IGO VIEIRA DE SOUZA

Aspectos morfológicos do útero de Macaco Rhesus (*Macaca mulatta* - Zimmermann, 1780) em fêmeas nulíparas, primíparas e pluríparas

São Paulo

2010

IGO VIEIRA DE SOUZA

Aspectos morfológicos do útero de Macaco Rhesus (*Macaca mulatta* - Zimmermann, 1780) em fêmeas nulíparas, primíparas e pluríparas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Departamento:
Cirurgia

Área de Concentração:
Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres

Orientador:
Prof. Dr. Renato Paulo Chopard

São Paulo

2010

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2343
FMVZ

Souza, Igo Vieira de
Aspectos morfológicos do útero de Macaco Rhesus (*Macaca mulatta* -
Zimmermann, 1780) em fêmeas nulíparas, primíparas e plurípara / Igo Vieira de Souza.
-- 2010.
80 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2010.

Programa de Pós-Graduação: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.
Área de concentração: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Orientador: Prof. Dr. Renato Paulo Chopard.

1. Morfologia. 2. Útero. 3. Macaca mulatta. 4. Colágeno. 5. Miométrio. I. Título.

PARECER

Interessado: Igo Vieira de Souza

Assunto: Protocolo de experimentação adotado em experimento animal.

A Comissão de Ética no uso de animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, reunida no dia 20/01/2010, analisou o projeto protocolado sob o número 1818/2009, intitulado: "Morfometria macroscópica e microscópica do útero de macaco rhesus (macaca mulatta)", no qual foram utilizadas carcaças de animais incinerados, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Renato Paulo Chopard, do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, constatou que o mesmo foi realizado de acordo com os princípios de ética adotados por esta Comissão.

São Paulo, 21 de janeiro de 2010

Profa Dra Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

Folha de Avaliação

Nome: Igo Vieira de Souza

Título: Aspectos morfológicos do útero de Macaco Rhesus (*Macaca mulatta* - Zimmermann, 1780) em fêmeas nulíparas, primíparas e pluríparas.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Renato Paulo Chopard por dedicar momentos preciosos de sua vida nessa orientação, pelos seus ensinamentos, palavras, que sem dúvida, contribuíram para o meu amadurecimento pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Pedro Primo Bombonato pela colaboração durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Hildebrando Benedicto pela grande ajuda e amizade, por me ajudar durante o processo de desenvolvimento dessa dissertação.

A todos os amigos e familiares que sempre estiveram ao meu lado durante esse período, incentivando e apoiando quando mais precisei e sempre torcendo pela minha felicidade.

As bibliotecárias pela colaboração na pesquisa bibliográfica.

Aos professores da anatomia e da FMVZ, pela dedicação e participação no ensino e amadurecimento profissional e científico de todos os alunos.

Ao chefe do Serviço de Criação de Primatas Não Humanos, Antônio da Mota Marinho, pelo apoio para que eu pudesse realizar o presente trabalho.

A minha amiga e companheira de trabalho, Tatiana Kugelmeier, pelo incentivo, amizade e críticas construtivas importantes.

A todos os meus amigos e companheiros de trabalho do CECAL- Fiocruz, para todos aqueles que sempre me incentivaram nessa jornada

Aos funcionários da FMZ, especialmente ao Ronaldo e Diogo, por toda ajuda durante a realização deste trabalho, sempre com paciência e boa vontade.

A toda minha família que sempre torceu por meus estudos.

A minha mãe Ana Maria Vieira de Souza, que sempre me ajudou e apoiou em minhas decisões.

A minha Vó Odete, e minhas tias Lúcia e Letícia pelo carinho e grande ajuda nos meus momentos mais difíceis.

Ao meu pai Vany Carlos Carlos Daud Rodrigues de Souza, que sempre me incentivou nos meus estudos desde pequeno.

A minha amiga, Andréia Stivanin, que sempre esteve ao meu lado me incentivando nos meus estudos.

A todos os funcionários da USP, que participaram de forma direta ou indireta nessa jornada.

Resumo

SOUZA, I. V. Aspectos morfológicos do útero de Macaco Rhesus (*Macaca mulatta* - Zimmermann, 1780) em fêmeas nulíparas, primíparas e pluríparas. [Morphological aspects of uterus in nulliparous, primiparous and pluriparous Rhesus Macaques (*Macaca mulatta* - Zimmermann, 1780)]. 2010. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Foram utilizados 15 úteros de macacos Rhesus (*Macaca mulatta*), sendo 5 fêmeas nulíparas, 5 primíparas e 5 pluríparas. Todas as fêmeas eram maduras sexualmente, tinham de 38 a 87 meses de idade e pesavam entre 4,9 a 7,39 Kg. Em todos os animais foram feitos o estudo topográfico, biometria dos órgãos, microscopia de luz e quantificação de colágeno no miométrio. O útero se situa na pelve, sobre a vagina, entre a bexiga urinária e o intestino reto. O útero é do tipo simples, caracterizado por um fundo globóide, localizado sobre a junção com as tubas uterinas, oco, alongado e com contorno piriforme. Pode ser dividido macroscopicamente em quatro regiões: corpo, fundo, istmo e cérvix uterina. Não foram observadas diferenças macroscópicas e de topografia entre as fêmeas nulíparas, primíparas e pluríparas. O comprimento total do útero nas fêmeas nulíparas tiveram média de $4,12 \pm 0,2$ cm, nas primíparas $4,32 \pm 0,26$ cm e nas pluríparas $5,14 \pm 0,71$ cm. Comparando as mensurações entre as três categorias, observou-se que as fêmeas pluríparas possuem as maiores medidas. O endométrio é formado por um epitélio prismático simples e uma lâmina própria que contém as glândulas endometriais, que também possui epitélio prismático simples. Em todos os animais estudados, as glândulas endometriais eram tubulares simples e retas. Em relação à distribuição do colágeno no miométrio, o método de Picrossirius Red, permitiu observar uma ampla distribuição do colágeno por todo o compartimento. A cérvix é constituída por um epitélio prismático simples, possui poucas fibras musculares lisas e consiste

principalmente em tecido conjuntivo denso. A porcentagem de colágeno encontrado no miométrio das fêmeas nulíparas teve uma média de $26,32 \pm 0,82$, nas primíparas $29,07 \pm 1,01$ e nas pluríparas $38,93 \pm 1,07$, pelo método de coloração de Picrosirius Red.

Palavras – chave: Morfologia. Útero. *Macaca mulatta*. Colágeno. Miométrio.

Abstract

SOUZA, I. V. Morphological aspects of uterus in nulliparous, primiparous and pluriparous Rhesus Macaques (*Macaca mulatta* - Zimmermann, 1780). [Aspectos Morfológicos do Útero de Macaco Rhesus (*Macaca mulatta* - Zimmermann, 1780) em Fêmeas Nulíparas, Primíparas e Pluríparas]. 2010. 80f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Fifteen uterus of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) were used, collected from 5 nulliparous, 5 primiparous and 5 pluriparous individuals. All females were sexually mature, they were 38-87 months of age and weighed between 4,9 to 7,39 Kg. All animals were submitted to study topography, biometry of the organs, light microscopy and quantification of collagen in the myometrium. The uterus is located in the pelvis on the vagina between the bladder and rectum. The uterus has a simple type, characterized by a globular background, located on the junction of the fallopian tubes, hollow, elongated and pear-shaped contour. Grossly it can be divided into four parts: body, bottom, isthmus and cervix. No differences were observed macroscopic and topography between nulliparous, primiparous and pluriparous. The total length of the uterus in nulliparous females had a mean of $4,12 \pm 0,2$ cm in primiparous $4,32 \pm 0,26$ cm and $5,14 \pm 0,71$ cm in pluriparous. Comparing the measurements among the three categories, it was observed that the sows have greater measures. The endometrial epithelium is formed by a simple prismatic and a lamina propria containing the endometrial glands, wich also has a simple prismatic epithelium. In all studied animals the endometrial glands were simple and straight tubular. Regarding the distribution of collagen around the bay. The cervix is composed of a simple prismatic epithelium, has a few smooth muscle fibers and consists mainly of dense connective tissue. The percentage of collagen found in the myometrium of the nulliparous females had an average of $26,32 \pm 0,82$, $29,07 \pm 1,01$ in primiparous and pluriparous $38,93 \pm 1,07$, through the staining method of Picrosirius Red.

Key words: Morphology. Uterus. *Macaca mulatta*. Collagen. Myometrium.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição geográfica dos primatas (Fonte: Ankel-Simons, 2003)	17
Figura 2 - (A) Prossímio (<i>Varecia rubra</i>) - focinho longo; (B) Primata do Velho Mundo (<i>Macaca menestrina</i>) - fossas nasais voltadas para baixo; (C) Primata do Novo Mundo (<i>Saimiri sciureus</i>) –fossas nasais para os lados(Fonte: HTTP://pin.primate.wisc.edu	24
Figura 3 – “Sex skin” – alterações morfológicas externas numa fêmea de <i>Macaca mulatta</i> , com formato simétrico bilateral, caracterizado por inchaços e vermelhidão na pele ao redor da região pubiana, por debaixo da cauda e regiãooglútea (Fonte: SCPRIM – Fiocruz - RJ)	26
Figura 4 - Fêmea de <i>Macaca mulatta</i> com filhote (Fonte: SCPRIM – Fiocruz – RJ).....	27
Figura 5 - Recintos para macaco rhesus criados na Fiocruz localizados em ambiente arborizado (Fonte: SCPRIM – Fiocruz – RJ).....	28
Figura 6 – (A) Esquema de disposição dos planos de feixes espiralados do miométrio, de acordo com Goerttler (1930). (B) Esquemas para explicar o aumento da cavidade uterina, de acordo com Goertttler. a: útero em repouso, com espirais contraídas. b: útero aumentado, com espirais desenroladas (Fumagalli, 1949) (Fonte: Didio, 2002	32
Figura 7 - Esquema da disposição espiralada dos feixes do miométrio, de acordo com a concepção e teoria espiralar de Goerttler (1930): os feixes espirais de cada tuba uterina cruzam-se no útero em ângulo reto na região do colo uterino, tornam-se paralelos (Fonte: Didio, 2002)	33
Figura 8 - Esquema para demonstrar a possibilidade de modificação do volume da cavidade do útero (LL) por meio do deslizamento das lamelas musculares (L) entre si ("teoria lamelar" da disposição dos feixes do miométrio), Fumagalli e Piovanelli (1947). O volume e a espessura da parede uterina diminuem devido ao deslizamento das lamelas (Fonte: Didio, 2002)	33
Figura 9 - Modificações nas glândulas uterinas e das células glandulares durante o ciclo menstrual. (Fonte: Junqueira, 2004)	35
Figura 10 - A - Útero bicorno dos primatas prossímios; B - Útero simples, encontrado em todos os primatas antropóides (Fonte: Ankel-Simons, 2000).	37

- Figura 11 - Desenho esquemático de cortes sagitais do trato reprodutivo da mulher e de 5 espécies de primatas não humanos. Notar a localização da junção escamo-colunara ao orifício externo do útero na mulher, em *Erythrocebus patas*, *Macaca mulatta* e *Callithrix jacchus*. Em *Saimiri sciureus* a junção escamo-colunar é localizada no fundo do canal cervical. Em *Macaca arctoides* a junção escamo-colunar está localizada próximo ao vestíbulo vaginal e porção superior da vagina. A área sombreada entre o útero e a vagina indica o segmento coberto com o epitélio cervical (Fonte: Hafez, 1972)..... 42
- Figura 12 – Desenho de uma microprojeção do trato reprodutor de *Macaca arctoides*. Notar o vestíbulo vaginal e a junção escamo-colunar localizado perto do vestíbulo vaginal, ocorre ramificações das pregas mucosas na parte superior da vagina e ectocérvis. Os sacos vaginais são rasos, a estrutura do canal da cérvis é relativamente simples, e o canal cervical é reto ou ligeiramente curvado. c.c = tecido conjuntivo, c.m = musculatura circular, e = endométrio, e.o = orifício externo, i.o = orifício interno, l.m = musculatura longitudinal, s = serosa, s.c. = submucosa da cérvis, v = vagina, v.c. = colículo vestibular (Fonte: Hafez, 1972)..... 44
- Figura 13 – Genitália externa: A – ânus; CC – corpo do clitóris; CI – calosidade isquiática; GC – glândula do clitóris; OV – óstio vaginal PL – pequenos lábios..... 51
- Figura 14 – Região Pélvica – B – bexiga; LL – ligamento largo; LR – ligamento redondo; OV – ovário; R – reto; TU – tuba uterina; U – útero..... 52
- Figura 15 – Aparelho Reprodutor Feminino: C – corpo do útero; CL – clitóris; CU – cérvis uterina; F – fundo do útero; LL – ligamento largo; ligamento redondo; OE – ovário esquerdo; OD – ovário direito; TU – tuba uterina; V – vagina..... 53
- Figura 16 – Aparelho Reprodutor Feminino: C – corpo; CL – clitóris; F – fundo; FV – fórnix vaginal; OE – ovário esquerdo; OD – ovário direito; OEU – orifício externo do útero; TU – tuba uterina; V – vagina 55
- Figura 17 – Fórnix Vaginal – FV – fórnix vaginal; OE – orifício externo do útero 56
- Figura 18 – Corte Sagital do Aparelho Reprodutor Feminino de *Macaca mulatta*: C – Cérvix; CU – Cavidade Uterina; E – Endométrio; FVD – Fórnix Vaginal Dorsal; FVV – Fórnix Vaginal Ventral; M – Miométrio; MV – Mucosa Vaginal; OEU – Óstio Externo do Útero; P – Perimétrio 57
- Figura 19 – Corte Sagital do Aparelho Reprodutor Feminino de *Macaca mulatta*: CCD – Colículo Cervical Dorsal; CCV – Colículo Cervical Ventral; CU – Cavidade Uterina; FVD – Fórnix Vaginal Dorsal; FVV – Fórnix Vaginal Ventral; MV – Mucosa Vaginal; OEU – Óstio Externo do Útero; OIU – Óstio Interno do Útero 58

Figura 20 - Fotomicrografia do miométrio: Corte longitudinal do corpo do Útero (5µm): túnica muscular do órgão, constituído por fibras musculares lisas, dirigidas em várias direções (LO – longitudinal, OBL - oblíquo e TRANS – transversal), V – vaso sanguíneo; HE, 200X	63
Figura 21 - Fotomicrografias do endométrio: (A) túnica mucosa revestida por eptélio prismático simples; corte longitudinal (5µm), HE, 20X (B) glândulas endometriais composta pelo mesmo tipo de eptélio da mucosa, EPS - eptélio prismático simples; corte longitudinal, Tricromo de Gomori, 500X	64
Figura 22 - Fotomicrografia da camada funcional do útero – glândulas endometriais tubulares retas ou ligeiramente onduladas, característico da fase proliferativa, CF – camada funcional, CB – camada basal, GL – glândulas endometriais, M - miométrio; corte longitudinal (5µm), HE, 20X	65
Figura 23 - Fotomicrografia do miométrio – observar a distribuição do colágeno que está representado pela cor vermelha e em formato de espiral, C – colágeno; corte longitudinal (5µm); Picrosirius Red, 200X	66
Figura 24 - Fotomicrografia da endocérvis – presença de pregas e ramificações da mucosa da cérvis uterina revestido por epitélio prismático simples, GL – glândulas cervicais, M – mucina, CC – criptas cervicais, CL- canais laterais, EE – eptélio endocervical; corte longitudinal (5µm), HE, 50X	67
Figura 25 - Fotomicrografias da cérvis uterina: (A) Ectocérvis – EPE – epitélio pavimentoso estratificado, V- vasos sanguíneos, M – musculatura lisa; corte longitudinal (5µm), Tricromo de Gomori, 20X. (B) – Endocérvis CL – canais laterais, EPS – eptélio prismático simples, GC – glândulas cervicais; corte longitudinal (5µm), Tricromo de Gomori, 500X	68
Figura 26 - Fotomicrografia da endocérvis – presença de muco secretado pelo epitélio prismático simples, EPS – epitélio prismático simples, M - mucina; corte longitudinal (5µm), HE, 200X	68
Figura 27 - Fotomicrografia da cérvis uterina – presença da ectocérvis e endocérvis, a cérvis possui uma lâmina própria mais fina e menor camada de musculatura lisa comparado ao endométrio, EN – endocérvis, ECT – ectocérvis, M – musculatura lisa; corte longitudinal (5µm), HE, 200X.....	69

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação das fêmeas quanto à idade, massa corporal e número de parições	47
Tabela 2 – Média aritmética e erro padrão da média dos dados	59

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Comprimento do corpo do útero (cm).....	60
Gráfico 2 – Largura do corpo do útero (cm)	60
Gráfico 3 – Espessura do corpo do útero (cm)	61
Gráfico 4 – Comprimento da cérvix uterina (cm).	61
Gráfico 5 – Largura da cérvix uterina (cm).....	62
Gráfico 6 – Porcentagem de colágeno no miométrio	70

Lista de Abreviaturas

CECAL	Centro de Criação de Animais de Laboratório
EUA	Estados Unidos da América
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais de Laboratório
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GL	Gay Lussac
IBAMA	Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Renováveis
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
M	metro
ONG	Organização Não Governamental
PAS	Periodic Acid Schiff
PEA	Programa de Enriquecimento Ambiental
RJ	Rio de Janeiro
SCPRIM	Serviço de Criação de Primatas não Humanos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	TAXONOMIA	21
2.2	CARACTERÍSTICAS DA ESPÉCIE	24
2.2.1	REPRODUÇÃO E COMPORTAMENTO	25
2.2.1	CRIAÇÃO NO SCPRIM	27
2.3	MORFOLOGIA DOS ÓRGÃOS REPRODUTORES FEMININOS	28
2.3.1	ÚTERO	30
2.3.1.1	PERIMÉTRIO	31
2.3.1.2	MIOMÉTRIO	31
2.3.1.3	ENDOMÉTRIO	34
2.3.1.4	CÉRVIX UTERINA	36
2.3.2	ÚTERO EM PRIMATAS	37
2.3.2.1	ENDOMÉTRIO	38
2.3.2.2	CÉRVIX UTERINA	40
3	MATERIAL E MÉTODO	46
3.1	ANÁLISE MACROSCÓPICA	46
3.1.1	TOPOGRAFIA E MORFOLOGIA EXTERNA	47
3.1.2	BIOMETRIA	48
3.2	ANÁLISES MICROSCÓPICAS	48
3.2.1	HISTOMORFOMETRIA	49
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
4	RESULTADOS	51
4.1	MORFOLOGIA E TOPOGRAFIA	51

4.2	MORFOMETRIA MACROSCÓPICA.....	59
4.3	ANÁLISE MICROSCÓPICA.....	62
4.3.1	QUANTIFICAÇÃO DE COLÁGENO.....	69
5	DISCUSSÃO	71
6	CONCLUSÕES.....	74
7	REFERÊNCIAS	76

1 INTRODUÇÃO

A quase totalidade dos primatas não humanos se distribui pela faixa intertropical da Terra onde existem vastas florestas, enquanto a espécie humana ocupa todas as regiões da Terra (MITTERMEIER et al., 1994)(Figura1). O território brasileiro situado na região neotropical possui grande diversidade de ecossistemas silvestres, fato que favoreceu sua extraordinária riqueza primatológica, a mais significativa dentre todas as unidades políticas mundiais (COIMBRA FILHO, 1983; MITTERMEIER et al., 1994).

Figura 1 – Distribuição geográfica dos primatas (Fonte: Ankel-Simons, 2003)

Devido ao alto grau de homologia genética com os seres humanos e similaridades fisiológicas, bioquímicas, anatômicas e etológicas, os primatas não humanos foram consagrados como excelentes modelos experimentais e têm sido utilizados para pesquisa biomédica por muitas décadas (KAUP, 2002; HÉRODIN et al., 2005). Estes animais de laboratório são prioritários no campo da experimentação, não existindo dúvidas quanto ao seu valor nas pesquisas científicas, no ensino, na produção e de outros produtos correlatos (ANDRADE, 2003).

O uso de primatas em pesquisas teve significativo aumento somente após a Segunda Guerra Mundial e a partir de estudos visando solucionar o problema de saúde causado por muitas doenças dentre elas a poliomielite. Nessa ocasião, símios do gênero *Macaca* (*Macaca mulatta* e *M. fascicularis*) e *Pan* (*Pan troglodytes*) foram trazidos da natureza para serem usados em laboratórios.

Anteriormente a esse grande e catastrófico evento mundial as pesquisas com primatas estavam centradas na anatomia comparada, embriologia e desenvolvimento fetal, atividades em áreas cerebrais ou em poucas doenças causadas por vírus, bactérias e parasitos.

Atualmente sua expansão no uso está associada ao significativo aumento na variedade de espécies que são mantidas, criadas e utilizadas em estudos nas mais diferentes áreas do conhecimento. Isso certamente foi possível com a ajuda e o envolvimento de instituições privadas e governamentais motivadas pela melhoria nos métodos de aquisição e manutenção desses animais os quais possibilitaram resultados mais qualificados e seguros.

Nas últimas décadas o número de espécies tem variado devido à maior eficiência nos estudos de campo, o que leva à descoberta de novas espécies e subespécies como consequência do aprimoramento de investigações genéticas, possibilitando arranjos sistemáticos mais precisos (MEIRELLES et AL., 1998; NAGAMACHI et al., 1999), tendo como consequência resultados nos experimentos científicos mais fidedignos.

A espécie mais utilizada na pesquisa biomédica tem sido a *Macaca mulatta* (macaco rhesus), objeto de estudo do atual trabalho, porém outras espécies do mesmo gênero, como *Macaca fascicularis* e mais raramente *M. nigra* e *M. nemestrina* também vem sendo utilizados de forma significativa em experimentos. A grande demanda por esses símios para pesquisa científica em geral colocou-os em situação de grande risco, tendo resultado em medidas objetivas para que se estabelecessem criações *ex-situ* para suprir as necessidades das pesquisas, além de medidas gerais visando à preservação dos seus *habitats* e preservação de populações remanescentes.

O Serviço de Criação de Primatas Não Humanos (SCPrim) do Centro de Criação de Animais de Laboratório (CECAL) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) possui duas espécies de primatas do Velho Mundo, macaco rhesus (*Macaca mulatta*) e macaco cynomolgus (*M. fascicularis*) e duas espécies de primatas do Novo Mundo, os micos-de-cheiro (*Saimiri sciureus* e *S. ustus*). O criadouro do CECAL é devidamente licenciado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Renováveis (IBAMA), conforme portaria nº 016, de

04/03/1987 e autorizado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Instituição (programas nº P. 0042/00 e P. 0045/00).

Essa colônia de primatas foi iniciada pelo cientista Dr. Carlos Chagas em 1932, quando o diretor do Instituto Oswaldo Cruz (1917-1934) para estudo e preparo da vacina antiamarílica objetivando a imunização da população do Brasil, bem como do Paraguai, Argentina, Bolívia e Nicarágua entre outros países, como também desenvolver pesquisas relativas à Doença de Chagas, hematologia, parasitologia, endocrinologia, tuberculose e lepra, entre outras de alta relevância médica e científica.

Os estudos e trabalhos de preparo da vacina contra a Febre Amarela eram feitos no macaco rhesus, mas pouco utilizados em virtude do seu elevado custo no estrangeiro. Assim a direção do Instituto Oswaldo Cruz resolveu importar 100 macacos rhesus e estabelecer na Ilha do Pinheiro - RJ, distante a 1000 m da sede do então Instituto Oswaldo Cruz (IOC), uma colônia de criação em sistema semi-natural. Os animais chegaram ao Brasil em setembro de 1932, e com o intuito de cooperar com o IOC, na formação da colônia, a Fundação Rockefeller (EUA) doou 33 animais.

A colônia permaneceu na Ilha do Pinheiro até agosto de 1980, quando foi transferido para o campus da Fundação Oswaldo Cruz em regime de poligamia em grandes recintos coletivos, em virtude de um projeto de saneamento básico executado pelo Governo Federal.

Os primatas não-humanos são importantes para diversas pesquisas em reprodução relacionada à saúde humana (ABBOTT et al., 2004; APPT, 2004; ARCHER, 2004). No entanto a disponibilidade de primatas para a pesquisa biomédica vem diminuindo, devido às proibições e restrições para exportação impostas pelos países fornecedores de primatas, por religião, ameaças de extinção, restrições no uso de primatas em pesquisas pelas comissões de ética e ONGs protetoras de animais. Desta forma, o estudo da biologia reprodutiva de primatas é essencial tanto para o seu manejo reprodutivo, como para estudos visando ao desenvolvimento de biotécnicas de reprodução (DOMINGUES, 2006). Para que uma biotécnica aplicada à reprodução possa ser utilizada em uma determinada espécie, não somente é necessário ter conhecimento sobre seu comportamento social e reprodutivo em cativeiro ou em seu *habitat* (SERBENA, 2002), mas também conhecer todos os mecanismos anatômicos e fisiológicos envolvidos na reprodução. De acordo com Schaffter (1996), o conhecimento da morfologia normal do corpo e a designação adequada das estruturas são básicos e fundamentais para o desenvolvimento e avanço de todas as áreas da ciência médica e, tem-se estabelecido a conexão entre a anatomia, considerada ciência básica, e as ciências médicas aplicadas.

Atualmente a colônia de *M. mulatta* do SCPRIM/ CECAL/ Fiocruz possui cerca de 500 indivíduos, sendo usados em diversos ramos da pesquisa, como estudos de tuberculose, leishmaniose, testes de neurovirulência em vacinas etc. Devido pouca literatura específica sobre a anatomia do aparelho reprodutor da espécie em estudo, necessita-se de mais estudos e coleta de dados para auxiliar nos programas de manejo reprodutivo dos criatórios da espécie em questão.

Dessa maneira constitui-se objetivo deste trabalho estudar os diversos aspectos da morfologia do útero de *Macaca mulatta* e comparar entre três categorias reprodutivas de fêmeas: fêmeas nulíparas (nunca pariram), primíparas (apenas um parto) e pluríparas (dois ou mais partos), sob os aspectos macroscópicos e microscópicos, bem como quantificar e comparar a porcentagem de fibras colágenas no miométrio entre essas três categorias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Os primatas representam um dos grupos mais diversos dentre os mamíferos. Conta com aproximadamente 280 espécies, com tamanhos variados, desde o diminuto *Microcebus myoxinus* (24 a 28g) até um macho de gorila da montanha (*Gorilla gorilla beringei*) cujo o peso pode ultrapassar 250 Kg (MITTERMEIER et al., 1999).

2.1 TAXONOMIA

A ordem Primates pode ser classificada em dois grandes grupos ou subordens: os Prosimii (prossímios) e Anthropeidea (antropóides). Os prossímios (Figura 2) são encontrados no continente africano, Madagascar e em países e ilhas no sudeste asiático. Possuem características morfológicas menos que diferem dos antropóides, como focinho alongado, melhor olfato, e cérebros proporcionalmente menores. Por outro lado, os antropóides desenvolveram uma visão melhor, cérebro maior e maior tamanho corporal. Ainda no seu processo evolutivo, esses primatas gradualmente apresentaram um refinamento das mãos e dos pés para segurarem objetos, o encurtamento da face, processo que está associado à perda da capacidade olfativa e aperfeiçoamento da resolução estereoscópica para visão colorida.

A subordem Anthropeidea divide-se em duas Infra-ordens: Platyrrhini e Catarrhini (Figura 2). Os Platyrrhini (*platy* = largo; *rhini*= nariz) vivem exclusivamente no continente americano, por isso são chamados de primatas neotropicais, abrangendo a região do sul do México e América Central para o sul, até alcançar o norte da Argentina, com numerosas espécies nas cinco grandes famílias: Callitrichidae, Cebidae, Aotidae, Pitheciidae e Atelidae e de 18 gêneros (RYLANDS et al., 2000), embora a taxonomia ainda seja muito controversa.

No Brasil existem cerca de 130 espécies e subespécies de primatas, das quais cerca de 35% são endêmicas, constituindo-se a maior diversidade de espécies do mundo (RYLANDS et al., 2000). As características geográficas e climáticas brasileiras explicam o grande número de espécies autóctones. A extensão territorial e as características físicas do país permitem que exista uma grande variedade de ecossistemas que propiciaram a diferenciação do grande

número de formas de espécies e subespécies. Do total de primatas existentes no Brasil, cerca de dois terços habitam o ecossistema amazônico.

A origem e história de sua migração para a América do Sul são ainda discutidas em virtude da escassez de fósseis. Admite-se que os primatas tiveram origem na América do Norte, há cerca de 60 milhões de anos, de onde migraram para o sul, para a Eurásia e África, evoluindo separadamente (ANDRADE, 2002).

Os primatas do Novo Mundo distinguem-se dos Catarrhini por possuírem septo nasal largo e fossas nasais voltadas para os lados, focinho curto, polegar não completamente oponível, ausência de tuberosidade isquiática e de bolsas jugais, dentição constituída por 32 ou 36 dentes, sendo três pré-molares com três ou quatro protuberâncias na mandíbula inferior e superior.

No conjunto, são de porte menor, podem possuir cauda preênsil, são exclusivamente arborícolas, geralmente habitam terrenos florestados e poucos descem ao solo em busca de água ou alimento. (ANDRADE, 2002).

Os Catarrhini (kata = inferior; rhini= nariz) são os primatas do Velho Mundo, distribuem-se pelo continente africano, sudeste asiático continental e ilhas da região além de representante no Japão (*Macaca fuscata*), com duas subespécies, e outra na região de Gibraltar na Europa (*Macaca sylvanus*), provavelmente introduzida do norte da África. Possuem septo nasal delgado e narinas voltadas para baixo, dois pré-molares em cada mandíbula, molares superiores com quatro protuberâncias, 32 dentes e unhas achatadas. Algumas espécies possuem calosidade isquiática e a cauda, quando presente, não é preênsil.

Muito se tem discutido e escrito sobre a taxonomia dos primatas, aceitando-se para os Catarrhini quatro famílias - Cercopithecidae, Hylobatidae, Pongidae e Hominidae (NOWAK, 1999).

Para o gênero *Macaca*, objeto do atual estudo, foi proposta uma divisão mais criteriosa (GROVES, 2001):

Gênero *Macaca*

1 – GRUPO *Macaca sylvanus* (LINNAEUS, 1758)

2 – GRUPO *Macaca nemestrina*

- 2.1 – *Macaca nemestrina* (LINNAEUS, 1766);
- 2.2 – *Macaca leonina* (BLYTH, 1863);
- 2.3 – *Macaca silenus* (LINNAEUS, 1758);
- 2.4 – *Macaca pagensis* (MILLER, 1903);
 - 2.4.1 – *M. p. pagensis* (MILLER, 1903);
 - 2.4.2 – *M. p. siberu* (FUENTES & OLSEN, 1995).

3 – GRUPO Sulawesi

- 3.1 – *Macaca maura* (CUVIER, 1823);
- 3.2 – *Macaca ochreata* (OGILBY, 1840);
 - 3.2.1 – *M. o. ochreata* (OGILBY, 1840);
 - 3.2.2 – *M. o. brunescens* (MATSCHIE, 1901);
- 3.3 – *Macaca tonkeana* (MEYER, 1899);
- 3.4 – *Macaca heckei* (MATSCHIE, 1901);
- 3.5 – *Macaca nigrescens* (TEMMINCK, 1849);
- 3.6 – *Macaca nigra* (DESMAREST, 1822).

4 – GRUPO *Macaca fascicularis*

- 4.1 – *Macaca fascicularis* (RAFFLES, 1821);
 - 4.1.1 – *Macaca f. fascicularis* (RAFFLES, 1821);
 - 4.1.2 – *Macaca f. aurea* (E. GEOFFROY, 1831);
 - 4.1.3 – *Macaca f. umbrosa* (MILLER, 1902);
 - 4.1.4 – *Macaca f. atriceps* (KLOSS, 1919);
 - 4.1.5 – *Macaca f. condorensis* (KLOSS, 1926);
 - 4.1.6 – *Macaca f. fusca* (MILLER, 1903);
 - 4.1.7 – *Macaca f. lasiae* (LYON, 1916);
 - 4.1.8 – *Macaca f. tua* (KELLOGG, 1944);
 - 4.1.9 – *Macaca f. karimondjaware* (SODY, 1949);
 - 4.1.10 – *Macaca f. philippinensis* (I. GEOFFROY, 1843);
- 4.2 – *Macaca arctoides* (I. GEOFFROY, 1831).

5 – GRUPO *Macaca mulatta*

- 5.1 – *Macaca mulatta* (ZIMMERMANN, 1780);
 - 5.1.1 – *Macaca m. mulatta* (ZIMMERMANN, 1780);
 - 5.1.2 – *Macaca m. villosa* (TRUE, 1894);
 - 5.1.3 – *Macaca m. laziata* (GRAY, 1868);
 - 5.1.4 – *Macaca m. sanctijohannis* (SWINHOE, 1866);
 - 5.1.5 – *Macaca m. brevicauda* (ELLIOT, 1913);
 - 5.1.6 – *Macaca m. vestita* (I. GEOFFROY, 1892);
- 5.2 – *Macaca cyclopis* (SWINHOE, 1862);
- 5.3 – *Macaca fuscata* (BLYTH, 1875);
 - 5.3.1 – *Macaca m. fuscata* (BLYTH, 1875);
 - 5.3.2 – *Macaca m. yakui* (KURODA, 1941).

6 – GRUPO *Macaca sínica*

- 6.1 – *Macaca sínica* (LINNAEUS, 1771);
 - 6.1.1 – *Macaca s. aurifrons* (POCOCK, 1931);
 - 6.1.2 – *Macaca s. sinica* (LINNAEUS, 1771);
- 6.2 – *Macaca radiata* (E. GEOFFROY, 1812);
 - 6.2.1 – *Macaca r. radiata* (E. GEOFFROY, 1812);
 - 6.2.2 – *Macaca r. diluta* (POCOCK, 1931);
- 6.3 – *Macaca assamensis* (MC CLELLAND, 1839);
 - 6.3.1 – *Macaca a. assamensis* (MC CLELLAND, 1839);
 - 6.3.2 – *Macaca a. pelops* (HODGSON, 1840);
- 6.4 – *Macaca thibetana* (MILNE – EDWARDS, 1870).

Figura 2: (A) Prossímio (*Varecia rubra*) – focinho alongado; (B) Primata do Velho Mundo (*Macaca menestrina*) - fossas nasais voltadas para baixo; (C) Primata do Novo Mundo (*Saimiri sciureus*) – fossas nasais para os lados (Fonte: [HTTP://pin.primate.wisc.edu](http://pin.primate.wisc.edu))

2.2 CARACTERÍSTICAS DA ESPÉCIE

Os macacos rhesus (*Macaca mulatta*) pertencem à família Cercophitecidae, são originários da Ásia Central, do Afeganistão à Índia e da Tailândia ao sul da China, habitando desde florestas tropicais a florestas temperadas. Devido sua vasta distribuição são sumariamente divididos em macacos rhesus chineses ou indianos. A coloração da pelagem é marrom clara ou bege amarelada com a face nua e róseo-avermelhada. Em cativeiro os macacos rhesus tornam-se um pouco menores e mais pesados do que os espécimes da natureza. Os machos adultos medem entre 52,2 cm de altura corpo/cabeça e pesam entre 7,7 Kg na natureza contra 48,8 cm e 10,4 Kg em cativeiro. As fêmeas adultas atingem a estatura

de 46,2 cm e pesam entre 5,3 Kg na natureza, contra 44,3 e 8,6 Kg em cativeiro (ANDRADE et al., 2004).

Sua dieta em vida livre é basicamente vegetariana, constituída por folhas, frutos, tubérculos, sementes, resina, goma de plantas e ocasionalmente pequenos vertebrados e invertebrados.

2.2.1 REPRODUÇÃO E COMPORTAMENTO

A vida reprodutiva de *M. mulatta* inicia-se, por volta de 30 meses, quando ocorrem alterações dos hormônios sexuais. Nos macacos do Velho Mundo, a puberdade nas fêmeas é identificada com o início da menstruação e da primeira ovulação, que normalmente não ocorre de forma simultânea. No macho, essa fase é notadamente marcada pelo aumento do diâmetro testicular e pela espermatogênese. As alterações do peso e do tamanho corporal podem ocorrer antes, durante ou após o início desse ciclo reprodutivo, dependendo da espécie. Em muitos casos, principalmente nos primatas do Novo Mundo, o aumento do peso corporal constitui um método para detecção do início da puberdade, e está diretamente relacionado com a secreção hormonal (ANDRADE, 2002).

Em decorrência do aumento dos níveis de hormônios sexuais, algumas espécies de primatas do Velho Mundo apresentam um fenômeno conhecido por “sex skin” (Figura 3). Trata-se de alterações morfológicas externas, manifestadas, tanto nos machos quanto nas fêmeas, por uma vermelhidão que começa primeiramente na pele ao redor da linha pubiana, estendendo-se por debaixo da cauda, da parede abdominal, das nádegas, da porção caudal das costas e da parte interna das coxas, assumindo um formato aproximadamente simétrico, bilateral. O processo continua com inchaços germinados translúcidos dos dois lados da pele ventral a linha pubiana. O primeiro inchaço diminui e os subseqüentes aparecem periférica e progressivamente, desenvolvendo-se em uma inchada e edematosa fase, com rica proliferação vascular, conferindo forte coloração vermelha que, depois de algum tempo, adquire caráter cianótico.

Figura 3 – “Sex skin” – alterações morfológicas externas numa fêmea de *Macaca mulatta*, com formato simétrico bilateral, caracterizado por inchaços e vermelhidão na pele ao redor da região pubiana, por debaixo da cauda e região glútea (Fonte: Fiocruz – SCPRIM – RJ)

Nos primatas, o acasalamento pode ocorrer de forma sazonal e se encontra associado a fatores ambientais, tais como: fotoperíodo, temperatura, umidade e disponibilidade de alimento. Os macacos rhesus, de acordo com esse fenômeno, apresentam sua época de monta nos meses mais frios do ano – estações do inverno e do outono. Nessa época, a espermatogênese é mais acentuada nos machos, assim como, nas fêmeas, a frequência de ciclos menstruais é mais regular e com presença de ovulação. (ANDRADE, 2002).

Segundo Coimbra Filho e Maia (1977) os acasalamentos de *M. mulatta* ocorrem no mês de abril a setembro e os nascimentos de outubro a março. Os autores compararam seus dados com outras colônias congêneres nas cidades de Cayo Santiago e La Parguera em Porto Rico, e as de habitat natural na Índia. Concluíram que havia uma inversão de fases em função de diferentes áreas hemisféricas.

As fêmeas (Figura 4) exibem ciclo menstrual de 26 a 30 dias de duração e um período de gestação de 165 a 175 dias, após o qual parem um único filhote.

Figura 4 – Fêmea de *Macaca mulatta* com filhote
(Fonte: SCPRIM –Fiocruz – RJ)

2.2.2 CRIAÇÃO NO SCPRIM

Os macacos rhesus são criados em grupos coletivos, em sistema de harém (um macho reprodutor para até 10 fêmeas em idade reprodutiva). Os recintos coletivos possuem 36 m² de área e 3,5 m de altura, onde estão dispostos poleiros, tambores, troncos de árvore e brinquedos trocados periodicamente de acordo com o Programa de Enriquecimento Ambiental (PEA) do biotério.

Os recintos (Figura 5) se localizam em ambiente arborizado, com iluminação natural e temperatura ambiente não controlada. Cada recinto possui uma área reservada, utilizada como refúgio, fechada e com piso coberto com maravalha autoclavada. O manejo alimentar dos animais compreende a oferta de ração comercial para primatas e água filtrada *ad libitum* fornecida por meio de bebedouros automáticos. Além da ração, os animais recebem um

complemento alimentar com produtos hortifrutigranjeiros, por meio de cardápio nutricional balanceado, que varia conforme o dia da semana.

Figura 5 - Recintos para *Macaca mulatta* criados na Fiocruz, localizados em ambiente arborizado
(Fonte: SCPRIM – Fiocruz – RJ)

2.3 MORFOLOGIA DOS ÓRGÃOS REPRODUTORES FEMININOS

A estrutura básica do sistema reprodutor feminino dos primatas é constituída pela vulva, vagina, útero, tubas uterinas e ovários. Na espécie humana, a vulva ou genitália externa é composta pelos grandes e pequenos lábios, vestíbulo (raso e externo, situado entre os pequenos lábios) e clitóris. Nos demais primatas os grandes lábios estão geralmente ausentes, sendo encontrados somente na infra-ordem Prosimii e na família Cebidae (ANKEL-SIMONS, 2003), e o vestíbulo como um canal muscular longo e interno que comunica a vagina com a vulva.

A morfologia e fisiologia reprodutiva de alguns primatas do Velho Mundo são bem conhecidas (*Macaca* sp, *Papio* sp), pois são utilizados como modelo em pesquisas

biomédicas. Nos últimos anos, alguns primatas neotropicais (*Callithrix* sp, *Saimiri* sp e *Aotus* sp) vem sendo muito estudados, pois oferecem vantagens devido ao menor tamanho corporal facilitando a manipulação, de forma a economizar reagentes e compostos. Além disso, sua reprodução é mais rápida e a longevidade menor (GIBSON, 2004).

As primeiras avaliações sobre o trato genital feminino em primatas foram feitas por Bolk (1907) que chamou a atenção para as características da região circungenital dos calitriquídeos. Wislocki (1932) relata a presença de complexas glândulas odoríferas localizadas na região púbica, na genitália e no períneo. Segundo suas observações, as glândulas não são sexo limitante e são bastante conspícuas em *Saguinus geoffroy*, *Callithrix jacchus* e *C. penicillata*. Microscopicamente revelou-se que essas glândulas são uma modificação do folículo piloso cujos componentes tubulares e sebáceo são produzidos por glândulas holócrinas e apócrinas extremamente funcionais.

Nos primatas do Velho Mundo a vulva pode sofrer modificações estacionais no seu aspecto geral, que está relacionado com o período reprodutivo. Com efeito, nessa fase a vulva pode sofrer alteração na sua cor, tornar-se hipertrofiada e, em geral, suas glândulas exsudam uma substância amarelada que exerce forte atrativo para os machos. Outro aspecto que tem merecido destaque na literatura é o grande ramo do clitóris de algumas espécies de primatas da família Cebidae e Atelidae que podendo em alguns casos, ser maior que o pênis dos machos da mesma espécie.

Os primatas do Novo Mundo apresentam uma grande diversidade na anatomia do sistema reprodutor, que é mais marcante no caso da genitália externa do que nos órgãos internos (HILL, 1957).

O número de filhotes por parto varia entre os primatas. Os lêmures dos gêneros *Cheirogaleus* e *Microcebus* podem ter até quatro filhotes por parição. Mas a média para ambos os gêneros são dois filhotes. Entre os lêmures do gênero *Varecia* e os sagüis da América do Sul (gênero *Callithrix*) nascimentos duplos são regras, mas triplos são também relativamente comuns. Usualmente, dois ovócitos maduros são liberados na ovulação dos sagüis, e deles, os gêmeos são fraternos. Os múltiplos nascimentos dos prossímios também são fraternos na maioria dos casos. Todos os outros primatas têm predominantemente apenas um filhote por parto, mas gêmeos podem ocorrer a cada cinco a seis nascimentos em *Lemur catta* e algumas subespécies de *Eulemur macaco*. Entre os grandes primatas, o nascimento de gêmeos tem a mesma taxa dos humanos, aproximadamente de um em cem nascimentos, e como nos humanos, 80% desses são fraternais (ANKEL-SIMONS, 2003).

Todos os primatas exibem um ciclo ovariano compreendendo fases de crescimento folicular, ovulação e de atividade do corpo lúteo. As expressões destes eventos cíclicos variam consideravelmente entre as espécies. Existem diferenças na duração do ciclo ovariano e suas fases, sob influência ou não da sazonalidade sobre o ciclo ovariano e na ocorrência ou não de menstruação (HODGES, 1987).

Desta maneira, detalhes sobre os mecanismos fisiológicos que coordenam a função do aparelho reprodutor feminino em primatas são importantes e devem ser estendidos para todas as espécies.

2.3.1 ÚTERO

Do latim *uterus*, útero, entranha, ventre. *Uter* é a palavra latina que designa saco feito de pele de cabra, de porco ou de boi (DIDIO, 2002). O útero se situa na pelve, entre a bexiga urinária e o intestino reto. É um órgão extremamente móvel e sua sede, posição e direção variam com a idade, a fase funcional, o estado de repouso e a gestação, o grau de vacuidade ou de repleção da bexiga urinária e do intestino reto. O corpo do útero é móvel, também em relação à cérvix, cujas conexões lhe conferem certo grau de fixação.

O útero é formado por um corpo (*corpus uteri*), cornos uterinos (*cornua uteri*) e cérvix (colo, *cervix uteri*) (BANKS, 1992). Porém, alguns autores o dividem em corpo, istmo e colo (DIDIO, 2002). O corpo do útero é a parte superior, separada do colo uterino por uma ligeira constrição, o istmo do útero.

A cavidade uterina apresenta duas porções, a cavidade do corpo do útero e a cavidade do colo, ou seja, o canal do colo uterino ou canal cervical. O curto trecho de união, na região do istmo, que estabelece a comunicação entre a cavidade uterina e o canal cervical é o óstio anatômico interno do útero, sendo a porção mais estreita da cavidade do útero.

A parede, por sua vez, é dividida em três regiões: endométrio, miométrio e perimétrio (JUNQUEIRA, 2004)

2.3.1.1 PERIMÉTRIO

O perimétrio é formado por uma túnica serosa e subserosa, derivada do peritônio. É uma membrana delgada, sendo espessa na região do fundo do útero e rica em fibras elásticas na sua face profunda.

2.3.1.2 MIOMÉTRIO

O miométrio, de tecido muscular liso, é a túnica mais espessa do útero, composto de pacotes de fibras musculares lisas separadas por tecido conjuntivo. É a região reguladora da hemodinâmica vascular e órgão de função mecânica, para conter e expulsar o feto. Suas fibras musculares foram descritas inicialmente como tendo disposição complexa e, com base em cortes microscópicos, em três estratos: dois longitudinais, um externo e outro interno, e um circular médio, muito mais espesso. Posteriormente, as fibras foram consideradas como estando organizadas em dois grupos de espirais, um direito e outro esquerdo (Figura 6), provenientes das tubas uterinas respectivas, entrelaçados no corpo do útero (teoria espiral de Goerttler, 1930).

As espirais estão inclinadas em direção ao plano mediano. Na parte mais alta do corpo do útero, as espirais estão muito inclinadas, e à medida que se aproximam da cérvix, elas desespiralizam, ou seja, há um desenrolamento das fibras espirais, acompanhada de um aumento da distância entre os trechos espirais. De baixo para cima, as espirais se desenrolam cada vez mais.

A modificação da mioarquitetura acompanha o aumento de volume e do número das fibras musculares (hipertrofia e hiperplasia). O tecido conjuntivo intersticial aumenta e sofre embebição. Essas modificações ocorrem na área da nidação e durante a gestação se estendem a todo o útero. Durante o puerpério há desagregação de células musculares e do tecido conjuntivo intersticial e a estrutura volta à normalidade.

A teoria espiral de Goerttler (Figuras 6 e 7) teve grande aceitação e foi adotada por explicar de modo simples como o aumento da superfície das paredes do útero gravídico, e portanto do volume da sua cavidade, ocorre sem a intervenção de uma força proveniente do interior, e sem que se estabeleça uma tensão excessiva da musculatura (DIDIO, 2002).

Atualmente, pensa-se que as fibras do miométrio estejam dispostas em lâminas concêntricas (teoria laminar de Fumagalli e Piovanelli, 1947, Fumagalli, 1949) à semelhança de uma cebola (Figura 8).

Durante a gestação, o miométrio passa por um período de grande crescimento como resultado de hiperplasia e hipertrofia. Durante esta fase, muitas células musculares lisas adquirem características ultra-estruturais de células secretoras de proteínas e sintetizam ativamente o colágeno, cuja quantidade aumenta significativamente no útero. Após a gravidez há a degeneração de algumas células musculares lisas, redução no tamanho de outras e degradação enzimática de colágeno. No pós-parto, o útero reduz seu tamanho para as dimensões aproximadas de antes da gravidez. (JUNQUEIRA, 2004).

Figura 6 – (A) Esquema de disposição dos planos de feixes espiralados do miométrio, de acordo com Goerttler (1930). (B) Esquemas para explicar o aumento da cavidade uterina, de acordo com Goerttler. a: útero em repouso, com espirais contraídas. b: útero aumentado, com espirais desenroladas (FUMAGALLI, 1949)(Fonte: DIDIO, 2002)

Figura 7 - Esquema da disposição espiralada dos feixes do miométrio, de acordo com a concepção e teoria espiralar de Goerttler (1930): os feixes espirais de cada tuba uterina cruzam-se no útero em ângulo reto na região do colo uterino, tornam-se paralelos (Fonte: DIDIO, 2002)

Figura 8 - Esquema para demonstrar a possibilidade de modificação do volume da cavidade do útero (LL) por meio do deslizamento das lamelas musculares (L) entre si ("teoria lamelar" da disposição dos feixes do miométrio), Fumagalli e Piovanelli (1947). O volume e a espessura da parede uterina diminuem devido ao deslizamento das lamelas (Fonte: DiDIO, 2002)

2.3.1.3 ENDOMÉTRIO

O endométrio é formado por um epitélio e uma lâmina própria que possuem glândulas tubulares simples que às vezes se ramificam nas porções mais profundas (próximo ao miométrio). As células que revestem a cavidade uterina se organizam em um epitélio colunar simples formado de células ciliadas e de células secretoras. O epitélio das glândulas é semelhante ao epitélio superficial, mas células ciliadas são raras dentro das glândulas. O tecido conjuntivo da lâmina própria é rico em fibroblastos e contém abundante matriz extracelular. As fibras de tecido conjuntivo são constituídas principalmente por colágeno do tipo III. O endométrio pode ser subdividido em duas camadas: a) a camada basal, mais profunda, adjacente ao miométrio, constituída por tecido conjuntivo e pela porção inicial das glândulas uterinas; b) a camada funcional, formada pelo restante do tecido conjuntivo da lâmina própria, pela porção final e desembocadura das glândulas e também pelo epitélio superficial. Enquanto a camada funcional sofre mudanças intensas durante os ciclos menstruais (Figura 9), a basal permanece quase inalterada.

Os vasos sanguíneos que irrigam o endométrio são muito importantes para o fenômeno cíclico de perda de parte do endométrio durante a menstruação. Das artérias arqueadas, que se orientam circunferencialmente nas camadas médias do miométrio, partem dois grupos de artérias que provêm sangue para o endométrio: as artérias retas, que irrigam a camada basal, e as artérias espirais, que irrigam a camada funcional (BANKS, 1992).

Figura 9 - Modificações nas glândulas uterinas e das células glandulares durante o ciclo menstrual. (Fonte: JUNQUEIRA, 2004).

2.3.1.4 CÉRVIX UTERINA

A cérvix uterina serve para várias funções cruciais na reprodução. A falha nessas funções pode causar esterilidade ou baixa fertilidade. Após a cópula a cérvix parece ser um reservatório de espermatozóide, onde o espermatozóide não viável é eliminado na vagina (MATTNER e BRADEN, 1966; JASZCZAK e HAFEZ, 1972). O muco da cérvix previne a microbiota vaginal de entrar no lúmen uterino (ENHÖRNING et al., 1970). Durante a gestação, a cérvix fecha rapidamente, expandindo a cavidade uterina. A cérvix é a porção cilíndrica, mais baixa do útero e sua mucosa é revestida por epitélio colunar simples secretor de muco. Possui poucas fibras de músculo liso e consiste principalmente em tecido conjuntivo denso (85%). A porção externa da cérvix, que faz saliência na luz da vagina é revestida por epitélio pavimentoso estratificado.

A mucosa da cérvix contém glândulas mucosas, que se ramificam intensamente. Esta mucosa não sofre mudanças notáveis durante o ciclo menstrual e não descama durante a menstruação (JUNQUEIRA, 2004).

Durante a gestação o estroma cervical é caracterizado por edema, aumento da vascularização, uma alta frequência de infiltração de leucócitos e reação decidual. Modificações ocorrem no colo do útero com o avanço da gravidez. As criptas cervicais desenvolvem enormemente e sua luz torna-se muito alargada, pressionando o estroma interglandular. Uma grande massa de mucina é secretada para formar um plug de muco que sela o orifício externo (DIDIO, 2002).

O estroma cervical consiste principalmente de tecido conjuntivo fibroso disposto em espiral, é submetido a um movimento de relaxar com contração miometral de forma semelhante a um diafragma de íris. Esse processo é facilitado pelas vertentes da musculatura ligados às fibras do músculo da parte inferior do segmento do miométrio. Por este mecanismo, a contração dirigida para cima e retração da musculatura da parte inferior do miométrio ajuda a elaborar e estender-se um crescente número de fibras de tecido conjuntivo (BANKS, 1992).

2.3.2 ÚTERO EM PRIMATAS

Na maioria dos prossímios o útero apresenta dois cornos uterinos curtos, porém na família Lorisidae e no gênero *Tarsius* o útero apresenta dois cornos uterinos longos (*uterus bicornis*) (Figura 10). Todos os primatas da subordem Anthropoidea (Catarrhini e Platyrrhini) possuem um corpo uterino simples, o qual é denominado de útero simples ou *uterus simplex*, somente em alguns sagüis (*Callithrix sp*) nota-se uma sutil separação da extremidade superior por um chanfro mediano (ANKEL-SIMONS, 2000).

Figura 10 - A - Útero bicornio dos primatas prossímios; B - Útero simples, encontrado em todos os primatas antropóides (Fonte: ANKEL-SIMONS, 2000).

O tamanho do útero varia consideravelmente nas diferentes espécies de primatas do Novo Mundo (Platyrrhini). Eckstein (1958) obteve as seguintes medidas: *Ateles* 47-50 mm de comprimento, 21-23 mm de largura e 20-22 mm de diâmetro antero-posterior e em *Cebus* 30-31 mm, 12-14 mm e 12-14 mm respectivamente. Hill (1953) mensurou em *Lagothrix* apenas o comprimento e obteve 12,5 mm.

Em *Cebus*, *Aotus*, *Saimiri* e *Ateles*, a porção fúndica do útero é quase globóide, com a parede ventral do útero achatada e a parede dorsal mais projetada, deixando a região do fundo com uma aparência piramidal em um corte transversal.

A região do fundo uterino no gênero *Saimiri* apresenta uma pequena separação e o segmento cervical é bem desenvolvido (COLBORN, 1967).

Nas espécies de bugio, *Alouatta guariba clamitans* e *Alouatta caraya*, o útero não apresenta anteroflexão nem retroflexão, e devido ao grande desenvolvimento do ceco, o útero está ligeiramente deslocado para o lado esquerdo (VERAS, 2004)

No gênero *Macaca* o útero é comprimido dorsoventralmente e uma constrição separa o corpo da cérvix (WISLOCKI, 1932). A região do fundo uterino apresenta uma ligeira separação e o segmento cervical é bem desenvolvido, sendo que a configuração interna do canal cervical descrita se assemelha a configuração encontrada no gênero *Saimiri* (COLBORN et al., 1967).

Segundo Hill (1953), em *Lagothrix* o útero é dorsoventralmente comprimido, convexo na face ventral e dorsalmente achatado. O corpo e a cérvix podem ser diferenciados em secções por um pequeno estreitamento que marca o óstio interno. O óstio externo é caracterizado por uma suave redução do lúmen na junção útero-vaginal.

Na espécie *Alouatta seniculus* o útero tem a forma de uma pêra invertida, com 26 mm de comprimento do fundo até o óstio externo, dos quais 13,5 mm referem-se à cérvix, cuja parte infravaginal mede 5 mm.

Nos primatas neotropicais o ligamento largo geralmente apresenta-se como uma membrana delgada que acompanha toda lateral do corpo uterino e se junta com o peritônio na região cervical. O ligamento redondo se prende próximo à parede lateral do útero.

Eckstein e Zuckermann (1956) verificaram que hemorragias uterinas que variam de um sangramento externo suave a um sangramento apenas detectável por lavagem vaginal, ocorrem em *Cebus*, *Ateles* e *Alouatta*.

2.3.2.1 ENDOMÉTRIO

Bhartiya et al. (1995) observaram as alterações na superfície do endométrio em *Macaca mulatta* durante um ciclo menstrual induzido. Na fase estrogênica ou proliferativa, foram observadas células ciliadas e não ciliadas, sendo as não ciliadas mais frequentes.

Próximo à abertura das glândulas, elas apresentaram superfície ligeiramente projetada para o lúmen e com curtas microvilosidades. Na ovulação as projeções ficam mais marcantes e as microvilosidades alongadas.

Na fase secretória ou luteal a superfície do endométrio apresenta-se ondulada e a abertura das glândulas possui formato elipsóide, poucas células ciliadas são encontradas e as superfícies das células não ciliadas tornam-se bulbosas. Próximo ao período inicial da menstruação estas células possuem a superfície achatada e murcha. A superfície do endométrio apresenta debris celulares e hemácias, e as células epiteliais apresentam sinais de degeneração, com aparência de crateras na superfície do endométrio.

Dempsey (1939) relata que o endométrio em *Ateles* e *Alouatta* apresenta transformações durante o ciclo reprodutivo que se assemelham aos humanos, embora o sangramento menstrual não possa ser observado macroscopicamente.

Durante a fase estrogênica, o epitélio uterino possui pequenas células colunares e com núcleos basais que se coram intensamente, igualmente ocorre com as glândulas endometriais. Estas são lineares, pouco penetrantes, lúmen levemente dilatado e podendo ser observado figuras mitóticas. Na fase secretória, as células são mais altas com núcleo grande e cromatina frouxa. As glândulas são convolutas e secretoras, com maior penetração na lâmina própria. Produtos de secreção e debris celulares podem ser encontrados no lúmen das glândulas. Ao término da fase secretória, as regiões de degeneração e descamação podem ser observadas na superfície do epitélio. Hemáceas podem ser encontradas no lúmen das glândulas e locais de extravasamento de sangue podem ocorrer ocasionalmente na camada subepitelial.

Castellanos e Maccombs (1968) estudaram o ciclo reprodutivo em *Saimiri sciureus*, *Cebus albifrons* e *Lagothrix lagothricha*. Nas três espécies o sangramento menstrual não pode ser observado macroscopicamente e o fluxo é recorrente em intervalos específicos: em média 17-20 dias em *Cebus*, 23-26 dias em *Lagothrix* e de 12-14 dias em *Saimiri*.

No gênero *Lagothrix* ocorrem pequenas pregas no endométrio e na cérvix, dando uma aparência aveludada ao revestimento luminal, e na cérvix há ainda camadas longitudinais adicionais (HILL, 1957).

Kaiser (1947) estudou o endométrio de *Ateles geoffroyi*, *Cebus* sp e *Alouatta paliatta*, relatando que o endométrio é diferente em relação à arquitetura geral, sendo o endométrio de *Cebus* mais espesso que as outras duas espécies. Além disso, não foram encontradas arteríolas espiraladas e nem estruturas análogas a elas.

Burton (1980) estudou *Presbytis obscura*, relacionando as alterações no endométrio com as variações da morfologia dos folículos ovarianos. No início da fase estrogênica (folículos pequenos), o endométrio apresentou um epitélio colunar-cubóide com núcleos irregulares, figuras mitóticas presentes e estroma denso com hemácias livres na porção superficial. As glândulas uterinas nesta fase são escassas, o epitélio das glândulas são colunares com núcleo basal.

No meio da fase estrogênica, o endométrio fica mais espesso e apresenta um epitélio colunar. O estroma fica menos denso e as glândulas endometriais mais numerosas e lineares, cujo epitélio colunar apresenta muitas figuras mitóticas.

No final da fase estrogênica (folículos antrais grandes), o epitélio endometrial é do tipo pseudo-estratificado. Capilares se multiplicam no estroma e as glândulas se tornam mais tortuosas. Após a ovulação, início da fase secretória, o estroma apresenta-se frouxo e as células glandulares possuem vacúolos basais. No final da fase secretória, tanto o epitélio glandular como o luminal mostram atividade secretória.

Há poucas informações relativas à ultra-estrutura do epitélio luminal uterino em primatas não humanos. Nicklaus et al. (2001) demonstraram as mudanças ultraestruturais neste epitélio na fase pré-ovulatória e na fase inicial da gestação em *Callithrix jacchus*. Variações no contorno apical das células foram observadas antes da ovulação. A superfície mostrou-se lisa e regular e, em contraste, a fase pré-implantação mostrou-se irregular. Nos primeiros dias de gestação as células apresentaram membrana abaulada ou com projeções em forma de bolhas. Em todas as fases estudadas, raras populações de células ciliadas foram encontradas.

2.3.2.2 CÉRVIX UTERINA

A morfologia da cérvix uterina foi descrita para vários primatas não humanos: babuíno (*Papio hamadryas*) (ZUCKERMANN e PARKES, 1952), *Macaca radiata* (ZUCKERMANN, 1930), *Macaca mulatta* (SANDYS e ZUCKERMANN, 1938; CUADROS, 1971), *Lemur* e *Loris* (HAFEZ, 1971), *Saimiri sciureus* (COLBORN et al., 1967) e *Lagothrix* (HILL, 1953).

Geralmente a cérvix é mais desenvolvida em primatas inferiores que nos primatas antropóides (WISLOCKI, 1932; HILL, 1953; ECKSTEIN, 1958;). Em *Ateles* e *Callithrix* a

porção se estende para dentro da vagina. Em *Aotus zonallis* a cérvix é mínima, sem segmento intravaginal (HAFEZ, 1972).

Nos grandes primatas a cérvix uterina não se apresenta muito desenvolvida. No gênero *Gorilla*, a característica mais marcante na cérvix é o grande desenvolvimento da musculatura (WISLOCKI, 1932).

Em chimpanzés, o canal cervical é retilíneo, e a junção escamo-colunar está dentro do canal endocervical. A lâmina própria é constituída de tecido conjuntivo denso superficial, onde ocorre deposição intensa de colágeno, subjacente a este tecido conjuntivo. Há alguns feixes longitudinais de músculo liso e mais externamente uma camada espessa e muito desenvolvida de células musculares lisas dispostas circularmente (GRAHAM et al., 1972).

A cérvix na maioria das espécies do gênero *Macaca* é mais complexa do que nos outros catarrinos (FOODEN, 1967). Na maioria das espécies do gênero *Macaca*, o lúmen cervical é parcialmente obstruído por interdigitações do colículo dorsal e ventral. Com o resultado, o canal da cérvix é dorsoventralmente sinuoso, e não reto como nos outros catarrínios. Clark e Corner (1935) observaram uma configuração específica da porção cervical, caracterizada pela presença de projeções da parede em direção ao lúmen, e demonstrou que em *Macaca arctoides* (Figura 11) não possui um colículo cervical e que o canal cervical está relativamente desobstruído, o que permite um fluxo constante de sangue menstrual, sem acúmulo. Pois em outras espécies de primatas o acúmulo pode ocorrer. Sua mucosa cervical possui um epitélio semelhante ao da vagina.

O colículo vestibular não está presente nos animais imaturos (*M. arctoides*) e em fêmeas adultas de *M. fascicularis* e *M. mulatta*. O canal cervical da *M. radiata* e *M. sinica* é mais complexo do que ocorre em *M. mulatta*. Em *Papio* sp, o canal cervical é ligeiramente curvado.

Figura 11 –Desenho de uma microprojção do trato reprodutor de *Macaca arctoides*. Notar o vestíbulo vaginal e a junção escamo-colunar localizado perto do vestíbulo vaginal, ocorre ramificações das pregas mucosas na parte superior da vagina e ectocérrix. Os sacos vaginais são rasos, a estrutura do canal da cérvix é relativamente simples, e o canal cervical é reto ou ligeiramente curvado. c.c = tecido conjuntivo, c.m = musculatura circular, e = endométrio, e.o = orifício externo, i.o = orifício interno, l.m = musculatura longitudinal, s = serosa, s.c. = submucosa da cérvix, v = vagina, v.c. = colículo vestibular (Fonte: HAFEZ, 1972)

Hafez e Kanagwa (1972) estudaram o epitélio da cérvix de *Macaca fascicularis*. Células secretoras de diferentes tipos foram observadas, e a porcentagem de células ciliadas variou nas diferentes regiões da cérvix.

Hafez (1973) analisou a ultra-estrutura do epitélio da vagina, útero e tubas uterinas em duas espécies de *Macaca* na fase pré-ovulatória. O endométrio caracterizou-se por ter superfície lisa com poucas pregas e glândulas com aberturas. As células não ciliadas têm a superfície convexa, com microvilosidades curtas e arredondadas e as células ciliadas são escassas. A cérvix possui superfície irregular com depressões que se assemelham à abertura de glândulas.

Hafez (1972) estudou a cérvix uterina de oito espécies de primatas (*Macaca arctoides*, *Papio*, *Saimiri sciureus*, *Erythrocebus patas*, *Callithrix jacchus*, *M. mulatta*, *M. Menestrina* e *M. fascicularis*), sendo encontrado na mucosa cervical material P.A.S positivo, com formato granular que ocupou a mesma parte que é tomado por grânulos de secreção nas células. A densidade destes grânulos variou de acordo com a localização das células da cérvix e das fases do ciclo menstrual. Em *M. mulatta*, as alturas do epitélio do canal endocervical e a atividade das glândulas oscilaram regularmente durante o ciclo menstrual. A zona de transição entre o epitélio escamoso estratificado da vagina e do epitélio cervical variou entre as espécies (Figura 12). Em *M. mulatta*, *E. patas*, *C. jacchus*, *Papio*, *M. menestrina* e *M. fascicularis* a junção escamo-colunar está situada, como no homem, na região do orifício externo.

Em *S. sciureus*, o epitélio escamoso estratificado da vagina é contínuo através do orifício externo, superfície vestibular e vestíbulo do colículo. A diminuição gradual da espessura do epitélio ocorre em direção à junção escamo-colunar. Algumas ilhas do epitélio foram observadas nas áreas do canal cervical abrangidos pelo epitélio colunar.

O estroma cervical é constituído por componentes musculares e fibrosos embutido na substância fundamental. O tecido fibroso é composto de colágeno e elastina. A arquitetura e proporção relativa do colágeno, fibras musculares e elásticas no estroma da cérvix, variam consideravelmente entre os indivíduos da mesma espécie e também entre as espécies diferentes.

Figura 12 - Desenho esquemático de cortes sagitais do trato reprodutivo da mulher e de 5 espécies de primatas não humanos. Notar a localização da junção escamo-colunar ao orifício externo do útero na mulher, em *Erythrocebus pata*, *Macaca mulatta* e *Callithrix jacchus*. Em *Saimiri sciureus* a junção escamo-colunar é localizada no fundo do canal cervical. Em *Macaca arctoides* a junção escamo-colunar está localizada próximo ao vestíbulo vaginal e porção superior da vagina. A área sombreada entre o útero e a vagina indica o segmento coberto com o epitélio cervical (Fonte: HAFEZ, 1972)

Em *Ateles*, a cérvix se projeta cerca de 10 a 15 mm no lúmen vaginal, formando um fórnix vaginal profundo. Esta protusão cervical é arredondada e o canal endocervical tem sua abertura em forma de fenda, a partir da qual se irradiam pequenas pregas constituídas de epitélio queratinizado. Em *Cebus*, o canal endocervical tem sua abertura em forma de uma fenda transversa que é circundada por diminutas elevações constituídas por mucosa cervical. Em *Ateles* e *Cebus* o segmento cervical é bem desenvolvido. Em *Saimiri* e *Alouatta*, o segmento infravaginal da cérvix é muito semelhante ao observado em *Cebus*. Em *Lagothrix* não há projeção da cérvix na vagina (WISLOCKI, 1932; HILL, 1957; COLBORN et al., 1967).

No entanto em *Aotus*, o segmento cervical é curto, ocorrendo uma continuidade da parede cervical anterior com a parede da vagina, com projeção da cérvix na vagina somente na porção dorsal. O epitélio da cérvix é colunar simples, sobre uma lâmina própria com

glândulas ligeiramente tortuosas e muito ramificadas, e com presença de pequena secreção de muco. O segmento inferior do útero apresenta-se revestido por um epitélio colunar simples e a junção escamo-colunar não coincidem com o óstio externo (HERTIG et al., 1976).

Em *Saimiri* o diâmetro antero-posterior da cérvix na sua junção ao fundo de saco vaginal mede 9 mm e a distância do óstio interno ao externo mede 10 mm. Mais da metade representam a dilatação da porção distal do canal endocervical, formando um compartimento semelhante a um vestíbulo, cuja luz está repleta de projeções da parede cervical. Suas bases se originam da terminação supravaginal do vestíbulo. O epitélio estratificado da vagina se estende pelo vestíbulo da cérvix, não ocorrendo homogeneidade entre os animais para a localização da junção escamo-colunar. A morfologia do epitélio cervical e a quantidade de material PAS positivo variaram com o estado hormonal das fêmeas. Em fêmeas ovariectomizadas, o epitélio escamoso não mostrou grânulos mucosos, mas nos animais tratados com estrógenos e progesterona a quantidade de grânulos foi marcante (COLBORN et al., 1967).

Cui (1994) relata que em *Callithrix jacchus* o colo uterino projeta-se na vagina e esta apresenta um istmo que a separa em duas porções iguais. Sendo a porção inferior um cilindro oval apresentando dobras verticais e uma junção entre o útero e a vagina que é bem marcada.

3 MATERIAL E MÉTODO

Para a realização deste estudo, foi utilizado o útero de 15 fêmeas de macaco rhesus (*M. mulatta*) que vieram a óbito no Centro de Criação de Animais de Laboratório, Serviço de Criação de Primatas Não Humanos, Fiocruz, Rio de Janeiro. Sendo 5 fêmeas nulíparas, 5 primíparas e 5 pluríparas. Todas as fêmeas eram maduras sexualmente, tinham de 38 a 87 meses de idade e pesavam entre 4,9 a 7,39 Kg. Dados como massa corporal, idade e número de partições foram registrados (Tabela 1). Em todos os animais foram feitos o estudo topográfico, biometria dos órgãos, microscopia de luz e quantificação de colágeno no miométrio.

3.1 ANÁLISE MACROSCÓPICA

A análise macroscópica foi realizada em duas etapas:

- descrição topográfica
- descrição morfológica e biométrica de cada órgão

Tabela 1 – Classificação das fêmeas quanto à idade, massa corporal e número de parições – Rio de Janeiro - 2010

Fêmea	Idade (meses)	Massa Corporal (Kg)	Número de Parições
1	38	5,32	0
2	49	6,25	0
3	63	6,87	0
4	43	4,9	0
5	50	6,82	0
6	49	6,73	1
7	55	6,21	1
8	63	6,91	1
9	76	7,39	1
10	73	6,88	1
11	87	5,87	3
12	123	6,77	5
13	121	7,87	7
14	146	8,31	10
15	204	8,45	13

3.1.1 TOPOGRAFIA E MORFOLOGIA EXTERNA

Os animais destinados ao estudo da topografia e morfologia externa foram perfundidos com solução de cloreto de sódio a 0,9% a 30° C para lavagem e retirada máxima do sangue nos vasos via artéria femoral. Após a lavagem do sistema cardiovascular os animais foram fixados por perfusão de solução de formol 10%. E em seguida os animais foram submersos na mesma solução por 48 horas, onde foram mantidos até o momento da dissecação.

Inicialmente foi feito uma incisão mediana com bisturi na região pélvica, para separação da pele e dos músculos a baixo, separou-se a sínfise pélvica, obtendo-se a exposição completa dos órgãos genitais intra-pélvicos. Procedeu-se o divulsionamento dos tecidos adjacentes, com a individualização dos órgãos genitais, e completa remoção do aparelho reprodutor feminino. Em seguida foi dissecado, analisado e imediatamente mensurado com o auxílio de um paquímetro e registro fotográfico para documentação.

3.1.2 BIOMETRIA

O estudo biométrico dos órgãos foi realizado com régua calibrada e paquímetro. O comprimento total do útero foi mensurado do início da região do fundo até o óstio externo do útero, a cérvix uterina foi mensurada do final do corpo até o óstio externo do útero. Os dados métricos obtidos para cada animal foram submetidos à análise estatística, como a média aritmética, mediana, desvio padrão.

3.2 ANÁLISES MICROSCÓPICAS

Após a mensuração, foram retirados fragmentos representativos das três regiões uterinas: corpo, fundo e cérvix e preparados para microscopia de luz. Todos os fragmentos foram fixados em solução aquosa de formol a 10% por 48 horas, lavados em água corrente por 2 horas, desidratados em séries crescentes de álcool (50°, 70°, 85°, 95° e 100° GL) ficando cerca de 30 minutos em cada uma. Em seguida procedeu-se a diafanização em álcool-xilol (1:1) e xilol por 4 horas e incluídos em blocos de Paraplast® por 45 minutos a 60°C. Por fim os fragmentos foram incluídos em Paraplast® puro, seguindo a orientação para cada segmento: longitudinal do corpo e fundo uterino e longitudinal da cérvix. Ao final obtiveram-se blocos contendo segmentos das regiões do fundo, corpo e cérvix uterina de cada animal, totalizando 45 blocos.

Foram feitos cortes de 5µm de espessura com auxílio de um micrótomo semi-automático. Os cortes obtidos foram montados em lâminas de microscopia, e em seguida colocados em estufa a 37° C, por um período de 24 horas, para obter a desparafinização do material, obtendo-se um total de 180 lâminas de microscopia. Após esse período, as lâminas foram coradas de acordo com as técnicas a baixo:

- ✓ Hematoxilina-Eosina, para padronização e identificação do material
- ✓ Tricomo de Gomori, para evidenciação das fibras elásticas, colágenas e demais componentes do tecido conjuntivo.
- ✓ Picrosirius red, para evidenciação e quantificação das fibras colágenas.

3.2.1 HISTOMORFOMETRIA

Para quantificação do colágeno as lâminas coradas com Picrosirius red foram observadas com o auxílio do microscópio óptico Axioscópico Zeiss® e os resultados analisados em um microcomputador com programa de morfometria específico KS-400 Zeiss®, segundo o seguinte processo: Captação da imagem, calibração do equipamento, engenharia da imagem (identificação da frequência da cor do tecido estudado por campo), binarização da imagem, mensuração dos campos, obtenção dos dados.

Padronizou-se a leitura e mensuração de 5 campos por lâmina, sendo feito 3 lâminas para cada animal com espaçamento de 10 cortes no micrótomo por lâmina, num total de 225 campos mensurados. De cada grupo de 5 mensurações foram retiradas médias que, multiplicadas segundo a espessura do corte padrão (5 μ m), foram agrupadas segundo a sequência dos fragmentos. Em seguida procedeu-se a análise e discussão dos resultados. Também se obteve fotomicrografias para documentação.

Posteriormente, os resultados obtidos foram tratados estatisticamente em programas compatíveis com a plataforma Windows®.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados através do programa SAS System for Windows (SAS, 2000).

Através do aplicativo Guided Data Analysis, os dados foram testados quanto à normalidade dos resíduos e homogeneidade das variâncias. Caso não obedecessem as estas premissas, foram transformados (logaritmo na base 10 – Log₁₀; Raiz quadrada – RQ X; Quadrado – X²) e se a normalidade não fosse obtida, empregava-se, então, a análise de variância não paramétrica. Para a comparação das biometrias entre fêmeas Nulíparas, Primíparas e Pluríparas foram utilizados o teste Least Significant Differences (LSD).

Para descrição dos resultados, foram empregadas as médias e seus respectivos erros padrões (média $\pm$ erro padrão da média) dos dados originais e os níveis de significância (p) dos dados originais, quando obedecessem às premissas; dos dados transformados, quando

necessária a transformação, e dos dados analisados através da análise não paramétrica, quando não obedecessem às premissas e não houvesse transformações possíveis.

O nível de significância utilizado foi de 5%, isto é, para um nível de significância menor que 0,05, considerou-se que ocorreram diferenças estatísticas entre as variáveis classificatórias (tratamentos) para uma determinada variável resposta.

4 RESULTADOS

O aparelho reprodutor feminino de macaco rhesus (*Macaca mulatta*) é composto pela genitália externa, com a presença dos pequenos lábios, e ausência dos grandes lábios. A genitália interna é formada por dois ovários, duas tubas uterinas, útero e vagina (Fig.13).

Figura 13 – Genitália externa: A – ânus; CC – corpo do clitóris; CI – calosidade isquiática; GC – glande do clitóris; OV – óstio vaginal; PL – pequenos lábios

4.1 MORFOLOGIA E TOPOGRAFIA

O útero se situa na pelve, sobre a vagina, entre a bexiga urinária e o intestino reto. A face dorsal é mais convexa que a ventral (Figura 14).

Figura 14 – Região Pélvica – B – bexiga; LL – ligamento largo; LR – ligamento redondo; OV – ovário; R – reto; TU – tuba uterina; U – útero.

O útero é do tipo simples, caracterizado por um fundo globóide localizado sobre a junção com as tubas uterinas, oco, alongado e com contorno piriforme, seu lúmen é reduzido e quando seccionado medialmente, a cavidade tem um formato de fenda transversa (Figura 15).

Figura 15 – Aparelho Reprodutor Feminino: C – corpo do útero; CL – clitóris; CU – cérvix uterina; F – fundo do útero; LL – ligamento largo; ligamento redondo; OE – ovário esquerdo; OD – ovário direito; TU – tuba uterina; V – vagina

Pode ser dividido macroscopicamente em quatro regiões: corpo, fundo, istmo e cérvix uterina. Na extremidade cranial, acima da desembocadura das tubas uterinas, está presente a região do fundo, que se caracteriza como uma região livre, de forma alargada, convexa e levemente arredondada.

O corpo do útero está á baixo da região do fundo, localizado entre duas folhas do peritônio, que também englobam lateralmente o espaço do suprimento vascular uterino. Possui uma porção dorsal que está em contato com a bexiga urinária, denominado de face vesical, e uma porção ventral que está em contato com o intestino reto, face intestinal.

Ao longo de cada margem do útero encontram-se e se justapõem o peritônio visceral, que cobriu a face vesical, e o peritônio visceral que cobriu a face intestinal, para formar as asas do ligamento largo do útero.

Na porção final do corpo uterino ocorre uma leve constrição de cada lado, ocorrendo um estreitamento da cavidade, também denominado de istmo do útero, nesse local é encontrado o óstio interno do útero. O istmo delimita duas regiões do útero, a porção cranial ao istmo é corpo do útero e a porção caudal é a cérvix uterina

Após o istmo, a cérvix aparece externamente com um formato globóide, semelhante ao fundo uterino, porém mais convexa. Sua porção caudal se projeta no canal vaginal, formando um fórnix vaginal (Figuras 16 e 17). Devido a essa posição anatômica, a cérvix uterina pode ser dividida em duas regiões: supravaginal (porção que está em contato com o istmo do útero) e vaginal (porção em contato com a vagina, onde se encontra o óstio externo do útero). Após o término da cérvix de formato externo globóide, ocorre uma leve constrição, que se continua com a vagina com formato cilíndrico.

Figura 16 – Aparelho Reprodutor Feminino: C – corpo; CL – clitóris; F – fundo; FV – fórnix vaginal; OE – ovário esquerdo; OD – ovário direito; OEU – orifício externo do útero; TU – tuba uterina; V – vagina

Figura 17 – Fórnix Vaginal : FV – fórnix vaginal; OE – orifício externo do útero

A cérvix uterina apresenta pregas ou projeções na mucosa do canal cervical que se orientam em direção ao lúmen. O canal cervical é obstruído por um principal colículo ventral cervical e um par de menores e variavelmente desenvolvido colículo dorsal. O colículo ventral cervical, a eminência mediana proeminente, projeta-se dorsalmente no piso do canal cervical entre o orifício externo e interno do útero. Interdigitações desses colículos resulta numa peculiar sinuosidade dorsoventral do canal cervical (Figuras 18 e 19).

Figura 18 – Corte Sagital do Aparelho Reprodutor Feminino de Macaco Rhesus: C – Cérvix; CU – Cavidade Uterina; E – Endométrio; FVD – Fórnix Vaginal Dorsal; FVV – Fórnix Vaginal Ventral; M – Miométrio; MV – Mucosa Vaginal; OEU – Óstio Externo do Útero; P – Perimétrio

Figura 19 – Corte Sagital do Aparelho Reprodutor Feminino de Macaco Rhesus: CCD – Colículo Cervical Dorsal; CCV – Colículo Cervical Ventral; CU – Cavidade Uterina; FVD – Fórnix Vaginal Dorsal; FVV – Fórnix Vaginal Ventral; MV – Mucosa Vaginal; OEU – Óstio Externo do Útero; OIU – Óstio Interno do Útero

O suporte de ligamentos do útero inclui os ligamentos uterossacrais, redondo, largo e em menor grau os ligamentos útero-ovarianos.

O ligamento largo do útero é delicado e margeia a borda do corpo do útero como uma membrana e se fundona na região cervical. O ligamento redondo que está recoberto pelo

ligamento largo se fixa próximo à borda lateral do útero, logo abaixo da inserção das tubas uterinas.

Não foram observadas diferenças macroscópicas e de topografia entre as fêmeas nulíparas, primíparas e pluríparas.

4.2 MORFOMETRIA MACROSCÓPICA

O comprimento total do útero nas fêmeas nulíparas tiveram média de $4,12 \pm 0,2$ cm, nas primíparas $4,32 \pm 0,26$ cm e nas pluríparas $5,14 \pm 0,71$ cm.

Comparando as mensurações entre as três categorias, observou-se que as fêmeas pluríparas possuem as maiores medidas (Tabela 2; Gráfico 1 a 5).

Tabela 2 – Média aritmética e erro padrão da média dos dados biométricos

	Nulípara	Primípara	Plurípara
Comprimento do corpo	$2,41 \pm 0,07^a$	$2,44 \pm 0,07^a$	$3,07 \pm 0,15^b$
Largura do corpo	$1,8 \pm 0,06^{ab}$	$1,69 \pm 0,13^a$	$2,14 \pm 0,15^b$
Espessura do corpo	$0,91 \pm 0,06^a$	$0,73 \pm 0,05^b$	$0,99 \pm 0,06^a$
Comprimento da cérvix	$1,71 \pm 0,04^{ab}$	$1,8 \pm 0,07^a$	$2,07 \pm 0,18^a$
Largura da cérvix	$2,08 \pm 0,09^{ab}$	$1,92 \pm 0,09^a$	$2,26 \pm 0,09^b$

Gráfico 1 - Comprimento corpo do útero (cm)

Gráfico 2 – Largura do corpo do útero (cm)

Gráfico 3 – Espessura do corpo do útero (cm)

Gráfico 4 – Comprimento da cérvix uterina (cm)

Gráfico 5 – Largura da cérvix uterina (cm)

4.3 ANÁLISE MICROSCÓPICA

Foi utilizada a coloração de Hematoxilina-Eosina para a identificação do material histológico. A partir desta coloração, foi observado que a parede do útero é constituída por três camadas distintas: o perimétrio, o miométrio e o endométrio.

O perimétrio é a mais externa, trata-se de uma camada serosa constituída por um mesotélio e tecido conjuntivo.

O miométrio é a camada mais espessa das três, é composto por fibras musculares lisas dispostas em diversos sentidos, aparecendo seccionadas no sentido transversal, longitudinal e oblíquo (Figura 20). As fibras musculares estão separadas por tecido conjuntivo e numerosos vasos sanguíneos.

Figura 20 - Fotomicrografia do miométrio: túnica muscular do órgão, constituído por fibras musculares lisas, dirigidas em várias direções (LO – longitudinal, OBL - oblíquo e TRANS – transversal), V – vaso sanguíneo; HE, corte longitudinal (5µm), 200X

O endométrio ou túnica mucosa é formado por um epitélio prismático simples e uma lâmina própria que contém as glândulas endometriais, que também possui epitélio prismático simples (Figura 21).

Figura 21 - Fotomicrografias do endométrio: (A) túnica mucosa revestida por epitélio prismático simples; corte longitudinal, HE, 20X (B) glândulas endometriais compostas pelo mesmo tipo de epitélio da mucosa, EPS – epitélio prismático simples; corte longitudinal (5 μ m), Tricromo de Gomori, 500X.

Em todos os animais estudados as glândulas endometriais eram tubulares simples e retas, com o lúmen estreito ou ligeiramente ondulado. Estas características correspondem a um endométrio de fase proliferativa ou estrogênica (Figura 22).

Em nenhum dos animais foram observadas glândulas espiraladas no endométrio e nem mesmo algum tipo de secreção em sua luz.

Figura 22 - Fotomicrografia da camada funcional do útero – glândulas endometriais tubulares retas ou ligeiramente onduladas, característico da fase proliferativa; CF – camada funcional, CB – camada basal, GL – glândulas endometriais, M - miométrio; corte longitudinal (5 μ m), HE, 20X

Nas fêmeas estudadas foi notado variações quanto à espessura do endométrio, na ramificação e no diâmetro do lúmen das glândulas endometriais.

A lâmina própria é constituída por tecido conjuntivo frouxo muito celularizado e rico em vasos sanguíneos. Em relação à distribuição do colágeno no miométrio, o método de Picrossirius Red permitiu observar uma ampla distribuição do colágeno por todo o compartimento. O colágeno aparece na cor avermelhada e em formato de espiral (Figura 23).

Figura 23 - Fotomicrografia do miométrio – observar a distribuição do colágeno sendo representado pela cor vermelha e em formato de espiral; C – colágeno, corte longitudinal (5 μ m), Picrosirius Red, 200X

A estrutura histológica da cérvix uterina difere do resto do útero. O revestimento do canal cervical (endocérnix), assim como o das pregas e suas ramificações, é constituído por um epitélio prismático simples secretor de muco, o qual se acumula no canal. Possui poucas fibras musculares lisas e consiste principalmente em tecido conjuntivo denso (Figuras 24, 25, 26 e 27).

A cérvix apresenta uma lâmina própria mais fina e menor camada de musculatura lisa em relação ao endométrio. Sendo constituída por tecido conjuntivo denso, as glândulas mucosas cervicais mostraram-se ramificadas e com o mesmo tipo de epitélio do canal endocervical. As glândulas distribuem-se ao longo de todo o canal cervical (Figura 24). Não foram observadas alterações morfológicas das glândulas cervicais entre as diferentes fêmeas estudadas e nem a presença de células ciliadas ou microvilosidades.

A porção da cérvix uterina que se estende do óstio externo do útero ao fórnix vaginal (ectocérnix) é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado (Figura 25).

Figura 24 - Fotomicrografia da endocérvis – presença de pregas e ramificações da mucosa da cérvis uterina revestido por epitélio prismático simples; GL– glândulas cervicais, M – mucina, CC – criptas cervicais, CL- canais laterais, EE – epitélio endocervical; corte longitudinal (5 μ m), HE, 50X

Fig. 25 - Fotomicrografias da cérvix uterina: (A) Ectocervix – EPE – eptélio pavimentoso estratificado, V- vasos sanguíneos, M – musculatura lisa; corte longitudinal, Tricromo de Gomori, 20X. (B) – endocervix CL – canais laterais, EPS – eptélio prismático simples, GC – glândulas cervicais; corte longitudinal, Tricromo de Gomori, 500X

Figura 26 - Fotomicrografia da endocervix – presença de muco secretado pelo epitélio prismático simples, EPS – epitélio prismático simples, M - mucina; corte longitudinal (5µm), HE,

Figura 27 - Fotomicrografia da cérvis uterina – presença da ectocérvis e endocérvis, a cérvis possui uma lâmina própria mais fina e menor camada de musculatura lisa comparado ao endométrio, EN – endocérvis, ECT–ectocérvis, M – musculatura lisa; corte longitudinal , (5 μ m), HE, 200X

4.3.1 QUANTIFICAÇÃO DE COLÁGENO

A porcentagem de colágeno encontrado no miométrio das fêmeas nulíparas teve uma média de $26,32 \pm 0,82$, nas primíparas $29,07 \pm 1,01$ e nas pluríparas $38,93 \pm 1,07$ (Gráfico 6), pelo método de coloração de Picrosirius Red.

Gráfico 6 – Porcentagem de colágeno no miométrio

5 DISCUSSÃO

A morfologia macroscópica do aparelho reprodutor feminino de *Macaca mulatta* se assemelha de forma geral ao modelo encontrado nos primatas da subordem Anthropeidea (primatas do Velho e do Novo Mundo). Há, entretanto particularidades específicas entre as diversas espécies existentes nesta subordem, as quais devem ser consideradas, diante da necessidade de melhorar o conhecimento relativo à biologia da reprodução em primatas.

O útero de *M. mulatta* encontra-se na cavidade pélvica, sobre a vagina, entre a bexiga urinária e o intestino reto. Em *Alouatta guariba clamitans* e *Alouatta caraya* o útero está ligeiramente deslocado para o lado esquerdo, devido ao grande desenvolvimento do ceco (VERAS, 2004). Em linhas gerais, a topografia e localização do útero se assemelham aos demais primatas.

Na maioria dos primatas os grandes lábios estão ausentes, sendo descritos na infraordem Prosimii e na família Cebidae (ANKEL-SIMONS, 2003), em *Alouatta guariba clamitans* e *Alouatta caraya* (VERAS, 2004) e no *Homo sapiens* (JUNQUEIRA, 2004).

O útero é do tipo simples e piriforme, semelhante a da maioria dos primatas, com exceção dos prossímios, que na maior parte do grupo, possuem dois cornos uterinos curtos. Na família Lorisidae e no gênero *Tarsius* apresentam dois cornos uterinos longos ou útero bicornio (ANKEL-SIMONS, 2003). Essa diferença no formato do útero está relacionada com o número de filhotes por parto. Os primatas que possuem o útero bicornio têm um maior número de filhotes por parto. Enquanto os que possuem o útero do tipo simples, têm normalmente apenas um filhote por parto. Em *Callithrix sp* (representante da infraordem Anthropeidea) nascimentos duplos são regras (gêmeos fraternos), possuem o útero com uma sutil separação da extremidade superior por um chanfro mediano.

A região do fundo possui formato globóide, com a parede ventral do útero mais achatada e a parede dorsal mais projetada. Formato que se assemelha a região fúndica de outros primatas, como ocorre nos gêneros *Cebus*, *Aotus*, *Saimiri* e *Ateles* (COLBORN, 1967).

O endométrio e a cérvix uterina são histologicamente muito semelhantes ao de outros primatas (DEMPSEY, 1939; KAISER, 1947; HILL, 1957; COLBORN et al., 1967). Sendo o endométrio constituído por duas camadas principais: uma basal e outra funcional, que contém as glândulas endometriais.

Em todas as fêmeas estudadas, o epitélio da mucosa uterina mostrou-se invariavelmente prismático simples. Assim como, o epitélio das glândulas endometriais. Em gibões (família Hylobatidae), existem diferenças entre os epitélios do útero. A mucosa é

constituída por epitélio cúbico-colunar simples ou pseudoestratificado. E as glândulas endometriais, possuem epitélio colunar simples (BURTON, 1980).

Diferente do que foi encontrado em outros estudos com *Macaca mulatta* (HAFEZ e KANAGWA, 1972; BHARTYA et al., 1995). O endométrio e a cérvix uterina das fêmeas estudadas, não apresentaram células ciliadas. Estas células ciliadas aparecem em *Callithrix jacchus*, porém raras (NICKLAUS et al., 2001).

Em Hafez (1973), foi descrito o epitélio uterino na fase folicular em *Macaca mulatta*, onde se observou, que as fêmeas que apresentavam folículos ovarianos menores nos primeiros estágios de desenvolvimento nos ovários, o endométrio apresentava-se mais fino. Com epitélio baixo e glândulas endometriais menores e não ramificadas. Já as fêmeas que possuíam folículos maiores (antrais), o epitélio apresentava-se mais alto. Com o endométrio mais espesso e as glândulas endometriais mais ramificadas e profundas. Outros estudos com *Colobus* sp (BURTON, 1980) e bugios (*Alouatta guariba clamitans* e *Alouatta caraya*) demonstraram semelhança entre a relação dos folículos ovarianos com o epitélio da mucosa do útero e com as glândulas endometriais (VERAS, 2004). No presente trabalho, não foi feita esta relação entre tamanho de folículos ovarianos e espessura do endométrio. Sendo necessários maiores estudos, para ver se existe essa correlação nos animais estudados.

A cérvix uterina é bem desenvolvida, ao se projetar na vagina forma uma fenda circular (fórnix vaginal). Em *Ateles* e *Cebus*, a cérvix também exibe a mesma configuração. Possui epitélio prismático simples, como ocorrem na maioria dos outros primatas. Porém em bugios (*Alouatta guariba clamitans* e *Alouatta caraya*) possuem epitélio prismático pseudoestratificado (VERAS, 2004). A razão desta diferença é desconhecida.

A cérvix na maioria das espécies do gênero *Macaca* é mais complexa do que em outros catarrinos (FOODEN, 1967). Seu lúmen é parcialmente obstruído por interdigitações do colículo dorsal e ventral. Fazendo com que o canal da cérvix tenha um formato sinuoso, e não reto como nos outros catarrinos.

Comparado a outros trabalhos científicos publicados em primatas, *M. mulatta*, possui pouco desenvolvimento muscular na cérvix uterina. Em chimpanzés (*Pan troglodytes*) (GRAHAM et al., 1972) e bugios (*Alouatta guariba clamitans* e *Alouatta caraya*)(VERAS, 2004), possuem grande desenvolvimento muscular na cérvix.

O comprimento do útero de *M. mulatta* variou de 3,9 a 6,02 cm. Em primatas do Novo Mundo, o comprimento do útero varia entre as espécies: *Ateles* 47-50 mm de comprimento, 21-23 mm de largura, e em *Cebus* 30-31 mm e 12-14 mm respectivamente. Hill (1953) mensurou em *Lagothrix* apenas o comprimento do útero e obteve 12,5 mm (ECKSTEIN,

1958). Na mulher adulta, o útero possui em média 8 cm de comprimento, 5 cm de largura e 3 cm de espessura (DIDIO, 2002).

Durante a gestação, o miométrio passa por um período de grande crescimento como resultado de hiperplasia e hipertrofia. Muitas células musculares lisas sintetizam ativamente o colágeno, cuja quantidade aumenta significativamente no útero. Após a gestação o útero reduz seu tamanho para as dimensões aproximadas de antes da gravidez. (JUNQUEIRA, 2004).

Nas três categorias estudadas, as fêmeas pluríparas obtiveram as maiores mensurações do útero (comprimento, largura e espessura do corpo e comprimento e largura da cérvix) e maior porcentagem de colágeno no miométrio. O aumento do número de partos poderia levar a um aumento de depósito de colágeno no miométrio, levando a uma alteração na composição do útero. O que poderia explicar as diferenças biométricas nas três categorias estudadas.

Todas as fêmeas encontravam-se na fase estrogênica, porém não se sabe se elas estavam no início, meio ou fim dessa fase. Uma das variáveis que poderia estar influenciando nos dados biométricos.

Estudos pormenorizados e maior número de animais seriam necessários para melhor esclarecer essas diferenças entre as mensurações do útero e a porcentagem de colágeno no miométrio dos animais em estudo.

6 CONCLUSÕES

Do que acabamos de expor, podemos concluir que:

- 1) O útero de *Macaca mulatta* é do tipo simples, piriforme com o fundo globóide.
- 2) O suporte de ligamentos é dado pelos ligamentos redondo, largo e útero-sacrais.
- 3) A projeção da cérvix no canal vaginal forma um fórnix dorsal mais proeminente e um ventral.
- 4) O canal cervical apresentou-se com formato sinuoso, devido à presença de colículos cervicais dorsais e ventrais.
- 5) A organização da musculatura uterina mostrou-se peculiar composta por feixes de musculatura lisa circulares, longitudinais e oblíquos subjacentes ao endométrio. A cérvix apresentou pequeno desenvolvimento muscular comparado ao corpo do útero.
- 6) O epitélio da mucosa da cérvix uterina é do tipo prismático simples e a lâmina própria é constituída por tecido conjuntivo denso onde estão presentes as glândulas cervicais, que estão distribuídas ao longo das criptas e ramificações da mucosa, sendo o epitélio glandular do mesmo tipo do epitélio da mucosa, prismático simples.
- 7) A ectocérvix apresenta epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado
- 8) O endométrio de todas as fêmeas estudadas apresentou características da fase folicular, com um epitélio cilíndrico simples, glândulas tubulares simples e ramificadas e ausência de produto de secreção.
- 9) O comprimento total do útero de *Macaca mulatta* variou de 3,9 a 6,02 cm, sendo que as fêmeas pluríparas possuem as maiores medidas dentre as categorias estudadas.

- 10) As fêmeas pluríparas possuem maior porcentagem de colágeno no miométrio ($38,93 \pm 1,07$) comparado as fêmeas nulíparas ($26,32 \pm 0,82$) e primíparas ($29,07 \pm 1,01$).
- 11) Não foram encontradas diferenças morfológicas externas no útero das fêmeas estudadas.

Referências

ABBOTT, D. H.; FOONG, S. C.; BARNETT, D. K.; DUMESIC, D. A. Nonhuman primates contribute unique understanding to anovulatory infertility in women. **ILAR J**, v. 45, n 2, p. 116-131, 2004.

ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de laboratório, criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002. 387 p.

ANDRADE, M. C. R. **Determinação de parâmetros biológicos de primatas não humanos e do status sanitário e genético da colônia de macacos rhesus (*Macaca mulatta*) da Fundação Oswaldo Cruz**. 200f. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária) – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.

ANDRADE, M. C. R.; RIBEIRO, C. T.; SILVA, V. F.; MOLINARO, E. M. M.; GONÇALVES, M. A. B.; MARQUES, M. A. P.; CABELLO, P. H.; LEITE, J. P. G. Biologic data of *Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis* and *Saimiri sciureus* used for research at the Fiocruz Primate Center. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v. 99 n. 6, p. 581-589, 2004.

ANKEL-SIMONS, F. **A survey of living primates and their anatomy**. New York: Macmillan Press, 1983. 313 p.

ANKEL-SIMONS, F. **An introduction primate anatomy**. 2^o ed. Durham: Academic Press, 2003. 506 p.

APPT, S. E. Usefulness of monkey model to investigate the role of soy in postmenopausal women's health. **ILAR J**, v.45, p. 200-211, 2004.

ARCHER, D. F. Role of the nonhuman primate for research related to women's health. **ILARJ**, v. 45, p. 212-219, 2004.

BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**. 2^o ed. São Paulo, Manole. 1992. 629 p.

BHARTYA, D.; BAJPAI, V. Cyclic alterations in rhesus monkey endometrium by scanning electron microscopy. **Reprod. Fertil. Dev.** v. 7, n. 7, p. 1199 – 1207, 1995.

BOLK, L. Beitrage zur Affernanatomie, VI Zur Entwicklung und vergleichenden Anatomie des Tractus urethrovaginalis der Primaten. **Z. Morph. Anthropol.** v. 10, n. 250-316, 1907.

BURTON, G. J. Light microscopy of the endometrium of the dusky leaf-monkey (*Presbytis obscura*). **J. Reprod. Fert.** v. 59, n. 1, p. 107-111, 1980.

CASTELLANOS, H.; McCOMBS, H. L. The reproductive cycle of the new world monkey. **Fert. Steril.**, v. 19, n. 1, p. 213-227, 1968.

CLARK, O. H.; CORNER, G. W. The cervix uteri of the rhesus monkey. **Anat. Rec.**, v. 63, n. 3, p. 247-252, 1935.

COIMBRA-FILHO, A. F.; MAIA, A. As fases do processo reprodutivo de *Macaca mulatta* Zimmermann, 1780, na Ilha do Pinheiro, Rio de Janeiro, Brasil (Cercophitecidae, Primates). **Rev. Brasil. Biol.** Rio de Janeiro, v. 37, p. 71-78. 1977.

COIMBRA-FILHO, A. F. **A primatologia no Brasil**. M. T. Mello Editora, 1983. 563 p.

COLBORN, G. L.; BO, W. J.; LANG, C. M. Observations on the cervix uteri of the Squirrel monkey. **J. Morph.**, v. 122, p. 81-88, 1967.

CUADROS, A. New findings relating to the Gross and microscopic morphology of the uterine cervix in the rhesus monkey. **Fertil. Steril.**, v. 22, p. 138 - 143, 1971.

CUI, KE-HUI; MATTHEWS, C. Anatomy of the adult female common marmoset (*Callithrix jacchus*) reproductive system. **J. Anat.**, v. 185, p. 481 – 486, 1994.

DIDIO, L. J. A. **Tratado de anatomia sistêmica aplicada**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 288 p.

DEMPSEY, E. W. The reproductive cycle of the new world monkeys. **Am. J. Anat.**, v. 64, p. 381- 405, 1939.

DOMINGUES, S. F. S.; CALDAS-BUSSIÉRE, M.C. Fisiologia e biotécnicas da reprodução desenvolvidas em fêmeas de Primatas Neotropicais importantes para a pesquisa biomédica. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, Belo Horizonte, v.30, n. 1/2, p. 57-71, 2006.

ECKSTEIN, P.; ZUCKERMAN, S. Morphology of the reproductive tract. **Marshall's Physiology of Reproduction.**, v. 1, p. 59 – 62, 1956.

ECKSTEIN, P. Reproductive organs. **Primatologia**. v. 3, p. 542-629, 1958.

ENHORNING, G.; HULDT, L.; MELEN, B. Ability of cervical mucus to act as a barrier against bacteria. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 2, p 108-532. 1970.

FOODEN, J. Complementary specialization of male and female reproductive structures in the bear macaque, *Macaca arctoides*. **Nature**, London, v. 214, p 214 – 939, 1967.

GRAHAM, C. E.; BRADLEY, C. F. Microanatomy of the chimpanzee genital system. In: BOURNE, G. H. **The Chimpanzee**: histology, reproduction and restraint. 1972. Baltimore: Basel, Karger and University Park Press. Vol. 5, p. 77-126.

GROVES, C. P. **Primate taxonomy**. Washington, D. C.: Smithsonian Institution Press, 2001. 350 p.

HAFEZ, E. S. E. Comparative reproduction of nonhuman primates. **Am. J. Obstet.**, v. 3, p. 57–61, 1971.

HAFEZ, E. S. E.; KANAGAWA, H. Ciliated epithelium in the uterine cervix of the macaque and rabbit. **J. Reprod. Fert.** v. 28, p. 91-94, 1972.

HAFEZ, E. S. E.; JASZCZAK, S. Comparative anatomy and histology of the cervix uteri in non-human primates. **Primates**. v. 13, p. 297-316, 1972.

HAFEZ, E. S. E.. Surface ultrastructure of reproductive tract in female crab-eating (*Macaca fascicularis*) and bonnet (*M. radiata*) macaques. **Acta Anat.**, v. 85, p. 317-331, 1973.

HÉRODIN, F. THULLIER, P. GARIN, D. DROUET, M. Nonhuman primates are relevant models for research in hematology, immunology and virology. **Eur Cytokine Netw.**, v. 3, p. 104-116. 2005.

HERTIG, A. T.; KING, N. W.; BARTON, B. R. JOHNSON, L. D.; MACKEY, J. J.; BATES, C. Observations on the ovary of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*) using light and electron microscope. **Journal of Medical Primatology**. p. 473-503, 1971.

HERTIG, A. T.; BARTON, B. R.; MACKEY, J. J. The female genital tract of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*) with special reference to the ovary. **Lab. Anim. Sci.**, v. 26, n. 6, p. 1041–1067, 1976.

HILL, W. C. O. Observations on the genitalia of the woolly monkey (*Lagothrix*). **Proc. Zool. Soc. Lond.**, v. 122, p. 973-984, 1953.

HILL, W. C. O. **Primates**: comparative anatomy and taxonomy. Edinburgh: University Press, 1957. 761 p.

HODGES, J.K. The ovarian cycle and control of ovulation. **Journal of Zoology**, London, v. 213, p. 383-393, 1987.

JASZCZAK, S.; HAFEZ, E. S. E. Endocrine control of spermatozoal migration through the uterine cervix of macaques. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 3, p. 245 – 252, 1972.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. 10. ed. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 488 p.

KAISER, I. H. Absence of coiled arterioles in the endometrium of menstruating New World monkeys. **Anat. Rec.**, v. 99, p. 353–363, 1947.

KAUP, F. J. Infectious disease and animal models in primates. **Primate report.**, v. 62, p. 3-59. 2002.

MATTNER, P.; BRADEN, E. Formation and retention of spermatozoa reservoir in the cervix of the ruminant. **Nature**, v. 212, n. 5069, p. 1479-1480, 1966.

MEIRELLES, C. M. M.; CZCLUSNIAK, J.; SAMPAIO, I.; SCHNIDER, H.; FERRARI, S.F.; COIMBRA-FILHO, A. A.; PISSINATTI, A.; MUNIZ, J. A. P. C.; FERREIRA, H. S.; CHNEIDER, M. P. C. Electrophoretic polymorphisms and their taxonomic implications in *Callitrichim* (Primates, Platyrrhini). **Biochemistry Genetic**, v. 36, . 3, p. 229-244, 1998.

MITTERMEIER, R. A.; KONSTANT, W. R.; MAST, R.B. Use of neotropical and Malgasy primates species in biomedical research. **American Journal of Primatology**, v. 34, n. 7, p. 73 -80, 1994.

MITTERMEIER, R. A.; RYLANDS, A. B.; KONSTANT, W. R. **Walker's primates of the world**. London: R. M. Nowak, 1999. 224 p.

NAGAMACHI, C. Y.; PIECZARKA, J. C.; MUNIZ, J. A. P. C.; BARROS, R.M.S. AND MATEVI, M. S. Proposed chromosomal phylogeny for the South American primates of the *Callitrichidae* family (Platyrrhini). **American Journal of Primatology**, v. 49, p. 133-152, 1999.

NICKLAUS, A. L.; MURPHY, C. R.; LOPATA, A. Characteristics of the uterine luminal surface epithelium at preovulatory and preimplantation stages in marmoset monkey. **Anat. Rec.**, v. 264, p. 82-92, 2001.

RYLANDS, B. A.; SCHNEIDER, H.; LANGGUTT, A.; MITTERMEIER, R. A.; GROVES, C. P.; RODRIGUEZ-LUNA, E. An assesment of the diversity of new world primates. **Neotropical Primates**, v. 8, n. 2, p. 61-93, 2000.

SANDYS, O. C.; ZUCKERMAN, S. Observations on the cervix uteri and urethra of monkeys. **F. Anat. London**, v. 72, p 352-357. 1938.

SERBENA, A. L.; MONTEIRO-FILHO, E. L. A. A behavioral description of captive young capuchin monkey (*Cebus apella*). **Rev Etol**, v. 2, p. 109-116, 2002.

VERAS, M. M. **Aspectos morfológicos do aparelho reprodutor em bugios (*Alouatta guariba clamitans* e *Alouatta caraya*): o modelo feminino**. 105f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

WISLOCKI, G. B. On the female reproductive tract of the gorilla, with comparison of that of others primates. **Contr. Embryol.**, v. 23, n. 135, p. 163-204, 1932.

ZUCKERMAN, S. The menstrual cycle of the primates. General nature and homology. **Proc. Zool. Soc. Lond.**, v. 391, p.754 - 763. 1930.

ZUCKERMAN, S.; PARKES, S. A. The menstrual cycle of the primates. **Proc. Zool. Soc. Lond.**, v. 3, p. 102-139. 1952.