

HISTOPATOLOGIA DA ADENOMIOSE EM VACAS ABATIDAS NO NORTE FLUMINENSE

LIO MOREIRA,¹ LEONARDO SERAFIM DA SILVEIRA,² LUCIANA DA SILVA LEMOS,³
MARIA CLARA CALDAS BUSSIERE⁴ E EULÓGIO CARLOS QUEIRÓZ DE CARVALHO⁵

1. Mestrando em Anatomia Patológica Veterinária

2. DSc Anatomia Patológica Veterinária

3. Doutoranda em Anatomia Patológica Veterinária. E-mail: luciana@uenf.br

4. Professora de Fisiologia Veterinária do Setor de Reprodução Animal do Laboratório de Melhoramento Genético Animal do Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense. E-mail: claracal@terra.com.br

5. Professor de Anatomia Patológica Veterinária do Setor de Morfologia e Anatomia Patológica do Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense.

RESUMO

O presente experimento relata a ocorrência de adenomiose em vacas destinadas ao abate, na região do Norte Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. O crescimento excessivo de glândulas e estroma endometriais por entre as fibras do miométrio é denominado adenomiose. A literatura cita que sua ocorrência não é muito comum nas fêmeas domésticas, contudo é observada em cadelas com hiperplasia endometrial cística. Muitos estudos sugerem que a adenomiose seja causada primariamente pela desorganização da membrana basal endométrio-miometral por estrógenos, progestágenos e prolactina, desencadeando uma invasão do miométrio pelos componentes endometriais. Atribui-se a esta enfermidade interferência na implantação do embrião, em função de alterações em nível vascular e estresse oxidativo, com conseqüente fibrose, subfertilidade e infertilidade. Amostras de 27 úteros de vacas, vazias, azebuadas, foram colhidas e protocoladas no Setor de Morfologia e Anatomia Patoló-

gica/LSA/CCTA/UENF, submetidas a histotécnica por inclusão em parafina e coloração pela hematoxilina e eosina e Van-Gieson. Idealizou-se um escore foi idealizado para lesões adenomióticas. Das 27 amostras, 18 (66,67%) apresentaram adenomiose, contra 9 (33,33%) sem o achado. Dez (55,56%) apresentaram adenomiose superficial discreta; 2 (11,12%) profunda discreta; 1 (5,56%) a do tipo moderada superficial; 3 (16,67%) profunda moderada; e finalmente 2 (11,12%) a do tipo acentuada profunda. É admissível que a exigüidade de descrições desta distrofia nas demais fêmeas domésticas não signifique uma negligência, e sim uma não-percepção da lesão, por se tratar de víscera de pouco valor comercial, de não ser demonstrada em biópsias endometriais e por estarem, em muitos casos, associadas a processos mais expressivos clinicamente, como hiperplasia endometrial cística, ovários policísticos, tumor de células da granulosa etc. Faz-se imprescindível o registro desta patologia, além do estudo mais profundo desta, nesta espécie.

PALAVRAS-CHAVES: Adenomiose, histopatologia, vacas.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGY OF ADENOMYOSIS IN COWS SLAUGHTERED IN NORTH FLUMINENSE

The present data report the occurrence of adenomyosis in slaughtered cows, of the North region of Rio de Janeiro State. Adenomyosis is the excessive growth of glands and endometrial stroma between the fibers of the myometrium. The literature mentions that such occurrence is not very common in the domestic females, however

adenomyosis is observed in bitches with endometrial cystic hiperplasia. Many studies suggest that the adenomyosis is caused primarily by the disorganization of the basal endometrial-myometral membrane followed by action of estrogen, progestogen and prolactin, unchaining an invasion of the myometrium by endometrial components.

The condition is attributed to the implantation of the embryo, under vascular alterations and stress oxidative interference, with consequent fibrosis, subfertility and infertility. Samples of 27 uterus unpregnant from zebu cows were collected and individually recorded in the Section of Morphology and Pathological Anatomy/LSA/CCTA/UENF. The samples were submitted to the histotechnique by inclusion in paraffin and staining by the hematoxylin and eosin and Van-Gieson. A score was idealized for adenomyotic lesions. Of the 27 samples 18 (66.67%) presented adenomyosis, against 9 (33.33%) negative. Ten (55.56%) presented discreet superficial adenomyosis; 2 (11.12%) deep discreet; 1 (5.56%) of the

KEY WORDS: Adenomyosis, cows, histopathology.

INTRODUÇÃO

Adenomióse é o termo utilizado para uma enfermidade uterina, representada pela localização heterotópica de glândulas e estroma endometrial, entre os feixes musculares do miométrio (JUBB & KENNEDY, 1987; JONES et al., 1997; NASCIMENTO & SANTOS, 1997). Já o termo adenomioma é reservado à forma nodular do processo (encapsulada), que não significa uma transformação neoplásica, merecendo um diagnóstico diferencial com fibroleiomioma (PARROT & BUTTERWORTH, 2001). Muitos autores se referem a adenomióse como um tipo de endometriose interna, sendo a endometriose uma condição em que o crescimento glandular é ativado (estimulado) e encontrado em locais aberrantes, dentro ou fora do útero. Um sítio aberrante pode ser o miométrio e/ou vísceras da cavidade pélvica ou ovários (JUBB & KENNEDY, 1987; JONES et al., 1997; NASCIMENTO & SANTOS, 1997; PARROT & BUTTERWORTH, 2001).

A literatura registra ocorrência incomum nas fêmeas domésticas, contudo é observada em cadelas com hiperplasia endometrial cística mediada por estrogênio ou progesterona, podendo fazer-se acompanhar por um crescimento de glândulas basilares e estroma endometrial adjacente ao longo dos feixes musculares, e até mesmo estender-se à superfície serosa. E, ocasionalmente, ocorre em vacas, como parte de um desarranjo local de aplasia segmentar ou como malformação de uma das extremidades do corno uterino (JUBB & KENNEDY, 1987). Mas, em mulheres e primatas, é um achado comum e bem definido, apresentando sintomatologia como dores

type superficially moderated; 3 (16.67%) deep moderate; and finally 2 (11.12%) of the type deep accentuated. The lack of is acceptable description of this dystrophia in other females of domestic animals doesn't mean a negligence, but a misinter preparation of the lesion of this low commercial value viscera. Besides, the lesion is not demonstrated in endometrial biopsies and associated to processes of clinical significance, as such endometrial cystic hyperplasia; polycystic ovaries, tumor of granular cells, etc. It is important the registration of this pathology, and appropriate study in this species.

abdominais, dismenorréia e menorragia. Em relato de mulheres inférteis e vítimas de abortamento, não foi encontrada nenhuma outra causa aparente de infertilidade, a não ser elevado grau de adenomióse (WANG et al., 2000).

MORI et al. (1981) induziram adenomióse em camundongas, através do implante de pituitária no lume uterino destas, e demonstraram alta taxa de adenomióse e hiperprolactenemia. Em contrapartida, o segundo grupo sofreu ovariectomia e apresentou um menor índice de adenomióse, sugerindo um importante sincronismo entre os hormônios ovarianos e a prolactina na gênese da adenomióse.

A estimulação crônica com estrógenos induz metaplasia escamosa, hiperplasia cística, piometra, salpingite e adenomióse em animais domésticos e laboratoriais. A administração prolongada de Dipalmitato de dietilestobestrol para coelhas produz hipertrofia miometral, hiperplasia endometrial, pólipos endometriais, adenomióse e adenocarcinoma de endométrio (HART, 1990).

SINGTRIPPOP et al. (1992) demonstraram claramente que a administração de danazol em camundongas suprime o desenvolvimento de adenomióse espontânea e a induzida, associada com a diminuição da prolactina sérica. Agonistas do GnRH e o danazol diminuem a expressão da aromatase P450 em endométrio heterotópico de mulheres com endometriose, adenomióse e leiomiomas. A terapia com similares do GnRH reduzem a expressão do citocromo P450, através da supressão do eixo hipotálamo-adenohipófise, enquanto o danazol inibe diretamente a atividade da aromatase (ISHIHARA et al., 2003).

A invasão de tecidos endometriais por entre as fibras musculares é bloqueada por uma delgada camada de fibras musculares lisas e uma matriz extracelular (MEC). O processo de migração celular ou invasão está associado com a degradação e reconstituição dos componentes do microambiente envolta da matriz, que consistem em colágeno, laminina, fibronectina, e proteoglicano (MATSUDA et al., 2001; CUSTIS et al., 2002). A matriz de metaloproteinases (MMPs) é de importantes enzimas responsáveis pela degradação e remodelação da MEC (TSUBOI et al., 1990). Normalmente, a invasão de células estromais uterinas é bloqueada pela MEC. As células adenomióticas invadem as camadas musculares através das regiões ricas em componentes da membrana basal. Essas informações sugerem que a adenomiose induzida experimentalmente em camundongas tenha um mecanismo em sua patogênese, através de uma habilidade adquirida pelas células endometriais em invadir a MEC perivascular, incluindo a membrana basal, e essas MMPs talvez desempenhem importante papel na invasão pelos tecidos adenomióticos. Ainda, a prolactina estimula a expressão de vários tipos de MMPs, as quais são responsáveis pela invasão do tecido endometrial por entre as fibras do miométrio (MATSUDA et al., 2001). SALAMONSEN et al. (2002) descrevem que a remodelação (construção e destruição) da matriz extracelular é regulada por hormônios esteróides (progesterona e estrógenos) e por polimorfonucleares (neutrófilos e eosinófilos) e mononucleares (linfócitos e monócitos).

GAETJE et al. (1995) demonstraram *in vitro* que células endometrióticas têm potencial invasivo, indicando similaridade com as linhas metastáticas celulares. SCHINDL et al. (2001) demonstraram um aumento significativo na densidade da microvasculatura em pacientes com adenomiose, indicando que focos adenomióticos possuem atividade angiogênica.

A superóxido dismutase (SOD) é um varredor do óxido nítrico (NO), e que está superexpressada em pacientes com adenomiose (OTA et al., 1999). Ainda, OTA et al. (1998, 2000) relataram que, em mulheres normais, os níveis de SOD e óxido nítrico sintase (NOS) no endométrio são baixos na fase reprodutiva e altos durante a fase secretora e per-

maneciam constantes durante o ciclo menstrual. Além disso, suas expressões estavam pronunciadas na endometriose e adenomiose. Estes achados sugerem que o metabolismo global dos radicais livres está anormal na adenomiose.

Recentemente tem-se acumulado evidências de que os radicais livres estão envolvidos nos processos reprodutivos. Enzimas associadas com radicais livres estão presentes no epitélio glandular do endométrio em humanos e seus níveis variam dinamicamente de acordo com o ciclo reprodutivo. A literatura sugere que a concentração de radicais livres desempenha um papel fundamental na implantação de ovos fertilizados, dado que um baixo microambiente em superóxidos é um importante determinante no desenvolvimento de óvulos fertilizados. Vale dizer, ótimas concentrações de NO são necessárias para a implantação de óvulos fertilizados em camundongos (OTA et al., 1998, 1999, 2000, 2001, 2002; ROSSELLI et al., 1998; PARROT & BUTTERWORTH, 2001).

A presente investigação vem relatar a ocorrência de adenomiose em vacas destinadas ao abate, da região Norte Fluminense, discutir, procurar entender sua fisiopatologia, tecer considerações sobre a escassez de relatos sobre as fêmeas domésticas na literatura especializada.

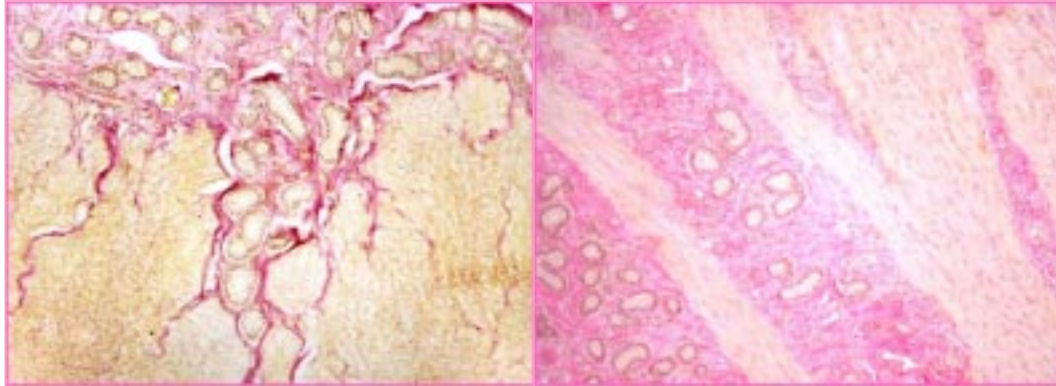
MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 27 úteros, protocolados individualmente, de vacas/novilhas, vazias, azebuadas, em abatedouro frigorífico, sob Inspeção Federal do município de Campos dos Goytacazes. Após inspeção macroscópica, foram colhidas amostras de tecido uterino, com 3 centímetros de comprimento e 2,5 centímetros de diâmetro, fixadas em formalina neutra tamponada a 10%, e remetidas ao Setor de Morfologia e Anatomia Patológica do Laboratório de Sanidade Animal do Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, para processamento por inclusão em parafina e coloração pela Hematoxilina / Eosina e Van-Gieson.

Para auxiliar a microscopia, foi estabelecido um método classificatório de adenomiose, de acordo com a posição do foco, em superficial e profun-

da. Ainda, quanto ao número de unidades glandulares, a adenomiose foi classificada como discreta, moderada e acentuada.

As fotomicrografias foram realizadas com máquina fotográfica digital Nikon Coolpix 995, adaptada ao microscópio óptico Nikon eclipse E400.



Útero/vaca. Fotomicrografia Adenomiose. A/B Glândulas endometriais imersas no miométrio superficial. Objs. 4 e 10X, Van-Gieson. C) Glândulas endometriais imersas em miométrio envolvendo os vasos sanguíneos Obj. 40x, HE. D) Glândulas endometriais imersas em mimétrio profundo num foco discreto. Obj.40x, HE.

RESULTADOS

As amostras uterinas revelaram ao microscópio/HE/van-Gieson agrupamentos de glândulas endometriais insinuadas por entre as fibras musculares do miométrio.

De vinte e sete peças anatómicas (genitália e gônadas) analisadas, quatro não apresentaram corpo lúteo, indicando anestro; quatro apresentaram ovários policísticos e em onze havia secreção seromucosa na luz uterina. Os achados estão melhor representados na Tabela 1.

Dentre os animais com ovários policísticos, todos apresentaram adenomiose, dos quais dois mostravam secções uterinas com adenomiose do tipo discreta superficial; em um havia adenomiose do tipo

moderada profunda e em outro adenomiose profunda moderada.

Dos animais que apresentaram ausência de corpo lúteo, dois não tiveram adenomiose, porém um destes apresentou hipoplasia ovariana direita e aplasia ovariana esquerda, e não possuíam sinais de folículos ovarianos, na macroscopia e microscopia.

Todos os animais que apresentaram secreção seromucosa apresentaram adenomiose. Sete deles revelaram cortes uterinos com adenomiose do tipo discreta superficial, um discreta profunda, dois a do tipo moderada profunda e um adenomiose do tipo acentuada profunda. Fora estes, sete animais exibiam adenomiose sem correlação com as patologias citadas ou com qualquer outra patologia aparente.

Num total de 27 vacas, nove (33,33%) mostravam secções uterinas sem adenomiose e dezoito

(66,67%) com adenomiose. Os achados estão representados na Tabela 2.

TABELA 1. Avaliação macroscópica da genitália e gônadas de vacas abatidas para o consumo

Achados macroscópicos	Número (unid)	Porcentagem (%)
Corpo lúteo	23	85,19
Corpo lúteo ausente	4	14,81
Ovários policísticos	4	14,81
Secreção seromucosa	11	40,74

TABELA 2. Frequência de adenomiose em 27 vacas abatidas

Adenomiose	Discreta superficial	Discreta profunda	Moderada superficial	Moderada profunda	Acentuada superficial	Acentuada profunda	Normais
Número	10	2	1	3	0	2	9
Porcentagem	55,56	11,12	5,56	16,67	0,0	11,12	33,33

DISCUSSÃO

Não se sabe ao certo o mecanismo no qual ocorre a adenomiose, contudo é evidente a ação conjunta entre progesterona, estrógenos e prolactina na gênese da adenomiose (MORI et al., 1981; ISHIHARA et al., 2003), e que o uso de fármacos que diminuem os níveis de prolactina sanguínea diminuem a taxa de adenomiose em animais experimentais (MORI et al., 1981; SINGTRIPPOP et al., 1992; ZHOU et al., 2000; ISHIHARA et al., 2003).

Sugere-se que o hiperestrogenismo (ovários policísticos, tumor de células da granulosa; tratamentos super-ovulatórios) leva a uma liberação exacerbada de prolactina pela pituitária, por sua vez a prolactina é um potente estimulador da liberação de progesterona pelo corpo lúteo. Sabendo-se que a progesterona é um potente estimulador endometrial, que tecidos adenomióticos são responsivos a progesterona (ZHOU et al., 2000) e ainda sintetiza estrógenos (YAMAMOTO et al., 1993), está-se diante de uma hipótese de um dos possíveis mecanismos hormonais de formação da adenomiose, que é retroalimentável. O que não se pode deixar de ci-

tar é o papel fundamental da prolactina, pois seus elevados níveis plasmáticos são marcantes em indivíduos que sofrem de adenomiose (MORI, et al., 1981; HART, 1990; SINGTRIPPOP et al., 1992; ZHOU et al., 2000; ISHIHARA et al., 2003). Talvez este seja um dos mecanismos que propicia a exaustão das vacas utilizadas nos programas de transferência de embriões, as quais são descartadas.

De acordo com MATSUDA et al. (2001) e CUSTIS et al. (2002), existe uma borda entre o endométrio e miométrio, como uma delgada membrana basal, constituída de matriz extracelular (MEC). Esta borda é mantida num estado constante de degradação e remodelação, pela matriz de metaloproteinasas (MMPs), sob controle de hormônios sexuais (SALAMONSEN e WOOLLEY, 1996). A prolactina estimula a expressão de vários tipos de MMPs, que, sob superestimulação, podem degradar a MEC da borda mioendometrial, permitindo a invasão do conteúdo endometrial por entre as fibras da camada miometrial, caracterizando adenomiose.

Ainda permanece obscuro o mecanismo pelo qual se desenvolve a adenomiose e sua relação com

infertilidade, porém é comprovado que mulheres que sofrem de adenomiose são passíveis de abortamento e esterilidade.

Impressionou, *a priori*, a elevada frequência de adenomiose quando comparada aos registros da literatura especializada, cujas maiores referências ao processo estão na mulher, em cadelas, camundongas, ratas e coelhas. Além disso, o descarte pode ser considerado um indicativo de falha reprodutiva dessas vacas.

Admite-se que a carência de relatos na literatura especializada sobre o processo em vacas não signifique uma negligência. Trata-se, sim, de uma ignorância no que diz respeito à ocorrência do processo nessa fêmea. Além disso, deve-se considerar que se refere a lesão em víscera de nenhum valor econômico. Por isso não são demonstradas em biópsias endometriais e, em muitos casos, estão associadas a processos mais expressivos clinicamente (ovários policísticos, desequilíbrios hormonais, hiperplasia endometrial cística, endometrite, tumor de células da granulosa).

CONCLUSÕES

A adenomiose, um achado frequente em vacas abatidas para o consumo da região da Região Norte Fluminense, RJ, apresenta um escore para a intensidade e profundidade do distúrbio adenomiótico considerado útil para fins de estudo.

A oportunidade desse levantamento permitiu revelar a extrema escassez de literatura sobre o assunto em vacas.

REFERÊNCIAS

- CUSTIS, K.M.; HILLIS, S.; MARCHBANKS, P. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 55, p. 543-544, 2002.
- GAETJE, R.; KOTZIAN, S.; HERRMANN, G. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. **Lancet**, v. 346, p. 1463-1464, 1995.
- HART, J.E. Endocrine pathology of estrogens species differences. **Pharmacology Therapy**, v. 47, p. 203-218, 1990.
- ISHIHARA, H.; KITAWAKI, J.; KADO, N. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. **Fertility and Sterility**, v. 79, (Suppl.1), p. 735-742. 2003.
- JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **System genital In veterinary pathology**. 6. th. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- JUBB, K.V.; KENNEDY, P.C. **The female genital system in pathology of domestic animals**. 4. th. Saint Louis: 1987.
- 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. **Genetics, obstetrics and Gynecology**, v. 185, n. 6, p. 1374-1380, 2001.
- MORI, T.; NAGASAWA, H.; TAKAHASHI, S. The induction of adenomyosis in mice by intrauterine pituitary isografts, **Life Sciences**, v. 29, n. 2, p. 1277-1282, 1981.
- NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, R.L. **Patologias do útero**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 57-58.
- OTA, H.; IGARASHI, S.; TANAKA, T. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patients with endometriosis and adenomyosis. **Fertility and Sterility**, v. 69, n. 2, p. 165-172, 1998.
- OTA, H.; IGARASHI, S.; HATAZAWA, J. Immunohistochemical assessment of superóxido

- dismutase expression in endometriosis and adenomyosis. **Fertility and Sterility**, v. 72, n. 1, p. 155-161, 1999.
- OTA, H.; IGARASHI, S.; KATO, N. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. **Fertility and Sterility**, v. 74, n. 2, p. 177-182, 2000.
- OTA, H.; IGARASHI, S.; TANAKA, T. Xanthine Oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. **Fertility and Sterility**, v. 75, n. 4, p. 147-156, 2001.
- OTA, H.; IGARASHI, S.; SATO, N. Involvement of catalase in the endometrium of patients with endometriosis and adenomyosis. **Fertility and Sterility**, v. 78, n. 4, p. 123-131, 2002.
- PARROT, E; BUTTERWORTH, M. Adenomyosis: a result of disordered stromal differentiation. **American Journal of Pathology**, v. 159, n. 2, p. 103-119, 2001.
- ROSSELLI, M.; KELLER, P.J.; DUBEY, R.K. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. **Human Reproduction**, v. 4, n. 2, p. 125-137, 1998.
- SALAMONSEN, L.A.; WOOLLEY, D.E. Matrix metalloproteinases in normal menstruation. **Human Reproduction**, v. 11, (supply), p. 124-133, 1996.
- SALAMONSEN, L.A.; ZHANG, J.; BRASTED, M. Leukocyte networks and human endometrial remodeling. **Journal of Reproduction and Immunology**, v. 57, p. 95-108, 2002.
- SCHINDL, M.; BINER, P.; OBERMAIR, A. Increased microvessel density in adenomyosis uteri. **Fertility and Sterility**, v. 74, n. 1, p. 131-135, 2001.
- SINGTRIPPOP, T.; MORI, T.; SAKAMOTO, S. Suppression of the development of uterine adenomyosis by danazol treatment in mice. **Life Science**, v. 51, n. 14, p. 1119-1125, 1992.
- TSUBOI, R.; SATO, Y.; RIFIKIN, D.B. Correlation of cell migration, cell invasion, receptor number, proteinase production, and basic fibroblast growth factor levels in endothelial cells. **Journal of Cell Biology**, v. 110, p. 511-517, 1990.
- YAMAMOTO, Y.; NOGUCHI, T.; TAMURA, T. Evidence for estrogen synthesis in adenomyotic tissues. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 169, n. 3, p. 734-738, 1993.
- WANG, P-H.; YANG, T-S.; LEE, W-L. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist. **Fertility and Sterility**, v. 73, n. 5, p. 1061-1062, 2000.
- ZHOU, Y-F.; MATSUDA, M.; MORI, T. Effects of mifepristone (RU486) treatment on the development of uterine adenomyosis induced by pituitary grafting mice. **Life Science**, v. 67, p. 2713-2720, 2000.

Protocolado em: 04 nov. 2003. Aprovado em: 20 jan. 2005.