

VI Semana Acadêmica de Pesquisa, Inovação e Extensão da UEMASUL
07 a 11 de novembro de 2023- Imperatriz-MA

**EFEITOS DO USO DE ANTICONCEPCIONAL EM CARACTERÍSTICAS
MORFOMÉTRICAS E NA ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO ÚTERO DE CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

MATHEUS VENTORIN CONCEIÇÃO¹ LUANE ELLEN LOPES DA SILVA¹

MARCELO FRANCISCO DA SILVA² MILENA LOPES OLIVEIRA¹

AFILIAÇÃO

¹Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL) – Centro de Ciências Agrárias (CCA) - Av. Agrária, 100 – Colina Park, CEP: 65900-001.

²Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL) – Centro de Ciências Exatas, Naturais e Tecnológicas (CCENT) - R. Godofredo Viana, 1300 – Centro, CEP: 65901-480

RESUMO

A relação entre humanos e animais de estimação tem sido intensificada, alcançando a completa integração com a vida familiar. A prolificidade das cadelas e a falta de controle populacional, são pontos críticos para o aumento da população canina. A ovariosalpingohisterectomia (OSH) e/ou terapias hormonais são os principais métodos utilizados para o controle reprodutivo de cadelas. As terapias hormonais apresentam menor custo e facilidade de acesso, porém estão associadas com a manifestação de hiperplasia endometrial cística (HEC), piometra, hiperplasia do endométrio e abortos. O objetivo deste estudo foi identificar os efeitos da utilização de anticoncepcionais, no tecido uterino de cadelas submetidas a OSH, por meio de avaliação morfológica e histológica. Para a comparação, foram divididos dois grupos: grupo UA (utilizaram anticoncepcionais; N=5) e grupo NA (não utilizaram anticoncepcionais; N=5). Ambos foram caracterizados quanto ao peso e diâmetro do trato reprodutivo. Realizou-se a avaliação histológica das lesões no miométrio; endométrio e nas glândulas endometriais, de acordo com o comprometimento celular (grau I, grau II e grau III). A frequência das lesões no miométrio; no endométrio e hiperplasia de glândulas endometriais no grupo UA foi de 40% grau I e 60% grau II, respectivamente. No grupo NA, a frequência das mesmas lesões foi de 20% grau I, 20% grau II e 60% grau III. Os resultados destacam que o grupo UA apresentou alterações de maior gravidade (grau I e II). O oposto foi observado no grupo NA, que apresentou alterações de menor gravidade (grau III). Supõe-se que a presença de lesões uterinas de menor gravidade em cadelas que não utilizaram anticoncepcionais, seja devido às modificações hormonais de origem endógena. Conclui-se que houve maior frequência de lesões de maior gravidade no grupo UA, evidenciando que a administração de anticoncepcionais pode predispor cadelas a quadros patológicos de HEC e/ou piometra, ocasionando aumento da proporção e gravidade das lesões.

PALAVRAS-CHAVE: Progestágenos; Anticoncepcional; Piometra.

VI Semana Acadêmica de Pesquisa, Inovação e Extensão da UEMASUL
07 a 11 de novembro de 2023- Imperatriz-MA

INTRODUÇÃO

O crescimento da população canina é atribuído à intensificação da relação entre humanos e animais ao longo do tempo. A prolificidade das cadelas e a falta de controle populacional, são pontos críticos para o aumento da população canina. A ausência de programas de controle, o acesso limitado à métodos cirúrgicos e a falta de conscientização quanto a guarda responsável, levam à falta de controle reprodutivo e ao aumento do número de cães errantes (De Fonsêca Honório et al., 2016; De Oliveira Rédua et al., 2020). Além disso, as características fisiológicas das cadelas contribuem para o aumento da população canina, pois apresentam precocidade na puberdade, são múltiparas e apresentam gestações curtas (Lima et al., 2022).

Dentre as medidas de controle populacional, tem-se o método cirúrgico, através da ovariossalpingohisterectomia (OSH) e as terapias hormonais, utilizadas para a supressão do estro e/ou manutenção da cadela em anestro. Os fármacos mais utilizados são os hormônios sintéticos análogos da progesterona (P4), conhecidos como progestágenos, como o acetato de medroxi-progesterona e o megestrol (Kim e Kim, 2005). A utilização de anticoncepcionais gera efeitos deletérios às cadelas, devido a sua alta associação com a ocorrência de hiperplasia endometrial cística (HEC), piometra, neoplasia mamária, hiperplasia das glândulas mamárias e endométrio, tumores uterinos e ovarianos, aborto e morte fetal (Prado et al., 2020; Lima et al., 2022).

LIMA et al., (2022), analisaram o perfil dos tutores em relação ao uso de anticoncepcionais. Este estudo verificou que fatores monetários, educacionais, facilidade de acesso, idade e gênero, podem estar associados com a escolha do método. Outro estudo, mostrou que 49% dos tutores desconhecem os perigos da utilização de anticoncepcionais em cadelas (De Oliveira Rédua et al., 2020). Porém, a utilização de anticoncepcionais em cadelas pode causar piometra com diferentes graus de comprometimento de lesões histológicas e sinais clínicos (Prado et al., 2020). Diante do exposto, o presente estudo tem o objetivo de avaliar os efeitos do uso de anticoncepcionais nas características morfológicas (diâmetro e peso) e histológicas do tecido uterino de cadelas, incluído a caracterização das lesões nas glândulas uterinas, miométrio e endométrio.

METODOLOGIA

A pesquisa foi delineada para comparar as lesões uterinas de cadelas submetidas e não submetidas ao uso de anticoncepcionais. As clínicas veterinárias parceiras cederam seu espaço

VI Semana Acadêmica de Pesquisa, Inovação e Extensão da UEMASUL
07 a 11 de novembro de 2023- Imperatriz-MA

para a coleta do trato reprodutivo de cadelas que foram submetidas a OSH (N=10). Foram coletados 5 úteros de cadelas que foram submetidas ao uso de anticoncepcional (UA; N=5) e 5 úteros de cadelas que nunca fizeram o uso de anticoncepcional (NA; N=5). As cadelas pertenciam a diversas raças (Pinscher, Shih-tzu, Chow Chow, Rottweiler, Yorkshire, Poodle e SRD) e tinham, em média, 7 anos e 10,8 kg. Para a escolha dos animais do grupo UA, foram selecionadas apenas cadelas que foram submetidas ao uso do fármaco contraceptivo, sem critério de escolha relacionado a quantidade de vezes aplicadas, posologia medicamentosa ou fase do ciclo estral aplicada, para os animais desse grupo. As amostras foram acondicionadas em recipientes identificados, contendo álcool 70%, em seguida foram transportadas em caixas térmicas ao Laboratório de Limnologia para processamento da amostra, e posteriormente, foram analisadas no Laboratório de Biotecnologia da Reprodução Animal da Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL).

Os tratos reprodutivos passaram pela avaliação macroscópica, para a mensuração das características como diâmetro e peso. Posteriormente, as amostras passaram pela avaliação histológica, e seguiram as etapas de preparação para se obter a lâmina histológica, como: fixação, desidratação, clarificação, inclusão, microtomia (corte) e coloração. As alterações compatíveis com a classificação de Dow (1959) foram consideradas na avaliação do miométrio, endométrio e glândulas endometriais, e classificadas de acordo com o grau de comprometimento celular, aspecto e tipos de células inflamatórias (Tabela 1). Para análise dos dados, adotou-se a metodologia de análise descritiva, e avaliação percentual da frequência das alterações histológicas dos dados obtidos.

Tabela 1 - Classificação das alterações histológicas de acordo com o grau de comprometimento celular, aspecto e tipos de células inflamatórias.

Classificação	Alteração	Aspecto	Células	Características
Grau I (Acentuada)	Dilatações císticas de glândulas endometriais	Eosinofílico amorfo	Neutrófilos Linfócitos Plasmócitos	Infiltrado inflamatório com focos hemorrágicos
Grau II (Moderada)	Dilatações císticas de glândulas endometriais	Infiltrado inflamatório difuso e acentuado	Neutrófilos macrófagos	Congestão e hemorragia difusa moderada
Grau III (Leve)	Hiperplasia leve	Leve Infiltrado inflamatório	Linfoplasmócitos Neutrófilos	Infiltrado inflamatório na mucosa

Fonte: Adaptada de Dow (1959).

VI Semana Acadêmica de Pesquisa, Inovação e Extensão da UEMASUL
07 a 11 de novembro de 2023- Imperatriz-MA

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.1. Caracterização macroscópica

Não foram observadas presença de granulações, neoplasias ou cistos. No quesito posição dos cornos uterinos, mantiveram-se dispostos em ‘Y’ (Konig, 2021). A presença de conteúdo intrauterino foi observada em 100% das amostras do grupo UA (5/5), e em 20% das amostras do grupo NA (1/5) e foi associada ao maior peso e diâmetro dos úteros (Tabela 2). Concordando como Grunert et al. (2005), que enfatizou o aumento do diâmetro e peso uterino pelo acúmulo de exsudato no lúmen do útero. O conteúdo uterino, em todas as cadelas do grupo UA, apresentou-se mucopurulento, característico de piometra, sustentando que apenas uma aplicação de progestágenos exógenos pode ser suficiente para predisposição a quadros de piometra (Sala, 2021).

Tabela 2 – Dados morfométricos para caracterização da amostragem das cadelas pertencentes ao grupo UA (N=5) e grupo NA (N=5).

	<i>Peso (g)</i>	<i>DCE (cm)</i>	<i>DCD (cm)</i>	<i>DC (cm)</i>
Grupo UA				
Cadela 1	4000	31	30	33
Cadela 2	19	6,0	6,5	8,0
Cadela 3	207	4,0	3,5	5,0
Cadela 4	146	12	8,0	11
Cadela 5	350	13	10	12
Grupo NA				
Cadela 1	12	2,0	2,0	3,5
Cadela 2	19	1,5	1,7	3,2
Cadela 3	46	2,8	2,6	3,6
Cadela 4	86	4,0	4,3	5,6
Cadela 5	738	11	14	18

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Legenda: Peso (Peso do útero após a OSH); DCE (Diâmetro do corno uterino esquerdo); DCD (Diâmetro do corno uterino direito); DC (Diâmetro do coto uterino).

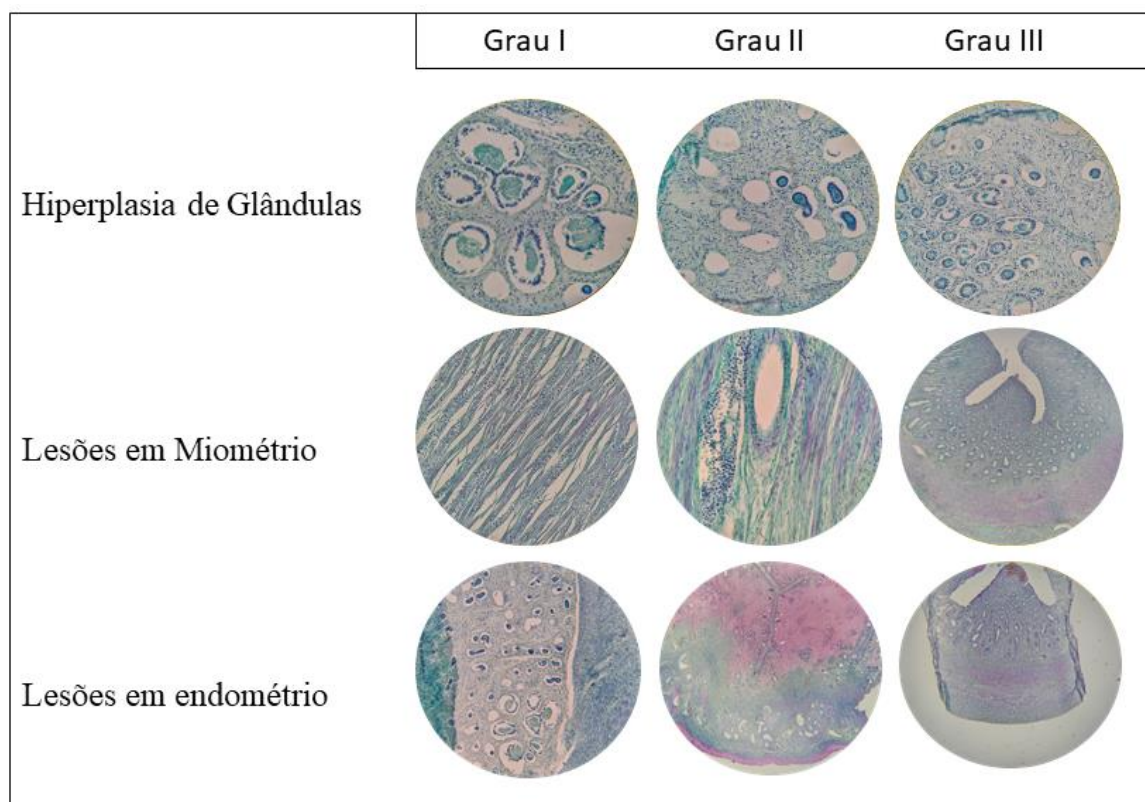
A predisposição à infecção por uso de anticoncepcionais é explicada pela sua influência na morfofisiologia uterina. O útero sob estimulação progestacional crônica inibe a resposta imune, aumenta a secreção uterina e diminui a contração do miométrio, aumentando a predisposição à infecção pelo crescimento facilitado de espécies bacterianas (Viola, 2003). Estes fatos explicam a presença marcante de cadelas com quadros de piometra nas amostras do grupo UA, em comparação com o único caso presente no grupo NA.

VI Semana Acadêmica de Pesquisa, Inovação e Extensão da UEMASUL
07 a 11 de novembro de 2023- Imperatriz-MA

1.2.Histologia uterina

As análises histológicas dos grupos avaliados apresentaram algum nível de alteração, com lesões no miométrio; endométrio e hiperplasia de glândulas endometriais (Figura 1).

Figura 1 – Histologia de tecido uterino de cadelas. Imagens representativas de grau I, II e III em lesões de hiperplasia de glândulas, lesões de miométrio e endométrio, segundo Dow (1959).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os resultados histológicos evidenciaram que o grupo UA apresentou maior quantidade de lesões grau I e II, que são lesões mais graves de acordo com a classificação de Dow (1959). O grupo NA apresentou maior quantidade de lesões grau III, que são mais brandas (Dow, 1959). Henriques et al. (2016) também identificou que cadelas com piometra apresentaram conteúdo purulento no lúmen de seus cornos, alterações no epitélio endometrial, na mucosa e no interior das glândulas.

1.2.1. Hiperplasia de glândulas endometriais

A avaliação da hiperplasia das glândulas endometriais caracterizou aglomeração e

VI Semana Acadêmica de Pesquisa, Inovação e Extensão da UEMASUL
07 a 11 de novembro de 2023- Imperatriz-MA

dilatação cística das glândulas, correspondentes ao grau I e II. Os resultados mostraram que no grupo UA, 60% (3/5) foram classificadas em grau II e 40% (2/5) em grau I. A intensidade desta aglomeração apresentou escassez de estroma, e os vacúolos distendiam o citoplasma das células. As células cilíndricas ciliadas pseudoestratificadas apresentaram-se hiperplásicas. No grupo NA, as glândulas apresentavam dilatação cística e hiperplasia celular de menor gravidade, classificadas em grau III, correspondendo a 60% (3/5) das amostras. O mesmo grupo apresentou apenas 20% (1/5) das amostras classificadas como grau II e 20% (1/5) classificadas em grau I.

O aumento das concentrações plasmáticas de P4 estimula atividade secretora das glândulas endometriais, e reduz a atividade contrátil do miométrio, permitindo o acúmulo de secreções (Fossum, 2008). A P4 diminui a ação dos sistemas de defesa, que somado ao fechamento do colo do útero, causa retenção de líquido no interior do órgão, levando a HEC. As alterações provocadas pela P4 são maiores quanto mais crônica e repetida for a estimulação gestacional, gerando respostas exacerbadas do endométrio (Ferrari, 2008).

Schlafer e Gifford (2008), descreveram a hiperplasia das glândulas uterinas localizadas na lâmina própria, e influenciadas pela P4, por aumentar a atividade secretora e causar hiperplasia das glândulas uterinas, concordando com os resultados obtidos, onde foi observado diferentes graus de hiperplasia endometrial nos grupos UA e NA. É possível que as alterações grau I e II, observadas no grupo UA, tenham sido provocadas pelo efeito da administração de P4 exógena, presente nos contraceptivos, semelhante aos resultados de Gobello et al. (2003). Contudo, apenas uma cadela do grupo NA apresentou alterações de hiperplasia glandular, evidenciando que a P4 endógena tenha desencadeado a alteração de menor gravidade, classificada em grau III, como observado por Camozzi (2020).

1.2.2. Lesões do Miométrio

Observou-se miométrio irregular, sem delineamento de suas abrangências, com aumento do estrato vascular, aumento expressivo das fibras de colágeno e tecido conjuntivo frouxo, com menor quantidade de fibras musculares lisas e redução da espessura, classificadas em grau I em 20% do grupo NA (1/5) e 40% do grupo UA (2/5). O miométrio apresentou lesões do tipo grau II em 60% do grupo UA (3/5) e 20% do grupo NA (1/5), com espaço amorfo sugestivo de quadro edematoso, infiltrado inflamatório acentuado entre seus feixes musculares. Nas amostras do grupo NA, foram encontrados 60% (3/5) de lesões grau III, que apresentaram

VI Semana Acadêmica de Pesquisa, Inovação e Extensão da UEMASUL
07 a 11 de novembro de 2023- Imperatriz-MA

miométrio bem delimitado, com feixes musculares característicos. O aumento das concentrações de P4 reduz a atividade contrátil do miométrio a partir da redução do número de junções comunicantes existentes entre as células miometriais (Fossum, 2008). Este fato explica as lesões mais graves e o espaço amorfo encontrados com veemência nas cadelas do grupo UA.

1.2.3. Lesões do Endométrio

Amostras de endométrio exibiram pregueamentos irregulares, superfície hiperplásica com células vacuolizadas, lâmina própria irregular, glândulas dilatadas e acentuado infiltrado inflamatório, classificadas em grau II em 60% do grupo UA (3/5) e 20% (1/5) do grupo NA. As mesmas alterações apresentaram-se mais intensas e classificadas em grau I, que correspondeu a 20% (1/5) do grupo NA e 40% (2/5) do grupo UA. O grupo NA apresentou 60% (3/5) das amostras com alterações em áreas focais, com discreta hiperplasia de glândulas endometriais e infiltrado inflamatório, sendo classificadas em grau III. Destacando o grupo NA por apresentar maior quantidade de alterações com menor gravidade (grau III). O endométrio encontra-se espessado e com aumento na atividade glandular durante a fase de proestro pela prevalência hormonal da P4 nesta fase (Alves et al., 2015). Assim, a desregulação da P4 também é um fator que predispõe à piometra, fato que explica a predominância de casos de piometra em cadela do grupo UA (Camozzi, 2020).

CONCLUSÕES

Conclui-se que a administração de anticoncepcionais pode predispor as cadelas a lesões de maior gravidade, incluindo dilatação císticas de glândulas endometriais, lesões no miométrio e endométrio, levando a quadros patológicos como HEC e piometra. Apesar dos resultados apontarem para o efeito dos anticoncepcionais sob alterações no tecido uterino de cadelas, deve-se ressaltar que estas alterações histológicas são agravadas pela ação bacteriana no trato reprodutivo.

APOIO FINANCEIRO

Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alves, A. E.; Covizzi, G. J. Fisiologia Reprodutiva de Cadelas. In: Vicente, W. R. R.;

VI Semana Acadêmica de Pesquisa, Inovação e Extensão da UEMASUL
07 a 11 de novembro de 2023- Imperatriz-MA

Apparício, M. (ed.). Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos. MedVet: São Paulo, Brasil, 2015.

Camozzi, M.G.M. Piometra em cadelas: agentes bacterianos, perfil de susceptibilidade antimicrobiana, histopatologia uterina e população folicular. 2020. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) - Unidade Acadêmica Especial De Ciências Agrárias, Universidade Federal de Goiás, Jataí.

De Fonsêca Honório, T. G. A., Fonseca, A. P. B., Araújo, E. K. D., de Meneses Moura, V., Chaves, R. A. A., Rodrigues, M. C., & Klein, R. P. Implicações patológicas após o uso de anticoncepcional, em cadelas situadas em Teresina-PI. *Pubvet* 2016, 11, 103-206.

De Oliveira Rédua, C. R., Bueno, L. C. V. Uso e consequências dos principais métodos contraceptivos em cadelas na região do Distrito Federal. *Revista Ciência e Saúde Animal*, 2020, 2(1).

Dow, C. Experimental reproduction of the cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *The journal of pathology and bacteriology* 1959, 78(1), 267-278.

Ferrari, Ld. "Piometra em Cadelas." *São Paulo, FMVZ-USP* (2008).

Fossum, T. W. Cirurgia de pequenos animais; Elsevier: Rio de Janeiro, Brasil, 2008.

Gobello, C., Castex, G., Klima, L., Rodríguez, R., & Corrada, Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology* 2003 60(5), 901-908.

Grünert, E., Birgel, E. H., Vale, W. G., & Birgel Júnior, E. H. Patologia e clínica da reprodução dos animais mamíferos domésticos: ginecologia. Varela: São Paulo, Brasil, 2005.

Henriques, S., Silva, E., Silva, M. F., Carvalho, S., Diniz, P., Lopes-da-Costa, L., & Mateus, L. Immunomodulation in the canine endometrium by uteropathogenic *Escherichia coli*. *Veterinary research*, 2016, 47(1), 1-17.

Kim, K. S., & Kim, O. Cystic endometrial hyperplasia and endometritis in a dog following prolonged treatment of medroxyprogesterone acetate. *Journal of veterinary Science* 2005, 6(1), 81-82.

König, Horst Erich, and Hans-Georg Liebich. *Anatomia dos Animais Domésticos-: Texto e Atlas Colorido*. Artmed Editora, 2021.

Lima, G. R. F., Soares, L. G., Lima, J. V., de Sousa Freitas, M. E., Fernandes, L. M., Araújo, G. L. & dos Santos, F. C. P. Estudo sobre o uso indiscriminado de anticoncepcionais em cadelas e seus aspectos sócio-epidemiológicos. *Research, Society and Development* 2022, 11(6), e20811628942-e20811628942.

Prado, M. E., Apel, T. L., Augusto, I. L., Manieri, A. F., Fracácio, C. P., Barros, F. S., & Jark, P. C. Levantamento do uso e riscos terapêuticos de anticoncepcionais em cadelas e gatas. *Ars Veterinaria* 2020, 36(1), 52-58.

Sala, P. L., Assis, M. M. Q., Ribeiro, R. C. L., Sá, T. C., Rocha, A. G. P., Maia, L. T., & Quessada, A. M. Does a single application of contraceptive cause pathological changes in bitches?. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 2021, 73, 752-756.

Schlafer, D. H., and A. T. Gifford. "Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus." *Theriogenology* 70.3 (2008): 349-358.

Viola, Dd. "Piometra em cadelas." *São Paulo, Faculdades Metropolitanas Unidas* (2003).