

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Caracterização morfo-histoquímica de sarcoides equinos: Padrões de colágenos e suas possíveis vias de modulação celular

Natalie Nabelle Silva Miranda
Magister Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

NATALIE NABELLE SILVA MIRANDA

Caracterização morfo-histoquímica de sarcoides equinos: Padrões de colágenos e suas possíveis vias de modulação celular

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Fabricio Luciani Valente

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

M672c
2025
Miranda, Natalie Nabelle Silva, 1992-
Caracterização morfo-histoquímica de sarcoides equinos:
padrões de colágenos e suas possíveis vias de modulação celular
/ Natalie Nabelle Silva Miranda. – Viçosa, MG, 2025.
1 dissertação eletrônica (34 f.): il. (algumas color.).

.
Orientador: Fabrício Luciani Valente.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Veterinária, 2025.

Referências bibliográficas: f. 32-34.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2025.750>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Cavalos - Ferimentos e lesões. 2. Imunidade celular.
3. Exossomos. 4. Colágeno. 5. Fibroblastos. I. Valente, Fabrício
Luciani, 1980-. II. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Veterinária. Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária. III. Título.

CDD 22. ed. 636.108943079

NATALIE NABELLE SILVA MIRANDA

Caracterização morfo-histoquímica de sarcoides equinos: Padrões de colágenos e suas possíveis vias de modulação celular

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 4 de agosto de 2025.

Assentimento:

Natalie Nabelle Silva Miranda
Autora

Fabricio Luciani Valente
Orientador

Essa dissertação foi assinada digitalmente pela autora em 13/02/2026 às 15:45:38 e pelo orientador em 13/02/2026 às 15:47:24. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **RI9B.4TIS.18UE** e clique no botão 'Validar documento'.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me sustentar, me auxiliar, me amparar.

À minha mãe, que nunca mediu esforços para que eu tivesse a melhor formação pessoal e profissional possível. Agradeço pelo amor, incentivo e apoio.

À Universidade Federal de Viçosa, por todo o aprendizado e vivências e ao Programa de Pós-Graduação pela oportunidade em dar continuidade à minha atualização profissional.

Ao Departamento de Veterinária da UFV, incluindo seus professores, funcionários e técnicos, agradeço por todo o auxílio e ensinamentos.

Ao meu orientador, Fabrício, por todo o apoio, conhecimento, incentivo e paciência.

Ao meu grupo de pesquisa pela união, pela ajuda, pela troca de experiências, pelos bons momentos que compartilhamos.

À minha família por todo carinho e por sempre acreditarem em mim.

Por fim, aos meus amigos, os melhores do mundo, por sempre segurarem a minha mão e torcerem por mim. Vocês foram fundamentais nesse ciclo.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

MIRANDA, Natalie Nabelle Silva, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2025. **Caracterização morfo-histoquímica de sarcoides equinos: Padrões de colágenos e suas possíveis vias de modulação celular.** Orientador: Fabricio Luciani Valente.

As alterações cutâneas proliferativas de natureza fibroblástica, como os sarcoides equinos, envolvem modificações na arquitetura estromal, que impactam diretamente na sua evolução clínica. Considerando a relevância dessas lesões e o efeito da comunicação celular na resposta do organismo às injúrias, esse trabalho se dividiu em dois capítulos. No primeiro, foi desenvolvido uma revisão sistemática a fim de investigar o papel dos exossomos na remodelação da pele e suas vias de ação. Os trabalhos abordados demonstraram a utilização dos exossomos como moduladores no processo de reparo tecidual e o seu potencial terapêutico na resolução clínica, por meio da sinalização das vias TGF- β 2/SMAD2 e p38 MAPK. O segundo capítulo traz uma caracterização morfológica e a quantificação de colágeno em amostras de sarcoides equino, a fim de obter maior entendimento acerca da sua manifestação clínica e desenvolvimento. Foram observados crescimento dérmico, infiltração e predominância de colágeno tipo I. A articulação das duas etapas salienta a importância de desvendar os processos envolvidos em lesões proliferativas e instiga o potencial uso dos exossomos como biomarcadores de diagnóstico ou forma terapêutica. A escassez de estudos originais in vivo, especialmente voltados para a medicina veterinária, com padronização metodológica e investigação dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na regulação estromal evidencia a demanda por pesquisas mais aprofundadas e consistentes nesse campo.

Palavras-chave: lesões proliferativas; fibroblastos; remodelação tecidual; exossomos

ABSTRACT

MIRANDA, Natalie Nabelle Silva, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2025. **Morphohistochemical characterization of equine sarcoids: Collagen patterns and their possible pathways of cellular modulation.** Adviser: Fabricio Luciani Valente.

Proliferative cutaneous lesions of fibroblastic nature, such as equine sarcoids, involve modifications in stromal architecture that directly impact their clinical progression. Considering the relevance of these lesions and the effect of cell-to-cell communication on the organism's response to injury, this work was structured into two chapters. The first chapter presents a systematic review aimed at investigating the role of exosomes in skin remodeling and their mechanisms of action. The studies demonstrated the use of exosomes as modulators in the tissue repair process and their therapeutic potential in clinical resolution, through signaling pathways such as TGF- β 2/SMAD2 and p38 MAPK. The second chapter offers a morphological characterization and collagen quantification in equine sarcoid samples, in order to gain a deeper understanding of their clinical manifestation and progression. Dermal expansion, infiltration, and a predominance of type I collagen were observed. The articulation between the two chapters highlights the importance of unraveling the processes involved in proliferative lesions and points to the potential use of exosomes as diagnostic biomarkers or therapeutic agents. The scarcity of original *in vivo* studies, especially in veterinary medicine, with standardized methodologies and investigation of the molecular and cellular mechanisms regulating the stroma, underscores the need for more in-depth and consistent research in this field.

Keywords: proliferative lesions ; fibroblasts; tissue remodeling; exosomes

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos baseado no método PRISMA.....12

CAPÍTULO 2

Figura 1 - Micrografia do revestimento epitelial do sarcoide equino.....25

Figura 2 - Fotografia histológica da região estromal de sarcoide equino.....26

Figura 3 - Fibras colágenas observadas ao microscópio óptico sob luz polarizada..27

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1 - Aplicação do critério PICOS.....	11
Tabela 2 - Total de artigos excluídos de acordo com os critérios de exclusão.....	13
Tabela 3 - Aspectos comparativos entre estudos <i>in vivo</i> associados à influência dos exossomos na remodelação tecidual.....	16

CAPÍTULO 2

Tabela 1 - Configuração aplicada ao Plugin Threshold Colour para quantificação de colágeno.....	24
Tabela 2 - Resultados evidenciados em lâminas histológicas coradas por HE.....	26
Tabela 3 - Mensurações obtidas por microscopia óptica sob luz polarizada em amostras coradas por picrosirius.....	28
Tabela 4 - Análise estatística utilizando o teste de Pearson para avaliação de correlação entre os índices calculados para morfometria de colágeno.....	28

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL.....	9
CAPÍTULO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA: EXOSSOMOS E REMODELAÇÃO TECIDUAL EM LESÕES CUTÂNEAS FIBROBLÁSTICAS.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	11
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
4. CONCLUSÃO.....	18
CAPÍTULO 2: CARACTERIZAÇÃO HISTOLÓGICA E COLÁGENA DE SARCOIDES EQUINOS POR COLORAÇÃO DE PICROSIRIUS: IMPLICAÇÕES PARA A ORGANIZAÇÃO ESTROMAL.....	20
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1. Sarcoide equino: uma visão geral.....	20
2.2. Matrix extracelular e processo de remodelação tecidual.....	21
3. OBJETIVOS.....	22
3.1. Objetivos Gerais.....	23
3.2. Objetivos Específicos.....	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4.1. Considerações éticas.....	23
4.2. Amostras e critérios de inclusão.....	23
4.3. Caracterização histológica e avaliação de colágeno.....	24
4.4. Análise estatística.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
6. CONCLUSÃO.....	30
DISCUSSÃO GERAL E CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS.....	32

INTRODUÇÃO GERAL

As afecções proliferativas em tecido cutâneo de equinos são responsáveis pelo comprometimento do bem-estar desses animais, além de resultar em prejuízos econômicos aos seus proprietários (Assis-Brasil *et al.*, 2015). Dentre elas, o sarcoide destaca-se por ser a neoplasia mais comum na rotina clínica. Apesar de ser histologicamente classificado como benigna, esta lesão apresenta comportamento localmente agressivo devido à sua natureza infiltrativa (Marques *et al.*, 2023). Microscopicamente, caracteriza-se pela hiperplasia e hiperqueratose de epiderme, proliferação fibroblástica, baixa atividade mitótica e pouca vascularização (Pinheiro *et al.*, 2015).

Estudos na área oncológica relatam a importância do estroma tumoral para o desenvolvimento neoplásico. O estroma é composto por vários tipos celulares e matriz extracelular, e sua forma de organização é fundamental para compreender a estrutura do tumor. A interação entre fibroblastos, miofibroblastos e a síntese e organização de colágeno podem favorecer a invasão e o comportamento tumoral, enfatizando a importância em compreender a morfologia e os processos metabólicos do sarcoide equino (Scarelli, 2015).

Nesse contexto, os exossomos têm sido estudados como eficientes sinalizadores celulares, com a capacidade de carrear e entregar diversas moléculas à célula-alvo, participando ativamente na transmissão de informações fisiológicas e patológicas no organismo (Gurunathan *et al.*, 2021).

Os exossomos podem desempenhar um importante papel no desenvolvimento e na progressão de neoplasias (Gurunathan *et al.*, 2021). Por isso, é importante a realização de pesquisas voltadas para entender seu envolvimento em processos tumorais e fibroproliferativos.

Isto posto, a busca por evidências da funcionalidade dessas estruturas no metabolismo celular e reorganização estromal, juntamente com a análise morfológica de peles acometidas por sarcoide, pode oferecer insights pertinentes para o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e terapêuticos, além de auxiliar na elucidação da fisiopatogênese tumoral.

CAPÍTULO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA: EXOSSOMOS E REMODELAÇÃO TECIDUAL EM LESÕES CUTÂNEAS FIBROBLÁSTICAS

1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo e contribui para diversas funções do organismo. Elas incluem: barreira estrutural contra agentes externos; termorregulação; proteção contra perdas de substâncias; produção de anexos epidérmicos queratinizados; secreção de produtos; percepção de sensações; produção de vitamina D, entre outras (Lucas, 2014).

Quando o tecido cutâneo é lesionado, vários processos metabólicos são ativados, com o intuito de restabelecer a sua integridade. Durante a evolução do reparo tecidual, a região afetada passa pelas fases inflamatória, proliferativa e de remodelação, que envolvem a atuação de diversas células (Souza, 2021).

Os fibroblastos desempenham papel importante na síntese de colágeno tipo I e III e reorganização da matriz extracelular (MEC), podendo ter influência direta na qualidade da cicatrização (Souza, 2021). Anormalidades como proliferação excessiva dessas células e deposição exacerbada de colágeno podem levar a alterações indesejáveis, comprometendo a eficiência tecidual (Griffin, 2020). Compreender os mecanismos de regulação e vias de sinalização dos fibroblastos constitui uma estratégia eficaz para evitar o desenvolvimento de lesões proliferativas.

Nas últimas décadas, as vesículas extracelulares, em especial os exossomos, vêm se destacando pelo seu importante papel na comunicação intercelular (Sáenz-Cuesta, 2015). Os exossomos participam de processos biológicos e patológicos, por meio do carregamento de substâncias como proteínas, lipídeos e microRNAs, capazes de atuar na transmissão de informações e modular a expressão gênica das células-alvo. As pesquisas têm se direcionado ao estudo do papel dos exossomos na patogênese e evolução de diversas injúrias, com foco para sua utilização como biomarcador diagnóstico e potencial terapêutico (De Toro, 2015).

Apesar dos estudos com exossomos demonstrarem resultados promissores, ainda há um longo caminho a percorrer. A literatura apresenta muitas lacunas a serem preenchidas acerca da sua aplicabilidade, especialmente no campo da veterinária, o que abre margem para novos trabalhos e observações.

Isto posto, uma análise científica sobre o tema pode agregar informações valiosas para o delineamento de novos projetos. Logo, essa revisão objetiva explorar e organizar os dados científicos disponíveis sobre o papel dos exossomos na remodelação tecidual de lesões cutâneas fibroblásticas, com enfoque nos seus mecanismos celulares e moleculares.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi conduzida seguindo as recomendações do método PRISMA (2020) e buscou responder à seguinte questão: Como os exossomos atuam na remodelação fibroblástica de lesões cutâneas em modelos *in vivo*?

Foi realizada a busca de artigos nas bases de dados Science Direct, Scopus e Embase, utilizando a seguinte string: ("in vivo") AND (fibroblast) AND (skin) AND ("skin lesion" OR "skin cancer") AND (exosome) AND ("wound healing" OR "tissue remodeling").

O estudo foi direcionado pelo sistema PICOS, especificando a população de interesse (P), a intervenção (I) ou exposição almejada, o comparador ou controle (C), os *outcomes* (O) ou desfechos esperados e os tipos de estudos (S) mais apropriados (Tabela 1).

Tabela 1 - Aplicação do critério PICOS

P (População)	Qualquer ser vivo com lesões cutâneas e proliferação/ativação de fibroblastos
I (Intervenção)	Administração ou liberação de exossomos <i>in vivo</i>
C (Comparador/ Controle)	Placebo ou outros tipos de moléculas
O (Outcomes/ Desfecho)	Desenvolvimento de remodelação tecidual
S (Studies/ Tipos de estudo)	Estudos <i>in vivo</i> experimentais/observacionais que envolvam o processo de remodelação/reparo de tecido cutâneo

Fonte: elaboração própria (2025).

Os critérios de elegibilidade incluíram: artigos originais, revisados por pares, publicados entre os anos de 2015 e 2025 (considerando o período entre janeiro a julho de 2025), escritos em inglês, com foco no papel dos exossomos em lesões cutâneas fibroblásticas, com destaque em cicatrização e remodelação tecidual.

Para a seleção e extração dos artigos, foi utilizado o software StArt 3.0.3 BETA. Inicialmente, foi feita a remoção dos trabalhos duplicados e uma triagem dos textos por meio da leitura do título e resumo de cada um. Foram excluídos trabalhos que não se enquadraram ao padrão de inclusão citado acima, além de estudos sem informações.

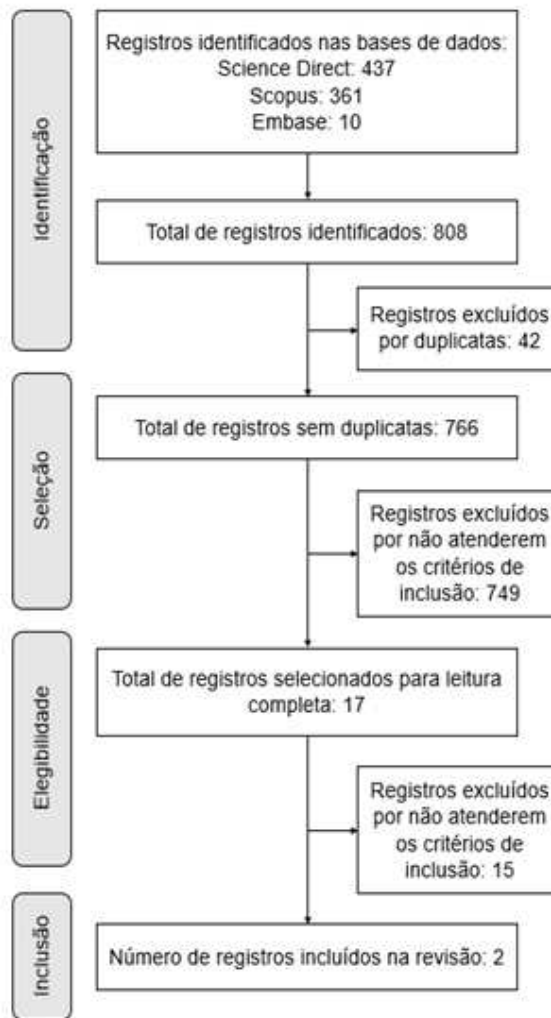
Os artigos selecionados para a extração foram lidos na íntegra e processados novamente pelo sistema de inclusão ou exclusão já mencionados, sendo excluídos também aqueles cujo acesso era restrito. Foram extraídos os seguintes dados: ano de publicação, país de realização, tipos ou origens dos exossomos, metodologia e principais resultados.

A análise foi qualitativa e descritiva, demonstrando o desenvolvimento dos ensaios e seus impactos científicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em 808 registros, dos quais 42 estavam duplicados. Após a triagem, 17 artigos foram selecionados para leitura do texto completo. Destes, apenas dois permaneceram dentro dos critérios de elegibilidade. Os detalhes do processo estão esboçados na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos baseado no método PRISMA



Fonte: elaboração própria (2025).

Abaixo, estão identificados o número de registros excluídos e seu respectivo critério (Tabela 2).

Tabela 2 - Total de artigos excluídos de acordo com os critérios de exclusão

Critério de exclusão	Total de artigos rejeitados após leitura do título e resumo	Total de artigos rejeitados após leitura completa
Revisões, resumos em congressos, livros e capítulos de livro	554	5

Estudos sem autor, título, resumo, local de publicação	29	-
Artigos publicados fora do período estipulado	2	-
Foco divergente (estudos com foco em outros órgãos, em outro tipo de lesão e sem envolvimento de exossomos)	164	4
Sem acesso ao artigo completo	-	1
Pesquisa sem ensaio <i>in vivo</i>	-	5
Artigo em língua diferente do inglês	0	0
Total	749	15

Fonte: elaboração própria (2025).

Foram incluídos dois estudos que investigaram as implicações dos exossomos na remodelação tecidual da pele com ativação de vias de sinalização fibroblástica. O primeiro trabalho, realizado por Fang *et al.* (2016), demonstrou os efeitos antifibróticos de exossomos provenientes de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical (uMSC-Exos), por meio da inibição da via do fator de crescimento- β 2/SMAD. A segunda pesquisa, conduzida por Zhang *et al.* (2025), apresentou os efeitos de exossomos derivados de células-tronco induzidas humanas (hiPSC-Exos) na cicatrização tecidual através da via FGF2/p38. Ambos os trabalhos foram desenvolvidos na China e utilizaram modelo animal murino para observação *in vivo*.

Os dois estudos obtiveram resultados promissores acerca da atuação dos exossomos na modulação da atividade dos fibroblastos e remodelação cutânea. Apesar disso, se diferem quanto à origem exossomal e vias metabólicas envolvidas, além das etapas para análises metodológicas.

Na pesquisa de Fang *et al.* (2016), foram induzidas feridas de 1,5 cm de área no dorso de camundongos. Estas foram inicialmente cobertas com Tegaderm por 24h

e posteriormente, mantidas abertas. Após 24h da lesão, foi injetado um hidrogel diluído com uMSC-Exos ao redor da ferida. Nos grupos controles, foram utilizadas solução salina tamponada com fosfato (PBS), exossomos derivados de células HEK-293T ou sobrenadante livre de exossomos das células-tronco mesenquimais do cordão umbilical.

Foi feito o monitoramento da contração das feridas nos dias 10,14 e 25 através de fotografias analisadas pelo software Adobe Photoshop. No dia 25, foi realizada a coleta de tecido cutâneo para análise histológica e molecular.

O isolamento dos exossomos foi através do processo de ultracentrifugação e sua caracterização foi feita pela quantificação proteica através do kit BCA, rastreamento de partículas pelo NanoSight NS300 e confirmada pela detecção da proteína CD81 por *Western blot*.

Além disso, a citometria de fluxo foi utilizada para observação da resposta celular, pela análise do ciclo celular e quantificação da expressão de Alfa Actina de Músculo Liso (α -SMA) e p-SMAD.

Por fim, imunofluorescência e hibridização fluorescente *in situ* (FISH) foram usadas para detecção de proteínas e microRNAs associados à diferenciação fibroblástica. Neste trabalho também foi realizado um ensaio *in vitro* para validação dos resultados *in vivo*, utilizando fibroblastos cultivados.

No segundo estudo (Zhang *et al.*, 2025), foram induzidas, em cada modelo animal, duas feridas dorsais de 6 mm, uma em cada lado da linha média. Foi posicionado à borda da lesão um anel de silicone estéril, a fim de evitar sua contração automática. O tratamento foi feito com a administração de hiPSC-Exos em dose baixa (5 μ g) e alta (50 μ g) ao redor da ferida. No grupo controle foi utilizado PBS. O progresso da cicatrização foi acompanhado diariamente por meio de fotografias e foi coletado tecido dérmico nos dias 3, 5, 7 e 10.

A obtenção dos exossomos também ocorreu por ultracentrifugação, com sua caracterização por dosagem proteica em kit BCA, rastreamento por nanopartículas e microscopia eletrônica de transmissão e marcação de CD9, CD63 e CD81 por *Western blot*. Os hiPSC-Exos foram marcados por PKH26, para verificar a captação desses exossomos pelo epitélio.

As amostras teciduais foram processadas para histologia com coloração de hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson, DAPI e para imunohistoquímica (usando anticorpos anti-PCNA e anti-HRP).

A reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR) foi usada para observar a expressão gênica e a técnica de *Western blot* foi utilizada para quantificação proteica, juntamente com a análise no software ImageJ.

Esse processamento também foi realizado *in vitro* com queratinócitos humanos, para validação do estudo.

Abaixo, encontra-se uma tabela comparativa sobre a condução entre as duas pesquisas (Tabela 3).

Tabela 3 - Aspectos comparativos entre estudos *in vivo* associados à influência dos exossomos na remodelação tecidual

Aspecto	Fang <i>et al.</i>, 2016	Zhang <i>et. al.</i>, 2025
Fonte de exossomos	Células-tronco mesenquimais do cordão umbilical	Células-tronco induzidas humanas
Isolamento de exossomos	Ultracentrifugação	Ultracentrifugação
Caracterização de exossomos	Kit BCA NanoSight NS300 <i>Western blot</i> (CD81)	Kit BCA Rastreamento de nanopartículas Microscopia eletrônica de transmissão <i>Western blot</i> (CD9, CD63 e CD81)
Modelo animal	Camundongos machos Feridas dorsais de 1,5 cm	Camundongos machos Feridas dorsais bilaterais de 6 mm, com anel de silicone
Uso dos exossomos	Injeção local SC*, aplicação única, 48h após a lesão, diluído em hidrogel	Injeção local SC, aplicação diária, em doses de 5 µg e 50 µg
Grupos controle	PBS, exossomos de HEK293 e sobrenadante livre de exossomos	PBS
Avaliação da cicatrização	Fotografias nos dias 10, 14 e 25 Coleta de tecido no dia 25	Fotografias diárias Coleta de tecido nos dias 3, 5, 7 e 10
Análises celulares e moleculares	Citometria de fluxo, imunofluorescência, FISH e <i>Western blot</i>	Imunohistoquímica, qRT-PCR, <i>Western blot</i>

*SC= subcutâneo

Fonte: elaboração própria (2025).

Os achados validados por Fang *et al.* (2016) atestam a modulação do processo de reparo tecidual pelos uMSC-Exos através da inibição da diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos.

O uso desses exossomos resultou em cicatrização mais eficiente dos ferimentos e formação de tecido cicatricial menos espesso e com melhor organização. Esses efeitos ocorreram devido à redução da expressão de α -SMA e de colágeno tipo I, considerados marcadores pró-fibróticos. O papel dos uMSC-Exos foi atribuído aos microRNAs específicos miR-21, miR-23a, miR-125b e miR-145, que atuam inibindo a via TGF- β /SMAD2. Os padrões de expressão dos microRNAs foram definidos a partir de informações disponíveis pelo banco de dados NCBI's Gene Expression Omnibus (GEO).

A análise de FISH mostrou expressão generalizada de p-SMAD2 na pele lesionada e sua grande redução no grupo tratado, reforçando a atuação dos microRNAs como supressores da via TGF β /SMAD2.

Ademais, foi observado um aumento de células na fase G2 do ciclo celular e a promoção de migração celular no grupo tratado, indicando que os exossomos também podem promover a proliferação e recrutamento de fibroblastos.

Zhang *et al.* (2025) mostraram o impacto dos hiPSC-Exos na promoção da cicatrização da pele. Foi evidenciada maior taxa de contração da ferida e redução da expressão de mRNA de fatores inflamatórios e de quimiocinas nos grupos tratados, indicando redução da inflamação.

Os resultados dessa pesquisa propuseram que esses exossomos induzem a proliferação celular, a partir da constatação da maior expressão da proteína PCNA e aumento da espessura epidérmica nos grupos tratados, indicando sua participação na remodelação cicatricial pela maior deposição e melhor organização de colágeno.

O aumento da expressão da proteína p38 fosforilada nos grupos tratados comprova a atuação dos hiPSC-Exos por meio da via p38 MAPK. Foi apontado nesse estudo que essa via é ativada pelo eixo FGF2-FGFR3.

Embora este ensaio não tenha utilizado os fibroblastos como alvo principal, foram apresentados efeitos na deposição de colágeno e remodelação da MEC. Essas observações, juntamente com o importante papel desempenhado pelo FGF2 na ativação da via estudada, tornam possível inferir que os hiPSC-Exos favorecem a estimulação controlada e orientada dessas células durante a regeneração tecidual.

Ainda que os estudos apresentados tenham abordagens diferentes, ambos destacam que os exossomos possuem papel fundamental na modulação da função fibroblástica durante a evolução do reparo cutâneo. Como consequência, abrem margens para duas formas promissoras de terapias direcionadas para a cicatrização dérmica, voltadas para prevenção de fibrose excessiva ou aceleração da regeneração, através de estímulos de vias de sinalização específicas.

Em ambas as pesquisas, não foram relatados efeitos adversos com relação ao uso dos exossomos. No entanto, complicações como lesões granulomatosas de início tardio e necrose já foram descritas por outros pesquisadores, alertando para a importância de mais testes clínicos (Nahm *et al.*, 2024; Tawanwongsri e Vachiramom, 2024).

O pequeno número de artigos selecionados para esta revisão reflete uma significativa lacuna na literatura com relação ao tema, indicando que a função dos exossomos nas lesões proliferativas fibroblásticas ainda é um assunto pouco explorado e passível de expansão.

Além disso, a heterogeneidade entre os estudos limita a comparação direta entre eles, dificultando a consolidação de evidências concretas. Assim, torna-se importante o desenvolvimento de novos ensaios com protocolos mais uniformes e com a utilização de modelos animais, a fim de garantir a excelência e validade dos resultados.

4. CONCLUSÃO

Apesar dos resultados promissores, o número reduzido de artigos elegíveis para essa revisão e a escassez de estudos *in vivo*, especialmente na medicina veterinária, que avaliem a influência dos exossomos na remodelação da pele em lesões proliferativas fibroblásticas, constituem fatores limitantes para os benefícios da sua utilização. Além disso, as diferenças entre eles dificultam a comparação direta e o desenvolvimento de um padrão de aplicação dessas estruturas.

As atuações dessas vesículas, representadas nos ensaios supracitados, como ação antifibrótica e anti-inflamatória, promoção de migração e proliferação celular e modulação da composição da matriz extracelular, enfatizam seu potencial terapêutico.

Adicionalmente, a identificação de moléculas presentes nos exossomos, como proteínas e microRNAs, poderia prever o comportamento proliferativo das lesões, constituindo um biomarcador promissor para diagnóstico e prognóstico e auxiliando na melhor compreensão dos mecanismos envolvidos em sua patogenia.

Isto posto, torna-se fundamental a realização de novos estudos *in vivo* para preencher as lacunas encontradas acerca do assunto, a fim de elucidar todas as possíveis aplicações dos exossomos na regeneração e remodelação da pele, aprimorando e acelerando seu restabelecimento funcional normal.

CAPÍTULO 2: CARACTERIZAÇÃO HISTOLÓGICA E COLÁGENA DE SARCOIDES EQUINOS POR COLORAÇÃO DE PICROSÍRIUS: IMPLICAÇÕES PARA A ORGANIZAÇÃO ESTROMAL

1. INTRODUÇÃO

As afecções proliferativas em tecido cutâneo de equinos são bastante comuns na rotina clínica, sendo responsáveis pelo comprometimento do bem-estar desses animais, além de resultar em prejuízos econômicos aos seus proprietários, por interferência no mercado de compra e venda através da desvalorização do animal por danos estéticos, por comprometer a vida atlética de cavalos de esporte e por empregar custos referentes ao tratamento dessas lesões (Assis-Brasil *et al.*, 2015).

Dentre as lesões proliferativas, o sarcoide equino se destaca por ser a neoplasia de maior ocorrência nessa espécie, caracterizando-se por seu caráter benigno, apresentar alta taxa de recidiva e possuir variação morfológica ampla. Apesar de sua relevância clínica, a etiopatogenia e os mecanismos de progressão dessa patologia ainda não são completamente elucidados, enfatizando a importância de mais estudos com essa finalidade (Nascimento, 2014).

Nesse contexto, a descrição morfo-histológica, juntamente com a compreensão acerca da composição e organização da matriz extracelular, é fundamental para o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na progressão desse tumor.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Sarcoide equino: uma visão geral

O sarcoide equino é a neoplasia cutânea mais frequente em cavalos (Scott; Miller, 2003). Sua etiologia e fisiopatogenia não estão completamente elucidadas, mas sabe-se que possui relação com a infecção por Papilomavírus Bovino, embora alguns estudos também sugiram uma influência ambiental no seu desenvolvimento. A ocorrência dessa patologia também pode estar relacionada a outras condições predisponentes, como genética e imunidade (Koch *et al.*, 2018; Marques *et al.*, 2023).

As lesões ocorrem predominantemente nas regiões de cabeça, membros e áreas ventrais do tórax e abdômen (Nascimento, 2014). Geralmente ocorre em pele

previamente lesionada e pode se disseminar para outros animais através de fômites, contato direto e insetos (Scott; Miller, 2003).

Pode ser classificada em seis formas clínicas: verrucosa, fibroblástica, nodular, superficial ou oculta, maligna ou mista e usualmente são múltiplas e agressivas localmente (Nascimento, 2014). Embora não tenha caráter fatal e não promova metástase, é uma injúria passiva de altas recidivas e com consequências indesejáveis ao animal e ao seu proprietário, por comprometimento de seu desempenho, sanidade e valor comercial (Marques *et al.*, 2023).

O diagnóstico envolve o histórico do animal, os achados clínicos, histopatologia e presença do agente em exames moleculares (Nascimento, 2014). Pode predispor a infecções secundárias, com secreção e ulceração, além de ocasionalmente se apresentar visualmente de maneira similar a outras injúrias, como habronemose cutânea, tecido de granulação exuberante, fibrossarcoma, entre outros (Marques *et al.*, 2023).

Diversas opções terapêuticas estão disponíveis e elas incluem: excisão cirúrgica, criocirurgia, cirurgia a laser, eletroquimioterapia associada à cisplatina, cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, radioterapia e aplicação de aciclovir (Rosa; Campos, 2024). Ainda assim, não há uma intervenção completamente eficaz, constituindo sua resolução em um desafio clínico (Marques *et al.*, 2023).

Por isso, é de extrema importância um estudo mais detalhado acerca da histofisiologia dessa enfermidade, a fim de esclarecer os mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento e evolução.

2.2. Matriz extracelular e processo de remodelação tecidual

A Matriz Extracelular (MEC) é um importante componente do tecido conjuntivo, desempenhando um papel estrutural e participando dos processos de comunicação extracelular, troca de metabólitos e proliferação, diferenciação e migração de células (Ross e Pawlina, 2016; Junqueira e Carneiro, 2017). Ela é composta por fibras proteicas e pela substância fundamental, constituída de glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas, que garantem força têncil e rigidez à matriz e auxilia no desencadeamento de diversas funções celulares (Junqueira e Carneiro, 2017).

Existem três tipos de fibras presentes no tecido conjuntivo: as colágenas e reticulares, constituída por colágeno, e as elásticas, formadas pela elastina. A

disposição dessas fibras varia de acordo com o tipo de tecido (Junqueira e Carneiro, 2017).

O colágeno é uma proteína presente em ampla quantidade no organismo e pode ser classificado em vários tipos de acordo com a sua estrutura (Gartner e Hiatt, 2007). Ele é constituído da polimerização de moléculas de tropocolágeno, que, por sua vez, possuem três cadeias polipeptídicas (cadeias α), organizadas em tríplice hélice. As variações nessas unidades permitem a diferenciação de mais de 30 tipos de colágeno. O colágeno tipo I é o mais abundante e está geralmente associado ao colágeno tipo III em tecidos conjuntivos extensos, como a pele (Singh *et al.*, 2023).

As fibras de colágeno tipo I, compostas por duas cadeias α_1 e uma α_2 , são espessas e rígidas, com baixa taxa de renovação e possuem alta resistência às forças de tensão, enquanto as fibras de colágeno tipo III, compostas por três cadeias α_1 , são finas, com alta taxa de renovação e participam da sustentação de diversos órgãos, além de contribuir para a elasticidade e rápida remodelação da MEC (Gartner e Hiatt, 2007; Junqueira e Carneiro, 2017; Singh *et al.*, 2023).

Devido à intensa característica de birrefringência observada nas fibras colágenas tipo I, quando coradas pelo corante *sirius red* e observadas ao microscópio de polarização, essas fibras são visualizadas em tons que variam do amarelo ao vermelho. As fibras colágenas tipo III, por serem de espessura delgada, se coram em verde por essa técnica (Junqueira e Carneiro, 2017; Bedoya *et al.*, 2019).

Durante o processo de remodelação tecidual, os fibroblastos e miofibroblastos desempenham um papel importante na produção de colágeno, enquanto enzimas proteolíticas atuam na sua degradação, de forma equilibrada e regulada, principalmente pelas metaloproteinases de matriz (MMPs) e seus inibidores (TIMPs). Quaisquer desordens nessa homeostase desencadeiam uma resposta patológica, como a formação de tecido fibrótico (Singh *et al.*, 2023).

Inerente a isso, um desequilíbrio entre a síntese e degradação dos componentes da MEC, através da superexpressão das MMPs nos fibroblastos, afeta a evolução de tecidos tumorais, tal como o sarcoide equino (Martano *et al.*, 2016). Por isso, entender os mecanismos envolvidos no processo de desenvolvimento e remodelação tecidual nessa patologia pode ser de grande valia para melhor compreensão da sua evolução clínica e pode auxiliar na escolha de tratamentos mais assertivos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Caracterizar histologicamente amostras de lesões de sarcoide equino e avaliar a organização estromal e a disposição tipográfica de colágeno.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a morfologia das amostras de tecido cutâneo quanto a sua celularidade, infiltrado celular, vascularização, presença de necrose e organização de matriz extracelular;
- Identificar os padrões de fibras colágenas tipo I e III;
- Correlacionar os achados com a descrição disponível na literatura.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Considerações éticas

Este estudo foi realizado em conformidade com as recomendações da Legislação Brasileira e com as resoluções normativas editadas pelo Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA/MCTI), após apreciação e aprovação pela Comissão de Ética em Uso Animal da Universidade Federal de Viçosa (CEUA/UFV) sob o protocolo 53/2024.

4.2. Amostras e critérios de inclusão

Para a análise, foram utilizadas amostras de tecidos em blocos de parafina de equinos com lesões sugestivas de sarcoide, disponíveis pelo Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (UFV), abrangendo casos atendidos no Hospital Veterinário de Grandes Animais da UFV, entre os anos 2015 e 2024.

Foram incluídas amostras de nove animais com dados histopatológicos e/ou clínicos condizentes com o diagnóstico de sarcoide.

4.3. Caracterização histológica e avaliação de colágeno

O material foi cortado em um micrótomo, com a espessura de 0,5 mm e disposto em lâminas histológicas. Após, foram devidamente processadas e coradas pela coloração de hematoxilina-eosina (HE) para posterior análise morfométrica e pela coloração de *Picrosirius Red* para observação de padrão de colágeno.

As amostras foram analisadas sistematicamente e descritas morfologicamente quanto ao padrão de crescimento dérmico; grau de infiltração da derme, bem como o tipo, a distribuição e a intensidade do infiltrado inflamatório; morfologia dos fibroblastos; grau de atipia nuclear; índice mitótico; forma de apresentação do epitélio; organização e densidade das fibras colágenas; padrão de vascularização, como hiperemia, congestão e densidade vascular e presença de necrose.

A presença de colágeno foi observada utilizando um microscópio óptico sob luz polarizada e as amostras foram fotografadas em cinco campos diferentes, no aumento de 10X. A quantificação de colágeno tipo I e III foi realizada pelo software ImageJ, seguindo as orientações descritas por Bedoya *et al.* (2019), com adaptações.

Nas imagens, foram isolados os espectros de cores relacionados aos colágenos e, utilizando o Plugin Threshold Colour, as proporções foram calculadas, conforme a configuração descrita na Tabela 1. As configurações usadas para a quantificação de colágeno foram ajustadas e padronizadas, para melhor precisão de cada tipo. Utilizando o Plugin OrientationJ, foram mensurados os valores de energia e coerência, dados relacionados com a maturação da matriz e sua integridade estrutural, respectivamente.

Tabela 1 - Configuração aplicada ao Plugin Threshold Colour para quantificação de colágeno

Tipo de fibra	Hue	Saturation	Brightness
Colágeno tipo I	0-30	100-255	50-255
Colágeno tipo II	60-120	50-255	20-255

Fonte: elaboração própria (2025).

4.4. Análise estatística

Foi utilizado o software Microsoft Excel® 365 para o teste de Pearson, no qual foi analisada a correlação estatística entre as proporções de colágeno tipo I e III, energia e coerência, considerando uma significância de 5%.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

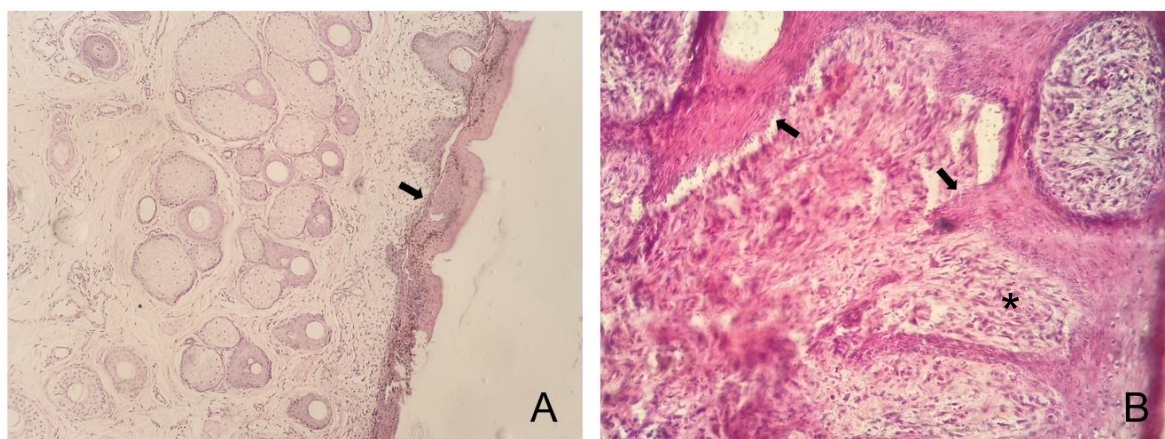
Segundo os dados clínicos dos animais, as lesões foram descritas como granulomatosas ou ulceradas, exsudativas, variando quanto ao aspecto de superfície lisa, nodular ou verrucosa, com apresentações únicas ou múltiplas e em diferentes regiões do corpo. Em um dos casos foi relatado recidiva.

As amostras avaliadas para caracterização morfológica exibiram um crescimento compacto na derme, com infiltração até sua camada mais profunda. Foi identificado um infiltrado inflamatório neutrofílico nas lesões de caráter ulcerativo. As demais amostras demonstraram um leve infiltrado linfocítico.

As formas dos fibroblastos variaram entre fusiforme e volumosa, indicando diferentes estágios no processo fibrótico das lesões.

Apenas três amostras apresentaram hiperplasia epitelial e de intensidades diferentes entre si, outras três não apresentaram essa alteração e nas outras essa condição não foi possível ser avaliada (Figura 1). Na figura 1 também pode ser observado o posicionamento perpendicular dos fibroblastos em relação à membrana basal da epiderme, em um arranjo denominado “picket-fence”.

Figura 1 - Micrografia do revestimento epitelial do sarcoide equino

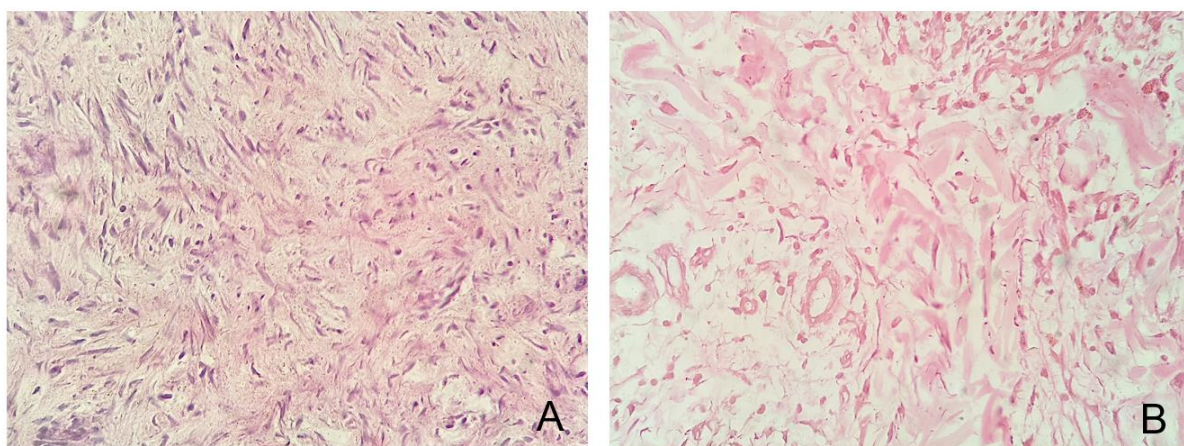


Lâminas coradas por HE, evidenciando diferentes apresentações do epitélio. A: epitélio sem hiperplasia, apontado pela seta (Obj. 10x); B: hiperplasia epitelial (seta) com presença de arranjo em “picket-fence”, representada pelo asterisco (Obj. 20x).

Fonte: elaboração própria (2025).

A maioria das amostras demonstraram predominância de fibras colágenas delgadas, havendo apenas uma amostra com maior presença de fibras colágenas espessas e duas com apresentação de um padrão misto. A densidade do colágeno variou entre leve, moderada e intensa, sendo cinco amostras com apresentação de densidade leve, duas com densidade moderada e duas com densidade intensa (Figura 2).

Figura 2 – Fotografia histológica da região estromal de sarcoide equino



Imagens demonstrando a arquitetura do estroma em lesão de sarcoide equino. A: organização disposta com alta celularidade e MEC compacta. B: fibras colágenas com distribuição mais frouxa, apresentando fibras colágenas mistas (espessas e delgadas). HE, Obj. 40x.

Fonte: elaboração própria (2025).

Não foram observados atipia nuclear, aumento no grau de neovascularização e aumento significativo de atividade mitótica. Os parâmetros morfométricos analisados e seus achados, estão descritos abaixo (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados evidenciados em lâminas histológicas coradas por HE

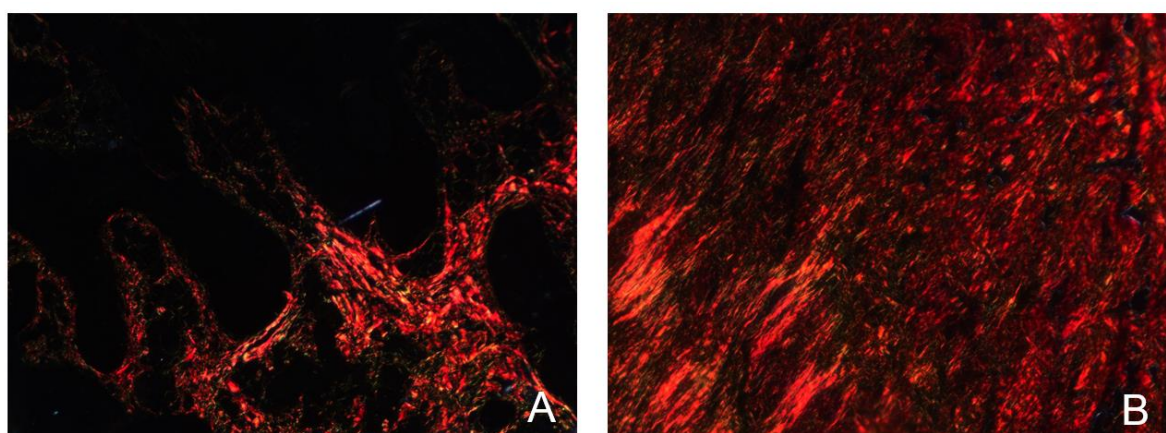
Amostra	Morfologia de fibroblastos	Hiperplasia epitelial	Espessura de fibras colágenas	Densidade de colágeno
1	Volumosa	Não foi possível avaliar	Delgadas	Leve
2	Fusiforme	Não foi possível avaliar	Delgadas	Intensa
3	Volumosa	Moderada	Delgadas	Leve
4	Volumosa	Ausente	Mistas	Moderada

Amostra	Morfologia de fibroblastos	Hiperplasia epitelial	Espessura de fibras colágenas	Densidade de colágeno
5	Fusiforme	Não foi possível avaliar	Delgadas	Leve
6	Volumosa	Ausente	Delgadas	Moderada
7	Volumosa	Leve	Delgadas	Leve
8	Fusiforme	Ausente	Espessas	Intensa
9	Fusiforme	Intensa	Mistas	Leve

Fonte: elaboração própria (2025).

O material corado por *Picrosirius Red*, visto sob luz polarizada, possibilitou a visualização dos tipos de colágeno por meio da birrefringência, com colágeno tipo I marcado pela coloração avermelhada/amarelada e colágeno tipo III marcado pela coloração verde/azulada (Figura 3). A quantificação dos tipos de colágeno mostrou maior porcentagem de colágeno tipo I em todas as amostras, refletindo a maturação do tecido e a substituição progressiva do colágeno tipo III por fibras mais espessas e compactas, característica de uma matriz remodelada (Tabela 3). Esse resultado indica que as lesões já estavam bem estabelecidas no momento da coleta de amostras, apresentando caráter crônico (Singh, 2023).

Figura 3 - Fibras colágenas observadas ao microscópio óptico sob luz polarizada



A predominância da coloração avermelhada/amarelada demonstra maior deposição de colágeno tipo I, tanto na borda da lesão (A), quanto em sua região central (B). *Picrosirius Red*, 10x.

Fonte: elaboração própria (2025).

Tabela 3 - Mensurações obtidas por microscopia óptica sob luz polarizada em amostras coradas por *Picrosirius Red*

Amostra	Porcentagem de colágeno tipo I	Porcentagem de colágeno tipo III	Energia	Coerência
1	6,326	0,189	28,468	0,094
2	28,810	0,003	16,458	0,135
3	5,732	0,008	9,366	0,105
4	25,602	0,142	19,932	0,178
5	1,640	0,068	4,562	0,080
6	0,967	0,066	7,098	0,053
7	6,145	0,329	12,592	0,096
8	5,890	0,172	9,942	0,037
9	15,342	0,056	15,370	0,127

Fonte: elaboração própria (2025).

Dentre os valores quantitativos relacionados às marcações realizadas pelo ImageJ, houve correlação significativa apenas entre o colágeno tipo I e a coerência, como demonstrado abaixo (Tabela 4). A coerência é um parâmetro que quantifica o grau de alinhamento direcional das fibras, variando de zero – fibras organizadas de forma aleatória – a um – fibras orientadas de maneira paralela ou uniforme (Clemons, 2018). Dessa forma, a associação positiva entre colágeno tipo I e coerência indica que quanto maior a concentração de colágeno tipo I, mais organizado é o padrão de fibras colágenas, o que reflete áreas de tecido mais maduro.

Tabela 4 - Análise estatística utilizando o teste de Pearson para avaliação de correlação entre os índices calculados para morfometria de colágeno

Tipo de interação	r*	p*
Colágeno tipo I x Colágeno tipo II	-0,238	0,537
Colágeno tipo I x Energia	0,464	0,208
Colágeno tipo I x Coerência	0,823	0,006
Colágeno tipo III x Energia	0,266	0,490
Colágeno tipo III x Coerência	-0,156	0,689
Energia x Coerência	0,500	0,171

* r = coeficiente de correlação; p = nível de significância (p < 0,05)

A atividade mitótica e a reação inflamatória reduzidas condizem com os relatos da literatura, sendo observadas tanto nas lesões estáveis quanto nas mais agressivas, enfatizando o caráter benigno da lesão (Gomiero; Tostes, 2015).

A epiderme nem sempre se encontra íntegra, mas quando persiste é possível observar hiperplasia epitelial, com hiperqueratose e acantose (Marques *et al.*, 2023). A presença dessa característica se associa ao sarcoide dos tipos clínicos verrucoso e mistos, o que pode explicar sua ausência em algumas amostras (Scarelli, 2015).

O arranjo dos fibroblastos em “picket-fence” é um achado característico do sarcoide equino, mas sua ausência está relacionada aos tipos oculto e nodular. O padrão variado de espessura e densidade de colágeno podem estar relacionadas aos diferentes tipos clínicos de sarcoide, enquanto a presença de infiltrado se relaciona à capacidade invasiva das células tumorais, o que reflete o caráter agressivo do sarcoide (Scarelli, 2015).

A baixa correlação encontrada entre a maioria dos dados obtidos pode ser explicada pela subjetividade na visualização histopatológica e pelo pequeno grupo amostral utilizado, além de outras informações que não foram consideradas no estudo, como os fatores que podem influenciar na resposta do animal, o tipo clínico do sarcoide e o tempo de evolução da lesão.

Alguns fatores limitantes influenciaram diretamente na aplicação deste estudo. Apesar do grande período de tempo, poucos casos foram incluídos. Isso ocorreu pela dificuldade em encontrar material e informações referentes aos casos clínicos, além da falta de padronização entre elas. Essa mesma questão foi relatada na pesquisa de Gomiero e Tostes (2015), o que demonstra que esse não é um caso isolado e reforça a importância na esquematização de dados para estudos retrospectivos futuros.

Além do mais, a deficiência de artigos experimentais originais relacionados ao sarcoide equino também limita o entendimento das lesões, por existirem poucos dados estatísticos para comparação.

Considerando o desenvolvimento desse estudo e a heterogeneidade encontrada entre as diferentes apresentações de sarcoide equino, sugere-se mais investigação acerca das suas particularidades, como forma de compreender seu mecanismo metabólico, objetivando aprimorar e promover formas diagnósticas mais precisas e terapias mais direcionadas.

A busca por biomarcadores diagnósticos é de extrema relevância nesse aspecto. As metaloproteinases já foram associadas à invasão tumoral, demonstrando ter potencial ação na detecção desse tipo de lesão (Scarelli, 2015).

Como descrito por Fang *et al.*, o fator de crescimento beta (TGF- β) participa da regulação da proliferação, diferenciação e metabolismo celular, com efeito direto em miofibroblastos, também podendo ser apontado como um marcador eficiente para as lesões proliferativas.

A transcriptômica tem se mostrado uma ferramenta interessante para o contexto de análise e acompanhamento oncológico, através da transcrição gênica (Tsimberidou *et al.*, 2022). Paralelamente, os exossomos vêm se destacando no campo diagnóstico e terapêutico, devido à sua capacidade de transmitir moléculas, como microRNAs, para uma célula-alvo (Gurunathan *et al.*, 2021). Os microRNAs atuam no controle da expressão gênica, podendo influenciar diversos processos biológicos e patológicos (Ferreira, 2024). Assim, a análise do conteúdo transcriptômico dos exossomos podem disponibilizar informações relevantes quanto à fisiopatogenia e prognóstico de lesões de caráter tumoral.

Deste modo, investir em ensaios que explorem outros possíveis mecanismos de modulação proliferativa é fundamental para solucionar os desafios diagnósticos e terapêuticos encontrados na rotina clínica.

6. CONCLUSÃO

Os achados apresentados refletem a heterogeneidade da representação clínica do sarcoide equino e seu caráter benigno. No entanto, o baixo número amostral e ausência de dados padronizados e mais detalhados dos casos clínicos limitaram o impacto do estudo. Por isso, é fundamental a realização de novas pesquisas com esse foco, para validação, comparação e adição das informações.

A pesquisa por biomarcadores nessa injúria também é necessária, apontando principalmente para os exossomos como mediadores celulares, a fim de sua utilização futura na detecção precoce e assertiva desse tipo de lesão e possível aplicação terapêutica.

DISCUSSÃO GERAL E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação teve como objetivo compreender e descrever os mecanismos envolvidos na organização estromal e o comportamento das lesões proliferativas, utilizando dois estudos complementares: uma revisão sistemática da literatura com foco na atuação dos exossomos na remodelação tecidual e uma pesquisa histológica descritiva por meio da morfologia celular e quantificação e organização de colágeno.

A revisão apontou o relevante papel dos exossomos na modulação da resposta inflamatória, proliferação celular e reorganização da matriz extracelular durante o processo de reparo, utilizando principalmente as vias TGF- β 2/SMAD2 e p38 MAPK.

A caracterização histológica de amostras provenientes de equinos com sarcoide reforçou a característica proliferativa dessa lesão, a partir de achados como a desorganização estromal, a síntese e deposição de colágeno, a presença de infiltrado celular e o crescimento dérmico.

A integração entre os resultados observados entre os dois capítulos explorados demonstra a importância da expansão científica nessa linha para a compreensão da apresentação clínica desse tipo de lesão e ressalta a necessidade de encontrar marcadores diagnósticos e prognósticos mais eficientes, como os exossomos.

REFERÊNCIAS

- ASSIS-BRASIL, N.D.; MARCOLONGO-PEREIRA, C.; STIGGER, A. L.; FISS, L.; SANTOS, B. L.; *et al.* Equine dermatopathies in southern Brazil: a study of 710 cases. **Ciência Rural**, v. 45, n. 3, p. 519-524, 2015. DOI: 10.1590/0103-8478cr20140901
- BEDOYA, S. A. O.; SOUZA, M.V. *et al.* Quantificação do colágeno dérmico equino por duas técnicas morfométricas: contagem de pontos e segmentação de cor. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.71, n.3, p.761-769, 2019. DOI: 10.1590/1678-4162-10487
- CLEMONS, T. D.; BRADSHAW, M.; TOSHNIWAL, P.; *et al.* Coherency image analysis to quantify collagenarchitecture: implications in scar assessment. **Royal Society of Chemistry**,8, 9661–9669, 2018. DOI: 10.1039/c7ra12693j
- DE TORO, J.; HERSCHLIK, L. *et al.* Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications. In: SÁENZ-CUESTA, M. *et al.* eds. (2015). **Novel clinical applications of extracellular vesicles**. Lausanne: Frontiers Media. DOI: 10.3389/978-2-88919-645-6.
- FANG, S.; XU, C.; ZHANG, Y. *et al.* Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor- β /SMAD2 Pathway During Wound Healing. **Stem cells translational medicine**, 5:1425–1439, 2015. DOI: 10.5966/sctm.2015-0367.
- FERREIRA, T., DA COSTA, R.M.G., DIAS, F. *et al.* Exploring the role of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in canine mammary tumors. **GeroScience**, 46, 6641–6657 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01260-7>.
- GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia em cores**. Tradução de Adriana Paulino do Nascimento *et al.* 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- GOMIERO, R. L. S.; TOSTES, R. A. Aspectos clínicos, anatomo-patológicos e epidemiológicos do sarcóide equino - estudo de 30 casos. **Archives of Veterinary Science**, v.20, n.2, p.64-75, 2015.
- GRIFFIN, M.F.; DESJARDINS-PARK, H. E. *et al.* Understanding the impact of fibroblast heterogeneity on skin fibrosis. **Disease Models & Mechanisms**, Cambridge, v. 13, n. 6, p. dmm044164, 2020. DOI: 10.1242/dmm.044164. Disponível em: <https://journals.biologists.com/dmm/article/13/6/dmm044164/225248>. Acesso em: 23 jul. 2025.
- GURUNATHAN, S.; KANG, M.H.; KIM, J. H. A Comprehensive Review on Factors Influences Biogenesis, Functions, Therapeutic and Clinical Implications of Exosomes. **International Journal of Nanomedicine**, 2021:16 1281–1312. DOI: 10.2147/IJN.S291956
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto & atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KOCH, C.; MARTENS, A.; *et al.* The clinical diagnosis of equine sarcoids - Part 1: Assessment of sensitivity and specificity using a multicentre case-based online examination. **The Veterinary Journal**, v. 242, p. 77-82, 2018. DOI: 10.1016/j.tvjl.2018.08.009

LUCAS, R. Semiologia da pele. In: FEITOSA, F. L. F. *et al.* **Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico**. 3. ed, São Paulo: Roca, 2014. p. 1092-1149.

MARTANO, M.; CORTEGGIO, A.; *et al.* Extracellular matrix remodeling in equine sarcoid: an immunohistochemical and molecular study. **BMC Veterinary Research**, [S.l.], v. 12, n. 24, p. 1–10, 2016. DOI: 10.1186/s12917-016-0648-1.

MARQUES, G.; OLIVEIRA, M.; FONSECA-ALVES, C. E. Sarcoide equino: revisão bibliográfica. **Comparative and Translational Medicine**, 1(1):40-50, 2023. DOI: 10.59575/ctm.v1i1.9

NAHM, W. J.; THUNGA, S.; YOO, J. Complications after exosome treatment for aesthetic skin rejuvenation. **Dermatological reviews**, 5:e242, 2024. DOI: 10.1002/der2.242.

NASCIMENTO, Claudomiro Silva. **Alterações cutâneas diagnosticadas em equinos na região de Cuiabá**. 2014. 47f. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) - Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2014.

PINHEIRO, M.; PIMENTEL, M. M. L.; VAGO, P. B.; *et al.* Sarcóide equino: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia**. UNIPAR, Umuarama, v. 18, n. 2, p. 103-107, abr./jun. 2015.

ROSA, M. C. B.; CAMPOS, M. E. S. T. Afecções cutâneas proliferativas em equinos. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, Centro Científico Conhecer – Jandaia-GO, v.21, n.47; p. 1, 2024. DOI: 10.18677/EnciBio_2024A1

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Ross histologia: texto e atlas: correlações com biologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SÁENZ-CUESTA, M. *et al.* Editorial: Novel clinical applications of extracellular vesicles. In: SÁENZ-CUESTA, M. *et al.* eds. (2015). **Novel clinical applications of extracellular vesicles**. Lausanne: Frontiers Media. doi: 10.3389/978-2-88919-645-6.

SCARELLI, Sarah Paschoal. **Avaliação histoquímica do colágeno e expressão imunoistoquímica de metaloproteinases e alfa-actina de músculo liso no sarcoide equino**. 2015. 112 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2015.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H. **Equine Dermatology**. 2. ed. New York: Saunders Co., 2003, 545 p.

SINGH, D.; RAI, V.; AGRAWAL, D. K. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. **Cardiol Cardiovasc Med.**, v. 7, n. 1, p. 5–16, 2023. DOI: 10.26502/fccm.92920302.

SOUZA, P. G.; CASTRO, M. S.; SILVA, L. P. A biologia da proliferação fibroblástica: a excessiva deposição extracelular de colágeno durante o reparo de lesões na pele. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 28989-29010, mar. 2021.

TAWANWONGSRI, W.; VACHIRAMON, V. Skin necrosis after intradermal injection of lyophilized exosome: A case report and a review of the literature. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 23:1597–1603, 2024. DOI: 10.1111/jocd.16206.

TSIMBERIDOU, A. M.; FOUNTZILAS, E. et al. Transcriptomics and solid tumors: The next frontier in precision cancer medicine. **Seminars in Cancer Biology**, 84 (2022) 50–59. DOI: 10.1016/j.semcan.2020.09.007

ZHANG, R.; WU, H.; PENG, Y. *et al.* Human-induced pluripotent stem cell-derived exosomes promote skin wound healing through activating FGF2-mediated p38 pathway. **Molecular and Cellular Biochemistry**, 480:4227–4242, 2025. DOI: 10.1007/s11010-025-05244-9