

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS EM  
COELHAS (*Oryctolagus cuniculus*) SEGUINDO A  
CLASSIFICAÇÃO DE DOW**

**Danaê Fernanda Avanze Cação**

Médica Veterinária

2021

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS EM  
COELHAS (*Oryctolagus cuniculus*) SEGUINDO A  
CLASSIFICAÇÃO DE DOW**

**Discente: Danaê Fernanda Avanze Cação  
Orientador: Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi  
Coorientadora: Profa. Dra. Maricy Apparício Ferreira**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias — Unesp, Câmpus Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias (Área: Saúde Animal).

C118c

Cação, Danaê Fernanda Avanze

Classificação das Hiperplasias Endometriais em coelhas (*Oryctolagus cuniculus*) seguindo a classificação de Dow / Danaê Fernanda Avanze Cação. -- Jaboticabal, 2021  
24 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientadora: Andriago Barboza De Nardi

Coorientadora: Maricy Apparício

1. Endométrio. 2. Ultrassonografia. 3. Histopatologia. 4. Coelho doméstico. 5. Classificação. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: PADRONIZAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERPLASIAS  
ENDOMETRIAIS EM COELHAS DOMÉSTICAS (*Oryctolagus cuniculus*)  
SEGUINDO A CLASSIFICAÇÃO DE DOW

AUTORA: DANAÊ FERNANDA AVANZE CAÇÃO

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

COORIENTADORA: MARICY APPARÍCIO FERREIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em MEDICINA  
VETERINÁRIA, área: Clínica Médica Veterinária pela Comissão Examinadora:

*Andrigo Barboza de Nardi*

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

*Andrigo Barboza de Nardi*

Prof. Dr. GUILHERME AUGUSTO MARIETTO GONÇALVES (Participação Virtual)  
Doc.Bird - Consultoria em Medicina Aviária / Botucatu/SP

*Andrigo Barboza de Nardi*

Profa. Dra. KARIN WERTHER (Participação Virtual)  
Departamento de Patologia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 24 de março de 2021

## DADOS CURRICULARES DA AUTORA

**DANAÉ FERNANDA AVANZE CAÇÃO** - Nascida em Campinas, Estado de São Paulo no dia 10 de Julho de 1991. Bacharel em Medicina Veterinária pela Faculdade de Jaguariúna, colando grau em 27/02/2015. Desenvolveu dois projetos de iniciação científica, o primeiro sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>o</sup>. Izildinha Moreno, sendo bolsista PIBIC/CNPq do Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL), e o segundo sob à orientação da Prof<sup>o</sup> Maria Célia Monteiro sendo bolsista PIC da Faculdade de Jaguariúna. Possui especialização *Lato Sensu* pela Faculdade Qualittas em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais (Concluído em 2016), Clínica Médica e Cirúrgica de Animais Selvagens (Concluído em 2016), Clínica Médica e Cirúrgica de Felinos (Concluído em 2018), Clínica Médica e Cirúrgica de Pets Não Convencionais (Concluído em 2018), e Endocrinologia e Metabologia de Pequenos Animais (Concluído em 2018). Atualmente cursa Especialização em Oncologia de Pequenos Animais também pela Faculdade Qualittas. Médica Veterinária, com ênfase em clínica médica e cirúrgica de animais selvagens, na Amazoo Pets unidade Campinas-SP, desde Outubro de 2017. Ingressante no Programa de Pós-Graduação pela UNESP, Câmpus Jaboticabal em Agosto de 2018, sendo Mestranda pelo Programa de Medicina Veterinária sob orientação do Professor Doutor Andriago Barboza De Nardi e Coorientação da Professora Doutora Maricy Apparício Ferreira. Autora do capítulo Neoplasia em pets não convencionais do livro intitulado Oncologia de Pequenos Animais e Pets Exóticos: do Diagnóstico ao Tratamento, editor Carlos Eduardo Rocha, editora MedVep, 2020, do Capítulo Semiologia de Hedgehogs (*Atelerix albiventris*), do livro Semiologia de Animais de Estimação Não Convencionais, autor Marcelo Gomes da Editora Paya 2021 (em andamento) e autora do Capítulo Novos Pets Não Convencionais do Tratado de Animais Selvagens Teceira Edição de autoria de Zalmir Silvino Cubas, José Luiz Catão-Dias e Jean Carlos Ramos Silva , Editora Roca , 2021 (em andamento)

"... cada vez que me tivesse mostrado suficientemente humilde e disposto a permitir que um ser que não era humano me instrísse, este amigo quer tivesse quatro patas, seis ou nenhuma, compartilhou comigo uma sabedoria que não tem preço. Todos eles me ensinaram que a perfeita compreensão entre o ser humano e outras formas de vida é possível no momento em que o ser humano cumpre realmente o papel que lhe corresponde."

Boone, J.

Dedico esta obra em forma de eterno agradecimento as duas pessoas mais importantes da minha vida, que estiveram presentes em todos os momentos, as quais sempre foram motivo de muito orgulho para mim. Aos meus pais Édna e Fernando, por todo o apoio, amor, carinho e confiança. Apesar das dificuldades vocês nunca mediram esforços para me proporcionar o melhor, sempre sacrificando seus sonhos em favor dos meus. Agradeço pelo exemplo de pai e mãe, pelos conselhos, motivações, incentivos durante a minha vida. Amo muito vocês.

## AGRADECIMENTO

Ao meu orientador Professor Doutor Andriago Barboza De Nardi pela oportunidade, por ter acreditado em mim e por ser o grande responsável pelo meu amor repentino pela oncologia, que com certeza será o grande divisor de águas na minha vida profissional. Um grande exemplo de pessoa e de profissional. À minha coorientadora Professora Doutora Maricy Apparício Ferreira, que eu admiro desde a graduação, foi uma honra contar com sua orientação durante o projeto. Ao Professor Doutor Estevam Guilherme Lux Hoppe por toda a ajuda, competência e incentivo desde o início. À todos os professores que dedicaram seu tempo e sabedoria durante minha caminhada acadêmica. Ao Doutor Guilherme Augusto Marietto-Gonçalves toda a ajuda na fase mais decisiva do projeto, muito obrigada.

À Professora Nádia Almosny pela correção final do trabalho, pelo incentivo e por todas as oportunidades que me deu. Muito obrigada.

À minha amiga que eu tanto admiro, Jéssika Takaki, obrigada por toda a ajuda na interpretação das lâminas, sua ajuda foi essencial para o desenvolvimento deste projeto.

Obrigado pelos que acreditaram em mim e que me ajudaram de uma forma ou de outra nesta caminhada (Matheus Moreira, André Saldanha, Flávia Oliveira, Karin Werther, Cláudia Ribas, Josiane Pazzini, Paulo César Jark, Carlos Eduardo Rocha, Marcelo Monte Mor Rangel, Renata Gemio e tantos outros).

Agradeço a CAPES pela concessão da bolsa de mestrado, ao Serviço de oncologia veterinária (SOV) e ao Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" da FCAV-Unesp, Campus de Jaboticabal, juntamente com todos os funcionários, docentes e discentes.

Aos meus pais Édna e Fernando que serviram de exemplo e inspiração, e que sempre se preocuparam em me oferecer o melhor que podiam. Obrigada por todo apoio, dedicação e carinho.

Aos meus avós Júlia, Jair, Célia e José Roberto, em especial a Vó Júlia que apesar da vida simples e sofrida, sempre lutou e incentivou os filhos a terem como grande objetivo de vida a profissão e os estudos, e graças à ela isso se estendeu a todos os netos.



Aos meus familiares (Flávio, Tate, Júlio, Inaê, Elenir, Raoni, Raul, Bruna, Beatriz, Rosângela, Jair, Elaine, Paulo, Paulinho e Rodrigo), obrigada por serem a melhor família que eu poderia ter.

À minha grande amiga Fabiana Pozzuto Poppi, sem ela nada disso teria sido possível. Muito obrigada por tudo, pela sua amizade, pela confiança e por essa grande oportunidade. Sou eternamente grata a você.

Ao meu amigo, Raphael Vieira Ramos por todos os conselhos, incentivos e por ser meu melhor psicólogo. Obrigada por tudo Rapha, amo você.

Aos meus sócios, amigos e grandes exemplos de profissionais Gustavo e Adriano por todas as vezes que me ajudaram quando precisei me ausentar durante o desenvolvimento do projeto.

Ao meu grande amigo Andrez, amo muito você. Obrigada por estar na minha vida, a tornando mais leve e feliz.

À amiga Bruna Fernanda Firmo pela amizade e todo o auxílio durante todo o projeto.

E por fim, agradeço a todos os animais que passaram pela minha vida acadêmica, pessoal e profissional, por terem auxiliado no meu aprendizado e na concretização do sonho de infância. Obrigado por me ensinarem um pouco mais de vida e por serem o maior e melhor motivo que me fez chegar até aqui.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

## SUMÁRIO

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	i
CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS EM COELHAS ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> ) SEGUINDO A CLASSIFICAÇÃO DE DOW .....	ii
RESUMO .....	ii
Palavras-chave .....	ii
CLASSIFICATION OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS IN RABBITS ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> ) FOLLOWING THE DOW CLASSIFICATION .....	iii
ABSTRACT .....	iii
Keywords .....	iii
LISTA DE FIGURAS .....	iv
LISTA DE TABELA.....	v
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO .....	2
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
3.1. Anatomia do sistema genital feminino .....	2
3.2. Maturidade Sexual.....	3
3.3. Fisiologia do sistema reprodutor feminino .....	4
3.4. Hiperplasia Endometrial .....	4
3.5. Hiperplasia endometrial da cadela .....	5
3.6. Classificação de Dow para a hiperplasia endometrial em cadelas .....	5
3.7. Caracterização da Hiperplasia Endometrial em coelhas .....	6
3.8. Aspectos Clínicos em coelhas.....	6
3.9. Fatores de risco.....	7
3.10. Diagnóstico.....	7
3.11. Diagnóstico diferencial .....	7
3.12. Tratamento .....	8
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	9
CAPÍTULO 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS EM COELHAS ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> ) SEGUINDO A CLASSIFICAÇÃO DE DOW .....	12

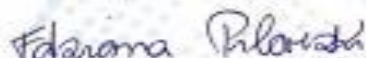
RESUMO.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	14
2.1. Pacientes.....	14
2.2. Critérios de inclusão de acordo com os achados ultrassonográficos: .....	15
2.3. Procedimento cirúrgico.....	15
2.4. Seleção do material para histopatológico.....	16
2.5. Classificação de Dow .....	16
2.6. Análise Estatística .....	17
3. RESULTADOS.....	17
3.1. Aspectos clínicos.....	17
3.2. Aspectos laboratoriais .....	17
3.3. Classificação Histopatológica da HE das Coelhas .....	18
3.4. Análise estatística.....	20
4. DISCUSSÃO.....	21
5. CONCLUSÕES.....	22
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

**CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**
**CERTIFICADO**

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "Adenocarcinoma uterino espontâneo em coelhas (*Oryctolagus cuniculi*): Aspectos citológicos e histopatológicos", protocolo nº 01960/19, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Andrégo Barboza de Nardi, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 14 de março de 2019.

Vigância do Projeto	10/02/2019 a 10/08/2019
Espécie / Linhagem	Variada
Nº de animais	30
Peso / Idade	Variados
Sexo	Fêmeas
Origem	Rolna de atendimento de Clínica Veterinária Amazon Pets Campinas e Jundiaí

Jaboticabal, 14 de março de 2019.

  
**Prof.ª Dr.ª Fabiana Pilarski**  
 Coordenadora – CEUA

## **CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS EM COELHAS (*Oryctolagus cuniculus*) SEGUINDO A CLASSIFICAÇÃO DE DOW**

**RESUMO** - Vem sendo observada a crescente importância dos coelhos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*), como pets não convencionais, onde ocupam o terceiro lugar em popularidade depois dos cães e dos gatos. Esse crescimento justifica que se realizem estudos clínicos referentes a espécie, incluindo os aspectos reprodutivos e a importância da castração precoce e eletiva. Distúrbios do sistema genital, principalmente os localizados no útero, são as condições mais comuns encontradas em coelhas domésticas, sendo a hiperplasia endometrial (HE) a de maior prevalência. Entretanto, pouco se sabe sobre esta afecção e sua possível relação com o desenvolvimento de adenocarcinomas uterinos. Este trabalho teve por objetivo avaliar os aspectos histopatológicos de úteros de coelhas com hiperplasia endometrial de ocorrência natural e assintomáticas submetidas à ovariectomia pela Clínica Veterinária Amazoo Pets. Objetivou-se também verificar se as alterações encontradas em coelhas poderiam ser utilizadas na classificação de Dow de 1959, inicialmente desenvolvida para Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra de cadelas. As alterações ultrassonográficas mais encontradas foram: útero com dimensões acentuadas, sem presença de líquido intraluminal, paredes irregulares, edemaciadas e hipoecogênicas. A média da idade das pacientes estudadas foi de 2,5 anos, variando de 6 meses a 9 anos e a média de peso foi 1,8 Kg. Dos animais incluídos no estudo (n=18), no exame histopatológico seis (33,3%) apresentavam alterações uterinas compatíveis com HE tipo I, três (16,6%) com tipo III e nove (50%) com tipo IV. Considerando os dados obtidos neste estudo, concluímos que baseado nos padrões das lesões microscópicas a classificação de Dow desenvolvida e aplicada inicialmente para o Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra para cadelas, pode ser utilizada para a classificação das Hiperplasias Endometriais das coelhas. Novos estudos são necessários para melhor compreensão da fisiopatologia e definição de prognóstico desta afecção em coelhas.

**Palavras-chave:** distúrbios uterinos, histopatológico, ultrassonografia uterina, lagomorfo

## CLASSIFICATION OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS IN RABBITS (*Oryctolagus cuniculus*) FOLLOWING THE DOW CLASSIFICATION

**ABSTRACT** - The growing importance of domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) has been observed as unconventional pets, where they rank third in popularity after dogs and cats. This growth justifies the carrying out of clinical studies referring to a species, including reproductive aspects and the importance of early and elective castration. Disorders of the genital system, especially those in the uterus, are the most common conditions found in domestic rabbits, with endometrial hyperplasia (HE) being the most prevalent. However, little is known about this condition and its possible relationship with the development of uterine adenocarcinomas. This study aimed to evaluate the histopathological aspects of the uterus of female rabbits with naturally occurring endometrial hyperplasia and asymptomatic submitted to ovariectomy by the Amazoo Pets Veterinary Clinic. The objective was also to verify if the changes found in rabbits can be used in the 1959 Dow classification, issued for Cystic Endometrial Hyperplasia/Pyometra in female dogs. The most common ultrasound changes found were uterus with accentuated dimensions, without the presence of intraluminal fluid, irregular walls, edematous and hypoechoic. The average age of the studied patients was 2.5 years, ranging from 6 months to 9 years and the average weight was 1.8 kg. Of the animals included in the study (n = 18), in the histopathological examination six (33.3%) had uterine changes compatible with type I HE, three (16.6%) with type III and nine (50%) with type IV. Given the data obtained in this study, we conclude that, based on the standards of microscopic evaluations, the Dow classification developed and applied for the Cystic Endometrial Hyperplasia Complex / Pyometra for female dogs, can be used for the classification of Endometrial Hyperplasia in rabbits. New studies are visible for a better understanding of the pathophysiology and definition of the prognosis of this condition in rabbits.

**Keywords:** Uterine disorders, histopathological, uterine ultrasound, lagomorph

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO 1

**Figura 1.** Foto do sistema genital feminino de *Oryctolagus cuniculus*. Seta Preta: Cérvix dupla; Seta Branca: Ovário em formato elíptico Seta Vermelha: Corno uterino; Seta Azul: Vagina.....3

### CAPÍTULO

**Figura 2.** Hematoxilina Eosina. **A.** Hiperplasia endometrial Grau I - Aumento absoluto dos elementos glandulares no endométrio. Seta preta: Formações císticas glandulares e irregulares. Risco pretp (miométrio), Pontilhado preto (endométrio). Aumento 100x. **B.** Hiperplasia endometrial Grau I - Estruturas císticas margeada por epitélio cúbico simples (Seta preta). Aumento 400x.. ..... 19

**Figura 3.** Hematoxilina Eosina. **A.** Hiperplasia endometrial grau III - Hipertrofia papilomatosa e cística das glândulas do endométrio, (pontilhado preto), onde o padrão cístico é diferente na base do endométrio e na sua zona superficial; Miométrio (seta branca). Cistos superficiais muito irregulares, com epitélio cúbico disposto numa camada simples ou pseudoestratificada (seta vermelha), com focos papilomatosos (seta preta). Aumento 100x. **B.** Interior dos cistos com presença de infiltrado inflamatório (seta preta). Aumento de 100x..... 19

**Figura 4.** Hematoxilina Eosina. Hiperplasia endometrial grau IV.. **A.** Seta laranja indica hemácias livres caracterizando áreas de hemorragia e as setas pretas demonstram proliferação de fibroblastos com presença de células inflamatórias (tecido de granulação). Aumento 400x. ....20

**Figura 5.** Representação gráfica dos diferentes graus de HE identificadas em coelhas.....20

**Figura 6.** Comparação entre idade do animal e grau de hiperplasia em gráfico de dispersão onde:  $\tau$  = tau, significa a força da correlação entre as variáveis analisadas. ....21

**LISTA DE TABELA**

<b>Tabela 1.</b> Média, desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e valor de referência dos parâmetros hematológicos obtidos de 18 coelhas diagnosticadas com hiperplasia endometrial.....	18
<b>Tabela 2.</b> Média, desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e valor de referência dos parâmetros bioquímicos obtidos de 18 coelhas diagnosticadas com hiperplasia endometrial.....	18



## CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

### 1. INTRODUÇÃO

Os coelhos são mamíferos lagomorfos da família dos leporídeos, sendo os gêneros *Oryctolagus* e *Sylvilagus* os mais encontrados em cativeiro. A popularidade dos coelhos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*), têm crescido como *pets* não convencionais, e atualmente correspondem ao terceiro lugar depois dos cães e dos gatos (RICHARDSON, 2000). Esse crescimento, juntamente com o avanço da medicina de *pets* não convencionais, trouxe os tutores para o atendimento de rotina clínica e conseqüentemente o acesso à informação sobre a importância da castração precoce e eletiva para a espécie. Esse novo cenário tem trazido informações importantes com relação às desordens do trato reprodutivo das coelhas, especialmente quanto à alta incidência de hiperplasia endometrial e dos adenocarcinomas uterinos (SAITO; NAKANISHI; HASEGAWA, 2002; WALTER et al., 2010).

A castração precoce é aconselhada para reduzir problemas comportamentais e reprodutivos, como prevenção de gestação, pseudogestação, piometra, hemometra, mucometra, hiperplasia endometrial e neoplasias uterinas, ovarianas e mamárias (RICHARDSON, 2000).

Dentre as desordens uterinas de maior prevalência na espécie estão as hiperplasias endometriais (HE) (SAITO; NAKANISHI; HASEGAWA, 2002; KUNZEL et al., 2015). A HE é mais frequente em animais acima dos três anos, entretanto, também já foi descrita em coelhas com menos de um ano (WALTER et al. 2010). Alguns estudos têm sugerido que a HE precede o desenvolvimento do carcinoma uterino, mas não há consenso sobre sua representação ou não de um estado pré neoplásico (BABA; VON HAM, 1972; ASAKAWA et al., 2008). Até o presente momento não existe classificação das HE em coelhas.

## 2. OBJETIVO

Este trabalho teve por objetivo avaliar os aspectos histopatológicos de úteros de coelhas com hiperplasia endometrial de ocorrência natural e assintomáticas submetidas à ovariohisterectomia pela Clínica Veterinária Amazoo Pets. Objetivou-se também verificar se as alterações encontradas em coelhas poderiam ser utilizadas na classificação de Dow de 1959, inicialmente desenvolvida para Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra de cadelas

## 3. REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1. Anatomia do sistema genital feminino

O sistema genital das coelhas é considerado primitivo quando comparado a outros mamíferos domésticos. O útero e os ovários são fixados pelo ligamento largo o qual é ancorado em quatro pontos da coluna vertebral. Diferente da cadela, não possuem corpo uterino, mas sim dois cornos tendo cada um a abertura diretamente na vagina (Figura 1), o termo útero *duplex* é bastante utilizado para descrever essas características anatômicas, juntamente com o termo útero direito e útero esquerdo. O mesométrio é o maior sítio de gordura (Figura 1) e a identificação e ligadura dos vasos uterinos pode ser dificultosa (MCLAUGHLIN; CHIASSON, 1990).



**Figura 1.** Foto do sistema genital feminino de *Oryctolagus cuniculus*. Seta Preta: Cérvix dupla; Seta Branca: Ovário em formato elíptico Seta Vermelhal: Corno uterino; Seta Azul: Vagina.

A vagina é uma estrutura longa e flácida que fica entre o reto e a bexiga, com proximidade dos ureteres. A uretra fica ventral a vagina e a parte distal é chamada de sinusite urogenital. Os ovários são cercados por gordura do mesométrio, possuem formato elíptico alongado, tem um comprimento máximo de 1 a 1,5 cm e são localizados na extremidade do corno uterino caudalmente aos rins (HILLYER; QUESENBERRY, 1997).

### 3.1. Maturidade Sexual

A idade da maturidade sexual varia de acordo com a raça e está relacionada com o máximo do crescimento corpóreo. Raças pequenas atingem a maturidade sexual com cerca de quatro a cinco meses, raças médias de quatro a seis meses e raças grandes de cinco a oito meses (KLAPHAKE; MURPHY, 2012).

### 3.2 Fisiologia do sistema reprodutor feminino

A taxa reprodutiva é variável e depende de alguns aspectos, como nutrição, manejo ambiental e temperatura. A gestação dura em média 30 a 32 dias e o número de filhotes varia de 4 a 10. Coelhos selvagens passam por um período de inatividade reprodutiva no inverno, período em que as gônadas em ambos os sexos regridem. Já os coelhos domésticos reproduzem o ano todo, pois essas variáveis são facilmente controladas em cativeiro. As coelhas, como as gatas e as *ferrets*, possuem ovulação induzida e não apresentam ciclo estral regular com períodos definidos de ovulação espontânea (LABER-LAIRD; FLECKNELL; SWINDLE, 1996; HILLYER; QUESENBERRY; VALKOFF, 1997; KLAPHAKE; MURPHY, 2012; HARCOURT-BROWN, 2012).

Alguns autores classificam o ciclo estral como “estro permanente”, no entanto, existe um ritmo cíclico e variável com relação a receptividade sexual. A fêmea é receptiva ao macho quando o hormônio folículo estimulante (FSH) estimula os folículos ovarianos maduros para produzir estrógeno, o que pode levar de 12 a 14 dias. Durante este período, se o acasalamento não ocorrer, os folículos se degenerarão e ocorrerá diminuição no nível de estrógeno e da receptividade sexual, seguido de maturação de novo folículo. Esse ritmo cíclico pode ser influenciado por diferentes fatores como luz, temperatura, nutrição, estimulação sexual e aspectos individuais (LABER-LAIRD; FLECKNELL; SWINDLE, 1996; HILLYER; QUESENBERRY; VALKOFF, 1997; KLAPHAKE; MURPHY, 2012; HARCOURT-BROWN, 2012).

Quando ocorre o acasalamento, a ovulação é induzida pela monta de 10 a 12 horas após o coito, levando a liberação de hormônio luteinizante (LH) da glândula pituitária. A ovulação também pode ser induzida pela estimulação mecânica da vagina e monta de outras fêmeas (LABER-LAIRD; FLECKNELL; SWINDLE, 1996; HILLYER; QUESENBERRY; VALKOFF, 1997; BERTRAM; MÜLLER; KLOPFLEISCH, 2018).

### 3.3 Hiperplasia Endometrial (HE)

A HE é caracterizada pelo espessamento do endométrio, com formação de áreas císticas, desenvolvimento de glândulas repletas de muco e pelo acúmulo de muco no lúmen uterino. Acredita-se que essa alteração seja resultado da ação prolongada do estrógeno e da estimulação pela progesterona. A HE pode ser frequentemente encontrada no tecido uterino das coelhas, mas não há consenso entre

os autores se há progressão da HE para o adenocarcinoma uterino (ASAKAWA et al., 2008).

Considerando o fato de não existir, até o presente momento, referência da classificação das hiperplasias endometriais em coelhas, foram feitas comparações com a hiperplasia endometrial da cadela.

### **3.4 Hiperplasia endometrial da cadela**

A HE é uma das alterações reprodutivas mais frequentemente observada em cadelas. Acomete principalmente fêmeas idosas, que apresentam hiperplasia e hipersecreção das glândulas do endométrio e podem ou não estar associadas a processo inflamatório endometrial. O diagnóstico costuma ser tardio e associado aos sinais clínicos de mucometra, piometra, hemometra e diminuição da fertilidade. Quando apresenta-se isolada a HE costuma ser subclínica e assintomática (ALLEN, 1995; JOHNSON, 1995; FELDMAN; NELSON, 2004).

Nas cadelas, a HE é considerada como alteração dependente de progesterona, resultante da resposta anormal do útero pela ação desse hormônio, ocasionando alterações proliferativas e degenerativas da mucosa uterina (PAYAN-CARRERA; PIRES, 2005), o que promove o desenvolvimento endometrial, estimulando a proliferação glandular, aumentando a atividade secretória das glândulas endometriais que permitem a produção e acúmulo de secreções uterinas glandulares, promovendo o fechamento da cérvix, formação de criptas, cistos, redução da atividade leucocitária e conseqüente diminuição da resposta imune local devido à degeneração tecidual (HARDY; OSBORNE, 1974; BARRAU et al., 1975; WEISS et al., 2004; FIENI, 2006).

### **3.5 Classificação de Dow para a hiperplasia endometrial em cadelas**

Seguindo a classificação proposta por Dow (1959), a classificação microscópica das HE das cadelas podem ser divididas em 4 tipos:

HE grau I, é caracterizada pelo aumento absoluto dos elementos glandulares no endométrio com glândulas de tamanho e conformação irregulares com perda da estratificação normal do endométrio. Formações císticas glandulares únicas ou múltiplas e ricas em mucopolissacarídeo.

HE grau II, é caracterizada pela infiltração de plasmócitos, linfócitos e macrófagos, concentrados sobretudo no estroma superficial, embora se possa

estender à zona das criptas, rodear os vasos sanguíneos, e estender até à camada muscular interna. O conteúdo dos cistos é geralmente acelular. A tendência para o epitélio glandular se apresentar estratificado, mostrando pequenas projeções papilares para o interior do lúmen uterino. Há intensa produção de muco, que por vezes se mostra aderente ao epitélio superficial.

HE grau III, é caracterizada pela hipertrofia papilomatosa e cística das glândulas do endométrio, com intenso acúmulo de muco. Padrão cístico pode ser diferente na base do endométrio e na sua zona superficial com cistos superficiais muito irregulares e com epitélio cúbico disposto numa camada simples ou pseudoestratificada. Cistos basais, mais regulares, apresentam, na maior parte dos casos, epitélio cúbico simples podendo apresentar numerosos neutrófilos no interior. O infiltrado inflamatório é, predominantemente, neutrofílico

HE grau IV, é caracterizada de duas formas, sendo elas aberta e fechada. A forma aberta, é caracterizada pela ruptura dos cistos, com projeção do conteúdo e de leucócitos para o lúmen uterino. Observa-se também, um infiltrado difuso de plasmócitos, neutrófilos e linfócitos no endométrio, que se estende até ao miométrio. É possível observar-se ainda hipertrofia e fibrose do miométrio. A forma fechada apresenta-se pela atrofia severa da parede, com redução acentuada da espessura do miométrio, sendo possível visualizar alguns pontos de necrose e ulceração do endométrio. O endométrio pode estar, em alguns casos, reduzido a uma camada única de células cúbicas ou colunares e na base das zonas ulceradas pode observar-se à existência de tecido de granulação.

### **3.6 Caracterização da Hiperplasia Endometrial em coelhas**

Asakawa et al. (2008), caracterizaram a Hiperplasia Endometrial de coelhas de acordo com os fatores, que se baseiam em: 1) proliferação focal ou difusa das glândulas, 2) nenhuma invasão do estroma, 3) nenhum crescimento expansivo contra a mucosa adjacente e 4) adenomiose ocasional (glândulas no miométrio).

### **3.7 Aspectos Clínicos em coelhas**

A apresentação clínica da HE é variável, e em sua maioria é assintomática (VINCI et al., 2010). Em um estudo realizado por Saito et al. (2002), no qual foram avaliadas 47 coelhas, o principal sinal clínico estava relacionado com sangramento

vaginal e hematúria (68,1%). Segundo Saito et al. (2002), também podem ser encontrados distúrbios em glândulas mamárias e distensão abdominal.

### **3.8 Fatores de risco**

A incidência dos distúrbios uterinos aumenta com a idade, podendo chegar a 80% em animais acima dos 4 anos. Isso pode ser explicado pelo fato do endométrio passar por alterações progressivas com diminuição da celularidade e aumento na quantidade de colágeno. Essas alterações estão associadas ao desenvolvimento de tumores que ocorrem lentamente com invasão local no início do miométrio e da cavidade peritoneal (KUROTAKI et al., 2007; VINCI et al., 2010; KLAPHAKE; MURPHY, 2012).

Alguns estudos têm sugerido que a hiperplasia endometrial precede o desenvolvimento do carcinoma, mas não há consenso sobre se a HE representa ou não um estado pré neoplásico (BABA; VON HAM, 1972; ASAKAWA et al., 2008; KUNZEL et al. 2015).

### **3.9 Diagnóstico**

A ultrassonografia abdominal é um exame auxiliar no diagnóstico, sendo o exame histopatológico que permite a confirmação ou não das alterações. Na ultrassonografia abdominal, os parâmetros que devem ser avaliados são: dimensão do útero, presença de líquido intraluminal, ecogenicidade, espessura de parede, presença de cisto e regularidade dos cornos uterinos. Dentre as alterações ultrassonográficas mais encontradas estão útero com dimensões acentuadas, paredes hipoecogênicas e edemaciadas, paredes irregulares e ausência de líquido intraluminal (PRETZER, 2008).

### **3.10 Diagnóstico diferencial**

Como diagnóstico diferencial deve incluir: gestação, piometra, metrite, hidrometra, hemometra ou mucometra, aneurisma endometrial venoso e neoplasias (NAGAOKA et al., 1990; KLAPHAKE; MURPHY, 2012; GOLDSCHIMDT et al., 2012).

### **3.11 Tratamento**

Não há consenso na literatura sobre a HE ser ou não um estado pré neoplásico para as coelhas, portanto, à indicação de ovariectomia se dá pelo consenso baseado na medicina de cães e gatos. O uso da hormonioterapia, tratamento muito utilizado nesta afecção em mulheres, não tem embasamento científico para uso em coelhas. A utilização da hormonioterapia em coelhas está restrita às neoplasias uterinas (AGUILAR, 2006, LIMA, 2012).



#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILAR, R. **Atlas de medicina terapêutica e patologia de animais exóticos**. São Caetano do Sul: Interbook, 2006.

ALLEN, W. E. **Fertilidade e obstetrícia no cão**. São Paulo: Varela, p.157, 1995.

ASAKAWA, M. G., GOLDSCHMIDT, M. H., UNE, Y., NOMURA, Y. The immunohistochemical Evaluation of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Progesteron Receptors of Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Endometrium in 88 Pet Rabbits. **Veterinary Pathology**. v. 45, n.2, p. 217-225, 2008.

BABA, N.; VON HAAM, E. Animal model: spontaneous adenocarcinoma in aged rabbits. **American Journal of Pathology**. v.68, n.3, p. 653-656, 1972.

BARRAU, M. D.; ABEL JR, J. H.; VERHAGE, H. G.; TIETZ JR, W. J. Development of the endometrium during the estrous cycle in the bitch. **American Journal of Anatomy**.v.142, p.47–65, 1975.

LIMA, D. N. O. **Atlas de Citopatologia Ginecológica**. Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012.

BERTRAM, C. A., MÜLLER, K., KLOPFLEISCH, R. Genital tract pathology in female pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): a retrospective study of 854 necropsy examinations and 152 biopsy samples. **Journal of comparative pathology**, v. 164, p. 17-26, 2018.

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

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 2nd ed. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company, p. 1104, 2004.

FIENI, F. Patologia de los ovarios y el utero In: WANKE, M. M.; GOBELLO, C. **Reproducción en caninos y felinos domésticos**. Buenos Aires: Inter.- Médica, cap.6, p.75-95, 2006.

GOLDSCHMIDT, M.; PENÃ, L.; RASOTTO, R.; ZAPULLI, V. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**. v. 48, p. 117–131, 2011.

HARCOURT-BROWN, F. M. Disorders of reproductive tract of rabbits. **Veterinary Clinic of Exotic Animals**. v. 20, p. 555-587, 2017.

HARDY, R. M.; OSBORNE, C. A. Canine pyometra: pathophysiological diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v.10, p.245-268, 1974.

HILLYER, E. V.; QUESENBERRY, K. **Ferrets, Rabbits and Rodents, Clinical medicine and surgery**. 2nd ed. New York: W.B. Saunders Company, p.848-853, 1997.

JOHNSON C. A. Cystic Endometrial Hyperplasia, Pyometra, and Infertility. In: ETTINGER S. J., FELDMAN E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 4ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p.1636-1642, 1995.

KLAPHAKE, E.; MURPHY, J. P. Disorders of the reproductive and urinary systems. In: QUESENBERRY, K. E.; CARPENTER, J. W. **Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery**. 3.ed. Missouri, Elsevier. cap.17, p. 217-231, 2012.

KÜNZEL, F., GRINNINGER, P., SHIBLY, S., HASSAN, J., TICHY, A., BERGHOLD, P., FUCHS-BAUMGARTINGER, A. Uterine Disorders in 50 Pet Rabbits. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 51, n.1, p. 8-14, 2015.

KUROTAKI, T.; KOKOSHIMA, H.; KITAMORI, F.; KITAMORI, T.; TSUCHITANI, M. A case of adenocarcinoma of endometrium extending into the leiomyoma of the uterus in a rabbit. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v.69, n.9, p.981-984, 2007.

LAIRD-LABEL, K.; FLECKNELL, P. A.; SWINDLE, M. **Manual de Roedores e Medicina de Coelhos**. Elsevier, p. 243, 1990.

MCLAUGHLIN, C. A.; CHIASSON, R. B. **Laboratory and Anatomy of Rabbit**. 3 rd ed. McGraw Hill: USA. p. 80-83, 1990.

NAGAOKA, T., ONODERA, H., MATSUSHIMA, Y., TODATE, A., SHIBUTANI, M., OGASAWARA, H., MAEKAWA, A. Spontaneous uterine adenocarcinomas in aged rats and their relation to endocrine imbalance. **Journal Cancer Clinical Oncology**. v.116, p. 623–628,1990.

PAYAN-CARREIRA R.; PIRES M. A. Hiperplasia quística do endométrio em cadelas. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.100, n.553-554, p.5-16, 2005.

PRETZER, S. D. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. **Thernogenology**, v.70, n.3, p. 359-363, 2008.

RICHARDSON, V. C. G. **Rabbits: health, husbandry and diseases**. John Wiley & Sons, p. 44-58, 2000.

SAITO, K.; NAKANISHI, M.; HASEGAWA, A. Uterine disorders diagnosed by ventrotomy in 47 rabbits. **Journal of Veterinary Medical Science**. v.64, p. 495–497, 2002.

VINCI, A.; BACCI, B.; BENAZZI, C.; CALDIN, M.; SARLI, G. Progesterone receptor expression and proliferative activity in uterine tumours of pet rabbits. **Journal of Comparative Pathology**. v.142, p.323-327, 2010.

WALTER, B.; POTH, T.; BÖHMER, E.; BRAUN, J. MATIS, U. Uterine disorders in 59 rabbits. **Veterinary Record**. v.166, p. 230-233, 2010.

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.

## **CAPÍTULO 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS EM COELHAS (*Oryctolagus cuniculus*) SEGUINDO A CLASSIFICAÇÃO DE DOW**

Danaê F. Avanze Cação<sup>1\*</sup>, Maricy Apparício<sup>2</sup>, Guilherme A. Marietto-Gonçalves<sup>3</sup>,  
Flávia C. Oliveira<sup>4</sup>, Bruna Fernanda Firmo<sup>1</sup>, Ronaldo Gomes Gargano<sup>5</sup>, Jéssika  
Takaki<sup>6</sup>, Andriago Barboza De Nardi<sup>1</sup>

1. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, FCAV - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp/Jaboticabal)
2. Departamento de Patologia, Reprodução e Saúde Única, FCAV - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp/Jaboticabal)
3. Doc Bird - Consultoria em Medicina Aviária, Animais Exóticos e Silvestres, Botucatu - SP
4. Médica Veterinária Patologista Autônoma
5. Professor Adjunto III – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP) Campinas
6. Patologista clínica do Laboratório VetCélula, Itatiba – SP.

\*Autor-correspondente: danafac@gmail.com

### **RESUMO**

Vem sendo observada a crescente importância dos coelhos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*), como pets não convencionais, onde ocupam o terceiro lugar em popularidade depois dos cães e dos gatos. Esse crescimento justifica que se realizem estudos clínicos referentes a espécie, incluindo os aspectos reprodutivos e a importância da castração precoce e eletiva. Distúrbios do sistema genital, principalmente os localizados no útero, são as condições mais comuns encontradas em coelhas domésticas, sendo a hiperplasia endometrial (HE) a de maior prevalência. Entretanto, pouco se sabe sobre esta afecção e sua possível relação com o desenvolvimento de adenocarcinomas uterinos. Este trabalho teve por objetivo avaliar os aspectos histopatológicos de úteros de coelhas com hiperplasia endometrial de ocorrência natural e assintomáticas submetidas à ovariohisterectomia pela Clínica Veterinária Amazoo Pets. Objetivou-se também verificar se as alterações encontradas em coelhas poderiam ser utilizadas na classificação da Dow de 1959, inicialmente

desenvolvida para Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra de cadelas. As alterações ultrassonográficas mais encontradas foram útero com dimensões acentuadas, sem presença de líquido intraluminal, paredes irregulares, edemaciadas e hipoeecogênicas. A média da idade das pacientes estudadas foi de 2,5 anos, variando de 6 meses a 9 anos e a média de peso foi 1,8 Kg. Dos animais incluídos no estudo (n=18), no exame histopatológico seis (33,3%) apresentavam alterações uterinas compatíveis com HE tipo I, três (16,6%) com tipo III e nove (50%) com tipo IV. Considerando os dados obtidos neste estudo, concluímos que baseado nos padrões das lesões microscópicas a classificação de Dow desenvolvida e aplicada inicialmente para o Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra para cadelas, pode ser utilizada para a classificação das Hiperplasias Endometriais das coelhas. Novos estudos são necessários para melhor compreensão da fisiopatologia e definição de prognóstico desta afecção em coelhas.

**Palavras-chave:** distúrbios uterinos, histopatológico, ultrassonografia uterina, lagomorfos

## 1. INTRODUÇÃO

Os coelhos são mamíferos lagomorfos da família dos leporídeos, sendo os gêneros *Oryctolagus* e *Sylvilagus* os mais encontrados em cativeiro. A popularidade dos coelhos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*), têm crescido como *pets* não convencionais, e atualmente correspondem ao terceiro lugar depois dos cães e dos gatos (RICHARDSON, 2000). Esse crescimento, juntamente com o avanço da medicina de *pets* não convencionais, trouxe os tutores para o atendimento de rotina clínica e conseqüentemente o acesso à informação sobre a importância da castração precoce e eletiva para a espécie. Esse novo cenário tem trazido informações importantes com relação às desordens do trato reprodutivo das coelhas, especialmente quanto à alta incidência de hiperplasia endometrial e dos adenocarcinomas uterinos (SAITO; NAKANISHI; HASEGAWA, 2002; WALTER et al., 2010).

A castração precoce é aconselhada para reduzir problemas comportamentais e reprodutivos, como prevenção de gestação, pseudogestação, piometra,

hemometra, mucometra, hiperplasia endometrial e neoplasias uterinas, ovarianas e mamárias (RICHARDSON, 2000).

Dentre as desordens uterinas de maior prevalência na espécie estão as hiperplasias endometriais (HE) (SAITO; NAKANISHI; HASEGAWA, 2002; KUNZEL et al., 2015). A HE é mais frequente em animais acima dos três anos, entretanto, também já foi descrita em coelhas com menos de um ano (WALTER et al. 2010). Alguns estudos têm sugerido que a HE precede o desenvolvimento do carcinoma uterino, mas não há consenso sobre sua representação ou não de um estado pré neoplásico (BABA; VON HAM, 1972; ASAKAWA et al., 2008). Até o presente momento não existe classificação das HE em coelhas.

Este trabalho teve por objetivo avaliar os aspectos histopatológicos de úteros de coelhas com hiperplasia endometrial de ocorrência natural e assintomáticas submetidas à ovariectomia pela Clínica Veterinária Amazoo Pets. Objetivou-se também verificar se as alterações encontradas em coelhas poderiam ser utilizadas na classificação da Dow de 1959, inicialmente desenvolvida para Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra de cadelas

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1. Pacientes**

A idade média das pacientes estudadas foi de 2,5 anos, sendo 06 meses a idade mínima e 09 anos a idade máxima e a média de peso foi 1,8 Kg.

Foram avaliadas 34 coelhas domésticas, com idade mínima de seis meses, clinicamente hígdas, que foram encaminhadas para ovariectomia eletiva.

Os animais foram submetidos ao exame ultrassonográfico, buscando alterações compatíveis com hiperplasia endometrial. Dos 34 animais avaliados, 18 apresentaram alterações ultrassonográficas compatíveis com hiperplasia endometrial e foram selecionados para o estudo. A ultrassonografia abdominal foi utilizada como critério de inclusão.

## **2.2. Critérios de inclusão de acordo com os achados ultrassonográficos:**

Os achados ultrassonográficos para a inclusão foram o aumento do diâmetro uterino, sem presença de líquido intraluminal, paredes hipoecogênicas, edemaciadas e irregulares.

As 18 coelhas selecionadas foram submetidas a avaliação pré operatória com a realização de hemograma e exames bioquímicos: ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), ureia e creatinina para avaliação da condição geral e na sequência foram submetidas à ovariectomia.

As peças cirúrgicas (cornos uterinos, miométrio e cérvix) foram identificadas e encaminhadas para avaliação histopatológica.

## **2.3. Procedimento cirúrgico**

Trinta minutos antes do procedimento foi administrado por via subcutânea Meloxicam 01 mg/kg e Dipirona 65 mg/kg. O acesso venoso foi realizado com cateter 24G em Veia Safena Lateral. A medicação pré anestésica foi aplicada por via Intramuscular com Dexmedetomidina 0,03 mg/kg, Butorfanol 0,5 mg/kg e Cetamina 05 mg/kg por via intravenosa, A indução anestésica foi realizada após 15 minutos com Isoflurano 3% seguido de intubação endotraqueal e manutenção com o mesmo fármaco.

Durante o procedimento, foram monitorados quanto a Frequência Cardíaca (FC), Eletrocardiograma, Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM) por leitura direta, em mmHg, em monitor multiparamétrico, cujo sensor foi adaptado em cateter posicionado na artéria femoral ou artéria auricular.

Foi realizada a tricotomia ampla, do apêndice xifóide até o púbis e limpeza com clorexidine degermante 2%. A ovariectomia foi realizada por incisão da linha mediana, entre a cicatriz umbilical e a sínfise púbica. Uma incisão de 8 cm foi padronizada para permitir inspeção da cavidade abdominal. Os cornos uterinos foram tracionados, através do uso de um Gancho de Snook, e expostos para a localização dos ovários. O pedículo ovariano foi pinçado com a utilização de duas pinças hemostáticas curvas e por fim, após sua secção foram ocluídos com ligadura e sobreligadura, utilizando fio de sutura de poliglactina 910 3-0. A técnica foi realizada em ambos os ovários.

A ligadura e sobreligadura uterina foi padronizada, cerca de dois centímetros caudal à cérvix, com fio de poliglactina 910 3-0, seguido pela omentalização do coto uterino. A musculatura foi suturada em padrão sultan e a pele seguindo padrão intradérmico com fio poliglactina 910 3-0.

#### **2.4. Seleção do material para histopatológico**

O sistema genital obtido durante o procedimento (cornos uterinos, miométrio e cervix) foram cortados transversalmente e fixados em solução de formalina tamponada a 10%, desidratados e incluídos em parafina. Os cortes foram realizados com espessura de 4 a 5  $\mu\text{m}$  e corados com hematoxilina e eosina. O grau de Hiperplasia Endometrial foi determinado baseado na Classificação proposta por Dow (7), para cadelas, sendo atribuídos graus de I a IV.

#### **2.5. Classificação de Dow**

Segundo a classificação proposta por Dow (1959), a classificação microscópica das HE das cadelas podem ser divididas em 4 tipos:

HE grau I, é caracterizada pelo aumento absoluto dos elementos glandulares no endométrio com glândulas de tamanho e conformação irregulares com perda da estratificação normal do endométrio. Formações císticas glandulares únicas ou múltiplas e ricas em mucopolissacarídeo.

HE grau II, é caracterizada pela infiltração de plasmócitos, linfócitos e macrófagos, concentrados sobretudo no estroma superficial, embora se possa estender à zona das criptas, rodear os vasos sanguíneos, e estender até à camada muscular interna. O conteúdo dos cistos é geralmente acelular. A tendência para o epitélio glandular se apresentar estratificado, mostrando pequenas projeções papilares para o interior do lúmen uterino. Há intensa produção de muco, que por vezes se mostra aderente ao epitélio superficial.

HE grau III, é caracterizada pela hipertrofia papilomatosa e cística das glândulas do endométrio, com intenso acúmulo de muco. Padrão cístico pode ser diferente na base do endométrio e na sua zona superficial com cistos superficiais muito irregulares e com epitélio cúbico disposto numa camada simples ou pseudo-estratificada. Cistos basais, mais regulares, apresentam, na maior parte dos casos,



epitélio cúbico simples podendo apresentar numerosos neutrófilos no interior. O infiltrado inflamatório é, predominantemente, neutrofílico

HE grau IV, é caracterizada de duas formas, sendo elas aberta e fechada. A forma aberta, é caracterizada pela ruptura dos cistos, com projeção do conteúdo e de leucócitos para o lúmen uterino. Observa-se também, um infiltrado difuso de plasmócitos, neutrófilos e linfócitos no endométrio, que se estende até ao miométrio. É possível observar-se ainda hipertrofia e fibrose do miométrio. A forma fechada apresenta-se pela atrofia severa da parede, com redução acentuada da espessura do miométrio, sendo possível visualizar alguns pontos de necrose e ulceração do endométrio. O endométrio pode estar, em alguns casos, reduzido a uma camada única de células cúbicas ou colunares e na base das zonas ulceradas pode observar-se à existência de tecido de granulação

## **2.6. Análise Estatística**

O grau de Hiperplasia Endometrial das coelhas foi correlacionada com a idade dos animais, utilizando o teste Tau de Kendall. A escolha do teste seguiu as premissas descritas por Akoglu (8). A avaliação foi realizada pelo software RStudio (Versão 1.3.959, RStudio, PBC) e o nível de significância foi de 5%.

## **3. RESULTADOS**

### **3.1. Aspectos clínicos**

No presente estudo todas as 18 fêmeas foram assintomáticas, semelhante ao descrito por outros autores (9 e 1).

### **3.2. Aspectos laboratoriais**

A avaliação dos parâmetros hematológicos obtidos de coelhas diagnosticadas com hiperplasia endometrial estão listadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Média, desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e valor de referência (10) dos parâmetros hematológicos obtidos de 18 coelhas diagnosticadas com hiperplasia endometrial.

Valores Hematológicos	Média	Desvio padrão	Valor mín	Valor max	Referência
ERITRÓCITO	6,45	1	5,17	7,96	5.11-6.51
HEMOGLOBINA	13,27	1,62	11,1	16,2	9,8-15,8
HEMATÓCRITO	40,06	5,29	31	48	31-48,6
VCM*	61,87	2,41	58	66	57,8-65,4
HCM*	20,18	1,1	18	23	17,1-23,5
CHCM	32,56	1,09	31	34	28,7-35,7
PLT*	270.813	208.476,40	30.000	777.000	270.000-630.000
LEUCÓCITO	6.662	2.652,91	1.610	11.440	5.200-10.600
NEUTRÓFILO	3.497,93	1.455,17	982	6.691	5.000-12.000
EOSINÓFILO	65,62	74,14	32	229	50-1.250
BASÓFILO	31,25	44,33	33	119	0-50
LINFÓCITO	2.568	2.154,64	515	8.453	1.000-4.800
MONÓCITO	427,31	206,4	81	801	150-1.350

\*VCM (volume corpuscular médio); HCM (hemoglobina corpuscular média); CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média); PLT (plaquetas). Eritrócitos (milhões/mm<sup>3</sup>), Hemoglobina (g/dL), Hematócrito (%), VCM (μ<sup>3</sup>), HCM (pg), CHCM (%), Plaqueta (mm<sup>3</sup>), leucócitos absolutos (μL).

A avaliação dos parâmetros bioquímicos obtidos de coelhas diagnosticadas com hiperplasia endometrial, estão listados na Tabela 2.

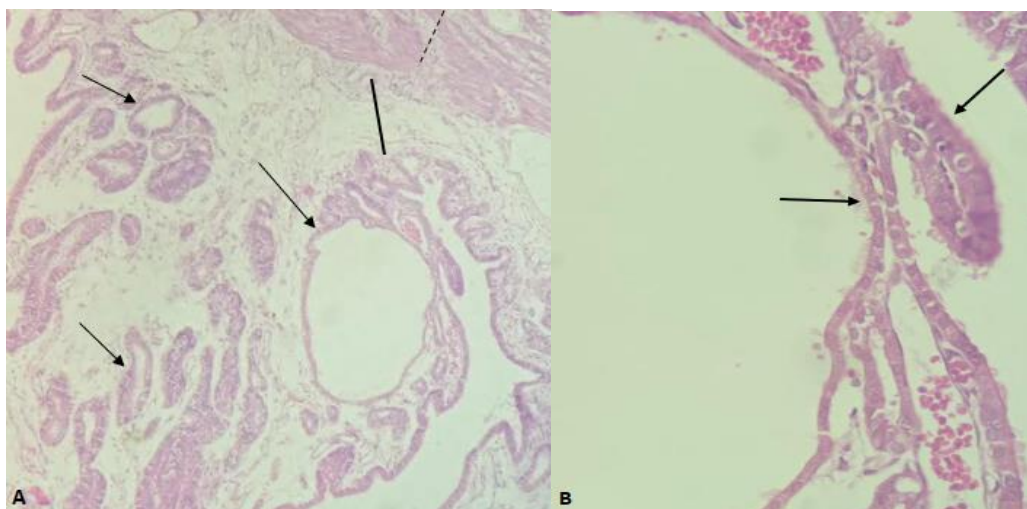
**Tabela 2.** Média, desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e valor de referência (11) dos parâmetros bioquímicos obtidos de 18 coelhas diagnosticadas com hiperplasia endometrial.

Bioquímicos	Média	Desvio padrão	Valor mín	Valor max	Referência
ALT*	76,05	29,15	44	157	48-80
AST*	33,66	17,23	20	73	14-113
Uréia	35,94	11,65	26	62	24-50
Creatinina	0,91	0,16	0,7	1,4	0,8-1,8

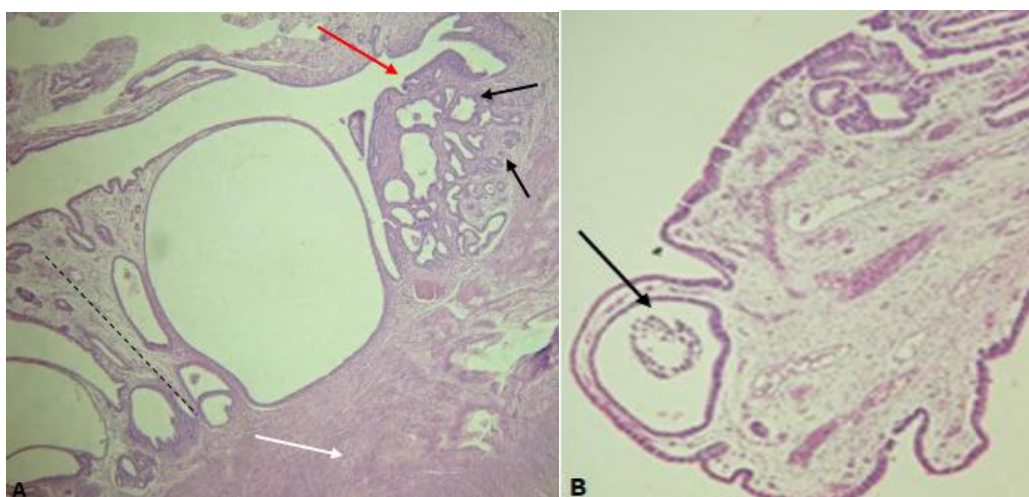
\*ALT (alanina aminotransferase); AST (aspartato aminotransferase). ALT (UI/L), AST (UI/L), uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL).

### 3.3. Classificação Histopatológica da HE das Coelhas

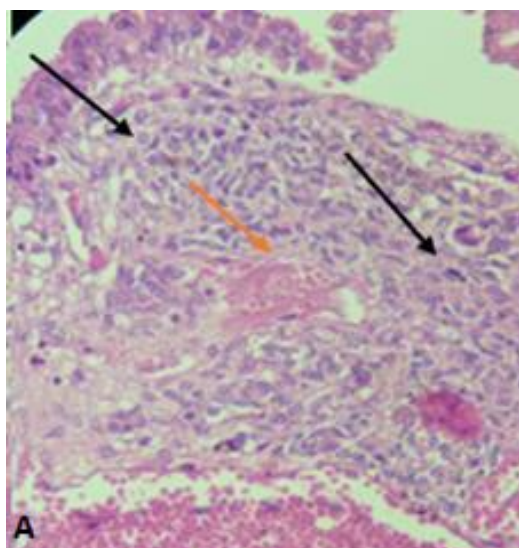
Dos animais incluídos no estudo, seis (33,3%) apresentavam alterações uterinas compatíveis com HE tipo I (Figura 2), três (16,6%) com Tipo III (Figura 3) e nove (50%) com Tipo IV (Figura 4). As porcentagens estão representadas na Figura 5.



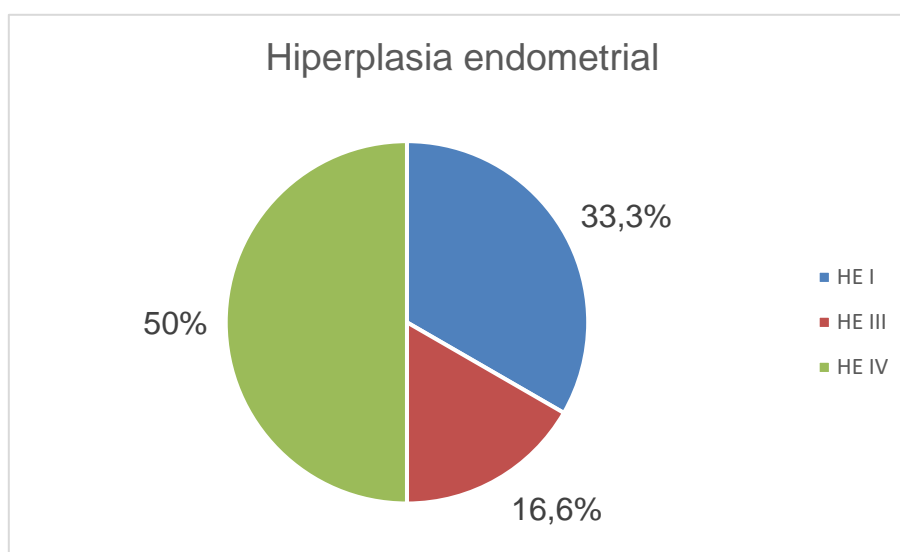
**Figura 2.** Hematoxilina Eosina. **A.** Hiperplasia endometrial Grau I - Aumento absoluto dos elementos glandulares no endométrio. Seta preta: Formações císticas glandulares e irregulares. Risco pretp (endométrio), Pontilhado preto (miométrio). Aumento 100x. **B.** Hiperplasia endometrial Grau I - Estruturas císticas em maior aumento evidenciando epitélio cúbico simples (Seta preta). Aumento 400x.



**Figura 3.** Hematoxilina Eosina. **A.** Hiperplasia endometrial grau III - Hipertrofia papilomatosa e cística das glândulas do endométrio, (pontilhado preto), onde o padrão cístico é diferente na base do endométrio e na sua zona superficial; Miométrio (seta branca). Cistos superficiais muito irregulares, com epitélio cúbico disposto numa camada simples (seta vermelha), com focos papilomatosos (seta preta). Aumento 100x. **B.** Interior dos cistos com presença de infiltrado inflamatório (seta preta). Aumento de 100x.



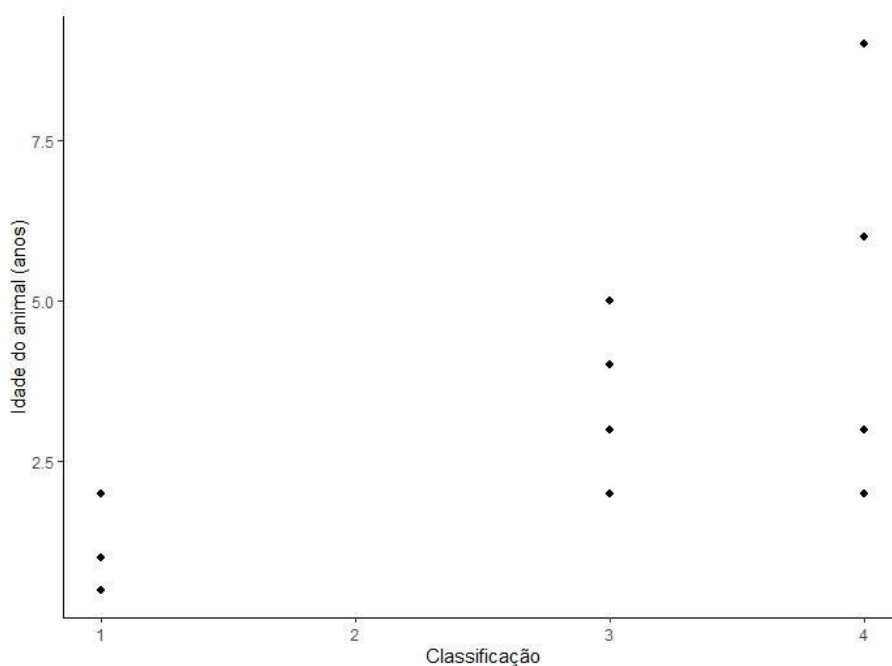
**Figura 4.** Hematoxilina Eosina. Hiperplasia endometrial grau IV.. **A.** Seta laranja indica hemácias livres caracterizando áreas de hemorragia e as setas pretas demonstram proliferação de fibroblastos com presença de células inflamatórias (tecido de granulação). Aumento 400x.



**Figura 5.** Representação gráfica dos diferentes graus de HE identificadas em 18 coelhas.

### 3.4. Análise estatística

Pelo teste de Coeficiente de correlação de postos de Kendall (Coeficiente Tau de Kendall), houve moderada correlação positiva entre a HE das coelhas e a idade dos animais ( $\tau = 0,602$ ,  $p = 0,005$ ; Figura 6).



**Figura 6.** Comparação entre idade do animal e grau de hiperplasia em gráfico de dispersão onde:  $\tau$  = tau, significa a força da correlação entre as variáveis analisadas.

#### 4. DISCUSSÃO

A idade média das pacientes acometidas com HE, no presente, estudo foi em torno de 2,5 anos, corroborando com a média relatada na literatura (2, 3, 4, 12). Os distúrbios uterinos comumente ocorrem em coelhas de meia-idade e mais velhas (2, 11, 12, 13). Evidenciou-se, no estudo atual, que é possível correlacionar a hiperplasia endometrial com a faixa etárias das coelhas e que esta acomete com maior frequência, fêmeas adultas jovens até as de meia idade (entre um a quatro anos). Saito e colaboradores (1), entretanto, relataram que a idade de maior predisposição seria entre os quatro e cinco anos, porém, o estudo realizado pelos autores citados, não correlacionaram diretamente a idade com a HE, mas sim com várias outras alterações uterinas que incluíam hiperplasias, hemometra, mucometra, piometra e neoplasias.

Quanto aos aspectos clínicos e morfológicos da hiperplasia endometrial das coelhas observou-se, no presente estudo, que esta não costuma ser acompanhada de acúmulo de líquido intraluminal e de processos infecciosos, como ocorre na cadela e que a piometra em coelhas é rara. Entretanto os aspectos histológicos se assemelham aos descritos e classificados em cadelas por Dow (7).

Até o presente momento não existe descrição, na literatura, sobre a classificação histológica das hiperplasias endometriais para as coelhas. Frente ao alto número de animais acometidos, a importância da criação de uma padronização para classificar a enfermidade e as semelhanças nos aspectos histopatológicos com a cadela justifica-se a utilização da classificação histológica de Dow para o complexo hiperplasia endometrial cística em cadelas, como forma eficaz para a classificação microscópica das hiperplasias endometriais em coelhas.

Quando Dow (7) classifica o grau IV ele caracteriza as formas aberta e fechada. Foi possível observar que no grupo de coelhas avaliadas, o aspecto das lesões foi semelhante ao grau IV fechado das cadelas.

No grupo estudado não foram encontradas características histopatológicas que se enquadravam no Grau II. Isto demonstra a importância de novos estudos visando avaliar sobre a existência, ou não desse grau de hiperplasia.

Apesar de não existir consenso na literatura sobre a HE ser ou não um estágio pré neoplásico para coelhas, a indicação de ovariectomia se dá pelo consenso baseado na medicina de cães e gatos. Observou-se haver a necessidade de maiores estudos para esclarecer a progressão da HE.

Segundo Weiss et al. (14), nas cadelas há alta incidência de processo infeccioso associado (piometra), acarretando acúmulo de secreção e, conseqüentemente, a presença de sinais clínicos. Piometra clássica em cadelas são raras em coelhas. Estas, portanto, permanecem por um período maior de tempo como assintomáticas quando comparada as cadelas.

Os processos infecciosos que caracterizam a piometra da cadela são raras em coelhas. Estas, portanto, permanecem por um período maior de tempo como assintomáticas quando comparada as cadelas. Segundo Weiss et al. (14), nas cadelas há alta incidência de processo infeccioso associado (piometra), acarretando acúmulo de secreção e, conseqüentemente, a presença de sinais clínicos.

## **5. CONCLUSÕES**

Conforme dados obtidos neste estudo, concluiu-se que a classificação de Dow para o Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra para cadelas pode ser utilizada para a classificação das Hiperplasias Endometriais das Coelhas devido as

semelhanças encontradas nos padrões das lesões. Novos estudos são necessários para melhor compreensão da fisiopatologia e definição de prognóstico desta afecção.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SAITO, K.; NAKANISHI, M.; HASEGAWA, A. Uterine disorders diagnosed by ventrotomy in 47 rabbits. **Journal of Veterinary Medical Science**. v.64, p. 495–497, 2002.
2. Walter B, Poth T, Böhmer E, Braun J, Matis U. Uterine disorders in 59 rabbits. *Vet Rec*. 2010; 166(8):230-233.
3. Künzel F, Grinninger P, Shibly S, Hassan, J, Tichy A, Berghold P, Fuchs-Baumgartinger A. Uterine Disorders in 50 Pet Rabbits. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2015; 51(1):8-14.
4. Baba N, Von Haam E. Animal model: spontaneous adenocarcinoma in aged rabbits. *Am J Pathol*. 1972; 68:653-656.
5. Asakawa MG, Goldschmidt MH, Une Y, Nomura Y. The immunohistochemical Evaluation of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Progesteron Receptors of Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Endometrium in 88 Pet Rabbits. *Vet Pathol*.. 2008; 45 (2):217-225.
6. Aguilar R. Atlas de medicina terapêutica e patologia de animais exóticos. São Caetano do Sul: Interbook, 2006.
7. Dow C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *J Comp Pathol*. 1959; 69:237 – 250.
8. Akoglu H. User´s guide to correlation coefficients. *Turkish J Vet Med*. 2018; 18(3):91-93.
9. Vinci A, Bacci B, Benazzi C, Caldin M, Sarli G. Progesterone receptor expression and proliferative activity in uterine tumours of pet rabbits. *J Comp Pathol*. 2010,142(4), p.323-327.
10. Samour J., Hart, M. Hawkey´s atlas of wild and exotic animal haematology. 1. ed. Florida, CRC Press. 2020. Apêndice, p.215.
11. Klaphake E, Murphy JP. Disorders of the reproductive and urinary systems. In: Quesenberry KE, Carpenter JW. *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 3.ed. Missouri, Elsevier. 2012. cap.17, p. 217 a 231, 2012.
12. Bertram, C.A. nome de todos . Genital Tract Pathology in Female Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): A retrospective study of 854 necropsy examination and 152 biopsy sample. **J. Comp. Pathol**, 2018, 164: 17-26.
13. Settai K., Kondo H, Shibuya H. Assessment of reported uterine lesions diagnosed histologically after ovariohysterectomy in 1,928 pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Am. Vet. Med. Assoc*.. 2020; 257(10):1045-1050 .
14. Weiss R R, Calomeno MA, Sousa R S, Briersdorf SM, Calomeno RA., Muradás P. Avaliação histopatológica, hormonal e bacteriológica da piometra na cadela. *Arch. Vet. Sci*. 2004; 9(2):81-87.