

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**Faculdade de Veterinária**  
**Programa de Pós-Graduação em Veterinária**



Dissertação

**Análise anatomopatológica de lesões encontradas em úteros de cadelas  
(*Canis lúpus familiaris*) e mulheres (*Homo sapiens*)**

**Patricia Silveira Vargas**

Pelotas, 2019

**Patricia Silveira Vargas**

**Análise anatomopatológica de lesões encontradas em úteros de cadelas  
(*Canis lúpus familiaris*) e mulheres (*Homo sapiens*)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Ciências (área de concentração: Sanidade Animal).

Orientadora: Eliza Simone Viégas Sallis

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

V297a Vargas, Patricia Silveira

Análise anatomopatológica de lesões encontradas em úteros de cadelas (*Canis lúpus familiaris*) e mulheres (*Homo sapiens*) / Patricia Silveira Vargas ; Eliza Simone Viégas Sallis, orientadora. — Pelotas, 2019.

59 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Útero. 2. Cadela. 3. Mulher. 4. Hiperplasia endometrial. 5. Patologia. I. Sallis, Eliza Simone Viégas, orient. II. Título.

CDD : 636.08981

Patricia Silveira Vargas

Análise anatomopatológica de lesões encontradas em úteros de cadelas (*Canis lupus familiaris*) e mulheres (*Homo sapiens*)

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 26/02/2019

Banca examinadora:

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliza Simone Viégas Sallis (Orientadora)  
Doutora em Patologia Animal pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margarida Buss Raffi  
Doutora em Patologia Animal pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Josiane Bonnel  
Doutora em Ciências Agrárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr.<sup>a</sup> Clarissa Caetano de Castro  
Doutora em Ciência pela Universidade Federal de Pelotas

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, meu melhor amigo, ouvinte e protetor em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais Lúcia e Pedro, que mesmo com todas as dificuldades enfrentadas ao longo da vida, sempre incentivaram meu estudo e desenvolvimento pessoal. Obrigada por nunca medirem esforços para que eu alcançasse meus sonhos, sem vocês eu nada seria. É um agradecimento mais que especial a duas mulheres guerreiras, batalhadoras e que são meu porto seguro, minha mãe e minha tia Isabel, minhas principais incentivadoras e inspirações de vida.

As minhas amigas Carolina Sapin e Luisa Mariano, que foram de uma generosidade tamanha, em me oferecer ajuda em todos os momentos, me demonstrando que a amizade vai muito além do meio acadêmico. Minhas amigas de vida, de alma e de todas as horas.

Ao LAPACIT e aos colegas de trabalho. Especialmente ao Dr. Heitor, que se dispôs a me auxiliar durante todo esse período, seu dom de ensinar e ser solidário são preciosidades no caminho de uma aluna e aprendiz, como eu. E a Dr<sup>a</sup>. Maria Cristina, que hoje me orgulho em chamar de amiga. Que foi incansável em me ajudar durante desde o primeiro dia, que incontáveis vezes me acompanhou até tarde da noite no laboratório, enquanto eu olhava as minhas lâminas, ela estava ali me dando suporte, embasamento técnico, mas principalmente sua amizade.

Ao LRD e aos colegas de profissão. Especialmente a minha orientadora Eliza Simone, pela compreensão, orientação, ajuda e flexibilização, que foram essenciais para que eu conseguisse chegar até aqui.

*“Ninguém é suficientemente perfeito, que não possa aprender com o outro e, ninguém é totalmente destituído de valores que não possa ensinar algo ao seu irmão”.*

**São Francisco de Assis**

## Resumo

VARGAS, Patricia Silveira. **Análise anatomopatológica de lesões encontradas em úteros de cadelas (*Canis lupus familiaris*) e mulheres (*Homo sapiens*).** 2019. 59f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

Esta dissertação foi desenvolvida com o objetivo de descrever as patologias uterinas encontradas no sistema reprodutivo feminino. Os dados referentes a estas enfermidades são relacionados aos casos diagnosticados entre os anos de 2017 e 2018, de úteros encaminhados para exame anatomopatológico. Com base nesses achados foi elaborado um artigo científico. Neste trabalho foram avaliadas as lesões encontradas em corpos uterinos, sendo 30 da espécie canina e 30 da espécie humana. As patologias observadas nas cadelas foram: hiperplasia endometrial cística (36,66%), adenomiose (13,33%) e leiomioma (3,33%). Nas mulheres, foram: hiperplasia simples sem atipia (36,66%), hiperplasia simples com atipia (10,00%), hiperplasia complexa sem atipia (6,66%), hiperplasia complexa com atipia (13,33%), adenocarcinoma endometrióide grau I (13,33%) e grau II (10,00%), adenomiose e miomatose (10,00%). Concluiu-se que a principal alteração uterina em ambas espécies foi a hiperplasia endometrial. Não há estudos que compare as patologias dos sistemas reprodutivos dessas espécies, porém há similaridade dessas patologias, em muitos casos, mostrando a importância de um estudo que as correlacione.

**Palavras-chave:** útero; cadela; mulher; hiperplasia endometrial; patologia

## Abstract

VARGAS, Patricia Silveira. **Anatomopathological analysis of lesions found in the uterus of bitches (*Canis lupus familiaris*) and females (*Homo sapiens*)**. 2019. 59f. Dissertation (Master degree in Sciences) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

This dissertation was developed with the purpose of describing the uterine pathologies found in the female reproductive system. The data referring to these diseases are related to the cases diagnosed between the years 2017 and 2018, of uterus referred for anatomopathological examination. Based on these findings, a scientific article was elaborated. In this work the lesions found in uterine bodies were evaluated, being 30 of the canine species and 30 of the human species. The pathologies observed in dogs were cystic endometrial hyperplasia (36.66%), adenomyosis (13.33%) and leiomyoma (3.33%). In women, they were: simple hyperplasia without atypia (36.66%), simple hyperplasia with atypia (10.00%), complex hyperplasia without atypia (6.66%), complex hyperplasia with atypia (13.33%), adenocarcinoma endometrioid grade I (13.33%) and grade II (10.00%), adenomyosis and myomatosis (10.00%). It is concluded that the main uterine alteration in both species was endometrial hyperplasia. There are no studies that compare the pathologies of the reproductive systems of these species, but to the similarity of these pathologies, in many cases, showing the importance of a study that correlates them.

**Keywords:** uterus; female dog; woman; endometrial hyperplasia; pathology



## Lista de Figuras

- Figura 1 Útero - Hiperplasia endometrial cística. A – Cistos (flecha) na cavidade endometrial do útero de cadela. B – Cistos (flecha) na cavidade endometrial do útero de humana ..... 44
- Figura 2 Endométrio - Hiperplasia das glândulas endometriais, com conteúdo amorfo no interior das glândulas e abundante estroma entre elas. A - endométrio canino; B – endométrio humano ..... 45

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Classificação histológica das hiperplasias endometriais segundo Dow (1959).....	45
----------	---	----

## Sumário

<b>1 Introdução.....</b>	<b>10</b>
<b>2 Revisão de Literatura.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Fisiologia e histologia uterina.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Alterações reprodutivas na espécie canina.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Alterações reprodutivas na espécie humana.....</b>	<b>21</b>
<b>3 Artigo.....</b>	<b>26</b>
<b>4 Considerações Finais.....</b>	<b>47</b>
<b>Referências.....</b>	<b>48</b>

## 1 Introdução

Considerando a perpetuação de uma espécie, o sistema reprodutivo é o mais importante. O sistema reprodutivo feminino dos mamíferos é composto por ovários, tubas uterinas, útero, vagina, vestibulo e vulva (FOSTER, 2009).

Este sistema tem como funções: sustentar, nutrir e proteger o concepto durante a gestação e, por isso mesmo, apresenta forma, volume, localização e estrutura variáveis, conforme a idade da fêmea, o período do ciclo estral e gestação. Mais especificamente no corpo uterino, o miométrio é constituído por músculo liso, sendo revestido externamente pelo peritônio visceral. Já na camada interna, o endométrio, é formado por glândulas e estroma (PAULINO JUNIOR, 2011).

Sob o aspecto histológico, o útero é formado por três camadas: endométrio ou mucosa, miométrio ou muscular e perimétrio ou serosa (NASCIMENTO; SANTOS, 2003) e sofre alterações durante o ciclo estral e reprodutivo (PRIEDKALNS, 1982). O útero contém glândulas endometriais, as quais têm função de sintetizar, secretar e transportar substâncias essenciais para a sobrevivência e desenvolvimento do concepto (SPENCER; BAZER, 2004). O endométrio passa por mudanças morfológicas precisas sob o controle dos hormônios esteróides sexuais, estrógenos e progesterona (VERMEIRSCH et al., 2000).

Na espécie canina os estágios e fases funcionais do ciclo estral são: o proestro e o estro, que correspondem à fase folicular; o diestro, que corresponde à fase luteínica e o anestro que se caracteriza, em termos de comportamento, pela inatividade sexual (ETTINGER, 1992). A atividade estral cíclica da cadela se manifesta tanto fisicamente, comportamentalmente quanto histologicamente através das alterações que ocorrem no endométrio (ALTMAN, 2004). O ciclo estral proporciona ao útero e, mais especificamente, ao endométrio alterações morfológicas e funcionais devido à influência da atividade endócrina do ovário (OEHLER et al., 2003). Dentre as principais patologias reprodutivas encontradas nas cadelas, destacam-se o complexo hiperplasia endometrial cística - piometra e as neoplasias mamárias, que são causas importantes de óbitos nesta espécie (NASCIMENTO; SANTOS, 2003).

Na espécie humana a cavidade endometrial apresenta-se de forma triangular, com epitélio cilíndrico simples e contém numerosas glândulas tubulares simples. O endométrio sofre transformações estruturais e funcionais cíclicas durante os anos da vida reprodutiva, com a eliminação da sua camada superficial e regeneração da camada basal (BEREK, et al., 2007). A mucosa uterina normal caracteriza-se por variações hormônio-dependentes ao longo da vida, de cada ciclo menstrual e pode desenvolver várias patologias desde leiomiomas e pólipos, até as hiperplasias e o câncer de endométrio (CIMPEAN et al., 2009). Alterações do ciclo menstrual e da fisiologia menstrual, além das patologias, podem originar infertilidade e abortos (ERICKSON, 1996). Várias doenças podem acometer o útero, sendo amplamente agrupadas em: inflamatórias e neoplasias benignas e malignas (INCA, 2010). Nas mulheres alterações uterinas, como pólipos, miomas, sinéquias uterinas, hiperplasia e câncer endometrial estão dentre as morbidades mais frequentes nesta população, tanto nas pacientes em idade reprodutiva como nas que estão na pós-menopausa (WANDERLEY et al., 2016).

Embora existam estudos nacionais sobre as patologias uterinas que acometem cadelas e mulheres, não há dados sobre a prevalência das causas destas doenças na nossa região, bem como estudos correlacionando o sistema reprodutor dessas duas espécies. Assim, o objetivo deste trabalho foi determinar as principais patologias uterinas que acometem as espécies canina e humana, submetidas a procedimento cirúrgico de histerectomia. Foram analisados ao total 60 úteros das respectivas espécies. Da espécie canina no Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD) da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e da espécie humana no Laboratório de Patologia e Citologia de Pelotas (LAPACIT). Os resultados obtidos foram apresentados na forma de um artigo científico intitulado “Estudo anatomopatológico de alterações uterinas nas espécies canina e humana”.

## **2 Revisão de Literatura**

### **2.1 Fisiologia e histologia uterina**

Na espécie canina, o útero é o órgão responsável pelo recebimento do ovo ou zigoto e, estabelece as relações vasculares do embrião ou do feto durante todo o período de gestação. É um órgão cavitário, que apresenta uma parede relativamente espessa, com grande capacidade de distender-se e posteriormente voltar ao tamanho normal. Morfologicamente, é constituído por dois cornos, um corpo e um colo ou cérvix (ELLENPORT, 1986; YIN; MA, 2005).

O útero é composto por três camadas: serosa, miométrio e endométrio. O endométrio é capaz de sofrer modificações estruturais e funcionais de acordo com a atividade endócrina do ovário. Pela ação do estrógeno, há proliferação de glândulas endometriais, maior vascularização, fluxo sanguíneo e atividade metabólica. Periodicamente, a mucosa uterina sofre modificações, tanto sob o efeito estrogênico como sob o progesterônico (NASCIMENTO; SANTOS, 2003).

Histologicamente, o endométrio é constituído por epitélio superficial cilíndrico simples. A camada superficial da lâmina própria consiste em tecido conjuntivo frouxo, ricamente vascularizado com muitos fibroblastos, inúmeros macrófagos e mastócitos. Já a camada profunda da lâmina própria submucosa consiste em tecido conjuntivo frouxo e é muito menos celular que a camada superficial (PRIEDKALNS, 1982).

O miométrio consiste em uma camada muscular formada por uma subcamada circular interna espessa de músculo liso e uma subcamada longitudinal externa delgada que se continua no mesométrio. Entre as duas camadas de músculo liso encontra-se o estrato vascular (BANKS, 1992), onde se encontram numerosos vasos sanguíneos, predominando feixes musculares longitudinais (NASCIMENTO; SANTOS, 2003).

Já o perimétrio é formado por tecido conjuntivo frouxo recoberto pelo mesotélio peritoneal. Nesta camada ainda estão presentes células musculares lisas, numerosos vasos linfáticos e sanguíneos e fibras nervosas (PRIEDKALNS, 1982). O ciclo estral se trata do momento entre o início de um cio e o começo de outro.

É controlado pelos hormônios da adenohipófise: hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Cadelas são consideradas como monoéstricas não sazonais, ou seja, podem apresentar ciclos em qualquer época e os filhotes nascem em qualquer mês do ano (SOKOLOWSKI, 1977).

O ciclo estral da cadela é dividido em proestro, estro, diestro e anestro. Sendo que, o proestro e o estro constituem a fase folicular do ciclo reprodutivo. O proestro tem duração de três a 21 dias, com média de nove dias (FELDMAN; NELSON, 2003). Aproximadamente um mês antes do início do proestro, ocorre uma pequena elevação da concentração de estrógeno circulante, subsequente a um significativo aumento da sua concentração sérica, produzido pelos folículos ovarianos em crescimento. Sendo que, a concentração sérica de estrógeno atinge o seu pico no final do proestro (ALVES et al., 2002). Os sinais observados nesta fase são: corrimento vulvar sanguinolento, edema da vulva e das pregas vaginais, e espessamento da mucosa vaginal, além de atração do macho e não receptividade a cópula. A hipófise anterior libera o hormônio luteinizante (LH) o qual estimula a maturação, a luteinização dos folículos ovarianos e a ovulação (ALLEN, 1995). Observam-se pequenas ondas de LH no início dessa fase (FELDMAN; NELSON, 2003) e ao final do período, esse hormônio alcança um pico em aproximadamente 48 horas antes da ovulação (ETTINGER, 1992). Esta onda pré-ovulatória de LH tem uma duração de 24 a 72 horas (CONCANNON et al., 1989). Ao final do proestro, a concentração plasmática de progesterona começa a subir gradualmente devido à luteinização pré-ovulatória das células foliculares, o que coincide com a queda de estrógenos (JOHNSON, 2006).

O estro tem duração de cinco a nove dias, com média de sete dias. O início do estro é identificado pela receptividade da fêmea ao macho, permitindo o coito, no momento em que as concentrações de estrógeno diminuem e as de progesterona aumentam. O edema vulvar pode continuar presente, embora possa dar lugar a uma vulva mais macia e flácida, acompanhada pela redução ou ausência da secreção vaginal (CONCANNON et al., 1989; FELDMAN; NELSON, 2003). A transição do proestro para o estro é marcada pela onda pré-ovulatória de LH (CONCANNON et al., 1989). Esta onda desencadeia a ovulação e forma o corpo lúteo. As concentrações de progesterona continuam aumentando na circulação durante esses dias e, com o desenvolvimento do corpo lúteo funcional, a concentração de

progesterona aumenta ainda mais, por um período de uma a três semanas (RODRIGUES; RODRIGUES, 2002).

A ovulação ocorre 24 a 72 horas após a onda de LH. A cadela ovula ovócitos primários, e a primeira divisão meiótica se completa no oviduto dentro de três dias após a ovulação (ETTINGER, 1992; FELDMAN; NELSON, 2003).

O diestro tem duração de dois a três meses, com média de 75 dias, e seu início é marcado pelo fim do período de estro (FELDMAN; NELSON, 2003). A cadela apresenta comportamento mais calmo quando comparado à fase anterior, e a atração pelos machos também diminui (CHRISTIANSEN, 1988). Nesta fase, a concentração plasmática de progesterona continua se elevando, e diminui a partir da terceira e quarta semana após o início do diestro. Tanto em cadelas gestantes como no diestro não gestacional, normalmente os corpos lúteos são capazes de manter altas concentrações de progesterona, pelo menos até o 60º dia desta fase do ciclo (LUZ et al., 2006). Observam-se no final deste período pequenos pulsos de LH, e as concentrações plasmáticas de estrógeno e FSH permanecem diminuídas (HOFFMANN et al., 1996).

O anestro tem duração de um a seis meses, com média de 125 dias. Neste período o útero encontra-se em processo de involução após os efeitos de uma possível gestação ou pseudogestação. Sendo que, a completa involução do útero ocorre em torno dos 140 dias no ciclo com gestação. Clinicamente, o anestro é um período de inatividade reprodutiva. Durante esta fase o útero atinge sua involução completa, havendo um total reparo endometrial (FELDMAN; NELSON, 2003). Nas fases inicial e intermediária do anestro as concentrações de estradiol e progesterona encontram-se basais. A concentração de FSH encontra-se basal no início e meio do anestro, apresentando aumento no final deste período (ETTINGER, 1992; KOOISTRA et al., 1999). O aumento da concentração circulante de FSH é essencial para a foliculogênese e conseqüentemente para o término do anestro nesta espécie (BEIJERINK, 2004).

Na espécie humana o útero se divide em colo e corpo uterino. O colo é a porção cilíndrica mais baixa do útero. A mucosa é revestida por um epitélio colunar simples secretor de muco sob influência hormonal. O corpo uterino varia em tamanho e forma, dependendo do estado hormonal e fertilidade da mulher. Na idade adulta, o corpo uterino é duas a três vezes maior do que o tamanho do cérvix. É dividido, anatomicamente, em três regiões: istmo (área onde o canal endocervical se



abre na cavidade endometrial); cornos uterinos (áreas afuniladas, em cada lado do corpo uterino superior, que recebem a inserção das trompas de Falópio); e o fundo uterino (zona localizada acima dos cornos uterinos). Ainda neste sentido, o corpo uterino é formado pelo endométrio e miométrio. O miométrio é constituído por músculo liso, recoberto pelo peritônio visceral e é a sede dos principais feixes vâsculo nervosos uterinos (PAULINO JUNIOR, 2011). O endométrio é a camada interna do corpo uterino, apresenta uma forma triangular e representa a membrana mucosa do útero. É constituída por um epitélio cilíndrico simples e glândulas tubulares simples, que sofrem as transformações estruturais e funcionais cíclicas, durante os anos da vida reprodutiva da mulher, com eliminação do endométrio superficial e regeneração da camada basal (BEREK, 2007).

O ciclo nas mulheres pode ser dividido de duas formas: o ciclo ovariano e o ciclo uterino. O ciclo ovariano se divide na fase folicular e lútea e o ciclo uterino nas fases proliferativa e secretora (NOYES; ROCK, 1975).

O padrão histológico cíclico do endométrio pode ser visualizado em duas partes: a das glândulas endometriais e a do estroma circundante. Os dois terços superficiais do endométrio respondem aos hormônios ovarianos, sofrendo alterações durante o ciclo menstrual (PAULINO JUNIOR, 2011). A camada basal é o terço mais profundo do endométrio e, apesar de não ter proliferação mensal significativa, é a fonte de regeneração do endométrio após cada período menstrual. É composta de glândulas primordiais e de um estroma escasso e denso adjacente ao miométrio. O endométrio normal pode apresentar um padrão proliferativo, característico da primeira fase do ciclo menstrual; padrão secretor o qual caracteriza a segunda fase do ciclo; ou padrão atrófico encontrado no período da menopausa (BENIRSCHKE, 1990). Estas variações histológicas estão relacionadas às diversas respostas à liberação de estrógenos e progesterona, liberados pelos ovários, respectivamente, nas fases folicular e lútea, promovendo as alterações estruturais e funcionais do endométrio (PAULINO JUNIOR, 2011).

Em um ciclo normal de 28 dias, o primeiro dia de sangramento vaginal é considerado como o primeiro dia do ciclo menstrual. Após a descamação do endométrio (menstruação), inicia-se a fase proliferativa, caracterizada pelo progressivo crescimento mitótico dos terços superficiais, em preparação para a implantação do embrião, como resposta ao aumento dos níveis circulantes de estrogênios (FERENCZY et al., 1979). No início da fase proliferativa, o endométrio é

relativamente fino (1-2 mm). A mudança predominante durante este tempo é a evolução das glândulas endometriais, inicialmente retas, estreitas e curtas, em estruturas mais longas e tortuosas (SCHWARZ, 1983). Estas glândulas têm várias células mitóticas e a sua organização muda de um baixo padrão colunar no início do período proliferativo, para um padrão pseudoestratificado antes da ovulação. Durante todo este período, o estroma é denso e são raras as estruturas vasculares observadas. E a ovulação ocorre por volta do 14º dia do ciclo (BLUTH et al., 2000).

Após 48 a 72 horas da ovulação, o começo da secreção de progesterona produz uma mudança na aparência histológica do endométrio para a fase de secreção, assim chamada pela presença evidente no lúmen glandular de produtos eosinofílicos ricos em proteínas. Em contraste com a fase proliferativa, a fase secretora do ciclo menstrual é caracterizada pelos efeitos celulares da progesterona em adição aos dos estrógenos. Os efeitos da progesterona são antagonistas aos dos estrógenos, e existe uma redução progressiva da concentração de receptores de estrogênio nas células do endométrio (FERENCZY et al., 1979).

O estroma da fase secretora permanece inalterado até aproximadamente o 7º dia pós ovulatório, quando existe um aumento progressivo do edema. Coincidente com o edema estromal máximo da fase secretora tardia, as artérias espiraladas tornam-se claramente visíveis e progressivamente alongadas durante a restante fase. Por volta do 24º dia, um padrão de coloração eosinofílica é visível no estroma perivascular e que avança de modo a formar ilhas, às quais se seguem áreas de confluência no estroma. Este padrão de coloração do estroma edematoso é denominado pseudodecidual, devido à sua semelhança com o padrão que ocorre durante a gravidez. Aproximadamente dois dias antes da menstruação, há um aumento significativo no número de linfócitos que migram do sistema vascular. Essa infiltração leucocitária anuncia o colapso do estroma do endométrio e o início do fluxo menstrual (BLUTH et al., 2000; BEREK, 2007).

Na ausência de implantação embrionária, a secreção glandular cessa, devido à destruição do corpo lúteo com a conseqüente redução da produção de estrogênio e progesterona. Com a queda dos esteroides sexuais, há um espasmo nas artérias espiraladas que acaba por conduzir à isquemia endometrial. Simultaneamente, há uma ruptura dos lisossomas com liberação de enzimas proteolíticas, que promovem a destruição do tecido local. Esta camada de endométrio é então expulsa, dando origem à menstruação e iniciando um novo ciclo menstrual (TAYLOR, 2004).

## **2.2 Alterações reprodutivas na espécie canina**

A espécie canina sofre diversas alterações nos órgãos reprodutivos. Especificamente, em relação ao corpo uterino se incluem: a adenomiose, os leiomiomas, a hiperplasia endometrial cística (HEC) - piometra e as neoplasias uterinas malignas.

### **2.2.1 Adenomiose**

Adenomiose uterina é o termo utilizado para designar uma desordem ginecológica, caracterizada pela localização distópica de glândulas e estroma endometriais por entre os feixes musculares do miométrio (MORI et al., 1981; JUBB; KENNEDY, 1987; MCENTEE, 1990; LEVGUR et al., 2000).

Estudos sugerem que, esta enfermidade seja causada primariamente pela desestruturação da borda endométrio-miometrial (matriz extracelular), pelo desequilíbrio entre estrógenos, progestágenos e prolactina, culminando com uma invasão da camada muscular pelos componentes endometriais (glândulas endometriais e estroma) (LEVGUR et al., 2000; MATSUDA et al., 2001).

Em cães a adenomiose raramente ocorre e normalmente é encontrada como lesão acidental, associada a outros distúrbios uterinos como piometra, endometrites e hiperplasia endometrial cística (DOW, 1962; MCENTEE, 1990).

### **2.2.2 Leiomioma**

São neoplasmas de genitália (útero, cérvix, vagina e vulva) de origem mesenquimal, mais comuns em cadelas (KENNEDY et al. 1998; MacLACHLAN; KENNEDY, 2002). Trata-se de uma neoplasia benigna, de células musculares lisas, bem diferenciadas, dispostas em feixes (SANTOS et al., 2011). Essa neoplasia pode ser constituída por massas únicas ou múltiplas. Geralmente acometem fêmeas adultas ou idosas. Os hormônios sexuais podem influenciar no aparecimento de leiomiomas. Frequentemente, estão associados a cistos foliculares ovarianos, tumores secretores de estrógenos, hiperplasia endometrial e neoplasia mamária (SCHLAFER; MILLER, 2007). Além disso, esses tumores podem interferir na função reprodutiva e comprimir a uretra e o intestino (COOPER; VALENTINE, 2002).

Macroscopicamente, são observados nódulos esbranquiçados, firmes, bem delimitados e de crescimento lento, podendo se projetar no interior do lúmen uterino

em um pedículo ou fazer com que a parede se invagine externamente. Normalmente são múltiplos, acometendo não apenas o útero, mas também, a cérvix e a vagina (FOSTER, 2009). Sob o aspecto histológico, o leiomioma é constituído por células musculares lisas, bem diferenciadas, com quantidade variável de estroma colagenoso (COOPER; VALENTINE, 2002).

### **2.2.3 Hiperplasia endometrial cística (HEC) e piometra**

Dentre as alterações proliferativas não neoplásicas do útero, o complexo hiperplasia endometrial cística (HEC) - piometra é a alteração mais comum (SANTOS et al., 2011). É caracterizada como um distúrbio de caráter agudo e subagudo emergencial, pois em certos casos, ocorre a ruptura do útero, podendo resultar no óbito do animal acometido (JOHNSON, 2006). Ocorre frequentemente em fêmeas em idade reprodutiva, principalmente em nulíparas e com o aumento da idade, provavelmente, devido à repetida estimulação hormonal no útero. A faixa etária de maior ocorrência é entre seis e 11 anos de idade (FOSSUM, 2005).

Dow (1959) descreveu pela primeira vez, com base na histologia, quatro fases ou estágios (I, II, III e IV), do complexo hiperplasia cística - piometra, ao constatar que a hiperplasia cística seria um estágio precoce que iria, numa fase avançada, levar ao aparecimento de infecção uterina (piometra).

O estágio I corresponde a uma HEC não complicada. O útero, sob o aspecto macroscópico, apresenta o endométrio espessado e identifica-se número variável de cistos com cerca de 4 a 10mm diâmetro. Microscopicamente, não existe infiltrado inflamatório em nenhuma camada da parede uterina (DOW, 1959).

Macroscopicamente o estágio II não difere muito do descrito no estágio I, embora, por vezes, a parede uterina apresente-se ligeiramente mais espessada, particularmente, ao nível do endométrio e, além de cistos irregulares pode conter ainda formações polipóides. Histologicamente observa-se infiltrado inflamatório no estroma constituído por células plasmocitárias, linfocitárias e macrófagos. Nesta fase ainda, não se observa destruição tecidual, atividade fibroblástica e exsudação celular para o lúmen das glândulas (DOW, 1959).

Já no estágio III, nota-se uma reação inflamatória aguda do endométrio que se sobrepõe a um grau variável de hiperplasia cística. A parede uterina está hipertrofiada, a superfície do endométrio tem aparência rugosa apresentando cistos, por vezes, com conteúdo purulento, bem como, hemorragias focais.

Histologicamente, ocorre um infiltrado de neutrófilos no estroma e glândulas. Em casos mais avançados, esta reação inflamatória pode estender-se a camadas mais profundas do endométrio, se estendendo ao miométrio (DOW, 1959).

Já o estágio IV engloba casos de endometrite crônica/piometra. Em alguns úteros, o colo encontra-se aberto para permitir a drenagem do conteúdo intra-uterino, em outros casos encontra-se fechado. No caso de cérvix aberta, a parede uterina encontra-se espessada, mas sem o útero ficar extremamente distendido, pois a quantidade de conteúdo luminal purulento é menor devido à drenagem. Histologicamente, ocorre hipertrofia do miométrio e fibrose, atrofia do endométrio e fibrose do estroma com infiltrado de linfócitos e algumas células plasmocitárias. No segundo caso, em que a cérvix encontra-se fechada existe uma distensão maior do útero, com atrofia da parede uterina, de tal modo que as características estruturais se tornam difíceis de identificar. Sob o aspecto microscópico, o endométrio está atrofiado, só algumas fibras de colágeno estão presentes entre o epitélio superficial e o miométrio. Em alguns casos, verifica-se metaplasia escamosa do endométrio. As glândulas são raras e o miométrio está igualmente atrofiado com alongamento das fibras musculares (DOW, 1959).

A hiperplasia endometrial cística é observada durante o diestro, ou seja, ela ocorre na fase de produção de progesterona pelo corpo lúteo, ou ainda após a administração de progestágenos exógenos. O principal hormônio envolvido neste distúrbio portanto, é a progesterona, cuja função normal é estimular o crescimento e atividade secretória das glândulas endometriais, sendo ainda responsável pela nidação do ovo e manutenção da prenhez. O estrógeno isoladamente não determina o desenvolvimento da HEC, contudo intensifica o número de receptores de progesterona no útero (MARTINS, 2007).

Ao sofrer esta influência hormonal, pode haver proliferação excessiva de glândulas produtoras de muco e formação de cistos no endométrio, acompanhado por edema, infiltrado de linfócitos e plasmócitos e acúmulo de fluido no lúmen uterino. A progesterona, também, diminui a contratilidade do miométrio, promovendo a retenção do fluido luminal. Desta forma, a HEC pode estar associada a uma hidrometra ou mucometra, a depender da viscosidade do fluido (JOHNSON, 2006).

A contaminação bacteriana deste fluido se dá por via ascendente, presumivelmente da flora vaginal, havendo colonização no útero e resultando no desenvolvimento da piometra. A infecção ocorre mais comumente pela bactéria

*Escherichia coli*, entretanto infecções mistas frequentemente ocorrem, principalmente por bactérias dos gêneros *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Proteus* e *Klebsiella* (WEISS et al., 2004).

Piometra pode ser classificada em aberta ou fechada, nos casos de piometra aberta, há corrimento vulvar purulento, mucopurulento ou sanguinolento. Fêmeas acometidas por piometra fechada apresentam um pior prognóstico, devido a um maior risco de septicemia ou endotoxemia. Além disso, devido à distensão uterina pode ocorrer a ruptura do órgão, permitindo que o conteúdo uterino infectado extravase e cause peritonite (SILVA, 2008).

Os sinais clínicos associados à piometra são variáveis, podendo ser observados além do corrimento na vulva, distensão abdominal, anorexia, letargia, perda de peso, vômito, desidratação, poliúria, polidipsia, aumento ou diminuição da temperatura corpórea e nos casos mais graves choque, coma e morte (FOSSUM, 2005). O diagnóstico é baseado no histórico clínico reprodutivo, exame físico, hemograma, bioquímica sérica, urinálise, citologia vaginal, radiografia e ultrassonografia abdominal (FELDMAN, 2008).

O tratamento de eleição para esta enfermidade é a ovariosalpingohisterectomia (OSH) (SILVA, 2008). Caso não seja tratado, a piometra tem elevada taxa de letalidade, resultando em morte por choque endotoxêmico (SANTOS et al., 2011).

#### **2.2.4 Neoplasias uterinas malignas**

As neoplasias uterinas são pouco frequentes em cadelas. Ocorrem geralmente em cadelas de meia idade a idosas, sem predisposição racial, sendo a maioria encontrada como achado acidental na necropsia (FOSSUM, 2005).

Os tumores malignos são raros, porém quando observados, os mais incidentes são os leiomiossarcomas e os adenocarcinomas de endométrio. Leiomiossarcoma apresenta células neoplásicas pleomórficas, com elevado índice mitótico, invasivos e com metástase lenta. Nos casos de adenocarcinomas endometriais, o endométrio encontra-se espessado e nodular. Sendo que, este tumor pode ser sólido, cístico, séssil ou polipoide e pode obliterar o lúmen uterino (FOSSUM, 2005). Normalmente são assintomáticos, entretanto, tumores volumosos podem comprimir sistema urinário e gastrointestinal.

O diagnóstico presuntivo é realizado a partir da anamnese, exames laboratoriais, radiografia e ultrassonografia. O tratamento de eleição é a OSH, devendo este material ser encaminhado para a análise histopatológica, para confirmação do diagnóstico (JOHNSON, 2006).

### **2.3 Alterações reprodutivas na espécie humana**

As patologias relacionadas ao corpo uterino das mulheres, incluem: a adenomiose, os leiomiomas, os pólipos endometriais, as hiperplasias endometriais e os carcinomas.

#### **2.3.1 Adenomiose**

É uma ginecopatía benigna, caracterizada pela presença de glândulas e estroma endometriais no miométrio, associados ou não à hipertrofia e hiperplasia deste (HENDRICKSON; KEMPSON, 1995; REINHOLD et al., 1999). Pode ser assintomática, mas na maioria das vezes, está associada a sinais clínicos como: menorragia, metrorragia, dismenorreia progressiva, aumento de volume uterino e dor pélvica crônica (FERENCZY, 1998; LEVGUR et al., 2000).

Raramente, a adenomiose é um achado isolado, encontrando-se comumente associada à outra patologia uterina como leiomiomas e hiperplasia endometrial. Os dados têm sido consistentes em mostrar que a adenomiose é um distúrbio hormônio dependente e, portanto, associado a níveis elevados de estrógenos (FERENCZY, 1998; BAZOT, 2002).

O diagnóstico definitivo é mediante a análise histopatológica do tecido miometrial obtido após a histerectomia (HENDRICKSON; KEMPSON, 1995). No exame histológico, observam-se glândulas e estroma endometriais no miométrio. A presença de estroma endometrial entre as glândulas, com características de benignidade, ajuda a diferenciar a adenomiose do adenocarcinoma endometrial bem diferenciado e invasor (PAULINO JUNIOR, 2011).

#### **2.3.2 Leiomioma**

Leiomioma uterino, também conhecido por mioma, têm altas taxas de incidência, principalmente em mulheres em idade fértil (HASHIMOTO et al., 1995). São tumores benignos e sólidos que se desenvolvem a partir das células musculares

lisas do miométrio (AUBUCHON et al., 2002; GRIFFITHS et al., 2003) e constituem a principal indicação de histerectomia (PARKER, 2007).

Podem ser classificados como intramurais (localizados na camada miometrial, com menos de 50% de seu volume, protruindo na superfície serosa do útero), submucosos (localizados na camada interna do miométrio, com projeção para a cavidade uterina), subserosos (quando possuem mais de 50% do seu volume projetado na camada serosa do útero) e pediculados (ligados ao útero por um pedículo) (GRIFFITHS et al., 2003).

Aproximadamente 75% das pacientes com miomatose são assintomáticas. Quando presentes, as principais sintomatologias encontradas são: menorragia e/ou metrorragia, como também, massa pélvica com efeitos compressivos (sintomas urinários e intestinais), dor e infertilidade. Miomas são tumores hormônio dependentes, podendo atingir um tamanho significativo sob a sua influência (AUBUCHON et al., 2002; LUMSDEN, 2002; GRIFFITHS et al., 2003).

Pesquisas epidemiológicas têm encontrado, com maior frequência, esses tumores em mulheres com idade entre 40 e 50 anos, o que fortalece a hipótese do papel da desregulação hormonal no seu desenvolvimento. Pois são tumores decorrentes do excesso de estrogênio circulante. Sendo assim, quanto mais tempo de vida essas mulheres encontram-se expostas a essa desregulação hormonal, maior a chance de desenvolverem esses tumores (WALKER, 2005; PARKER, 2007). Sob o aspecto histológico, notam-se células musculares lisas dispostas de maneira fasciculada, em feixes entrecruzados, de aspecto homogêneo, sem atipias e com raras mitoses (PAULINO JUNIOR, 2011).

O tratamento cirúrgico é o mais indicado, sendo a histerectomia para as mulheres com a prole completa ou a miomectomia, para as mulheres que desejam ainda, engravidar (AUBUCHON et al., 2002).

### **2.3.3 Pólipos Endometriais**

Correspondem a um crescimento localizado na mucosa endometrial e é caracterizado por um eixo vascular de vasos espirais arterializados que se envolvem a um estroma fibroso (WETHINGTON et al., 2011). Os pólipos se originam em qualquer local da cavidade uterina, sendo mais comuns no fundo do corpo uterino. Podem ser assintomáticos ou manifestar-se por hemorragias uterinas anormais (CAMPANER et al., 2006).



Segundo Conceição (2005), o pólipo endometrial é o segundo tumor benigno mais frequente no útero, podendo acometer mulheres entre 29 e 59 anos, porém, com maior incidência após os 50 anos. A idade avançada, hipertensão e a pós-menopausa são considerados fatores de risco para a patologia, sendo o mais indicado, a remoção cirúrgica do pólipo (SAVELLI et al., 2003).

Ainda há dúvidas quanto a sua patogênese. Acredita-se que seu desenvolvimento esteja relacionado, na maioria das vezes, a estímulos hormonais, como em casos de utilização prolongada de estrógenos (CAMPANER et al., 2006). Os pólipos endometriais raramente sofrem transformação maligna. A frequência de malignidade associada a eles varia de 0,59 a 3,2% (BERGAMO et al., 2012).

Sob o aspecto microscópico, os pólipos são constituídos por glândulas endometriais revestidas por epitélio pseudoestratificado com áreas císticas e por vezes, irregulares e justapostas, assim como, estroma denso ou fibrosado e vasos de paredes espessadas. Raramente, pólipos endometriais serão sede de adenocarcinoma (PAULINO JUNIOR, 2011).

#### **2.3.4 Hiperplasia Endometrial**

A hiperplasia endometrial (HE), clinicamente, corresponde a um aumento da mucosa, pouco madura e disfuncional que por ter um epitélio frágil, está sujeita a ocasionar hemorragias (MONTGOMERY et al., 2004). Os fatores que causam um aumento do risco da hiperplasia endometrial estão todos relacionados com a exposição estrogênica aumentada, não controlada ou prolongada, além disso, a obesidade, a nuliparidade, os ciclos menstruais anovulatórios, o *Diabetes mellitus* e o uso de terapêutica hormonal da menopausa com estrogênios isolados, também são fatores de risco (STURGEON et al., 1998; SHERMAN, 2000).

Histologicamente, é classificada como a proliferação de glândulas endometriais e surge por estímulo estrogênico. Quando este estímulo está aumentado e encontra-se sem oposição à progesterona, ocorre um crescimento exagerado do componente glandular do endométrio. Observa-se assim, um aumento da proporção de glândulas/estroma. Além disso, as glândulas têm tamanhos e formas variáveis, tendo no epitélio anomalias (atípias) ou não (ANTUNES et al., 2007).

Ainda sob o aspecto microscópico, a hiperplasia é classificada em dois tipos: típica, que é autolimitada e com pouca relação com o câncer de endométrio; e a

atípica, que é considerada precursora do adenocarcinoma endometrial. Ambas são divididas em simples ou complexas, com base em aspectos arquiteturais, especialmente a complexidade glandular e a quantidade de estroma entre as glândulas. A grande maioria das hiperplasias atípicas são complexas. Na hiperplasia simples sem atipias, existe a proliferação de glândulas de tamanhos variados, com ramificações e invaginações, sendo o epitélio semelhante ao proliferativo normal, e entre as glândulas, existe estroma abundante. Já na hiperplasia endometrial complexa atípica, a densidade glandular é mais elevada, havendo ramificações mais frequentes e complexas, além da tendência a justaposição das glândulas, embora ainda haja estroma entre elas. O diagnóstico de atipias baseia-se no encontro de alterações nucleares e despolarização das células. Os núcleos são aumentados de volume e têm cromatina irregular, resultando no aspecto vesicular típico das hiperplasias (PAULINO JUNIOR, 2011).

A hiperplasia simples regride, normalmente, se a fonte de estrógenos exógenos for removida. Menos de 2% das hiperplasias endometriais sem atipia progridem para carcinoma de endométrio, e se ocorrer, esse desenvolvimento demora em média 10 anos. Já a hiperplasia atípica progride para adenocarcinoma em 23% dos casos num período médio de quatro anos (MONTGOMERY et al., 2004).

### **2.3.5 Carcinoma de Endométrio**

A incidência de carcinoma de endométrio (CE) é cada vez maior, sendo o câncer ginecológico mais comum nos países desenvolvidos (CARRARA et al., 2012). O tumor tem maior prevalência em mulheres cuja faixa etária encontra-se entre 55 e 65 anos, sendo incomum antes dos 40 anos de idade (PAULINO JUNIOR, 2011). Os fatores de risco são semelhantes aos da hiperplasia endometrial, tais como a obesidade, ciclos menstruais irregulares, nuliparidade e a exposição prolongada a estrogênio sem contraposição de progesterona (HILL et al., 2014). Paulino Junior (2011) sugere que exista uma predisposição genética para o desenvolvimento CE, pois existe o aumento da incidência deste em irmãs, mães ou tias de mulheres diagnosticadas com esse tumor.

O sangramento uterino é a principal manifestação clínica do carcinoma da mucosa uterina. Porém, cabe ressaltar, que grande parte das mulheres portadoras desta doença apresentam-se assintomáticas (OSMERS et al., 1990; ROSE, 1996). A

histeroscopia é o método de diagnóstico mais usado na avaliação das suspeitas de CE e permite obter material de biópsia endometrial, que define o diagnóstico pelo exame histológico (MINAGAWA et al., 2005).

O câncer de endométrio é subdividido em dois tipos: o adenocarcinoma endometrióide (carcinoma tipo I), que representa 70-80% dos carcinomas do endométrio, e os chamados carcinomas do tipo II, que são menos frequentes (10-20%), sendo o mais comum dentre estes, o carcinoma seroso papilífero (AMANT et al., 2005; LIU, 2007).

O carcinoma endometrióide (Tipo I), é o mais comum dos carcinomas do endométrio e está relacionado à hiperplasia endometrial e ao hiperestrogenismo, sendo tipicamente tumores bem diferenciados, com bom prognóstico, e geralmente de baixo grau. Ao contrário, o tipo II que é pouco diferenciado, não relacionado ao estrogênio, com curso clínico agressivo e com pior prognóstico (AMANT et al., 2005; ATHANASSIADOU et al., 2007; KONOPKA et al., 2007; LIU, 2007).

Microscopicamente o carcinoma do tipo I ou endometrióide, reproduz estruturas do endométrio normal, sendo graduado, de acordo com a distribuição arquitetural, como de grau 1 (bem diferenciado, com padrão glandular predominante e menos de 5% de crescimento sólido), grau 2 (moderadamente diferenciado, com menos de 50% de áreas sólidas) e grau 3 (pouco diferenciado, com padrão de crescimento predominantemente sólido – mais de 50% do componente sólido). Já o carcinoma tipo II, tem padrão histológico semelhante ao do carcinoma seroso ou de células claras do ovário (PAULINO JUNIOR, 2011).

### **3 Artigo**

#### **Estudo anatomopatológico de alterações uterinas nas espécies canina e humana**

Patricia Silveira Vargas, Maria Cristina Yunes Abrahão, Heitor Alberto Jannke, Margarida Buss Raffi e Eliza Simone Viégas Sallis

Submetido à revista Acta Scientiae Veterinariae

## **Estudo anatomopatológico de alterações uterinas nas espécies canina e humana**

Anatomopathological study of uterine alterations in canine and human species

Patricia Silveira Vargas<sup>1</sup>, Maria Cristina Yunes Abrahão<sup>2</sup>, Heitor Alberto Jannke<sup>2</sup>, Margarida

Buss Raffi<sup>1</sup>; Eliza Simone Viégas Sallis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patologia Animal, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil. <sup>2</sup>Laboratório de Patologia e Citologia – LAPACIT, Pelotas, RS, Brasil.

CORRESPONDÊNCIA: P. S. VARGAS [patrica.svargas@hotmail.com - TEL: + 55 (53) 3275-7491]. Avenida Eliseu Maciel s/n - Prédio 1, Campus Universitário Capão do Leão, CEP 96010-900, Pelotas, RS, Brasil.

### **ABSTRACT**

**Background:** Reproductive changes can have varying consequences, ranging from the absence of clinical signs, compromising only fertility, to clinical manifestations, which can lead to death. In bitches, endometrial hyperplasia (HE) is related to the exaggerated response of the endometrium to progesterone. In women, it is related to estrogen and may be a precursor to endometrial carcinoma. They are classified into two categories: simple or complex and hyperplasia without or with atypia. Thus, this work aims to describe the main uterine pathologies and their histological characteristics, in the canine and human species.

**Materials, Methods & Results:** A total of 60 uterine bodies, 30 of the canine species and 30 of the human species, were analyzed in the Regional Diagnostic Laboratories of the Faculty of Veterinary Medicine of the Federal University of Pelotas (LRD / UFPel) and the Laboratory of Pathology and Cytology of the city of Pelotas (LAPACTI). Each surgical specimen was stored in 10% buffered formalin for fixation, followed by macroscopic examination. Subsequently, the material was routinely processed, included in paraffin blocks, cut 4 micrometers thick and stained with hematoxylin and eosin (H & E) technique for histological analysis. Histopathological changes were classified as non-neoplastic and

neoplastic. Non-neoplastic lesions were subdivided into adenomyosis and endometrial hyperplasia. And neoplasms in leiomyomas and adenocarcinoma. The pathologies observed in dogs were cystic endometrial hyperplasia (36.66%), adenomyosis (13.33%), leiomyoma (3.33%) and proliferative endometrial (23.33%). In women, they were: simple hyperplasia without atypia (36.66%), simple hyperplasia with atypia (10.00%), complex hyperplasia without atypia (6.66%), complex hyperplasia with atypia (13.33%), adenocarcinoma endometrioid grade I (13.33%) and grade II (10.00%), adenomyosis and myomatosis (10.00%).

**Discussion:** In this study, endometrial hyperplasia was the most frequent pathology in both canine and human species. In dogs, events occur during the period of progesterone dominance, such as increased glandular secretion and endometrial proliferation, are cumulative after repeated cycles, justifying the higher incidence of the disease in adult animals to the elderly. Being more frequent, in this study, in adults and without defined race; In humans, endometrial hyperplasia is mediated by estrogen, and is classified as simple/complex and with/without atypia, with complex hyperplasia with atypia, pre neoplastic phase. In this study, the majority of cases were simple hyperplasia without atypia in adult women. It is concluded that uterine pathologies resemble in many cases in both species, as in cases of adenomyosis, leiomyomas and endometrial hyperplasias. One of the conclusions of this study is that methodical and systematic evaluation of the uteri of animals submitted to necropsy or submitted to routine OSH, with or without clinical symptoms of the reproductive system, should be carried out. In addition, it is suggested that companion animals may also be biological models in the area of oncology, because they have a lower longevity than humans and live in the same environment, being subject to the same potentially carcinogenic agents. Thus, they can be considered sentinel animals for the man of some neoplastic lesions.

**Keywords:** uterus; bitches; women; pathology.

**Descritores:** útero; cadelas; mulheres; patologia.

## INTRODUÇÃO

Alterações reprodutivas podem apresentar consequências variadas, que se estendem desde a ausência de sinais clínicos, comprometendo somente a fertilidade do animal, até manifestações clínicas agudas, que podem conduzir à morte [31]. Segundo Previato et al., (2005), as anormalidades do sistema reprodutivo, são mais frequentes em fêmeas do que em machos, sendo o útero o órgão mais acometido, e que animais mais velhos são mais suscetíveis às alterações genitais do que animais mais jovens.

Das principais patologias reprodutivas encontradas na espécie canina destacam-se o complexo hiperplasia endometrial cística - piometra e as neoplasias mamárias. E nas mulheres os pólipos e hiperplasia endometriais, miomas e câncer endometrial [31;45].

Em cadelas, a hiperplasia endometrial cística (HEC) é uma das mais importantes alterações uterinas, pois é uma das causas mais frequentes de infertilidade [27]. Essa enfermidade acontece com maior frequência em fêmeas adultas [12] e idosas [8], e é mais comum em cadelas do que em gatas [15], considerando ainda, que as nulíparas apresentam maior risco de desenvolvimento desta afecção em relação às primíparas e pluríparas [32], e aparentemente não há qualquer predisposição racial [5].

O aparecimento da HEC está relacionado à resposta exagerada do endométrio à progesterona [17]. Essa enfermidade ocorre geralmente, na fase lútea do ciclo estral das cadelas [7]. Gerando um acúmulo de líquido nas glândulas endometriais e no lúmen uterino [10]. Esse líquido constitui um excelente meio de cultura para crescimento bacteriano [7]. Os eventos que ocorrem durante o período de dominância da progesterona, como o aumento na secreção glandular e na proliferação endometrial, a depressão da contração miometrial e o fechamento do cérvix, são cumulativos depois de repetidos ciclos, justificando a maior

incidência da doença em animais adultos a idosos [36]. Relata-se ainda, que a administração de progestágenos exógenos, como contraceptivos encontrados no mercado, também, possa favorecer essas alterações [13].

Na espécie humana, várias são as alterações uterinas encontradas. Nas mulheres que se encontram na perimenopausa as mais comuns são: distúrbios hormonais, miomas ou adenomioses. Naquelas na pós-menopausa, são: endométrio atrófico, hiperplasia endometrial, pólipos, miomas submucosos e câncer endometrial [39].

Ainda neste sentido, as hiperplasias endometriais (HE) são consideradas proliferações glandulares do endométrio, que resultam no crescimento do seu volume tecidual, com alterações na arquitetura glandular (forma e tamanho) e aumento na relação glândula/estroma [4]. As hiperplasias de endométrio representam um espectro de proliferação anormal, podendo ser precursoras do carcinoma endometrial. Atualmente, as HE são classificadas em duas categorias: hiperplasia sem ou com atipia citológica. Podendo ainda serem simples ou complexas, levando-se em consideração anomalias citológicas e arquiteturais [1;22]. São mais, frequentemente, diagnosticadas em mulheres na pós menopausa, porém mulheres de qualquer idade, com secreção estrogênica não oposta por progesterona apresentam maior predisposição [29].

Assim, este trabalho teve por objetivo descrever as principais patologias uterinas, bem como, suas características histológicas, nas espécies canina e humana, que foram submetidas a histerectomia. Embora existam estudos sobre as patologias uterinas que acometem cadelas e mulheres, não há dados no estado do Rio Grande do Sul, sobre a similaridade destas doenças correlacionando estas duas espécies.

## **MATERIAL E MÉTODOS**



Em uma parceria com médicos veterinários da cidade de Pelotas, foi encaminhado ao Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), úteros de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia (OSH) eletiva. Cada peça cirúrgica foi armazenada em formalina tamponada a 10% para fixação, com identificação da paciente e seus respectivos dados como, raça e idade, que foi subdividida em três grupos: jovens de dois a quatro anos de idade, adultos de seis a nove anos e idosos maiores de dez anos. Em seguida, foi realizado o exame macroscópico, que consistia em medida dos cornos uterinos e segmento do corpo uterino, assim como, suas alterações macroscópicas. Posteriormente, o material foi processado rotineiramente, incluído em blocos de parafina, cortados com 4 micrômetros de espessura e corados pela técnica de hematoxilina e eosina (H&E) para posterior análise histológica.

Da mesma forma, foi realizada a avaliação de úteros de mulheres submetidas a procedimento cirúrgico ginecológico de histerectomia com preservação ou não dos anexos (ovários e tubas uterinas). Esse material foi encaminhado ao laboratório de Patologia e Citologia da cidade de Pelotas (LAPACIT), onde foi realizado exame macroscópico (mesma técnica supracitada). Da mesma forma, foi processado rotineiramente, incluído em blocos de parafina. Posteriormente foram cortados com 4 micrômetros de espessura e corados pela técnica de hematoxilina e eosina (H&E), para posterior avaliação histológica do médico patologista e elaboração de laudo.

As alterações histopatológicas observadas foram classificadas como não neoplásicas e neoplásicas. As alterações não neoplásicas foram subdividas em adenomiose e hiperplasia endometrial, e as neoplásicas em leiomioma e adenocarcinoma.

## **RESULTADOS**

No período entre 2017 e 2018, foram analisados macroscopicamente e histologicamente, 60 corpos uterinos, 30 da espécie canina e 30 da espécie humana.

Nas cadelas, 76,7% dos úteros (23/30) eram de animais sem raça definida (SRD) e 23,3% (7/30) eram das raças border collie, poodle, shihtzu, chow-chow, shar-pei, labrador e pit bull. A idade dos animais variou de dois a 12 anos.

Após a análise histológica, observou-se que, 60,0% (18/30) corpos uterinos apresentavam hiperplasia endometrial cística (HEC) destes, 16 eram de animais SRD e dois eram das raças shar-pei e pit bull. A faixa etária entre dois e quatro anos representou cinco casos (16,7%). A maior prevalência aconteceu na faixa etária entre seis e nove anos de idade, ocorrendo em 11 animais (36,7%). Dois casos dos 30 (6,6%) foram observados em animais com mais de dez anos de idade. Macroscopicamente, na cavidade endometrial, foi observada áreas císticas, com conteúdo seroso pardo claro (Figura 1).

Histologicamente, as hiperplasias foram classificadas segundo o estudo de Dow (1959) (Tabela 1). Desta forma, 6/18 (33,3%) das hiperplasias foram classificadas como no estágio I (Figura 2), 3/18 (16,7%) em estágio II, 9/18 (50,0%) em estágio III e nenhum caso no estágio IV.

Nos outros 40,0% (12/30) dos casos, os diagnósticos foram de adenomiose, leiomioma e endométrio proliferativo. A adenomiose representou 13,3% (4/12), com faixa etária entre dois e cinco anos de idade, sendo das raças shih tzu, border collie, poodle e SRD. Não foram evidenciadas alterações macroscópicas. No exame histológico o miométrio encontrava-se infiltrado por glândulas endometriais.

Leiomioma ocorreu em 3,3% (1/12), em um animal com sete anos de idade e sem raça definida. Macroscopicamente, em um dos cornos uterinos notou-se uma formação nodular de tecido bem delimitado, firme, brancacento e ao corte, era fasciculado. No exame histológico,

observou-se células musculares lisas, bem diferenciadas, entremeadas a variável quantidade de estroma colagenoso.

Foram diagnosticados 23,3% (7/12) como endométrio proliferativo, apresentando áreas focais hemorrágicas. As idades variaram de três a dez anos e todos eram SRD. Não foi observada nenhuma alteração macroscópica. Histologicamente, observou-se proliferação de glândulas endometriais na superfície epitelial, sugestivo da fase de proestro do ciclo estral.

Na espécie humana, 30 úteros, também, foram analisados, no período entre 2017 e 2018. A faixa etária das mulheres variou de 31 a 81 anos de idade. Dos 30 úteros examinados, (20/30) 66,6% apresentavam hiperplasia endometrial, e sua classificação difere da espécie canina. Segundo Paulino Junior (2011), nas mulheres, a HE é classificada como simples/complexa e, com ou sem atipias, Baseado nisso, 36,6% (11/20) foram diagnosticados como hiperplasia simples sem atipias, em mulheres com idades entre 31 e 69 anos; hiperplasia simples com atipia foi diagnosticada em 10,0% (3/20) dos casos, e as idades ficaram entre 43 e 66 anos; hiperplasia complexa sem atipia 6,6% (2/20) com as idades de 40 e 42 anos; hiperplasia complexa com atipia 13,3% (4/20) casos e as idades entre 45 e 79 anos. Macroscopicamente o endométrio encontrava-se espesso e com cistos com conteúdo líquido (Figura 1). Microscopicamente, na hiperplasia simples sem atipias, observou-se proliferação de glândulas de diversos tamanhos. O epitélio mostrou-se semelhante ao proliferativo normal, com estroma abundante entre as glândulas (Figura 2). Na hiperplasia endometrial complexa com atipias, havia glândulas irregulares e aglomeradas, com escasso estroma entre elas. Notou-se ainda, atipia celular, perda da polarização nuclear e núcleo hiper cromático. Nos outros dez casos restantes 33,3% (10/30), os diagnósticos foram de adenocarcinoma, adenomiose e miomatose.

O câncer de endométrio é classificado em adenocarcinoma endometrióide (tipo I) e carcinomas tipo II. Sendo que, o tipo I é subdividido em grau I (bem diferenciado), grau II

(moderadamente diferenciado) e grau III (pouco diferenciado) [33;24]. Baseado nisso, o adenocarcinoma endometrióide grau I, foi observado em 13,3% (4/10) casos e as idades ficaram entre 60 e 81 anos e adenocarcinoma endometrióide grau II foram 10,0% (3/10) com idades entre 58 e 79 anos. Nenhum grau III foi observado, assim como, carcinoma do tipo II, também não foi diagnosticado no presente estudo.

Macroscopicamente, os úteros com adenocarcinoma endometrióide, apresentavam uma massa polipoide de tamanho variado envolvendo toda a superfície do endométrio. Microscopicamente no grau I observou-se glândulas endometriais, bem diferenciadas, (tipo endometrióide) lembrando o endométrio não neoplásico, e constituídas em parte por áreas papilíferas e em parte por glândulas densamente agrupadas com escasso estroma entre elas, dando o aspecto *back to back*, característico do adenocarcinoma. Notou-se ainda, pouca quantidade de muco na luz das glândulas. O citoplasma era esparso e os núcleos pleomórficos com nucléolos proeminentes. No grau II foi observado glândulas endometriais moderadamente diferenciadas menos semelhantes às glândulas normais. Células pleomórficas, com menor quantidade de citoplasma e com grande número de mitoses.

Adenomiose e leiomiomas tiveram ocorrência concomitante e totalizaram três casos 10,0% (3/10). As mulheres apresentavam idades entre 34 e 54 anos. Os leiomiomas, por vezes eram únicos ou múltiplos, evidenciando nódulos bem delimitados, firmes, fasciculados e brancacentos. O tamanho variou de 0,9 centímetros a 6,2 cm de diâmetro máximo, e de acordo com sua localização foi classificado como subseroso, intramural ou submucoso. Microscopicamente observaram-se células musculares lisas dispostas em feixes entrecruzados, de aspecto homogêneo, sem atipias e com raras mitoses. Ao exame macroscópico dos úteros com adenomiose, a parede uterina mostrava-se espessa e de aspecto fasciculado. No exame histológico, observou-se glândulas endometriais no miométrio.

## DISCUSSÃO

O presente trabalho permitiu identificar as principais enfermidades que acometem o útero de cadelas e de mulheres, destacando-se a hiperplasia endometrial nas duas espécies com maior prevalência. Dados similares foram observados nos trabalhos de Malm (1991) e Kurman et al. (1985).

Neste estudo, em cadelas, a hiperplasia endometrial cística representou (60,0%) dos casos. Em um estudo realizado por Malm (1991), ao analisar órgãos genitais de 70 cadelas, ovário-histerectomizadas, relatou como maiores ocorrências a hiperplasia cística do endométrio (68,57%) e adeniose (34,29%). Igualmente as citações de Malm (1991), neste trabalho a hiperplasia cística do endométrio teve a maior prevalência. Com relação a idade, a maior prevalência foi em adultos (36,6%), seguido por jovens (16,6%) e com menor frequência nos idosos (6,6%). Corroborando com o estudo de Malm (1991), que descreve que as alterações uterinas ocorrem com maior intensidade em animais com idade entre 3 e 11 anos. Os eventos que ocorrem durante o período de dominância da progesterona, como o aumento na secreção glandular e proliferação endometrial, são cumulativos depois de repetidos ciclos, justificando a maior incidência da doença em animais adultos a idosos [12;36]. Além disso, a maioria dos casos ocorreu em animais sem raça definida. Segundo Chen et al. (2007), aparentemente não há qualquer predisposição racial observada nesta patologia.

Histologicamente, as hiperplasias foram classificadas segundo Dow (1959) (Tabela 1). Salientando, seis casos no estágio I, três casos no estágio II, nove casos no estágio III e nenhum no estágio IV (piometra). Nenhum caso de piometra foi relatado neste estudo. Isso ocorreu, provavelmente, porque essas fêmeas foram submetidas a OSH, não havendo a evolução da patologia. Além disso, segundo Martins (2007), a incidência de piometra é maior em fêmeas com idade acima de nove anos, no presente trabalho somente dois animais com

hiperplasia tinham mais de nove anos de idade. A maior prevalência de HEC, ocorreu na faixa etária de seis até nove anos de idade. O índice de HEC observado em jovens neste trabalho foi de 16,6%, segundo Chen et al. (2007), descreveram que animais mais jovens, também podem apresentar a doença, mas tendo como causa a utilização de tratamentos hormonais anti cio. Sabe-se que em cadelas existe grandes efeitos na histoarquitetura uterina devido ao uso de contraceptivos [28;42]. Porém, não há informações clínicas sobre qualquer tratamento hormonal nestes animais. Além disso, sugere-se uma classificação mais atualizada das hiperplasias na espécie canina, visando uma aproximação com a classificação na espécie humana, visto que, segundo Pires et al. (2016), com frequência o adenocarcinoma endometrial está associado a casos de piometra nas cadelas, sendo muitas vezes, subdiagnosticado nestes casos.

Na espécie humana, as hiperplasias com ou sem atipias foram observadas em mulheres com idades entre 31 e 79 anos, com média de 55 anos. Corroborando com os dados de Adler (1995) que relata que a hiperplasia de endométrio em mulheres ocorre geralmente entre 45 e 55 anos de idade. Em um estudo realizado por Kurman et al. (1985), avaliaram num período de 13 anos, 170 pacientes com hiperplasia endometrial não-tratadas, que haviam sido submetidas a curetagem uterina, verificaram que a progressão para carcinoma ocorreu em 1% das pacientes com hiperplasia simples sem atipia, em 3% com hiperplasias complexas sem atipia, em 8% com hiperplasia simples com atipias e em 29% com hiperplasia complexa atípica, sendo a HE simples sem atipias mais frequente (0,5-5%) do que a com atipias (inferior a 1%). A duração média de progressão de uma hiperplasia sem atipia foi de aproximadamente 10 anos e com atipia foi de quatro anos para o adenocarcinoma. Diferentemente das cadelas, na espécie humana as hiperplasias de endométrio desenvolvem-se como resultado de estímulo estrogênico sem oposição da progesterona. Como, por

exemplo, nos casos de terapias de reposição hormonal (somente com estrogênios) em mulheres não hysterectomizadas [1;9].

Adenocarcinoma endometrial, não foi observado em nenhum caso em cadelas, diferentemente do índice encontrado em humanas. Isso se deve, provavelmente, ao fato de que essas cadelas foram submetidas à OSH eletiva, sem apresentar, aparentemente, nenhum sinal clínico visto e/ou relatado pelo proprietário. Além disso, os adenocarcinomas endometriais nos animais são raros na maior parte das espécies, exceto nos bovinos e leporídeos [19], e acometem mais comumente gatas do que cadelas [20;30;40], em contraste a alta prevalência deste tumor em mulheres, que pode representar 90% de todas as neoplasias humanas de útero [3]. As razões para esta baixa ocorrência, se deve provavelmente pela prática de OSH em fêmeas bastante jovens, a presença de alterações uterinas macroscópicas inespecíficas com falta de sinais clínicos, associados à falta de hábito do exame minucioso do trato genitourinário desta espécie, que deveria ser realizado por rotina após OSH eletiva ou após realização de necropsias, desta forma, poderão ser subdiagnosticadas, sendo mais frequentes que o considerado até então [41;43].

Com relação a espécie humana, neste trabalho, foi observado que dentre as patologias classificadas como neoplásicas, o adenocarcinoma endometrióide ocorreu em sete casos, quatro no grau I, três no grau II e nenhum no grau III. Cerca de oitenta por cento das neoplasias de endométrio são os adenocarcinomas endometrióides, estrogênio-dependentes. Sendo a HE atípica uma fase intermediária (etapa pré neoplásica) [2]. Conforme, Garcia et al. (1998), em um estudo, observaram que 60% dos tumores endometriais ocorreram em mulheres acima de 60 anos de idade. Esses dados encontram-se de acordo com os encontrados no presente estudo que obteve como média etária 71,1 anos. Além disso, sugere-se que os animais de companhia podem também ser modelos biológicos na área da oncologia, por terem uma longevidade inferior à dos humanos e viverem no mesmo ambiente, ficando sujeitos aos

mesmos agentes potencialmente carcinogênicos. Ao desenvolverem determinados tumores de forma mais rápida poderão assim ser considerados animais sentinela para o homem, com relação ao desenvolvimento de neoplasias [34].

Adenomiose na espécie canina somou quatro casos, e a faixa etária variou de dois a cinco anos de idade. Já na espécie humana a adenomiose e leiomiomas acometeram concomitantemente três mulheres, e a faixa etária ficou entre 34 e 54 anos de idade. A adenomiose uterina em cadelas mostrou grande similaridade com a adenomiose em úteros de mulheres, o que permite sugerir mecanismos de formação semelhantes. A administração crônica de estrógenos induz a adenomiose uterina em humanos e animais [16].

Leiomioma na espécie canina ocorreu somente em um caso. Sendo que, este animal tinha sete anos de idade e não tinha raça definida. Assim como, reportado na literatura, a idade das cadelas, variou dos cinco aos 14 anos [18], e admite-se que o leiomioma seja considerado uma neoplasia hormônio-dependente [21], como ocorre na espécie humana. Assim como relataram Reed et al. (2004), a maior frequência de miomas em mulheres expostas a fatores associados ao aumento de hormônios sexuais, bem como, as que realizam terapia hormonal a base de estrogênio. Além disso, um estudo de Chiaffarino et al. (1999), sugeriram maior frequência de leiomiomas em mulheres que ingerem maiores quantidades de carnes vermelhas e embutidos. Não existe nenhum estudo correlacionando leiomiomas em cadelas a qualidade de alimentos ingeridos, porém não se descarta essa possibilidade, visto que a alimentação desses animais nem sempre é balanceada.

No presente trabalho, sete casos não apresentaram alterações significativas e foram classificados como na fase de proestro do ciclo estral, a qual caracteriza-se pela proliferação das glândulas endometriais. Corroborando com o estudo de Van Cruchten et al. (2004), que acompanharam o padrão proliferativo fisiológico do endométrio canino durante o ciclo estral, observaram que este ocorre durante o proestro.



Cabe salientar que, no presente trabalho, os úteros das mulheres oriundos de histerectomias, foram encaminhados devido a estas apresentarem sinais clínicos, com indicação cirúrgica, já nas cadelas os úteros foram retirados para controle da natalidade, normalmente de animais clinicamente saudáveis. O que justifica ter sido observado alterações patológicas em todos os úteros de mulheres, enquanto, nas cadelas nem todos apresentavam patologias.

### CONCLUSÃO

Concluiu-se que, as patologias uterinas, em grande parte, se assemelham nas duas espécies como em adenomioses, leiomiomas e hiperplasias endometriais. Porém, ainda há poucos estudos abrangendo a espécie canina, provavelmente, devido à falta de hábito dos médicos veterinários de encaminhar para exame anatomopatológico os espécimes advindos de procedimentos de histerectomias eletivas. Portanto, sugere-se mais estudos sobre as patologias uterinas em cadelas, visando correlacionar com as da espécie humana e aos fatores epidemiológicos que desencadeiam essas enfermidades.

### Referências Bibliográficas

- 1. Adler L.M. & Mutch D.G. 1995.** Endometrial hyperplasia. *Infertility & Reproductive Medicine*, 6:441-51.
- 2. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman Jr., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N. & Srivastava S. 1998.** A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Research*, 58:5248-5257.

3. **Bonfitto V.L., Ângelo Andrade L. 2003.** A p53 estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. *Medical Journal*, 121:163-166.
4. **Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A. & Rai R. 2016.** Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology*, 27(1): e8.
5. **Chen R.F.F., Addeo P.M.D. & Sasaki A.Y. 2007.** Piometria aberta em uma cadela de 10 meses. *Revista Acadêmica Ciências Agrárias e Ambientais*, Curitiba, 5(3):317-322.
6. **Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E & Marsico S. 1999.** Diet and uterine myomas. *Obstetrics & Gynecology*, 94(3):395-398.
7. **Coggan J. A. 2005.** Estudo microbiológico de conteúdo intra-uterino e histopatológico de útero de cadelas com piometria e pesquisa de fatores de virulência em cepas de *E.coli* e o potencial risco à saúde humana. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.
8. **Costa R.G., Alves N.D., Nobrega R.M., Carvalho C.G., Queiroz I.V., Costa T.H.M.; Pereira R.H.M.A., Soares H.S & Feijo F.M.C. 2007.** Identificação dos principais microrganismos anaeróbios envolvidos em piometrias de cadelas. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35(2):650-651.
9. **Creasy G.W., Kafrisen M.E. & Upmalis D. 1992.** Review of the endometrial effects of estrogens and progestins. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 47:654-78.
10. **De Bosschere H., Ducatelle R., Vermeirsch H., Van Den Broeck W. & Coryn M. 2001.** Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two entitles be disconnected. *Theriogenology*, 55(7):1509-1519.
11. **Dow, C. 1959.** The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Journal of Comparative Pathology*, 69:237-250.

12. **Evangelista L.S.M., Quessada A.M., Lopes R.R.F.B., Alves R.P.A., Gonçalves L.M.F. & Drumond K.O. 2011.** Perfil clínico e laboratorial de gatas com piometria antes e após ovariectomia. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 35(3):347-351.
13. **Franco R.P., Lemos M.C., Arruda I. & Manhoso F.F.R. 2009.** Intoxicação por contraceptivo à base de estrogênio em cadela: relato de caso. *Unimar Ciências*, 18(1-2):33-36.
14. **Garcia M.G., Carvalho M.G. & Garcia M.M. 1998.** Análise dos fatores de risco em pacientes com adenocarcinoma endometrial. *Clinical Reproductive Sciences*,13:232-236.
15. **Hagman R., Karlstam E., Persson S. & Kindahl H. 2009.** Plasma PFG2 $\alpha$  metabolite levels in cats with uterine disease. *Theriogenology*, 72(9):1180-1187.
16. **Hart J.E. 1990.** Endocrine pathology of estrogens species differences. *Pharmacology & Therapeutics*, 47:203-218.
17. **Johnson C.A. 2006.** Distúrbios do sistema reprodutivo. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. 3th edn. pp.811-911.
18. **Johnston S.D., Kustritz M.V.R. & Olson, P.N.S. 2001.** Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). In: *Canine and Feline Theriogenology*. Saunders Comp., pp.206-224.
19. **Kennedy P., Cullen J., Edwards J., Goldshmidt M., Larsen S, Munson L. & Nielsen S 1998.** Histological classification of tumors of the genital system of domestic animals. *Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and The World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference, Comparative Oncology* 32.
20. **Klein M. K. 2007.** Tumours of the female reproductive system: uterine tumours. In: Withrow and MacEwen's. *Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St Louis: Saunders-Elsevier Health Sciences, pp.613-614.

21. **Klein M.K. 2001.** Tumors of the female reproductive system, In: Wihtrow S.J. & Macewen E.G. *Small animal clinical oncology*. 3th edn. Philadelphia: Saunders, pp.445-454.
22. **Kurman R.J. & Norris H.J. 1994.** Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Kurman R.J, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th edn. New York: Springer-Verlag. pp.411-437.
23. **Kurman R.J., Kamiski P.F. & Norris H.J. 1985.** The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 56:403-412.
25. **Malm C. 1991.** Aspectos clínicos e alterações morfológicas uterinas e ovarianas em cadelas submetidas a ovariosterectomia por indicação terapêutica. 120 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Veterinária da UFMG, Belo Horizonte.
26. **Martins D.G. 2007.** Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra em Cadelas: Fisiopatogenia, Características Clínicas, Laboratoriais e Abordagem Terapêutica. 54f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) Universidade Estadual de São Paulo Unesp-Jaboticabal.
27. **Mateus L. & Eilts B. 2010.** Cystic Endometrial Hyperplasia and Pyometra In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. *Veterinary Internal Medicine*, 7th Edition. pp. 1913-1920.
28. **Monteiro C.M.R., Perri S.H.V., Carvalho R.C. & Koivisto M.B. 2009.** Histologia e morfometria em cornos uterinos de cadelas nulíparas, múltíparas e tratadas com contraceptivos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 29:847-851.
29. **Montgomery B.E., Daum G.S. & Dunton C.J. 2004.** Endometrial hyperplasia: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 59(5),368–378.
30. **Morris J. & Dobson J. 2001.** Genital tract: uterus and cervix. In: *Small Animal Oncology*, Oxford, London: Wiley-Blackwell, pp.169-171.
31. **Nascimento F.E. & Santos R.L. 2003.** Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2th edn., pp.48-64.

- 32. Niskanen M. & Thrusfield M.V. 1998.** Association between age, parity, hormonal therapy and breed and pyometra in Finnish dogs. *Veterinary Record*, 143(18): 493-498.
- 33. Paulino Júnior E., Pedrosa M.S., Castro L.P.F. & Miranda D. 2011.** Sistema Genital Feminino. In: *Bogliolo Patologia*. 8th edn. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.587-626.
- 34. Pinho S., Carvalho S., Cabral J., Reis C. & Gärtner F. 2012.** Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Translational Research*, 159(3):165-172.
- 35. Pires M., Vilhena H., Miranda S., Pereira M, Seixas F. & Saraiva A. 2016.** *Insights from animal reproduction*.
- 36. Pretzer S.D. 2008.** Canine presentation of canine pyometra and mucometria: a review. *Theriogenology*, 70(3)359-363.
- 37. Previato P.F.G.P., Neto A.P., Werner P.R., Acco A., Mota M.F., Silva A.V. & Fonseca J.F. 2005.** Alterações morfológicas nos órgãos genitais de cães e gatos provenientes de Vilas Rurais da região de Umuarama-PR. *Arquivos de Ciência Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, 8(2):105-110.
- 38. Reed S.D., Cushing-Haugen K.L., Daling J.R., Scholes D. & Schwartz S.M. 2004.** Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause*, 11(2):214-222.
- 39. Sadro C.T. 2016.** Imaging the Endometrium: A Pictorial Essay. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 67(3):254-262.
- 40. Saraiva A. 2015.** Contribution to the study of feline endometrial adenocarcinomas. 2015. 167f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

41. Saraiva A., Payan-Carreira R., Gärtner F. & Pires M. 2012. Feline endometrial adenocarcinomas. In: *Adenocarcinoma: Patogenesis, Treatment and Prognosis*. Editors: Longaria, M.A; Alcalá, J.I. pp.175-189.
42. Sokolowski J.H. & Vanravenswaay F. 1976. Effects of melengestrol acetate on reproduction in the Beagle bitch. *American Journal of Veterinary Research*, 8:943-945,
43. Taylor K. 2010. Female reproductive tumours. In: Henry C.J. & Higginbotham M.L. (Eds.), *Cancer Management in Small Animal Practice (Part V: Specific Tumours)*. Saunders, St. Louis: Elsevier, Missouri. pp.268–274.
44. Van Cruchten S. 2004. Proliferation patterns in the canine endometrium during the estrous cycle. *Theriogenology*, 62:631-641.
45. Wanderley M.D., Álvares M.M., Vogt M.F. & Sazaki L.M. 2016. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 38(10):506-511.

Legenda das figuras

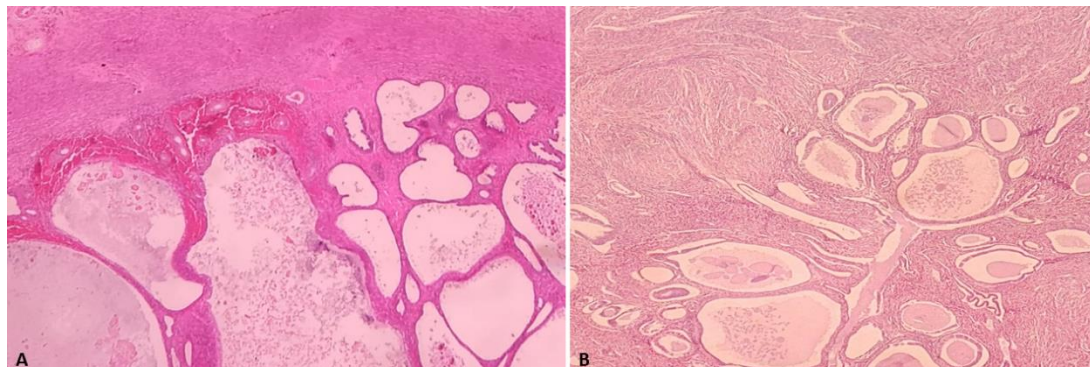


A



B

**Figura 1.** Útero - Hiperplasia endometrial cística. A – Cistos (flecha) na cavidade endometrial do útero de cadela. B – Cistos (flecha) na cavidade endometrial do útero de humana.



**Figura 2.** Endométrio - Hiperplasia das glândulas endometriais, com conteúdo amorfo no lúmen e abundante estroma entre elas. A - endométrio canino; B – endométrio humano.

#### Legenda da tabela

**Tabela 1.** Classificação histológica das hiperplasias endometriais segundo Dow (1959).

<b>Classificação</b>	<b>Histologia uterina</b>
<b>HEC não complicada (Grau I)</b>	Ausência de infiltrado inflamatório.  Hipertrofia glandular
<b>HEC complicada (Grau II)</b>	Cistos irregulares. Infiltração do estroma de células plasmocitárias, linfocitárias e macrófagos.
<b>HEC com endometrite aguda (Grau III)</b>	Infiltrado polimorfonucleado abrangendo todo o endométrio. Abscessos ao redor das glândulas.
<b>HEC com endometrite crônica</b>	Hipertrofia ou atrofia miometrial e fibrose.

---

**(Grau IV)**

Poucas glândulas endometriais. Infiltrado  
linfocítico e plasmocítico

---



#### **4 Considerações Finais**

Os principais resultados obtidos no estudo que compõe esta dissertação permitem concluir que, dentre as doenças que afetam o sistema reprodutivo feminino, a hiperplasia endometrial é a mais recorrente em ambas espécies. Sendo assim, é de extrema importância o encaminhamento do material advindo de procedimento cirúrgico para exame anatomopatológico, visto que, grande parte das alterações reprodutivas são achados acidentais na análise histopatológica. Além disso, muitas dessas se assemelham em ambas espécies, facilitando o estudo detalhado e comparativo dessas lesões.

## Referências

ADLER, L. M.; MUTCH, D. G. Endometrial hyperplasia. **Infertility & Reproductive Medicine**, v.6, p.441-451, 1995.

ALLEN, W. E. **Fertilidade e obstetrícia no cão**. São Paulo: Varela, 1995. 197 p.

ALTMAN, J. Gonadal hormones humour the brain. **Neuroendocrinology**, v.79, n.6, p.287-295, 2004.

ALVES, I.; MATEUS, M.; LOPES DA COSTA, L. Monitorização do ciclo éstrico da cadela para inseminação artificial ou cruzamento. - Congresso de Ciências Veterinárias. **Proceedings of the Veterinary Sciences Congress, 2002**, Oeiras, p.177-182, 2002.

AMANT, F.; MOERMAN, P.; NEVEN, P.; TIMMERMAN, D.; VAN LIMBERGEN, E.; VERGOTE, I. **Endometrial Cancer. Lancet**, v.366, n.9484, p.491-505, 2005.

ANTUNES, A.; COSTA-PAIVA, L.; ARTHUSO, M.; COSTA, J.; PINTO-NETO, M. Endometrial polyps in pre and postmenopausal women: factors associated with malignancy. **Maturitas**, v.57, p.415-421, 2007.

ATHANASSIADOU, P.; ATHANASSIADES, P.; GRAPSA, D.; GONIDI, M.; ATHANASSIADOU, A.M.; STAMATI, P.N.; PATSOURIS, E. The prognostic value of PTEN, P53 and  $\beta$ -catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. **International Journal of Gynecological Cancer**, v.17, p.697- 704, 2007.

AUBUCHON, M.; PINTO, A. B.; WILLIAMS, D. B. Treatment of uterine fibroids. Prim Care. **Obstetrics & Gynecology**; v.9, p.231-237, 2002.

BANKS, W. J. **Histologia Veterinária Aplicada**. 2.ed. São Paulo: Manole, 1992. 629p.

BAZOT, M.; DARA, E.; ROUGER, J.; DETCHEV, R.; CORTEZ, A.; UZAN, S. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v.2, p.605-611, 2002.

BEIJERINK, N. J. Serotonin antagonist-induced lowering of prolactin secretion does not affect the pattern of pulsatile secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in the bitch. **Reproduction**, v.128, n.2, p.181-188, 2004.

BENIRSCHKE, K. Endométrio. In: YEN, S. S.; JAFFE, R. B. **Endocrinologia Reprodutiva – Fisiologia, Fisiopatologia e Tratamento Clínico**. 2.ed. São Paulo: Ed. Roca, 1990. p.369-388.

BEREK, Jonathan S. editors. Berek & Novak's. **Gynecology**, 14.ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2007.

BERGAMO, A. M.; DEPES, D. B.; PEREIRA, A. M.; SANTANA, T. C.; LIPPI, U. G.; LOPES, R. G. Polipectomia endometrial histeroscópica: tratamento ambulatorial versus convencional. **Einstein**, v.10, n.3, p.323-328, 2012.

BLUTH, E. I.; ARGER, P. H.; BENSON, C. B., RALLS, P. W.; SIEGEL, M. J. **Ultrasound: A Practical Approach to Clinical Problems**. New York: Thieme, 2000. 676p.

BOLAND, C. R.; THIBODEAU, S. N.; HAMILTON, S. R.; SIDRANSKY, D.; ESHLEMAN, JR.; BURT, R. W.; MELTZER, S. J.; RODRIGUEZ-BIGAS, M. A.; FODDE, R.; RANZANI, G. N.; SRIVASTAVA, S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. **Cancer Research**, v.58, n.22, p 5248-5257, 1998.

BONFITTO, V. L.; ÂNGELO ANDRADE, L. A p53 estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. **Medical Journal**, v.121, p.163-166, 2003.

CAMPANER, A.; CARVALHO, S.; LIMA, S.; SANTOS, R.; GALVÃO, M.; RIBEIRO P.; AOKI, T. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com o risco de malignização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.28, n.1, p.18-23, 2006.

CARRARA, L.; GADDUCCI, A.; LANDONI, F.; MAGGINO, T.; SCAMBIA, G., GALLETTO, L.; LISSONI A.A.; FUSO, L.; ZOLA, P. Sartori, E. Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses -: an Italian multicentric retrospective analysis. **Journal of the International Gynecological Cancer Society**, v.22, n.6, p.1013-1019, 2012.

CHANDRA, V.; KIM, J. J.; BENBROOK, D. M.; DWIVEDI, A.; RAI, R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. **Journal of Gynecologic Oncology**, v.27, n.1, 2016.

CHEN, R. F. F.; ADDEO, P. M. D.; SASAKI, A. Y. Piometria aberta em uma cadela de 10 meses. **Revista Acadêmica Ciências Agrárias e Ambientais**, v.5, n.3, p.317-322, 2007.

CHIAFFARINO, F.; PARAZZINI, F.; LA VECCHIA, C.; CHATENOU, L.; DI CINTIO, E.; MARSICO, S. Diet and uterine myomas. **Obstetrics & Gynecology**, v.94, n.3, p.395-398, 1999.

CHRISTIANSEN, I. J. **Reprodução no cão e gato**. São Paulo: Manole, 1988. 362p.

CIMPEAN, A.M.; SAPTEFRATI, L.; CEAUSU, R.; RAICA, M. Characterization of endoglin and Ki-67 expression in endothelial cells from benign and malignant lesions of the uterine cervix. **Pathology International**, v.59, n.10, p.695-700, 2009.

COGGAN, J. A. **Estudo microbiológico de conteúdo intra-uterino e histopatológico de útero de cadelas com piometria e pesquisa de fatores de virulência em cepas de E.coli e o potencial risco à saúde humana**. 2005. 156p. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10134/tde-06112006-160520/pt-br.php>>. Acesso em: 5 de jan. de 2019.

CONCANNON, P. W.; MCCANN, J. P.; TEMPLE, M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.39, p.3-25, 1989.

CONCEIÇÃO, J. C. J. **Ginecologia fundamental**. São Paulo: Atheneu, 2005. 294p.

COOPER, B. J.; VALENTINE, B. A. Tumor of muscle. In: MEUTEN, D.J. (Ed.), **Tumors in Domestic Animals**. 4.ed. Iowa State Press: Ames, 2002. p.319-364.

COSTA, R. G.; ALVES, N. D.; NOBREGA, R. M.; CARVALHO, C. G.; QUEIROZ, I. V.; COSTA, T. H. M.; PEREIRA, R. H. M. A.; SOARES, H. S.; FEIJO, F. M. C. Identificação dos principais microrganismos anaeróbios envolvidos em piometrias de cadelas. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35, n.2, p.650-651, 2007.

CREASY, G. W.; KAFRISSEN, M. E.; UPMALIS, D. Review of the endometrial effects of estrogens and progestins. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v.47, p.654-678, 1992.

DE BOSSCHERE, H.; DUCATELLE, R.; VERMEIRSCH, H.; VAN DEN BROECK, W.; CORYN, M. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two entitles be disconnected. **Theriogenology**, v.55, n.7, p.1509-1519, 2001.

DOW, C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **Journal of Comparative Pathology**, v.69, p.237-250, 1959.

DOW, C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the cat. **Veterinary Record**, v.74, n.5, p.141-147, 1962.

ELLENPORT, C. R. Aparelho Urogenital do Carnívoro. In: GETTY, R. **Sisson/Grossman Anatomia dos Animais domésticos**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1986. p.1481-1493.

ERICKSON, G.F. Physiologic basis of ovulation induction. **Seminars in Reproductive Endocrinology**, v.14, n.4, p.287, 1996.

ETTINGER, J. S. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, 1992. 2236p.

EVANGELISTA, L. S. M.; QUESSADA, A. M.; LOPES, R. R. F. B.; ALVES, R. P. A.; GONÇALVES, L. M. F.; DRUMOND, K. O. Perfil clínico e laboratorial de gatas com piometria antes e após ovário-histerectomia. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.35, n.3, p.347-351, 2011.

FRANCO, R. P.; LEMOS, M. C.; ARRUDA, I.; MANHOSO, F. F. R. Intoxicação por contraceptivo à base de estrogênio em cadela: relato de caso. **Unimar Ciências**, v.18, n.1-2, p.33-36, 2009.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3.ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2003. 1089p.

FELDMAN, E. C. O complexo hiperplasia endometrial cística/piometra e infertilidade em cadelas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Veterinária Interna. Doenças do cão e do Gato**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, 2008. p.1632-1649.

FERENCZY, A.; BERTRAND, G.; GELFAND, M. M. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.133, p. 859-867, 1979.

FERENCZY, A. Pathophysiology of adenomyosis. **Human Reproduction Update**, v.4, p.312-322, 1998.

FOSSUM, T. W.; HULSE, D. A.; JOHNSON, A. L.; SEIM III, H. B.; WILLARD, M. D.; CARROLL, G. L. In: **Cirurgia de Pequenos Animais**. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2005. p.611-672.

FOSTER, R. A. Sistema Reprodutor da Fêmea. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Medicina Veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009. p.1263-1316.

GARCIA, M. G.; CARVALHO, M. G.; GARCIA, M. M. Análise dos fatores de risco em pacientes com adenocarcinoma endometrial. **Clinical Reproductive Sciences**, v.13, p.232-236, 1998.

GRIFFITHS, A.; D'ANGELO, A.; AMSO, N. Surgical treatment of fibroids for subfertility: protocol for a Cochrane review. (Update software). **The Cochrane Library**, 2003.

HAGMAN, R.; KARLSTAM, E.; PERSSON, S.; KINDAHL, H. Plasma PFG2 $\alpha$  metabolite levels in cats with uterine disease. **Theriogenology**, v.72, n.9, p.1180-1187, 2009.

HART, J. E. Endocrine pathology of estrogens species differences. **Pharmacology & Therapeutics**, v.47, p.203-218, 1990.

HASHIMOTO, K.; AZUMA, C.; KAMIURA, S.; KAMURA, T.; NOBUNAGA, T. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of x-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v.40, p.204-208, 1995.

HENDRICKSON, M.R.; KEMPSON, R.L. Non-neoplastic conditions of the myometrium and uterine serosa. In: FOX, H., WELLS, M., editors. **Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology**. 4.ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. p.511-517.

HILL, J.; CARROLL, W.; MATTHEWS, C. Unanticipated uterine pathologic finding after morcellation during robotic-assisted supracervical hysterectomy and cervicocolpopexy for uterine prolapse. **Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery**, v.20, n.2, p.113-115, 2014.

HOFFMANN, B.; RIESENBECK, A.; KLEIN, R. Reproductive endocrinology of bitches. **Animal Reproduction Science**, v.42, n.1-4, p.275-288, 1996.

JOHNSON, C. A. Distúrbios do sistema reprodutivo. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2006. p.811-911.

JOHNSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P. N. S. Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). **Canine and Feline Theriogenology**. Saunders Comp. 2001. p. 206-224.

JUBB, K. V.; KENNEDY, P. C. The Female Genital System. In: **Pathology of Domestic Animals**. 4.ed. Saint Louis: Elsevier, 1987. 337p.

KENNEDY, P. C.; CULLEN, J. M.; EDWARDS, J. F.; GOLDSCHMIDT, M. H.; LARSEN, S.; MUNSON, L. Histological Classification of Tumors of the Genital System of Domestic Animals. 2nd ed. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 1998. 78p.

KLEIN, M. K. Tumors of the female reproductive system, In: WIHTROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. 3.ed. Philadelphia: Saunders. 2001. p.445-454.

KLEIN, M. K. Tumours of the female reproductive system: uterine tumours. In: WITHROW; MAC EWEN'S. **Small Animal Clinical Oncology**. 4.ed. Saint Louis: Missouri, 2007. p.613-614.

KONOPKA, B.; JANKOWSKA, A.J.; CZAPCZAK, D.; PASZKO, Z.; BIDZINSKI, M.; OLSZEWSKI; GOLUDA, C. Molecular genetic defects in endometrial carcinoma: microsatellite instability, PTEN and beta-catenin (CTNNB1) genes mutations. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v.133, p.361-371, 2007.

KOOISTRA, H. S.; OKKENS, A. C.; BEVERS, M. M.; POOP-SNIJDERS, C.; VAN HAAFTEN, B.; DIELEMAN, S. J.; SCHOEMAKER, J. Concurrent pulsatile secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone during different phases of the estrous cycle and anestrus in Beagle bitch. **Biology of Reproduction**, Madison, v.60, n.1, p.65-71, 1999.

KURMAN, R. J.; KAMISKI, P. F.; NORRIS, H. J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. **Cancer**. v.56, p.403-412, 1985.

KURMAN, R. J.; NORRIS, H. J. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: KURMAN, R. J. **Pathology of the Female Genital Tract**. 4.ed. New York: Springer-Verlag, 1994. p.411-437.

LEVGUR, M.; ABADI, M. A.; TUCKER, A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. **Obstetrics & Gynecology**, v.95, p.688-691, 2000.

LIU, F. S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology**, v.46, n. 1, p. 26-32, 2007.

LUMSDEN, M. A. Embolization versus myomectomy versus hysteroscopy. Which is best, when? **Human Reproduction**, v.17, p. 253-259, 2002.

LUZ, M. R.; CESÁRIO M. D.; BINELLI, M.; LOPES, M. D. Canine corpus luteum regression: Apoptosis and caspase-3 activity. **Theriogenology**, v.66, p.1448-1453, 2006.

MACLACHLAN, N.J.; KENNEDY, P.C. Tumor of the genital systems. In: MEUTEN, D. J. (Ed.), **Tumors in Domestic Animals**, 4.ed. Iowa State Press: Ames, 2002. p.547- 573.



MALM, C. **Aspectos clínicos e alterações morfológicas uterinas e ovarianas em cadelas submetidas a ovariosterectomia por indicação terapêutica**. 1991. 120 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Veterinária da UFMG, Belo Horizonte, 1991.

MARTINS, D.G. **Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra em Cadelas: Fisiopatogenia, Características Clínicas, Laboratoriais e Abordagem Terapêutica**. 54f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) Universidade Estadual de São Paulo Unesp-Jaboticabal, 2007.

MATSUDA, M.; SASABE, H.; ADACHI, Y. Increased invasion activity of endometrial stromal cells and elevated expression of matrix metalloproteinase messenger RNA in the uterine tissues of mice experimentally induced adenomyosis. **General Obstetrics and Gynecology**, v.185, n.6, p.1374-1380, 2001.

MATEUS, L.; EILTS, B. Cystic Endometrial Hyperplasia and Pyometra. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. **Veterinary Internal Medicine**, 7.ed. Rio de Janeiro: Saunders, 2010. p.1913-1920.

McENTEE, K. The uterus: atrophic, metaplastic and proliferative lesions In: **Reproductive Pathology of Domestic Mammals**. 1.ed. San Diego: Academic Press, 1990. 171p.

MINAGAWA, Y.; SATO, S.; ITO, M.; ONOHARA, Y.; NAKAMOTO, S.; KIGAWA, J. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v.59, n.3, p.149-154, 2005.

MONTGOMERY, B. E.; DAUM, G. S.; DUNTON, C. J. Endometrial hyperplasia: a review. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v.59, n.5, p.368-378, 2004.

MORI, T.; NAGASAWA, H.; TAKAHASHI, S. The induction of adenomyosis in mice by intrauterine pituitary isografts. **Life Science Journal**, v.29, n.2, p.1277-1282, 1981.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Genital tract: uterus and cervix. In: WILEY-BLACKWELL. **Small Animal Oncology**. Oxford:: London, 2001. p.169-171.

NASCIMENTO, F. E.; SANTOS, R. L. **Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. p.48-64.

National Cancer Institute (INCA). **What you need to know about cancer of the Uterus**. 2010.

NISKANEM, M.; THRUSFIELD, M. V. Association between age, parity, hormonal therapy and breed and pyometra in finnish dogs. **Veterinary Record**, v.143, n.18, p.493-498, 1998.

NOYES, A. R.; HERTIG ROCK, J. Dating the endometrial biopsy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.122, n.2, p.262-263, 1975.

OEHLER, M. K.; REES, M. C. P.; BICKNELL, R. "Steroids and the Endometrium". **Current Medicinal Chemistry**, v.7, p.543-560, 2000.

OEHLER, M. K.; WAIN, G. V.; BRAND, A. Gynecological malignances in pregnancy: a review. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.43, n.6, p.414-20, 2003.

OSMERS, R.; VOLKSEN, M.; SCHAUER, A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. **Lancet**; v.33, p.1569-1571, 1990.

PARKER, W. H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. **Fertil Steril**, v.87, n.4, p.725-736, 2007.

PAULINO JÚNIOR, E.; PEDROSA, M. S.; CASTRO, L. P. F.; MIRANDA, D. Sistema Genital Feminino. In: BRASILEIRO-FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p.587-626.

PINHO, S.; CARVALHO, S.; CABRAL, J.; REIS, C.; GÄRTNER, F. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. **Translational Research**, v.159, n.3, p.165-172, 2012.

PIRES, M.; VILHENA, H.; MIRANDA S.; PEREIRA, M.; SEIXAS, F.; SARAIVA A. Proliferative Endometrial Lesions Hidden behind the Feline Pyometra. **Insights from animal reproduction**. 2016. p.227-242.

PREVIATO, P. F. G. P.; NETO, A. P.; WERNER, P. R.; ACCO, A.; MOTA, M. F.; SILVA, A. V.; FONSECA, J. F. Alterações morfológicas nos órgãos genitais de cães e gatos provenientes de Vilas Rurais da região de Umuarama-PR. **Arquivos de Ciência Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v.8, n.2, p.105-110, 2005.

PRETZER, S. D. Canine presentation of canine pyometra and mucometria: a review. **Theriogenology**, v.70, n.3, p.359-363, 2008.

PRIEDKALNS, J. Sistema Reprodutor Feminino. In: DELLMANN/BROWN. **Histologia Veterinária**. Rio de Janeiro:Guanabara-Koogan, 1982. p.268-269.

REED, S. D.; CUSHING-HAUGEN, K. L.; DALING, J. R.; SCHOLLES, D.; SCHWARTZ, S. M. Postmenopausal estrogen and progesterone therapy and the risk of uterine leiomyomas. **Menopause**, v.11, n.2, p.214-222, 2004.

REINHOLD, C.; TAFAZOLI, F.; MEHIO, A.; WANG, L.; ATRI, M.; SIEGELMAN, E. S.; ROHOMAN, L. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. **Radiographics**, v.19, p.147-160, 1999.

RODRIGUES, B. A.; RODRIGUES, J. L. Endocrinologia reprodutiva na cadela. **Clínica Veterinária**, n.40, p.50-57, 2002.

ROSE, P. G. Endometrial carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v.335, p.640-649, 1996.

SADRO, C.T. Imaging the Endometrium: A Pictorial Essay. **Canadian Association of Radiologists Journal**, v.67, n.3, p.254-262, 2016.

SANTOS, R. L.; NASCIMENTO, E. F.; EDWARDS, J. F. Sistema Reprodutor Feminino. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2011. p.798-854.

SARAIVA, A.; PAYAN-CARREIRA, R.; GÄRTNER, F.; PIRES, M. Feline endometrial adenocarcinomas. In: **Adenocarcinoma: Patogenesis, Treatment and Prognosis**. Longaria: Nova Science publishers inc. 2012. p.175-189.

SARAIVA, A. **Contribution to the study of feline endometrial adenocarcinomas**. 2015. 167f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto. 2015.

SAVELLI, L.; DE IACO, P.; SANTINI, D.; FEDERICA, R.; TULLIO, G.; ELETTRA, P.; BOVICELLI, L. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia

and cancer in endometrial polyps. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v.188, p.927-931, 2003.

SHERMAN, M. E. Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach. **Modern Pathology**, v.13, n.3, p. 295-308, 2000.

SCHLAFER, D. H.; MILLER, R. B. Female genital system. In: MAXIE, M. G., JUBB, KENNEDY, PALMER's. **Pathology of Domestic Animals**, 5.ed. Philadelphia: Elsevier, 2007. p.429-564.

SCHWARZ, B. E. The production and biologic effects of uterine prostaglandins. **Semin Reprod Endocrinol**, v.1, p.189, 1983.

SILVA, S. B. Emergências do Trato Reprodutivo Feminino. In: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em pequenos animais: Bases para o Atendimento Hospitalar**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2008. p 330-341.

SPENCER, T.; BAZER, F. W. Uterine and placental factors regulating conceptus growth in domestic animals. **Jounal of Animal Science**, v.82, p.E4-E13, 2004.

SOKOLOWSKI, J. H. Reproductive patterns in the bitch. **Veterinary Clinics of North America**, v.7, p.653-666, 1977.

SOKOLOWSKI, J. H.; VANRAVENSWAAY, F. Effects of melengestrol acetate on reproduction in the Beagle bitch. **American Journal of Veterinary Research**, v.8, p.943-945, 1976.

STURGEON, R.; SHERMAN, E.; KURMAN, J.; BERMAN, M.; TWIGGS, L.; BARRETT, R.; WILBANKS, G. D.; BRINTON, L. A. Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v.7, p.231-235, 1998.

TAYLOR, H. S. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. **Jama**, v.292. p.81-85, 2004.

TAYLOR, K. Female reproductive tumours. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer Management in Small Animal Practice** (Part V: Specific Tumours). Saint Louis: Elsevier, 2010. p.268-274.

VAN CRUCHTEN, S. Proliferation patterns in the canine endometrium during the estrous cycle. **Theriogenology**, v.62, p.631-641, 2004.

VERMEIRSCH, H.; SIMOENS, P.; HELLEMANS, A.; CORYN, M.; LAUWERS, H. Immunohistochemical detection of progesterone receptors in the canine uterus and their relation to sex steroid hormone levels. **Theriogenology**, v.53, p.773-788, 2000.

WALKER, C. L.; STEWART, E. A. Uterine fibroids: the elephant in the room. **Science**, v.308, p.1589-1592. 2005.

WANDERLEY, M. D.; ÁLVARES, M. M.; VOGT, M. F.; SAZAKI, L. M. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.38, n.10, p.506-511, 2016.

WEISS, R. R.; CALOMENO, M. A.; SOUSA, R. S.; BRIERSDORF, S. M.; CALOMENO, R. A.; MURADÁS, P. Avaliação Histopatológica, Hormonal e Bacteriológica da Piometra na Cadela. **Archives of Veterinary Science**, v.9, n.2, p.81-87, 2004.

WETHINGTON, L.; HERZOG, J.; BURKE, M.; SUN, X.; LERNER, P.; LEWIN, S. N.; WRIGHT, J. D. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. **Annals of Surgical Oncology**, v.18, n.13, p.3819-3823, 2011.

YIN, Y.; MA, L. Development of the mammalian female reproductive tract. **Journal of Biochemical**, v.137, n.6, p. 677-683, 2005.