

Bruno Henrique de Albuquerque Paiva

Tecido Endometrial Ectópico: Revisão de Literatura e Relato de Caso

Monografia apresentada à
Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial para
obtenção do título Especialista -
Residência em Medicina Veterinária.
Área: Patologia Animal.
Tutora: Prof.^a Dr.^a Rogéria Serakides.

Belo Horizonte
UFMG - Escola de Veterinária
2014

P149t Paiva, Bruno Henrique de Albuquerque, 1989-
Tecido endometrial ectópico: revisão de literatura e relato de caso / Bruno Henrique
de Albuquerque Paiva. – 2014.
26 p. : il.

Tutor: Rogéria Serakides

Trabalho de conclusão de curso apresentado como componente obrigatório para a
conclusão do Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária da Escola de
Veterinária da UFMG, na área de Patologia Animal.

Inclui bibliografia


1. Cadela – Doenças. 2. Endometriose. 3. Endométrio. 4. Patologia veterinária.
I. Serakides, Rogéria. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária.
III. Título.

CDD – 636.708 96

Monografia defendida e aprovada em 25 de novembro de 2014, pela Comissão Examinadora constituída por:



Professora Dra. Natália de Melo Ocarino
Presidente



Professor Dr. Felipe Pierezan



Professora Dra. Christina Malm

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me proporcionado saúde, paciência e força nesta importante conquista para minha consolidação profissional.

Aos meus pais, José Matias e Claudijane, à minha namorada Andressa Lais, meu irmão Lucas Nicássio e a todos os familiares por apoiarem minhas escolhas e acreditarem no meu sonho de ser Patologista Veterinário.

A todos os colegas residentes dos anos de 2013 e 2014 do Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária, bem como todo corpo técnico, em especial as técnicas Leimar e Natália, que se fizeram fundamentais na logística dos casos que acompanhei.

Aos meus colegas e amigos de formação, que mesmo quando distantes em tempo ou espaço não deixaram de demonstrar apoio incondicional.

À minha orientadora Professora Rogéria Serakides pelos ensinamentos e cobranças fundamentais para aprimorar minha perspectiva em relação a postura, evolução e disciplina profissional.

Ao doutorando Juneo Freitas Silva, por sua paciência e pro-atividade que me auxiliaram em todas as etapas da confecção do presente trabalho.

A todos os professores do Setor de Patologia, bem como da Escola de Veterinária, pelos ensinamentos demandados durante esses dois anos de convivência.

Aos co-autores do artigo, Professora Natália de Melo Ocarino, Professora Cleida Aparecida de Oliveira e sua orientada Wiviane Alves de Assis, pela importante contribuição neste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	6
1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1. ENDOMETRIOSE.....	8
2.1.1. Definição.....	8
2.1.2. Apresentação.....	8
2.1.3. Etiopatogenia.....	9
2.1.4. Sinais clínicos.....	11
2.1.5. Diagnóstico e tratamento.....	11
2.2. ADENOMIOSE.....	12
3. RELATO DE CASO	12
4. DISCUSSÃO	18
5. CONCLUSÕES	20
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Endometrioma, cadela. A) Adjacente ao ovário e útero esquerdos, presença de uma massa avermelhada, bem delimitada, medindo 25,0 x 20,0 x 20,0 cm. B) Aspecto em detalhe da superfície multilobulada. C) Ao corte, a massa apresenta-se sólida e com algumas formações cavitárias de tamanhos variados preenchidas por sangue coagulado (UH – Corno uterino esquerdo, LU – ligamento largo esquerdo do útero, OV – Ovário esquerdo).....	13
---	----

Figura 2 Endometrioma, cadela. A) Endometrioma apresentando tecido epitelial em detalhe (seta) semelhante ao endométrio formando túbulos, ácinos ou estruturas cavitárias preenchidas por sangue e circundado por intenso estroma (Hematoxilina e eosina, Barra= 250 μ m). B) Epitélio apresentando em sua superfície apical um material particulado e eosinofílico compatível com secreção (Ácido periódico de Schiff, Barra= 24 μ m). C) Fibras de músculo liso compondo o estroma do endometrioma (asterisco) (Tricômico de Masson, Barra=250 μ m). D) Extensas áreas de hemorragia no estroma e no interior do lúmen de túbulos revestidos por epitélio endometrial (Hematoxilina e eosina, Barra= 250 μ m)..... 15

Figura 3 Figura 3. Endometrioma, cadela. A, B e C) Imunomarcção da vimentina evidenciando áreas do estroma intensamente marcadas (A), outras áreas com menor expressão (B) e algumas células epiteliais com moderada imunomarcção citoplasmática (C). (D) Imunomarcção de citoqueratina evidenciando áreas com o epitélio intensamente marcado. (E) Imunomarcção do ER β evidenciando a maioria das células epiteliais e algumas células do estroma com expressão citoplasmática e nuclear (Estreptavidina-biotina-peroxidase). Contra-coloração hematoxilina de Harrys, Barra= 225 μ m (A), 225 μ m (B), 48 μ m (C), 225 μ m (D), 48 μ m (E)..... 16

RESUMO

Ectopias de tecido endometrial são comumente relatadas em mulheres e animais, mas com apresentações macro e microscópicas distintas. Duas apresentações são descritas: a adenomiose, que é frequentemente descrita em cadelas e vacas e raramente relatada em mulheres; e a endometriose, a qual é principalmente observada em mulheres e em primatas não humanos. O endometrioma é uma apresentação menos frequente da endometriose e tem sido relatado somente em mulheres. O objetivo desse estudo é relatar um caso raro de endometrioma em uma cadela Pastor Alemão com 11 anos de idade, que apresentava desidratação, prostração e anemia. À necropsia, além da ascite e da palidez generalizada, foi observada, adjacente ao ovário e útero esquerdos, uma massa avermelhada, bem delimitada com 25,0 x 20,0 x 20 cm de extensão. Microscopicamente, o epitélio presente na massa apresentava características semelhantes ao do endométrio normal. As células epiteliais apresentavam expressão para citoqueratina e expressão ocasional para vimentina. As células epiteliais também apresentavam expressão para receptor beta de estradiol. Baseado nos achados macroscópicos, microscópicos e imuno-histoquímicos o diagnóstico de endometrioma foi firmado.

Palavras chaves: endometriose; endometrioma; ectopia endometrial; cadela.

ABSTRACT

Endometrial ectopic tissue are commonly reported in women and animals, but there are different macro and microscopic presentations. Two main types have been described: adenomyosis, often described in dogs and cows and rarely in women; and endometriosis, observed in women and in nonhuman primates. The endometrioma is a less frequent presentation of endometriosis, has been reported only in women. The aim of this work is to report a rare case of endometrioma in a 11-years old German Shepherd bitch who presented dehydration, anemia and prostration. At necropsy besides ascites and generalized pallor, adjacent to the left ovary and uterus was a well-defined reddish mass, with 25.0 x 20.0 x 20 cm . Microscopically, the epithelium had similar to the characteristics to the normal endometrium. The epithelial cells showed expression of cytokeratin and casual expression of vimentin. The epithelial cells also showed expression of beta estradiol receptor. Based on the macroscopic, microscopic and immunohistochemical findings, the diagnosis of endometrioma was signed.

Key words: endometriosis; endometrioma; ectopic endometrial tissue; bitch.

1. INTRODUÇÃO

Formações ectópicas de tecido endometrial são comumente relatadas tanto na medicina humana, quanto na veterinária. No entanto, essas formações recebem nomes distintos de acordo com a localização e morfologia. A adenomiose caracteriza-se pela presença não neoplásica de tecido endometrial no miométrio ou perimétrio e que tem sido bem documentada nos animais (Schlafer, 2007). A endometriose, por sua vez, caracteriza-se pela presença e desenvolvimento do tecido endometrial em sítios extra-uterinos (Mahmood e Templeton, 1991; Schlafer, 2007).

Uma das formas de apresentação da endometriose em mulheres é o endometrioma, identificado quando o tecido endometriótico se apresenta como uma massa na cavidade abdominal (Giudice, 2010). Independente da origem, focos de tecido endometrial ectópicos possuem potencial proliferativo e são hormonalmente dependentes (Silva, 2007). Além das mulheres, a ocorrência natural de endometriose tem sido relatada em diversas espécies de primatas não humanos como gorila, macaco cinomolgo, macaco Rhesus e babuínos, sendo mais amplamente estudada nessas duas últimas espécies (Story e Kennedy, 2004).

Modelos experimentais dessa alteração também têm sido desenvolvidos em primatas, ratas, porcas e coelhas (Rier *et al.*, 1993; Matsuura, 1999; Schor *et al.*, 1999; Siegel e Kolata, 2003). Em toda a literatura amplamente consultada, o endometrioma somente tem sido relatado em mulheres (Donnez *et al.*, 1996; Sakpal *et al.*, 2009), não havendo relatos de endometrioma nos animais. Portanto o objetivo do presente trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre as diferentes apresentações de tecido endometrial ectópico e relatar um caso inédito de endometrioma em uma cadela.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ENDOMETRIOSE

2.1.1. Definição

A endometriose é o desenvolvimento ectópico de glândulas e de estroma endometriais em sítios extra-uterinos. Relatada na medicina humana desde 1921, essa alteração é comum em mulheres na idade reprodutiva, sendo responsável por 20 a 50% dos casos de infertilidade e por 40 a 50% dos casos de dor pélvica (Sampson, 1921; Mahmood e Templeton, 1991). Quando delimitada a uma massa, a endometriose é denominada endometrioma, que caracteriza-se por uma formação cística composta por tecido endometriótico, medindo pelo menos 2,0 cm de diâmetro, podendo ser maior que 15,0 cm e fazer aderência aos tecidos adjacentes. Geralmente seu conteúdo é fluido e amarronzado, por isso essa afecção também é denominada “cisto de chocolate”. Essa aparência macroscópica é observada em aproximadamente 60% dos casos, porém, com menor frequência apresenta aspecto sólido, com algumas formações císticas (Donnez *et al.*, 1996; Hensen *et al.* 2006; Asch e Levine, 2007).

2.1.2. Apresentação

A localização mais comum da endometriose em mulheres e primatas é a região ovariana, seguida dos ligamentos uterinos, septo rectovaginal e peritônio pélvico, porém são descritos outros locais menos comuns, como fígado, pleura parietal e encéfalo (Rovati *et al.*, 1990; Ichida *et al.*, 1993; Sherpard *et al.*, 1993; Crum, 2005). A endometriose pode ser classificada como superficial, quando se localiza no peritônio ou no ovário; infiltrativa ou adenomatosa, a qual é mais comumente encontrada no peritônio parietal, em áreas de incisão antiga, ou na serosa de órgãos abdominais; e o endometrioma, com localização semelhante à forma superficial, mas com características macroscópicas distintas.

Em mulheres, o endometrioma pode se desenvolver adjacente ao ovário (endometrioma ovariano) ou no peritônio parietal (endometrioma de parede abdominal) (Asch e Lavine, 2007). No acompanhamento de mulheres com endometrioma, Donnez *et al.* (1996) demonstraram que o epitélio de revestimento ovariano pode invaginar para a córtex ovariana e em algumas destas áreas, é contínuo com o tecido endometrial anexo, sugerindo um processo metaplásico do epitélio de revestimento ovariano. O endometrioma de parede abdominal tem sido associado a mulheres com histórico de cirurgia cesariana, onde são identificadas massas císticas, palpáveis, de 2,0 cm de diâmetro ou mais, caracterizadas pela presença de tecido endometrial entremeado na musculatura abdominal e adjacentes à linha de incisão cesariana. Uma vez que se constitui de um tecido endometrial bem diferenciado, essa formação é altamente responsiva aos hormônios sexuais. Ao longo do ciclo menstrual, pode variar de aspecto,

tamanho e, em alguns casos, pode apresentar sangramento (Hensen *et al.*, 2006; Accetta *et al.*, 2011). Há relato de transformação maligna de endometrioma de parede abdominal para carcinoma de células claras, no entanto o mecanismo de transformação é desconhecido (Bats *et al.*, 2008).

Microscopicamente, a endometriose é composta por estruturas císticas formadas por epitélio endometrial colunar ou cuboide, delimitadas por rico estroma fibrovascular, podendo ainda ser classificada em diferentes padrões histológicos de acordo com o componente histológico predominante. O padrão glandular bem diferenciado é descrito quando há predomínio de formações glandulares indistinguíveis das visualizadas no endométrio tópico; no padrão estromal puro é observada a presença exclusiva de células estromais indistinguíveis daquelas observadas no estroma endometrial, na ausência de epitélio glandular; o padrão glandular de diferenciação mista é identificado quando as áreas endometrióticas apresentam componente epitelial com morfologia tanto semelhante às células endometriais, quanto células epiteliais indiferenciadas ou mesmo com padrão Mülleriano, como células mucinosas ou serosas; e o padrão indiferenciado, onde as células de revestimento das estruturas glandulares predominantes apresentam morfologia cuboidal ou achatada (Donnez *et al.*, 1996; Abrao *et al.*, 2003; Giudice, 2010; Schorge *et al.*, 2011).

Vários estudos imuno-histoquímicos têm sido realizados em mulheres e macacas para aprimorar as técnicas de diagnóstico e prognóstico da endometriose. O marcador CD10, é considerado um marcador útil para identificar tanto o estroma endometrial tópico quanto ectópico. Além disso, as marcações de vimentina nas células estromais e citoqueratina nas células de revestimento glandular são comumente aplicadas no diagnóstico dessa lesão (Sumathi e McCluggage, 2002; Viale *et al.*, 1988). Outros marcadores como receptores de estrógenos, Ki67 e VEGF são amplamente investigados na determinação prognóstica da endometriose (Becker *et al.*, 2004; Nisolle *et al.*, 1997).

2.1.3 Etiopatogenia

A etiologia da endometriose ainda não é completamente esclarecida, mas sabe-se que o estradiol possui papel importante no seu aparecimento, na perpetuação e no potencial proliferativo do tecido endometriótico, sendo portanto amplamente utilizado na indução de endometriose em modelos animais (Rier *et al.*, 1993; Matsuura *et al.*, 1999; Siegel e Kolata, 2003; Silva, 2007). O estresse, bem como fatores inflamatórios associados a essa lesão exacerbam a manifestação da endometriose humana (Cuevas *et al.*, 2012).

Em mulheres, o aparecimento da endometriose está relacionado ao tempo de exposição aos ciclos menstruais e ao estrógeno, portanto fatores como idade reprodutiva, duração do fluxo menstrual, número pequeno de partos e aumento da gordura corporal periférica associada ao aumento dos níveis sanguíneos de estrógenos são citados como predisponentes ao aparecimento dessa alteração (Story e Kennedy, 2004).

Na medicina veterinária, a ocorrência natural de endometriose foi relatada pela primeira vez em 1929, por Fraser (1929) em um macaco Rhesus (*Macaca mulatta*), fêmea, que apresentava uma massa subcutânea na região umbilical, estendendo-se para o mesentério, com aspecto macro e microscópico semelhantes à endometriose humana. Existe um papel importante do estradiol no desenvolvimento e na perpetuação da endometriose nesses animais, os quais apresentam dois picos de níveis séricos desse hormônio ao longo de um ciclo (McNatty, 1976).

Duas teorias têm sido apontadas para explicar o desenvolvimento natural da endometriose em mulheres e primatas. A teoria da menstruação retrógrada sugere que células endometriais viáveis, que se desprendem durante a menstruação, se fixam fora do útero. Sabe-se, por exemplo, que obstruções uterinas induzem a formação de endometriose por possibilitar a menstruação retrógrada com implantação das células endometriais em outros tecidos (Sampson, 1921).

Outra teoria proposta é a da metaplasia celômica, a qual se baseia na característica pluripotencial tanto do peritônio parietal, quanto do epitélio de revestimento superficial do ovário e os ductos mullerianos. Esses tecidos são derivados do epitélio celômico, possuem elevado potencial de transformação morfofisiológica, dando origem a formações císticas e neoplásicas, as quais são comumente relatadas em diversas espécies animais. Portanto as células de origem celômica podem sofrer metaplasia para um tecido morfológicamente indistinto do endométrio normal (Nielsen *et al.*, 1976; Auersperg *et al.*, 2001; Schorge *et al.*, 2011). Esta segunda teoria é apontada como o evento mais provável por estudos que relatam endometriose atípica em mulheres fora da idade reprodutiva e em homens (Ted *et al.*, 1979; Marsh *et al.*, 2005; Manero *et al.*, 2009). Visando reproduzir essa teoria, Matsuura *et al.* (1999) conseguiram demonstrar essa capacidade de transformação das células do epitélio de revestimento ovariano humano sob efeito do estradiol. Eles identificaram uma modificação na disposição das células, que passaram a se organizar em estruturas com lúmen, delimitadas por epitélio e circundadas por estroma, indistinto do tecido endometrial.

A ocorrência de endometriose em espécies animais que apresentam ciclo estral é rara. Além da ausência de descamação do endométrio, o que impossibilita o desenvolvimento da endometriose por implantação, essas espécies apresentam níveis mínimos de estradiol, com apenas um pico ao longo do ciclo (Benetti *et al.*, 2004). Mas, altos níveis de estradiol raramente provocam alterações nos animais que apresentam ciclo estral. Em cadelas, relata-se o desenvolvimento de prolapso vaginal em decorrência da aplicação iatrogênica de estradiol para indução do estro (Sarrafzadeh-Rezaei *et al.*, 2008).

Modelos animais têm sido utilizados no estudo da endometriose. Dentre os modelos não primatas já foram utilizadas porcas, ratas, coelhas e fêmeas de hamster e camundongo. A endometriose é induzida por meio de uma laparotomia, com remoção dos cornos uterinos seguida da remoção do endométrio e posterior reintrodução, por meio de sutura dos fragmentos na parede abdominal do próprio animal (auto-transplante), ou em outros indivíduos da mesma espécie ou de espécies diferentes (Schenken e Asch 1980; Zamah

et al. 1984; Vernon e Wilson 1985; Somigliana *et al.* 1999; Schor *et al.*, 1999; Siegel e Kolata, 2003).

Em um estudo realizado em coelhas, Silva (2007) demonstrou, por meio de marcadores celulares de proliferação e apoptose, que o tecido endometrial ectópico possui proliferação maior e desorganizada que o tecido eutópico.

Modelos primatas também são amplamente utilizados para o estudo *in vivo* da endometriose, principalmente em fêmeas de macaco Rhesus e babuíno. A indução é feita por reposicionamento ou obstrução cervical, associadas a aplicação de estrógeno (Te Linde e Scott, 1950; Rier *et al.*, 1993; D'Hooghe *et al.*, 1995).

2.1.4 Sinais clínicos

Os sinais clínicos mais comuns relacionados à endometriose em mulheres são dismenorreia intensa, dispareunia (dor durante o ato sexual) e dor não menstrual, que são mais frequentes quando a lesão se encontra no peritônio pélvico posterior, bem como quando essas lesões são classificadas como grau de severidade intermediário ou alto. O diâmetro dessas massas, no entanto, não possui relação com a intensidade da dor, a qual está mais associada à infiltração tecidual. Apesar disso, os sinais de dor tendem a diminuir significativamente com a idade (Vercellini *et al.*, 2007). Em macacas, a endometriose geralmente é assintomática, no entanto relata-se um caso de endometriose espontânea em uma macaca Rhesus, que apresentava sinais clínicos de anemia e episódios de desidratação decorrentes de doença renal inflamatória crônica (AFIP, 2007).

Um caso de endometrioma ovariano extenso em cavidade abdominal foi relatado por Sakpal *et al.* (2009), que identificaram uma massa de 64 quilos em uma mulher com obesidade mórbida, a qual apresentava quadro de anemia e ascite.

2.1.5 Diagnóstico e Tratamento

Tanto em mulheres, como em macacas, o diagnóstico da endometriose é realizado por meio de ultrassonografia, ressonância magnética ou por inspeção da cavidade abdominal. No entanto, em macacas, as lesões endometrióticas ectópicas geralmente são mais discretas e assintomáticas, sendo observadas apenas como achado acidental de necropsia (Story e Kennedy, 2004; AFIP, 2007). Os principais diagnósticos diferenciais nas mulheres incluem doença inflamatória pélvica, salpingite, endometrite, cisto ovariano hemorrágico, torção ovariana, dismenorreia primária e leiomioma em regressão. O tratamento é feito por remoção cirúrgica do tecido endometrial ectópico (Schorge *et al.*, 2011).

Estudos realizados em modelo animal da endometriose utilizado em ratas apontam importante influência positiva na utilização de imunomoduladores no tratamento pós-operatório da endometriose (Szymanowski *et al.*, 2013). Langoi *et al.* (2013)

identificaram uma importante regressão da formação endometriótica abdominal em babuínos tratados com inibidores de aromatase.

Com relação ao endometrioma, relata-se que essa apresentação em ovários de mulheres é pouco responsiva ao tratamento medicamentoso. Dentre as principais indicações estão a cirurgia conservadora que consiste apenas na retirada do líquido com esvaziamento do cisto sendo indicada em casos de mulheres jovens ou que pretendem engravidar e a cirurgia excisional que consiste na retirada completa da estrutura endometrial ectópica sendo indicada em casos de subfertilidade (Nácul e Spritzer, 2010).

2.2. ADENOMIOSE

Quando a ectopia de tecido endometrial é identificada no próprio útero, emprega-se o termo adenomiose, que é uma alteração não neoplásica caracterizada pela infiltração de glândulas e estroma endometriais no miométrio e no perimétrio (Bird *et al.*, 1972). A ocorrência natural de adenomiose é diagnosticada em diversas espécies de animais domésticos, incluindo cadelas com hiperplasia endometrial cística e bovinos (Schlafer, 2007).

Alguns casos de adenomiose atípica em cadelas apresentam extensas massas adjacentes à cérvix uterina, podendo ocorrer torção e hemorragia para o lúmen uterino (Stöckun-Gautschi *et al.* 2001; Santos *et al.*, 2008).

Cadelas apresentam importante produção de estradiol pelas adrenais, onde a concentração sérica desse hormônio é elevada, mesmo em animais sem sinais clínicos. A etiologia da adenomiose nessa espécie não está totalmente esclarecida, mas é possível que a produção de estradiol pelas adrenais tenha relação com a etiologia dessa alteração (Frank *et al.*, 2010). A adenomiose é pouco frequente em mulheres e primatas não humanos, porém, essa alteração já foi induzida em macacas por meio da administração de estrogênio (Baskin *et al.*, 2002). Com relação a ocorrência natural de adenomiose em primatas somente há um relato na literatura consultada (Barrier *et al.*, 2007).

3. RELATO DE CASO

Uma cadela Pastor Alemão com 11 anos de idade foi encaminhada ao Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da UFMG com histórico de prostração há um mês. Segundo o proprietário, o animal teve vários partos normais, nunca fez uso de progestágenos, o cio ocorria regularmente duas vezes ao ano e no ano anterior desenvolveu uma gestação normal. Ao exame clínico observou-se desidratação moderada, prostração intensa e mucosas intensamente pálidas. Durante o exame, o animal apresentou parada respiratória sendo então encaminhado ao setor de emergência, contudo a cadela veio a óbito. Não houve tempo para realização de exames complementares e diagnósticos.

À necropsia, as mucosas oculares, oral e vulvar e a musculatura esquelética estavam intensamente pálidas e havia generalizada hipotrofia dos músculos esqueléticos e

ausência de tecido adiposo subcutâneo e visceral. Na cavidade abdominal havia aproximadamente 600 mL de líquido avermelhado e translúcido. Adjacente ao ovário e útero esquerdos e aderido ao retroperitônio, havia uma massa avermelhada, bem delimitada, medindo 25,0 x 20,0 x 20,0 cm (Fig.1A), e com áreas de consistência macia e outras áreas de consistência mais firme. Ao corte a massa era sólida e tinha algumas formações cavitárias de tamanhos variados preenchidas por sangue coagulado (Fig.1B). Os pulmões apresentavam congestão moderada. Os outros órgãos não apresentaram alterações macroscópicas significativas.



Figura 1. Endometrioma, cadela. A) Adjacente ao ovário e útero esquerdos, presença de uma massa avermelhada, bem delimitada, medindo 25,0 x 20,0 x 20,0 cm. B) Aspecto em detalhe da superfície multilobulada. C) Ao corte, a massa apresenta-se sólida e com algumas formações cavitárias de tamanhos variados preenchidas por sangue coagulado (UH – Corno uterino esquerdo, LU – ligamento largo esquerdo do útero, OV – Ovário esquerdo).

Fragmentos da massa, de todo o trato genital e dos demais órgãos abdominais e torácicos foram colhidos em solução tamponada de formaldeído a 10%, processados pela técnica rotineira de inclusão em parafina e corados pela hematoxilina-eosina para análise histopatológica. Para melhor caracterização microscópica da massa, foram realizadas colorações pelo tricrômico de Masson e pelo ácido periódico de Schiff (PAS) e exame imuno-histoquímico. Para imuno-histoquímica os anticorpos utilizados e suas diluições foram: anti-Fator VIII (1:300) (A0082, Dako, St Louis, MO, EUA), anti-

vimentina (1:200) (Sigma Chemical Co. St Louis, MO, USA), anti-citoqueratina (1:200) (Clone AE1-AE3, Dako, St Louis, MO, USA) e anti-receptor de estrógeno (ER) β (1:25) (Novocastra Laboratories, Newcastle, UK). Foi utilizada a técnica da estreptavidina-biotina-peroxidase e a recuperação antigênica foi realizada pelo calor em banho-maria a 98°C, utilizando solução Retrieval, para os anticorpos anti-Fator VIII, anti-vimentina e anti-citoqueratina. Para o anticorpo anti-ER β foi utilizado recuperação antigênica em forno microondas. As lâminas foram incubadas em câmara úmida *overnight* com o anticorpo primário e por 30 minutos nas etapas de bloqueio da peroxidase endógena, soro bloqueio (Ultra Vision, Fremont, CA, EUA) e estreptavidina peroxidase (Kit Vectastain Elite ABC; Vector Laboratories, Burlingame, USA para o anticorpo anti-ER β e o Kit LSAB, Dako, St Louis, MO, EUA para os outros anticorpos). A incubação com o anticorpo secundário (Dako, St Louis, MO, EUA) foi realizada por 45 minutos. O cromógeno utilizado foi a diaminobenzidina (DAB substrate system; Dako, St Louis, MO, EUA). As secções foram contra-coradas com hematoxilina de Harris. Como controle positivo para cada anticorpo foi utilizado o ovário do próprio animal, uma vez que expressa todos os marcadores avaliados. O controle negativo foi obtido pela substituição do anticorpo primário por solução de fosfato tamponado.

Microscopicamente, a massa era constituída por células epiteliais prismáticas ou cuboidais organizadas em túbulos, ácinos ou estruturas cavitárias às vezes preenchidas por hemácias. O epitélio apresentava o núcleo redondo, basal, com cromatina frouxa e que no ápice apresentava um material finamente particulado e PAS positivo (Fig.2A e Fig.2B). O epitélio presente na massa apresentava características semelhantes ao do endométrio normal. Não foram observadas figuras de mitose, bem como atipias celulares. O estroma que circundava o tecido epitelial era proeminente e formado por tecido conjuntivo frouxo e fibras musculares lisas coradas de vermelho pela coloração de tricômico de Masson (Fig.2C). Extensas áreas multifocais de hemorragias também foram observadas no estroma da massa e no lúmen de algumas estruturas císticas revestidas por epitélio endometrial (Fig.2D).

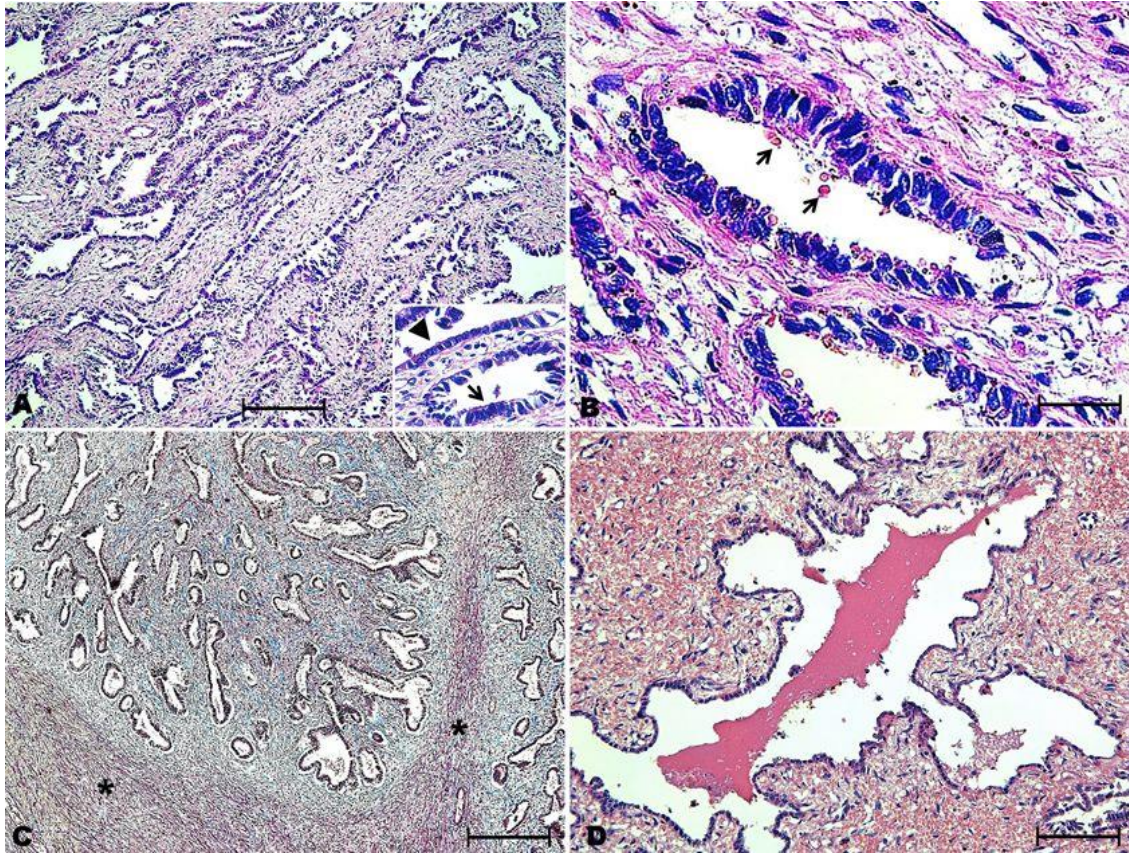


Figura 2. Endometrioma, cadela. A) Endometrioma apresentando tecido epitelial em detalhe (seta) semelhante ao endométrio formando túbulos, ácidos ou estruturas cavitárias preenchidas por sangue e circundado por intenso estroma (Hematoxilina e eosina, Barra= 250 μ m). B) Epitélio apresentando em sua superfície apical um material particulado e eosinofílico compatível com secreção (Ácido periódico de Schiff, Barra= 24 μ m). C) Fibras de músculo liso compondo o estroma do endometrioma (asterisco) (Tricômico de Masson, Barra=250 μ m). D) Extensas áreas de hemorragia no estroma e no interior do lúmen de túbulos revestidos por epitélio endometrial (Hematoxilina e eosina, Barra= 250 μ m).

O estroma apresentava áreas com forte expressão de vimentina (Fig.3A) de permeio a áreas com expressão mais fraca (Fig.3B). Algumas células epiteliais também apresentavam expressão de vimentina (Fig.3C). As células epiteliais principalmente aquelas prismáticas que formavam estruturas semelhantes a glândulas endometriais apresentavam expressão forte e difusa de citoqueratina (Fig.3D). Contudo, algumas células epiteliais cuboidais e achatadas apresentavam expressão mais fraca para citoqueratina. A maioria das células epiteliais e algumas células do estroma também apresentavam expressão citoplasmática e nuclear do receptor beta de estradiol (Fig.3E). A expressão do Fator-VIII somente foi observada nos vasos sanguíneos do estroma.

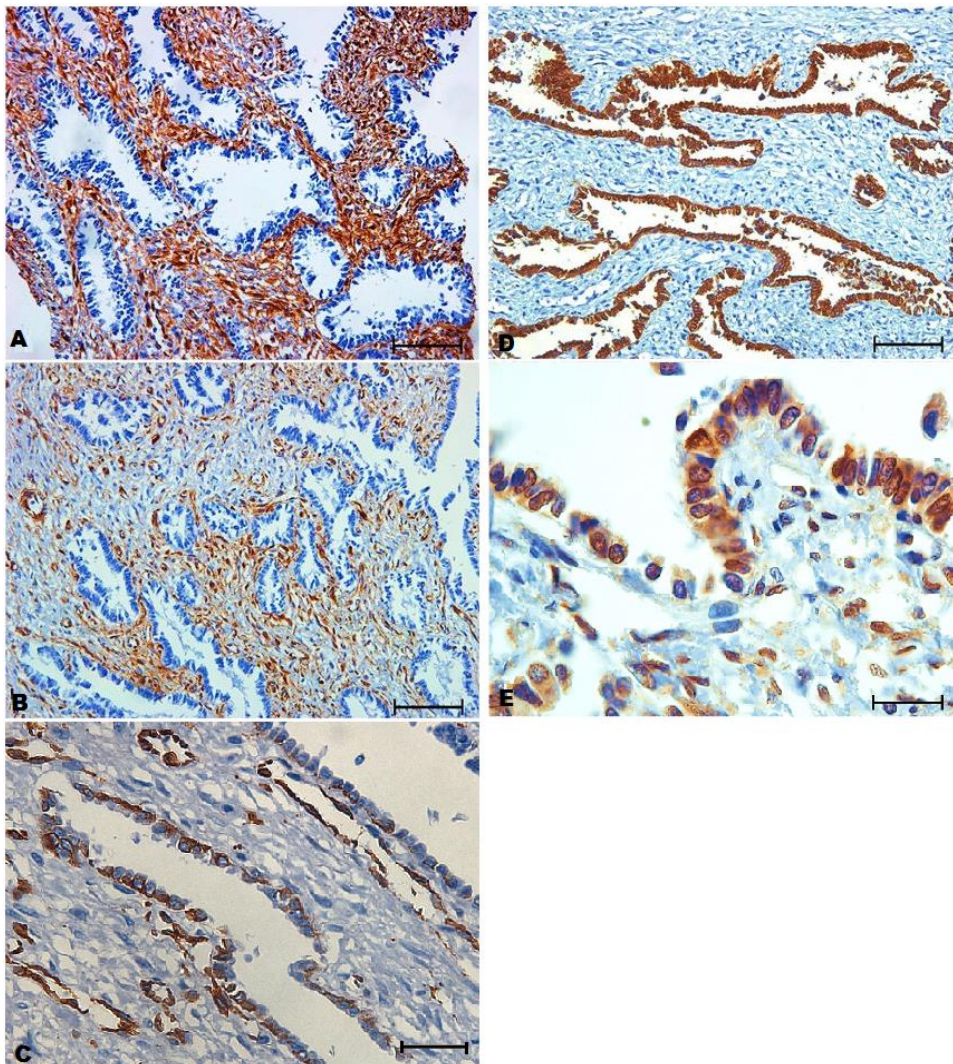


Figura 3. Endometrioma, cadela. A, B e C) Imunomarcção da vimentina evidenciando áreas do estroma intensamente marcadas (A), outras áreas com menor expressão (B) e algumas células epiteliais com moderada imunomarcção citoplasmática (C). (D) Imunomarcção de citoqueratina evidenciando áreas com o epitélio intensamente marcado. (E) Imunomarcção do ER β evidenciando a maioria das células epiteliais e algumas células do estroma com expressão citoplasmática e nuclear (Estreptavidina-biotina-peroxidase). Contra-coloração hematoxilina de Harrys, Barra= 225 μ m (A), 225 μ m (B), 48 μ m (C), 225 μ m (D), 48 μ m (E).

No útero havia hiperplasia endometrial cística tipo I com presença de glândulas endometriais no miométrio (adenomiose). Os ovários direito e esquerdo apresentavam corpos lúteos em regressão e alguns folículos em diferentes estágios de desenvolvimento. Os outros órgãos não apresentaram alterações microscópicas significativas.

Baseado nos achados macroscópicos, microscópicos e imuno-histoquímicos o diagnóstico de endometrioma foi firmado.

4. DISCUSSÃO

Os achados clínicos e macroscópicos característicos da anemia identificados no animal do presente caso podem ter sido decorrentes da extensa hemorragia no tecido endometriótico. Casos de ascite associados à endometriose também têm sido relatados. Sugere-se que a ocorrência de ascite possa ser resultante da ruptura de cistos no tecido endometriótico com extravasamento de líquido e hemácias para a cavidade abdominal. Além disso, quando ocorre a formação de grandes massas, como observado no presente relato, pode haver comprometimento da drenagem linfática com extravasamento de líquido do tecido endometriótico ou dos tecidos e órgãos adjacentes (Bernstein, 1961; Valli, 2007; Sakpal *et al.*, 2009). Embora raro, alguns casos de endometriose em mulheres podem causar ascite, anemia e choque circulatório (Morgan *et al.*, 2013). Apesar do endometrioma, o proprietário relatou não observar alteração do ciclo estral ou da fertilidade da cadela, que conseguiu levar gestações a termo sem nenhuma intercorrência. Ao contrário do endometrioma, a endometriose profunda é a principal apresentação que resulta em dor pélvica em mulheres (Vercellini *et al.*, 2007; Schorge *et al.*, 2014) e infertilidade (Singh *et al.*, 2014). Em mulheres, também há relatos de grandes endometriomas durante a gestação (Vercellini *et al.*, 2007; Pateman *et al.*, 2014).

A ocorrência de endometriose por implantação celular é pouco provável em cadelas, pois esta espécie não apresenta a descamação endometrial observada em mulheres e em primatas na fase de diestro. Em cadelas, o sangramento durante o estro é resultante da diapedese de hemácias para fora dos vasos sanguíneos sem descamação do endométrio. Além disso, as cadelas apresentam 3 a 10 meses de anestro caracterizado pela permanência dos hormônios sexuais séricos em níveis basais. Portanto, sugere-se que estas diferenças possam favorecer, pelo menos em parte, a ocorrência de endometriose em mulheres (Thompson, 2007). Mas, o mesotélio celômico é um tecido pluripotencial com alta capacidade de transformação. Em cadelas, alterações morfológicas desse tecido como cistos e neoplasias são relativamente comuns quando comparadas a outras espécies. Portanto, a teoria da metaplasia celômica do peritônio parietal suporta melhor o desenvolvimento do tecido endometrial ectópico no presente caso (Nielsen *et al.*, 1976; Auersperg *et al.*, 2001; Schorge *et al.*, 2014). Essa teoria também tem sido sugerida para explicar a gênese da endometriose em homens e mulheres fora da idade reprodutiva (Marsh *et al.*, 2005; Manero *et al.*, 2009; Ted *et al.*, 1979) e da endometriose de órgãos distantes extra-pélvicos (Machairiotis *et al.*, 2013).

Estudos têm demonstrado que o estradiol possui papel importante no aparecimento, na perpetuação e no potencial proliferativo do tecido endometriótico (Rier *et al.*, 1993; Matsuura *et al.* 1999; Silva, 2007). No homem, alguns casos de endometriose estão associados ao uso prolongado de estradiol para tratamento de câncer de próstata (Fukunaga, 2012). No entanto, a cadela do presente caso não fez tratamento hormonal ou uso de contraceptivos e também não apresentou nenhuma alteração ovariana hormonalmente ativa. Mas, apesar disso, não se pode afastar a participação do estradiol

na etiopatogenia do endometrioma desta cadela, principalmente pelo fato do tecido endometrial ectópico ter apresentado expressão imuno-histoquímica da isoforma beta dos receptores para estradiol.

Apesar das características macroscópicas da massa ser descritas em alguns casos de endometrioma em mulheres (Donnez *et al.*, 1996; Hensen *et al.* 2006), baseando-se somente no aspecto macroscópico da massa, principalmente na coloração avermelhada e na presença de estruturas cavitárias preenchidas por sangue coagulado, a primeira suspeita foi de hemangiossarcoma. No entanto, as características microscópicas e imuno-histoquímicas afastaram totalmente essa suspeita. A localização extra-ovariana e as características microscópicas da massa também afastaram a possibilidade de um tumor de células da granulosa ou do epitélio germinativo ovariano (MacLachlan, 1987; Patnaik e Greenlee, 1987). Também foi feito diagnóstico diferencial com mesotelioma abdominal cístico. O mesotelioma abdominal em cães geralmente apresenta-se disseminado pelo peritônio parietal e visceral (DiPinto *et al.*, 1995). No entanto, em humanos o mesotelioma peritoneal também já se apresentou como uma grande massa pélvica (Momeni *et al.*, 2014). No entanto, os cistos do mesotelioma caracterizam-se pela presença de líquido claro amarelado e translúcido, ao contrário do que foi observado no presente relato. Além do mais, o tecido epitelial da massa tinha secreção PAS positiva e o estroma apresentava fibras musculares lisas, características que não são encontradas no mesotelioma (Dubielzig, 1979; Head *et al.*, 2002; Brown *et al.*, 2007).

O tecido endometriótico encontrado nesta cadela apresentou-se restrito a uma massa e localizado adjacente ao útero e ovário e fixo ao retroperitônio. A associação do epitélio com um estroma fibroso ricamente vascularizado encontrado no presente relato também tem sido descrita nos casos de endometrioma em mulheres (Donnez *et al.*, 1996; Hoeger, 1999; Giudice, 2010). No entanto, a presença de feixes de músculo liso no estroma da lesão, à semelhança do que foi observado no presente caso, é um achado incomum. Essa característica faz com que a lesão seja denominada por alguns de *uterus-like mass* ou endometriose (González *et al.*, 2014).

As características imuno-histoquímicas da endometriose têm sido bastante estudadas. À semelhança do que foi observado aqui, as células do endométrio ectópico são positivas para citoqueratina (Matsuzaki e Darcha, 2012) e podem expressar ainda as isoformas alfa e beta dos receptores para estradiol (Fujimoto *et al.*, 1999). No presente caso, algumas células endometriais expressaram também vimentina. O endométrio é derivado do mesoderma intermediário via transição do mesênquima para o epitélio durante o desenvolvimento do sistema urogenital. Embora a vimentina seja um marcador mesenquimal, ela é expressa em tecidos epiteliais derivados do mesoderma como é o caso do endométrio (Matsuzaki e Darcha, 2012). A expressão de citoqueratina nas células epiteliais foi difusa, ao contrário da expressão de vimentina que foi multifocal e menos intensa. Essa diferença pode ser atribuída ao grau de diferenciação celular do epitélio, já que a expressão de citoqueratina e vimentina varia de acordo com a composição dos filamentos celulares e, conseqüentemente, com o grau de diferenciação histológica (Sun *et al.*, 1983; Auersperg *et al.* 2001).

5. CONCLUSÃO

Relata-se o primeiro caso de endometrioma na medicina veterinária e o primeiro relato de desenvolvimento de endometriose natural em animal de ciclo estral. Sugere-se que sua ocorrência se deu a partir de um processo de transformação das células mesoteliais do epitélio de revestimento ovariano, concordando com a teoria da metaplasia celômica-

6. REFERÊNCIAS

- ABRAO, M.S.; NEME, R.M.; CARVALHO, F.M. *et al.* *Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. International. Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v. 82, n. 1, p. 31-40, 2003.
- ACCETTA, I.; ACCETTA, P.; ACCETTA, A. F.; *et al.* *Abdominal wall endometrioma. ABCD. Arq. Bras. Cir. Dig.*, v. 24, p. 26-29, 2011.
- AFIP - Armed Forces Institute of Pathology: Conference 10, Case III. In: 10th Wednesday Slide Conference 2007-2008, pp. 8-12. Ithaca, N.Y., http://www.askjpc.org/wsc/wsc_showcase2.php?id=40, 2007.
- ASCH, E.; LEVINE, D. *Variations in appearance of endometriomas. J. Ultrasound. Med.*, v. 26, p. 993-1002, 2007.
- AUERSPERG, N.; WONG, A.S.T.; CHOI, K. *Ovarian Surface Epithelium: Biology, Endocrinology, and Pathology. Endocr. Rev.*, v. 22, p. 255-288, 2001.
- BARRIER, B. F.; ALLISON, J.; HUBBARD, G. B. *et al.* *Spontaneous adenomyosis in the chimpanzee (Pan troglodytes): a first report and review of the primate literature: Case Report. Hum. Reprod.*, v. 22, n. 6, p. 1714-1717, 2007.
- BASKIN, G. B.; SMITH, S. M.; MARX, P. A. *Endometrial hyperplasia, polyps, and adenomyosis associated with unopposed estrogen in rhesus monkeys (Macaca mulatta). Veth. Pathol.*, v. 39, n. 5, p. 572-575, 2002.
- BATS, A. S.; ZAFRANI, Y.; PAUTIER, P. *et al.* *Malignant transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma: case report and review of the literature. Fertil. Steril.*, v. 90, n. 4, p. 1197-e13, 2008.
- BECKER, C. M.; BARTLEY, J.; MECHSNER, S. *et al.* *Angiogenese und endometriose. Zentralblatt für Gynäkologie*, v. 126, n. 04, p. 252-258, 2004.
- BENETTI, A. H.; TONIOLLO, G. H.; OLIVEIRA, J. A. *Concentrações séricas de progesterona, 17β-estradiol e cortisol durante o final do próestro, estro e diestro gestacional em cadelas. Ciênc. Rural*, v. 34, n. 2, p. 471-478, 2004.
- BERNSTEIN, J. S.; PERLOW, V.; BRENNER, J. J. *Massive ascites due to endometriosis. Dig. Dis. Sci.*, v. 6, p. 1-6, 1961.
- BIRD, C. C.; MCELIN, T. W.; MANALO-ESTRELLA, P. *The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 112, n. 5, p. 583-593, 1972.
- BROWN, C. C.; BAKER, D. C.; BARKER, I.K. *Alimentary System in Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. Elsevier Saunders*, 5 ed. 2, p 3-98, 2007.

- CRUM, C. P. *The female genital tract*. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, eds. 7th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, p. 1083-1084, 2005.
- CUEVAS, M.; FLORES, I.; THOMPSON, K. J. *et al. Stress exacerbates endometriosis manifestations and inflammatory parameters in an animal model*. *Reprod. Sci.*, v. 19, n. 8, p. 851-862, 2012.
- D'HOOGHE, T. M.; BAMBRA, C. S.; RAEYMAEKERS, B.M. *et al. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (Papio cynocephalus and Papio anubis)*. *Am. J. obst. gynecol.*, v. 173, n. 1, p. 125-134, 1995.
- DIPINTO, M. N.; DUNSTAN, R. W.; LEE, C. *Cystic, peritoneal mesothelioma in a dog*. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 31, n. 5, p. 385-9, 1995.
- DONNEZ, J.; NISOLLE, M.; GILLET, N. *et al. Large ovarian endometriomas*. *Hum. Repr.*, v. 11, p. 641-645, 1996.
- DUBIELZIG, R.H. *Sclerosing mesothelioma in five dogs*. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v. 15, p. 745-748, 1979.
- FRANK, L. A.; MULLINS, R.; ROHRBACH, B. W. *Variability of estradiol concentration in normal dogs*. *Vet. Dermatol.*, v. 21, n. 5, p. 490-493, 2010.
- FRASER, A. D. *Ectopic Endometrium in a Macacus Rhesus*. *BJOG*, v. 36, n. 3, p. 590-591, 1929.
- FUJIMOTO, J.; HIROSE, R.; SAKAGUCHI, H. *et al. Expression of oestrogen receptor-alpha and -beta in ovarian endometriomata*. *Mol. Hum. Reprod.*, v. 5, n. 8, p. 742-7, 1999.
- FUKUNAGA, M. *Paratesticular endometriosis in a man with a prolonged hormonal therapy for prostatic carcinoma*. *Pathol Res Pract.*, v. 208, n. 1, p. 59-61, 2012.
- GIUDICE, L. C. *Endometriosis*. *N. Engl. J. Med.*, v. 362, p. 2389-2398, 2010.
- GONZÁLEZ, R.S.; VNENCAK-JONES, C.L.; SHI, C. *et al. Endomyometriosis ("Uterus - like mass") in an XY Male: Case Report With Molecular Confirmation and Literature Review*. *Int. J. Surg. Pathol.*, v. 22, n. 5, p. 421-426, 2014.
- HEAD, K.W.; ELSE, R.W.; DUBIELZIG RR. *Tumors of the Alimentary tract in Meuten DJ. Tumors in domestic Animals*. Iowa State Press. 4ed. p. 401-482, 2002.
- HENSEN, J. H. J.; VRIESMAN, A. C. V. B.; PUYLAERT, J. B. C. M. *Abdominal Wall Endometriosis: Clinical Presentation and Imaging Features with Emphasis on Sonography*. *Am. J. Roentgenol.*, v. 186, p. 616-620, 2006.

- HOEGER, K.M.; GUZICK, D.S. *An update on the classification of endometriosis*. Clin. Obstet. Gynecol., v. 42, n. 3, p. 611, 1999.
- ICHIDA, M.; GOMI, A.; HIRANOUCI, N. *et al*: A case of cerebral endometriosis causing catamenial epilepsy. *Neurology* v. 43, p. 2708, 1993.
- LANGOI, D.; PAVONE, M. E.; GURATES, B. *et al*. *Aromatase inhibitor treatment limits progression of peritoneal endometriosis in baboons*. Fertil.Steril., v. 99, n. 3, p. 656-662, 2013.
- MACHAIRIOTIS, N.; STYLIANAKI, A.; DRYLLIS, G. *et al*. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under-diagnosed condition. *Diagn. Pathol.*, v. 8, n. 1, p. 194, 2013.
- MACLACHLAN, N.J. *Ovarian Disorders in Domestic Animals*. Environ. Health. Perspect, v. 73, p. 27-33, 1987.
- MAHMOOD, T.A.; TEMPLETON, A. *Prevalence and genesis of endometriosis*. Human Reprod., v. 6, p. 544-49, 1991.
- MANERO, M. G.; ROYO, P.; OLARTECOECHEA, B. *et al*. *Endometriosis in a postmenopausal woman without previous hormonal therapy: a case report*. J. Med. Case Rep., v. 3, p. 135, 2009.
- MARSH, E. E. M. D; MARC, R.; LAUFER, M. D. *Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly*. Fertil. Steril., v. 83, p. 758-760, 2005.
- MATSUURA, K.; OHTAKE, H.; KATABUCHI, H.; *et al*. *Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model*. Gynecol. Obstet. v. 47, p. 18-22, 1999.
- MATSUZAKI, S.; DARCHA, C. *Epithelial to mesenchymal transition-like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis*. Hum. Reprod., v. 27, n. 3, p. 712-21, 2012.
- MCNATTY, K. P.; BAIRD, D. T.; BOLTON, A. *et al*. *Concentration of oestrogens and androgens in human ovarian venous plasma and follicular fluid throughout the menstrual cycle*. J. Endocrinol., v. 71, n. 1, p. 77-85, 1976.
- MOMENI, M.; PEREIRA, E.; GRIGORYAN, G. *et al*. *Multicystic benign cystic mesothelioma presenting as a pelvic mass*. Case. Rep. Obstet. Gynecol. v. 2014, p. 852583, 2014.
- MORGAN, T. L.; TOMICH, E. B.; HEINER, J. D. *Endometriosis presenting with hemorrhagic ascites, severe anemia, and shock*. Am J Emerg Med., v. 31, n. 1, p. 272.e1-3, 2013.
- NÁCUL, A.P.; SPRITZER, P. M.. *Current aspects on diagnosis and treatment of endometriosis*. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., v. 32, n. 6, p., 298-307, 2010.

- NIELSEN, S. W.; MISDORP, W.; MCENTEE, K. Tumours of the ovary. *Bull World Health Organization.*, v. 53, p. 203–215, 1976.
- NISOLLE, M.; CASANA-ROUX, F.; DONNEZ, J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.*, v. 68, n. 5, p. 912-919, 1997.
- PATEMAN, K.; MORO, F.; MAVRELOS, D. *et al.* Natural history of ovarian endometrioma in pregnancy. *BMC Womens Health.*, v.14, n. 1, p. 128, 2014.
- PATNAIK, A. K.; GREENLEE, P.G. *Canine Ovarian Neoplasms: A Clinicopathologic Study of 71 Cases, Including Histology of 12 Granulosa Cell Tumors.* *Vet. Path.*, v. 24, n. 509, 1987.
- RIER, S.E.; MARTIN, D.C.; BOWMAN, R. E. *et al.* Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Sci.*, v. 21, p. 433-441, 1993.
- ROVATI, V.; FALESCHINI, E.; VERCELLINI, P. *et al.* Endometrioma of the liver. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163:1490, 1990.
- SAKPAL, S. V.; PATEL, C.; CHAMBERLAIN, R. S. *Near lethal endometriosis and a massive (64 kg) endometrioma: case report and review of the literature.* *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, v. 36, p. 49-52, 2009.
- SAMPSON, J. A. *Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type ("adenomyoma" of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.).* *Arch. Surg.*, v. 3, n. 2, p. 245, 1921.
- SANTOS, I. B.; MIRANDA, L. H. M.; PIZZOLATO, F. *et al.* Adenomyose focal e difusa em cadelas. *RCV*, v. 28, n., 1, p. 79-83, 2008.
- SARRAFZADEH-REZAEI, F.; SAIFZADEH, S.; MAZAHERI, R. *et al.* First report of vaginal prolapse in a bitch treated with oestrogen. *Anim. Reprod. Sci.*, v. 106, n. 1, p. 194-199, 2008.
- SCHENKEN, R. S.; ASCH, R. H. *Surgical induction of endometriosis in the rabbit: effects on fertility and concentrations of peritoneal fluid prostaglandins.* *Fertil. Steril.*, v. 34, n. 6, p. 581-587, 1980.
- SCHLAFER, D. H.; MILLER, R. B. *Female Genital System* in Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. Elsevier Saunders, 5 ed., p 429-478, 2007.
- SCHOR, E.; FREITAS, V.; SIMÕES, J. M. S. J. M. J. *et al.* Endometriose: Modelo Experimental em Ratas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 21, p. 281-284, 1999.
- SCHORGE, J. O.; HALVORSON, L. M.; BRADSHAW, K. D.; *et al.* Ginecologia de Williams. McGraw Hill Brasil. Artmed, Porto Alegre, 2ed, RS, p, 281-299, 2011.

SHEPARD, M.K.; MANCINI, M.C.; CAMPBELL, G.D. *et al.*: Right-sided hemothorax and recurrent abdominal pain in a 34-year-old woman. *Chest*, v. 103, p. 1239, 1993.

SINGH, N.; LATA, K.; NAHA, M. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. *J. Hum. Reprod. Sci.*, v. 7, n. 2, p. 143-7, 2014.

SZYMANOWSKI, K.; NIEPSUJ-BINIAŚ, J.; DERA-SZYMANOWSKA, A. *et al.* *An Influence of Immunomodulation on Th1 and Th2 Immune Response in Endometriosis in an Animal Model.* *Biomed Res. Int.*, 2013.

SIEGEL, J.; KOLATA, R. . *Endometriosis model development swine.* *Lab. Anim. (NY)*., v. 32, n. 4, p. 41-5, 2003.

SILVA, J. C. R. *Avaliação de marcadores de proliferação celular e apoptose em tecido endometrial eutópico e ectópico em modelo experimental de endometriose em coelhas.* *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 29, p. 602, 2007.

STÖCKUN-GAUTSCHI, N. M.; GUSCETTI, F.; REICHLER, I. M. *et al.* *Identification of focal adenomyosis as a uterine lesion in two dogs.* *J. Small Anim. Pract.*, v. 42, n. 8, p. 413-416, 2001.

SOMIGLIANA, E.; VIGANO, P.; ROSSI, G *et al.* *Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis.* *Human Reprod.*, v. 14, n. 12, p. 2944-2950, 1999.

STORY, L.; KENNEDY, S. *Animal studies in endometriosis: a review.* *ILAR J.*, v. 45, n. 2, p. 132-138, 2004.

SUMATHI, V. P.; MCCLUGGAGE, W. G. CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of endometriosis. *Journal of clinical pathology*, v. 55, n. 5, p. 391-392, 2002.

SUN, T.T.; EICHNER, R.; NELSON, W.G. *et al.* *Keratin classes: molecular markers for different types of epithelial differentiation.* *J. Investig. Dermatol.*, v. 81, p. 109s-115s, 1983.

TE LINDE, R. W.; SCOTT, R. B. *Experimental endometriosis.* *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 60, n. 5, p. 1147-1173, 1950.

TED, C.; PINKERT, MD; CHARLES E. *et al.* *Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma.* *Cancer* 43:1562-1567, 1979.

THOMPSON, F. N. *Reprodução em mamíferos do sexo feminino.* In Reece, W.O. *Dukes - Fisiologia dos Animais Domésticos.* 12 ed. Guanabara koogan, Rio de Janeiro. pp. 644-669, 2007.

VALLI, V.E.O. *Hematopoietic System* in Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. Elsevier Saunders, 5 ed., v. 3. p 106-324, 2007.

VERCELLINI, P.; FEDELE, F.; AIMI, G, *et al.* *Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients.* Human Reprod. v. 22, p. 266–271, 2007.

VERNON, M. W.; WILSON, E. A. *Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat.* Fertil. Ssteril., v. 44, n. 5, p. 684-694, 1985.

VIALE, G.; GAMBACORTA, M.; DELL'ORTO, P. ET AL. Coexpression of cytokeratins and vimentin in common epithelial tumours of the ovary: an immunocytochemical study of eighty-three cases. *Virchows Archiv A*, v. 413, n. 2, p. 91-101, 1988.

ZAMAH, N.M.; DODSON, M. G.; CLIFTON S. L. *et al.* *Transplantation of normal and ectopic human endometrial tissue into athymic nude mice.* Am. J. Obst. Gynecol., v. 149, n. 6, p. 591-597, 1984.