REES CA, GOLDSCHMIDT MH, 1998. Cutaneous horn and squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen's disease) in a cat. **J Am Anim Hosp Assoc** 34: 485-486.

REEVES NCP, TURREL JM, WITHROW SJ, 1993. Oral squamous cell carcinoma in the cat. **J Am Anim Hosp Assoc** 29: 438-441.

RONGIOLETTI F, REBORA A, 1995. Fibroelastolytic patterns of intrinsic skin aging: pseudoxanthoma-elasticum-like papillary dermal elastolysis and white fibrous papulosis of the neck.. **Dermatology** 191: 19-24.

ROSSO S, MIÑARRO R, SCHRAUB S, TUMINO R, FRANCESCHI S, ZANETTI R, 2002. Reproducibility of skin characteristic measurements and reported sun exposure history. **International J Epidemiology** 31: 439-446.

RUSLANDER D, KASER-HOTZ B, SARDINAS JC, 1997. Cutaneous squamous cell carcinomas in cats. **Feline Medicine** 19 (10): 1119-1129.

SALASCHE SJ, 2000. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. **J Am Acad Dermatol** 42: 4-7.

SAYRE RM, DESROCHERS DL, WILSON CJ, MARLOWE E, 1981. Skin type, minimal erythema dose (MED), and sunlight acclimatization. **J Am Acad Dermatol** 5: 439-443.

SCHWARZE HP, LOCHE F, GORGUET MC, KUCHTA J, BAZEX J, 1999. Invasive cutaneous squamous cell carcinoma associated with actinic keratosis. **Dermatol Surg** 25: 587-589.

SCIOSCIA KA, SNYDERMAN CH, RUEGER R, REDDY J, D'AMICO F, COMSA S AND COLLINS B, 1997. Role of arachidonic acid metabolites in tumor growth inhibition by nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Am J Otolaryngol** 18 : 1-8.

SCOTT DW, 1994. Analyse du type de réaction histopathologique dans le diagnostic des dermatoses inflammatoires chez le chat : étude portant sur 394 cas. **Le Point Veterinaire**. 26 (159): 57-66.

SCOTT DW, MILLER WH, GRIFFIN CE, 1996. **Muller & Kirk Dermatologia de Pequenos Animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros Edições Ltda. 1142 p.

SHERDING RG, 1994. **The Cat Diseases and Clinical Management**. Vol.2. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2046 p.

SMOLLER BR, KOHLER S, 1998. Subepidermal vesicular dermatitis. In: In: BARNHILL RL, 1998. **Textbook of dermatopathology**. 1.ed. New York: McGraw-Hill. p. 151-159.

SOUSA CA, 1995. Exsudative, crusting, and scaling dermatoses. **Vet Clin North Am: Small Anim Practice**. 25 (4): 813-831.

STANIMIROVIC A, CUPIC H, BOSNJAK B, KRUSLIN B, BELICZA M, 2003. Expression of p53, bcl-2 and growth hormone receptor in actinic keratosis, hypertrophic type. **Arch Dermatol Res**, 295 (3): 102-108.

STELL AJ, DOBSON JM, LANGMACK K, 2001. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. **J Small An Pract** 42: 164-169.

- STERN RS, MOMTAZ K, 1984. Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. **Arch Dermatol** 120: 869-73.
- TAGUCHI M, TSUCHIDA T, IKEDA S, SEKIYA T, 1998. Alterations of p53 gene and Ha-ras gene are independent events in solar keratosis and squamous cell carcinoma. **Pathology International** 48: 689-694.
- TALWAR HS, GRIFFITHS CEM, FISHER GJ, HAMILTON TA, VOORHEES JJ, 1995. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. **J Invest Dermatol** 105: 285-290.
- TEIFKE JP, LÖHR CV, 1996. Immunohistochemical detection of p53 overexpression in paraffin wax-embedded squamous cell carcinomas of cattle, horses, cats and dogs. **J Comp Path** 114: 205-210.
- TERADA T, YAMAGAMI J, FUGIMOTO A, TANAKA K, SUGIURA M, 2003. Pigmented squamous cell carcinoma of the cheek skin probably arising from solar keatosis. **Pathol Internat** 53: 468-472.
- TERCEDOR J, LÓPEZ-HERNÁNDEZ B, RÓDENAS JM, DELGADO-RODRÍGHEZ M, CEREZO S, SERRANO-ORTEGA S, 1995. Multivariate analysis of cutaneous markers of aging in chronic hemodialyzed patients. **Int J Dermatol** 34: 546-550.
- TSUJII M AND DUBOIS RN, 1995. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. **Cell** 83: 493-501.
- TUTRONE WD, SAINI R, CAGLAR S, WEINBERG JM, CRESPO J, 2003a. Topical therapy for actinic keratoses, I: 5-fluorouracil and imiquimod. **Cutis** 71: 365-370.
- TUTRONE WD, SAINI R, CAGLAR S, WEINBERG JM, CRESPO J, 2003b. Topical therapy for actinic keratoses, II: Diclofenac, colchicine, and retinoids. **Cutis** 71: 373-379.
- VOORHEES JJ, 2002. Mecanismos e prevenção do carcinoma espinocelular induzido pela radiação ultravioleta. **Fundação Nacional do Câncer de Pele**. 19: 8-9.

WALDER EJ, 1995. Comparative aspects of nonmelanoma skin cancer. **Clin Dermatol** 13: 569-578.

WALDER EJ, GROSS TL, 1992. Epithelial Tumors. In: Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, **Veterinary Dermatopathology**– a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease. Boston: Mosby Year Book, 329-520.

WARREN R, GARTSTEIN V, KLIGMAN AM, MONTAGNA W, ALLENDORF RA, RIDDER GM, 1991. Age, sunlight, and facial skin: a histologic and quantitative study. **J Am Acad Dermat.** 25 (5): 751-760.

WEEDON D, STRUTTON G, 2002. **Skin pathology.** 2.ed. New York: Churchill Livingstone. 1158 p.

WHITE SD, 1994. Diseases of the nasal planum. **Vet Clin North Am Small Anim Pract** 24 (5): 887-895.

WILKINSON GT, HARVEY RG, 1996. Cap. 13 - Fatores físicos. In: Wilkinson GT, Harvey RG, **Atlas Colorido de Dermatologia dos Pequenos Animais** - Guia para o Diagnóstico. São Paulo: Manole, 205-211.

WILLEMSE T, 1995. **Dermatologia Clínica de cães e gatos**, São Paulo: Manole. 141 p.

WILLIAMS BT, BARR RJ, DUTTA B, 1996. Bullous solar elastosis. **J Am Acad Dermatol.** 34: 856-8.

YANTSOS VA, CONRAD N, ZABAWSKI E, COCKERELL CJ, 1999. Incipient intradermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. **Semin Cutan Med Surgery.** 18(1): 3-14.

YOUNG B, HEATH JW, 2001. **Wheater Histologia Funcional** – Texto e atlas em cores. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 415 p.

YU TC, RAHMAN Z, ROSS BS, 2003. Actinic keratoses – surgical and physical therapeutic modalities. **Cutis** 71: 381-4.



***9- ANEXOS***

**Anexo 1-** Características dos animais estudados quanto ao sexo, idade estimada, cor da área biopsiada e raça.

Nº	grupo	Sexo	Idade estimada	Cor da área biopsiada	Raça
1	normal	F	4	branca	SRD
2	normal	M	2	branca	SRD
3	normal	F	1	bege malhada	SRD
4	normal	F	1	bege	SRD
5	normal	F	2	cinza	SRD
6	normal	F	3	preta	SRD
7	normal	F	1	preta e branca	SRD
8	normal	F	5	bege clara	SRD
9	normal	F	1,5	bege	SRD
10	normal	M	2	bege	SRD
11	normal	M	1	branca	SRD
12	normal	F	1	bege clara	SRD
13	normal	F	4	bege	SRD
14	inicial	F	3	branca	SRD
15	inicial	M	1	branco	SRD
16	inicial	F	1	branca	SRD
17	inicial	M	3	branca	SRD
18	inicial	M	1	branca	SRD
19	inicial	F	4	branca	SRD
20	inicial	M	4	branca	SRD
21	inicial	M	4	branca	SRD
22	inicial	M	4	preta e branca	SRD
23	inicial	F	2	branca	SRD
24	avançada	F	1	branca	SRD
25	avançada	F	2	branca	SRD
26	avançada	M	3	branca	SRD
27	avançada	F	4	branca	SRD
28	avançada	F	4	branca	SRD
29	avançada	F	4	branca	SRD
30	avançada	M	4	branca	SRD
31	avançada	F	3	branca	SRD
32	avançada	F	11	branca	SRD
33	avançada	F	14	branca	SRD
34	avançada	M	6	branca	SRD

## Anexo 2- Análise quantitativa de células dos animais estudados

Nº	grupo	edema	compactação	telangiectasia	Escamotização	Celularidade
1	normal	0,0	0,0	0,5	0,0	0,03
2	normal	0,0	0,0	0,3	0,0	0,09
3	normal	0,0	0,0	0,8	0,0	0,07
4	normal	0,0	0,0	0,0	0,0	0,06
5	normal	0,0	0,2	0,1	0,0	0,06
6	normal	0,0	0,0	0,0	0,0	0,05
7	normal	0,0	0,0	0,3	0,0	0,09
8	normal	0,0	0,0	0,5	0,0	0,08
9	normal	0,0	0,1	0,0	0,0	0,05
10	normal	0,0	0,0	0,0	0,0	0,04
11	normal	0,0	0,3	0,7	0,2	0,04
12	normal	0,0	0,0	0,2	0,0	0,05
13	normal	0,0	0,0	0,2	0,0	0,05
14	inicial	0,0	0,8	0,5	0,0	0,07
15	inicial	0,0	0,0	0,4	0,0	0,07
16	inicial	0,0	0,3	0,5	0,0	0,04
17	inicial	0,0	0,5	0,0	0,0	0,05
18	inicial	0,0	0,2	0,3	0,0	0,04
19	inicial	0,0	1,0	1,0	0,0	0,08
20	inicial	0,0	0,9	1,0	0,3	0,11
21	inicial	0,3	1,0	0,9	0,4	0,05
22	inicial	0,3	1,0	0,5	0,0	0,12
23	inicial	0,0	0,8	0,8	0,2	0,06
24	avançada	0,7	0,2	0,2	0,2	0,08
25	avançada	0,6	1,0	0,5	0,5	0,07
26	avançada	0,4	0,9	0,7	0,2	0,05
27	avançada	1,0	0,7	0,7	0,0	0,04
28	avançada	0,9	1,0	0,5	0,8	0,05
29	avançada	0,3	0,8	0,7	0,0	0,07
30	avançada	0,2	1,0	0,9	0,2	0,08
31	avançada	0,0	1,0	1,0	0,0	0,10
32	avançada	0,0	1,0	1,0	0,5	0,03
33	avançada	0,0	1,0	0,8	0,1	0,08
34	avançada	0,0	1,0	0,6	0,3	0,06

**Anexo 3-** Medidas da área da epiderme, espessura da epiderme, área da derme, área anexial e relação anexo/derme dos animais estudados (em pixels).

Nº	grupo	Espessura			Anexo/ Derme	
		área Epiderme	Epiderme	Área Derme		
1	normal	92352,90	153,92	166318,00	30530,80	0,23
2	normal	79540,00	147,35	182612,00	50745,00	0,24
3	normal	60218,75	100,37	199954,63	72837,38	0,35
4	normal	54186,10	90,31	205540,20	53779,60	0,26
5	normal	30741,33	51,24	222535,33	44062,00	0,20
6	normal	40135,10	66,89	219133,41	73502,30	0,33
7	normal	45804,00	76,34	214282,59	26463,30	0,13
8	normal	88994,90	148,33	166620,41	45606,50	0,26
9	normal	62152,60	103,59	195406,91	54448,40	0,28
10	normal	77434,80	129,06	176216,00	31391,10	0,17
11	normal	70970,40	118,29	178894,59	53794,80	0,29
12	normal	53535,22	89,23	208355,89	59981,33	0,29
13	normal	54551,10	90,92	203120,50	49267,70	0,24
14	inicial	103581,90	172,64	155341,50	21202,20	0,14
15	inicial	81944,60	136,58	178462,20	74880,70	0,42
16	inicial	70634,75	117,73	192291,00	49870,63	0,26
17	inicial	44502,40	74,17	218998,41	27908,80	0,13
18	inicial	77991,70	129,99	178452,50	48151,90	0,27
19	inicial	141864,20	236,44	113360,20	23412,10	0,18
20	inicial	87932,90	146,56	172142,20	48153,40	0,27
21	inicial	142922,20	238,20	122454,50	29853,90	0,27
22	inicial	148990,70	248,32	107339,10	57571,00	0,05
23	inicial	88204,20	147,01	174226,09	45718,50	0,27
24	avançada	115635,86	192,73	143255,14	28589,43	0,19
25	avançada	123023,10	205,04	136591,41	17740,50	0,13
26	avançada	111488,50	185,82	150040,41	31021,40	0,20
27	avançada	110062,50	183,44	147970,00	29150,30	0,19
28	avançada	95318,30	158,87	161450,59	27566,20	0,16
29	avançada	106173,90	176,96	152029,59	59659,00	0,03
30	avançada	58190,70	96,99	200022,30	88504,70	0,45
31	avançada	81560,00	135,93	171322,70	22355,40	0,13
32	avançada	155395,59	258,99	99966,20	22291,00	0,27
33	avançada	36473,80	60,79	223474,41	72269,90	0,32
34	avançada	151792,59	252,99	106771,50	18920,50	0,17