

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR**

ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS DA PIOMETRA

FRANCISCO DE OLIVEIRA CONRADO

PORTO ALEGRE

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR

ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS DA PIOMETRA

Aluno: Francisco de Oliveira Conrado

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientador: Félix Hilário Diaz González

Co-Orientadora: Simone Tostes de Oliveira

PORTO ALEGRE

2009/2

C754a Conrado, Francisco de Oliveira
Aspectos clínico-patológicos da piometra / Francisco de
Oliveira Conrado - Porto Alegre: UFRGS, 2009/2.

77f.; il. – Monografia (Graduação) – Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Comissão
de Estágio, Porto Alegre, BR-RS, 2009/2. Félix Hilário Diaz
González, Orient. , Simone Tostes de Oliveira, Co-Orient.

1. Piometra 2. Hiperplasia endometrial cística 3.
Endotoxemia I. Diaz González, Félix Hilário, Orient. II.
Oliveira, Simone Tostes de, Co-Orient. III. Título.

CDD 619

Catálogo na fonte
Preparada pela Biblioteca da Faculdade de
Veterinária da UFRGS

AGRADECIMENTOS

A todos que de alguma forma contribuíram para minha chegada até aqui.

***“If you pick up a starving dog and make him prosperous,
he will not bite you. This is the principal difference
between a dog and a man.”***

Mark Twain

(1835 - 1910)

***“I like pigs. Dogs look up to us. Cats look down on us.
Pigs treat us as equals.”***

Sir Winston Churchill

(1874 - 1965)

RESUMO

A piometra é uma afecção que acomete o trato reprodutivo de fêmeas, principalmente da espécie canina, e é vista frequentemente na rotina veterinária. Fêmeas não castradas e de idade avançada são acometidas com mais frequência e a doença é caracterizada pelo acúmulo de pus no lúmen uterino. A *Escherichia coli*, principal agente infeccioso isolado de amostras uterinas de animais com piometra, é responsável pelo desenvolvimento de diversos sinais clínicos e complicações desta doença. As endotoxinas bacterianas induzem imunossupressão medular, colestase hepática, lesão renal, e estão relacionadas com os diferentes graus de severidade da piometra podendo, inclusive, levar a choque séptico. Por este motivo, a piometra é considerada uma doença grave que necessita abordagem terapêutica imediata e precoce na tentativa de amenizar as possíveis complicações decorrentes das alterações no organismo. Muitas dessas alterações podem ser avaliadas através de métodos laboratoriais que auxiliam no diagnóstico, escolha do tratamento mais adequado e avaliação prognóstica dos animais acometidos. Alterações hematológicas e bioquímicas são descritas, além de outros aspectos clínico-patológicos desta enfermidade.

Palavras chave: piometra, hiperplasia endometrial cística, endotoxemia.

ABSTRACT

The cystic endometrial hyperplasia – pyometra complex is a common disease of intact female genital tract. It is characterized by the collection of pus in the lumen of the uterus with drastic consequences in other systems of the organism. Escherichia coli is the most common bacteria isolated from the uterus of affected animals and its endotoxins are responsible for several clinical signs and complications such as hepatic cholestasis, renal damage, bone marrow suppression, among others. The blood concentration of endotoxins is correlated with the severity of the disease and is of prognostic value. Pyometra is a disease of severe consequences and needs to be addressed promptly and intensively in order to minimize complications and damage to other organs systems. Some alterations caused by pyometra can be assessed by laboratorial methods that are useful in the diagnostic, treatment and prognostic of the disease. Hematological, biochemical and other clinical-pathological aspects of this disease are discussed.

Keywords: *pyometra, cystic endometrial hyperplasia, endotoxemia.*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Representação esquemática da fisiopatologia do complexo Hiperplasia Endometrial Cística – Piometra17
- Figura 2** – Apresentação ultrassonográfica do útero de uma cadela acometida por piometra (Kretz SA 9900, 5 MHz).....25
- Figura 3** – Médias do diâmetro total e do lúmen uterino avaliados por ultrassonografia antes e durante o tratamento em 14 cadelas diagnosticadas com complexo HEC-Piometra, tratadas com protocolo combinado de cloprostenol e cabergolina, fluidoterapia e antibióticos.34
- Figura 4** – Contagens absolutas de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos em amostras sanguíneas de cadelas do grupo controle (cinza) e cadelas acometidas por piometra antes (branco) e sete dias após (preto) histerectomia.40
- Figura 5** – Atividade sérica da enzima aspartato aminotransferase (AST) em cadelas acometidas por piometra com até 5 anos (Grupo I) e com mais de 5 anos (Grupo II) durante o tratamento com o anti-progestágeno aglepristona.45
- Figura 6** – Valores (média ± desvio padrão) de fructosamina no soro de cadelas no diestro, com HEC e com piometra. Houve diferença significativa entre os grupos diestro e piometra.....56
- Figura 7** – Concentrações do metabólito da $PGF_{2\alpha}$ (PG-metabólito) em cadelas do grupo controle, com hiperplasia endometrial cística, e com piometra.58
- Figura 8** – Corte histológico de útero canino com piometra. Observa-se marcada hiperplasia do epitélio luminal uterino e intensa infiltração neutrofílica e plasmocítica no interstício endometrial. Células e neutrófilos individuais podem ser identificados livres no lúmen uterino à esquerda da imagem68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sinais clínicos mais comuns associados com piometra em cadelas.	23
Tabela 2 – Principais efeitos da $\text{PGF}_{2\alpha}$ em cães e gatos.	29
Tabela 3 – Algumas ações biológicas de três proteínas de fase aguda (Haptoglobina, Proteína C-reativa e Proteína Amilóide Sérica A).....	49
Tabela 4 – Concentrações séricas de três proteínas de fase aguda (PCR, PAS e Hp) em cadelas com piometra, antes e após tratamento cirúrgico (OSH).	51
Tabela 5 – Perfil hemostático de cadelas com piometra em quatro períodos diferentes (antes da OSH, imediatamente após, 24h após e 10 dias após). ...	63
Tabela 6 – Constituintes urinários (média e percentagens) de cadelas controle e com piometra (subdivididas em grupos de acordo com critérios de doença renal).	66

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CHCM	Concentração de Hemoglobina Globular Média
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FA	Fosfatase alcalina
GGT	γ -Glutamil transferase
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
Hp	Haptoglobina
LDH	Lactato desidrogenase
OSH	Ovariosalpingohisterectomia
PAS	Proteína Amilóide Sérica A
PCR	Proteína C-Reativa
PFA	Proteínas de Fase Aguda
PGF _{2α}	Prostaglandina F _{2α}
PG-metabólito	Metabólito da prostaglandina
TT	Tempo de Trombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
VCM	Volume Corpuscular Médio

LISTA DE MEDICAMENTOS

Princípio Ativo	Nome Comercial	Laboratório
PGF _{2α}	Lutalyse®	Pharmacia
Cloprostenol	Preloban®	Intervet
Alfaprostol	Alfabedyl®	Ceva
Mifepristona	MifeGyne®	Roussel
Aglepristona	Alizine®	Virbac
Bromocriptina	Parlodel®	Novartis
Metergolina	Contralac®	Virbac
Cabergolina	Dostinex®	Pfizer
Homepatia	Metrovetsan®	DHU-Arzneimittel

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	ASPECTOS GERAIS.....	16
2.1	Definição.....	16
2.2	Classificação.....	16
2.3	Fisiopatologia.....	17
2.4	Etiologia.....	20
2.5	Epidemiologia.....	21
2.6	Sinais clínicos.....	22
2.7	Diagnóstico da piometra.....	24
2.8	Tratamento.....	25
2.8.1	Tratamento cirúrgico.....	27
2.8.2	Tratamento clínico.....	28
2.8.2.1	Prostaglandinas.....	28
2.8.2.2	Análogos da prostaglandina (prostaglandinas sintéticas).....	30
2.8.2.3	Anti-progestágenos.....	31
2.8.3.4	Agonistas da dopamina (inibidores da prolactina).....	33
2.8.3.5	Outros tratamentos.....	35
2.9	Prognóstico.....	37
3	HEMATOLOGIA.....	38
3.1	Eritrograma.....	38
3.2	Leucograma.....	39
3.2.1	Neutrófilos.....	40
3.2.2	Linfócitos.....	41
3.2.3	Monócitos.....	42
3.2.4	Eosinófilos.....	42
4	BIOQUÍMICA CLÍNICA.....	43
4.1	Indicadores hepáticos.....	43
4.2	Proteinograma.....	46
4.2.1	Proteínas de fase aguda.....	47
4.3	Indicadores renais.....	52
4.3.1	Excreção de enzimas na urina.....	54

4.3.2	Excreção de proteínas na urina.....	55
4.4	Indicadores glicêmicos.....	56
4.5	Indicadores hormonais	57
4.6	Indicadores cardíacos.....	58
4.7	Equilíbrio ácido-básico.....	59
4.8	Eletrólitos.....	60
4.9	Indicador de prognóstico.....	61
4.10	Coagulograma.....	62
5	URINÁLISE.....	65
6	CITOLOGIA.....	67
7	HISTOPATOLOGIA.....	68
8	CONCLUSÃO.....	70
	REFERÊNCIAS.....	71

1 INTRODUÇÃO

O complexo hiperplasia endometrial cística – piometra é a desordem endometrial mais frequente e importante encontrada principalmente em cadelas. É uma afecção que apresenta risco de vida aos animais e tende a ocorrer em cadelas de meia idade ou idosas. A condição se desenvolve espontaneamente como resultado de progressiva hiperplasia endometrial ou irritação uterina. Geralmente há uma infecção ativa por organismo de origem urinária ou fecal, principalmente *Escherichia coli*. Os níveis séricos de progesterona durante o diestro estimulam a proliferação endometrial e criam um ambiente propício para adesão e crescimento bacteriano. Ocorre também supressão da atividade leucocitária e diminuição da contratilidade miometrial. Mesmo assumindo-se que a hiperplasia endometrial cística (HEC) predisponha à piometra, pode haver piometra sem ocorrência prévia de HEC, o que gera discussões com relação à classificação do complexo hiperplasia endometrial cística – piometra como duas entidades distintas.

Os sinais clínicos apresentados pelos animais acometidos variam de acordo com o estágio da doença, e caracterização da piometra. Fêmeas que apresentam piometra de cérvix fechada geralmente demonstram sintomatologia mais grave e têm pior prognóstico. Dentre os sinais mais comuns citam-se anorexia, poliúria, polidipsia e letargia. Pacientes com piometra de cérvix aberta apresentam descarga vaginal sanguinolenta a muco-purulenta. Estes sinais associados aos vômitos e à diarreia podem evoluir para septicemia progressiva e toxemia, com conseqüente desidratação progressiva, choque, coma e morte caso o animal não seja adequadamente tratado. Vários protocolos para tratamento clínico da piometra foram propostos na tentativa de preservar o valor reprodutivo dos animais, mas a OSH é considerada a terapia definitiva, já que elimina por completo a causa primária da enfermidade.

A ultrassonografia é o método de eleição no diagnóstico da piometra associada à apresentação clínica. Outros exames complementares podem ser utilizados, principalmente na diferenciação entre a piometra e outras afecções uterinas como a mucometra ou hidrometra.

A piometra acarreta alterações sistêmicas no paciente devido à liberação de endotoxinas bacterianas na corrente sanguínea. Essas alterações podem ser identificadas através de métodos laboratoriais que identifiquem lesão e função dos diferentes órgãos.

Os pacientes apresentam anormalidades hematológicas, como anemia, devido à inflamação, além de leucocitose acentuada, com predominância de neutrófilos imaturos. Alterações bioquímicas podem ser identificadas devido à ação das endotoxinas no fígado, nos rins e na interferência no equilíbrio ácido-básico dos animais acometidos. Além disso, outras ferramentas diagnósticas como a determinação da concentração de proteínas de fase aguda ou do lactato sanguíneo podem ser de extrema valia durante o tratamento. A urinálise, a avaliação citológica e a histopatologia também são utilizadas na avaliação do quadro clínico, diagnóstico e prognóstico da piometra.

2 ASPECTOS GERAIS

2.1 Definição

A hiperplasia endometrial é comum na fêmea canina e geralmente envolve distensão cística de glândulas endometriais. A condição é chamada de Hiperplasia Endometrial Cística (HEC) e, se muito extensa, resulta em acúmulo de secreções endometriais no lúmen uterino, podendo ocorrer infecção do útero como consequência. Essa associação tem sido chamada de Complexo Hiperplasia Endometrial Cística – Piometra (SCHLAFER; MILLER, 2007).

O conceito de Complexo Hiperplasia Endometrial Cística – Piometra, onde a HEC inicia um processo patológico que se desenvolve gradualmente, com a piometra sendo o estágio final mais severo, foi introduzido por Dow (1957). A piometra é classicamente uma enfermidade do diestro em cadelas e pode ser classificada como de cérvix aberta ou fechada, sendo esta última uma emergência médica que requer rápida intervenção para prevenir sepse subsequente e potencial óbito da paciente (PRETZER, 2008).

A piometra é uma desordem do útero potencialmente fatal (NELSON; COUTO, 2003), caracterizada por uma reação inflamatória exsudativa e degenerativa do endométrio associada ou não ao miométrio e pela presença de bactérias no lúmen uterino (FIENI, 2006). As sinonímias mais comuns desta afecção são: piometrite, metrite crônica, endometrite catarral, endometrite purulenta, endometrite cística crônica e endometrite purulenta crônica (DOW, 1957; HARDY; OSBORNE, 1974). A piometra pode ser considerada uma afecção sistêmica, uma vez que toxinas bacterianas, ao entrarem na corrente sanguínea, acarretam o comprometimento de outros órgãos não reprodutivos, principalmente os rins (MARTINS, 2007).

2.2 Classificação

Existem quatro formas distintas para classificar o complexo HEC-Piometra, baseadas na histopatologia de úteros de cadelas acometidas. Os estágios I (HEC não complicada) e II (HEC com infiltrado plasmocitário) considerados como HEC, e os

estágios III (HEC com endometrite aguda) e IV (HEC com endometrite crônica) considerados como piometra. Além desta classificação, a piometra pode se apresentar em duas formas distintas de acordo com a patência da cérvix, que pode estar fechada ou aberta (DOW, 1959).

2.3 Fisiopatologia

Acredita-se que a piometra resulte de uma interação entre bactérias potencialmente patogênicas e o endométrio uterino sob influência da progesterona, em uma sequência que ainda precisa ser esclarecida. Um resumo esquemático da fisiopatologia da piometra está representado na **Figura 1**.

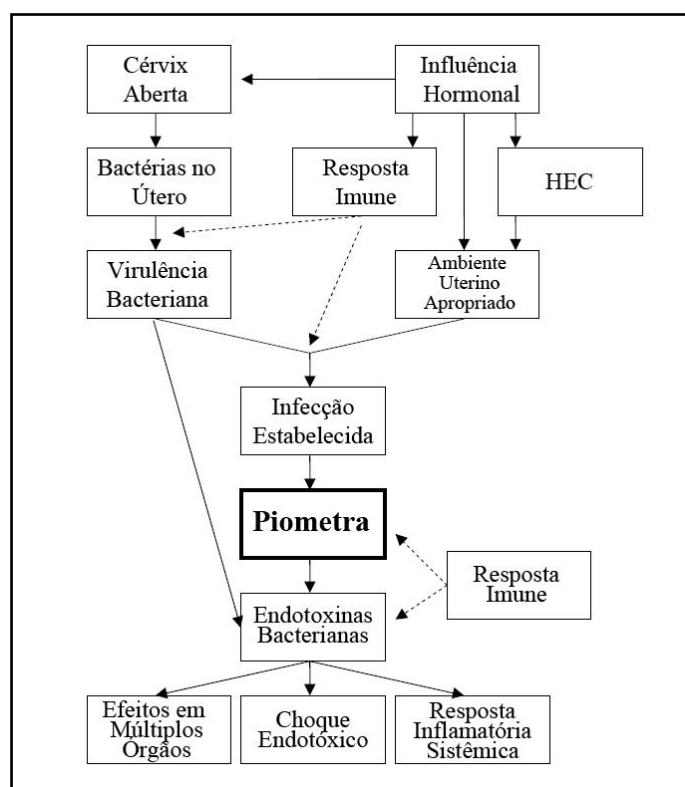


Figura 1 - Representação esquemática da fisiopatologia do complexo HEC-Piometra.

(Fonte: HAGMAN, 2004).

A progesterona normalmente estimula o crescimento e a atividade secretora das glândulas endometriais, o que pode resultar no desenvolvimento de HEC com acúmulo de fluido nas glândulas e no lúmen uterino. A progesterona também diminui a atividade do miométrio, o que pode contribuir para a retenção de fluido luminal (NELSON;

COUTO, 2003). Estes efeitos são cumulativos depois de repetidos ciclos estrais, o que explica a elevada incidência da HEC em fêmeas adultas e mais velhas (PRETZER, 2008).

Em cadelas, após a ovulação (9 a 12 semanas) a concentração de progesterona mantém-se em valores superiores a 40 ng/mL, enquanto no anestro, a concentração não ultrapassa 0,5 ng/mL. As secreções das glândulas endometriais são um excelente meio de cultura para o crescimento bacteriano, sendo o quadro agravado pela inibição da resposta leucocitária uterina por ação da progesterona (SMITH, 2006). Portanto, a HEC se desenvolve durante ou logo após a fase lútea do ciclo (diestro), que é relativamente longa em cadelas, e é quando a produção ovariana de progesterona é alta, assim como após administração de progestágenos exógenos (HARDY; OSBORNE, 1974). A combinação da redução da imunidade local e das condições uterinas favoráveis para a instalação de patógenos no útero (aumento nas secreções glandulares e diminuição da contratilidade miometrial) favorece a colonização bacteriana durante esta fase do ciclo (PRETZER, 2008).

Ao considerar o papel da progesterona, é interessante observar que algumas cadelas com piometra apresentam concentrações basais de progesterona no plasma, o que levaria, tipicamente, à resolução da enfermidade. A falha em resolver a piometra pode ser devida a incapacidade de contração do útero degenerado ou falha no relaxamento da cérvix. Outra possibilidade é a de que, apesar de a concentração de progesterona no plasma se apresentar abaixo do limite mínimo de sensibilidade dos testes padrões, há progesterona produzida suficiente para inibir a contração uterina e o relaxamento da cérvix (VERSTEGEN et al., 2008).

Estudos demonstraram que uma variedade de substâncias estéreis, como seda ou tecido autógeno, quando depositadas no lúmen uterino de cadelas na fase lútea do ciclo estral, resultam em proliferação e remodelamento dramáticos do endométrio (SCHLAFER; MILLER, 2007). A contaminação bacteriana do útero provavelmente ocorre anteriormente ao diestro, quando a cérvix está aberta, e em casos de HEC, a bactéria não poder ser eliminada antes da fase lútea, permitindo a permanência de organismos oportunistas em um ambiente excelente para colonização e proliferação (PRETZER, 2008).

A hiperplasia endometrial também pode ser atribuída à estimulação estrogênica excessiva e prolongada em algumas espécies. A fonte de estrógeno pode ser endógena, como em tumores de células da granulosa, ou exógena, como em ingestão de certas

plantas. A HEC na fêmea bovina é associada com cistos foliculares ovarianos ou tumores de célula da granulosa, ambas condições capazes de produzir hiperestrogenismo prolongado. A HEC é rara em éguas e não é associada a tumores de células da granulosa-teca nesta espécie (SCHLAFER; MILLER, 2007).

Apesar de a HEC usualmente preceder o desenvolvimento de piometra, também é óbvio que a HEC não progride inevitavelmente para a piometra em todas as cadelas. Isto se torna evidente, já que todas as cadelas desenvolvem HEC com a idade, enquanto apenas algumas delas desenvolverão piometra. De forma similar, a piometra pode se desenvolver em animais jovens sem evidências prévias clínicas ou patológicas de HEC (VERSTEGEN et al., 2008).

Alguns autores sugerem a desvinculação entre HEC e a piometra. Bosschere et al. (2001), ao avaliarem microscopicamente o útero de 26 fêmeas saudáveis e 42 com sinais clínicos de piometra observaram que no grupo de animais saudáveis, 20 deles apresentavam alterações histológicas, tais como aumento discreto de área glandular e cistos endometriais com pequena variação de tamanho, grandes áreas do endométrio ocupadas por tecido glandular e hiperplasia endometrial cística, sem a presença de reação inflamatória. No grupo de animais com diagnóstico clínico de piometra, 30 apresentavam intensa inflamação uterina. Enquanto os animais saudáveis não apresentavam sintomatologia clínica, o grupo de animais com piometra demonstrava sinais que variavam em intensidade, porém sem relação com as alterações uterinas. Os autores concluíram que a piometra apresenta manifestação clínica enquanto a hiperplasia endometrial cística é assintomática.

A patogenia do complexo HEC-Piometra provavelmente envolve alterações no endométrio e características específicas de bactérias invasivas. Foi demonstrado que metaloproteinases de matriz, que sabidamente tem papel no remodelamento do endométrio em humanos, não se apresentam elevadas na HEC canina, mas estão elevadas na HEC com piometra (CHU et al., 2002). Adicionalmente, há diminuição nos padrões de coloração das lectinas do glicocálix no epitélio glandular afetado em cadelas com HEC-Piometra quando comparados com controles normais (LEITNER et al., 2003). Além disso, o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (*Insulin-Like Growth Factor 1*, IGF-1), potencial estimulador da proliferação endometrial, está presente em quantidades acentuadamente elevadas no citoplasma de células do epitélio de superfície endometrial, quando detectado por imuno-histoquímica (DeCOCK et al., 2002).

A superfície apical das células epiteliais do lúmen uterino é recoberta por mucinas, que agem lubrificando e protegendo a mucosa contra infecções. Ishiguro et al. (2007) demonstraram que há inibição da produção de mucinas por volta do décimo dia do diestro e em cadelas com piometra. Nesta fase do diestro também foram demonstrados elevados valores de progesterona e maior aderência e crescimento de bactérias no epitélio uterino. Desta forma, a inibição das mucinas promovida pela progesterona pode ser um fator importante na evolução da piometra, uma vez que um útero mais sensível à progesterona pode permitir um maior crescimento bacteriano (ISHIGURO et al., 2007).

2.4 Etiologia

A *Escherichia coli* é a bactéria mais comumente isolada das amostras uterinas de animais com piometra (BIGLIARDI et al., 2004; WEISS et al., 2004; COGGAN et al., 2008) e muitas vezes é o único agente infeccioso identificado (BARSANTI, 2004). A infecção por *E. coli* é responsável pela morbidade e mortalidade associadas com a piometra. A concentração sanguínea de endotoxinas bacterianas em cães com piometra está correlacionada com a severidade e o prognóstico da doença (OKANO et al., 1988).

Acredita-se que a *E. coli* ascenda da vagina para o útero quando ocorre abertura da cérvix no período de proestro e estro. Linhagens de *E. coli* isoladas do útero de cadelas com piometra têm sido comparadas com isolados das fezes dos animais e da bexiga urinária. Estes estudos têm apontado que as linhagens são bioquímica e geneticamente semelhantes (FALDYNA et al., 2001), confirmando que a infecção uterina ocorre por bactérias de origem entérica. A predominância do agente está associada com a presença desta bactéria na flora natural da vagina e pela presença de sítios antigênicos específicos no endométrio estimulado pela progesterona, e no miométrio, facilitando a aderência ao tecido uterino (FALDYNA et al., 2001).

Os gêneros *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella* e *Pseudomonas* são isolados em menor frequência na piometra em cães (FALDYNA et al., 2001; COGGAN et al., 2004; BIGLIARDI et al., 2004).

Endotoxinas lipopolissacarídicas (LPS), quimicamente estáveis e biologicamente ativas estão presentes na membrana celular da *E.coli*. Esta endotoxina é liberada quando a bactéria morre e se desintegra. Endotoxemia clínica ocorre quando a concentração

sérica de LPS ultrapassa 0,05 ng/mL. A dose letal é de 0,7 ng/mL. Os sinais clínicos de endotoxemia (hipotermia, desorientação e sinais de choque séptico) podem piorar frente ao uso de antibióticos, uma vez que supostamente estão promovendo um aumento na mortalidade bacteriana (FELDMAN, 2004).

2.5 Epidemiologia

A piometra é uma condição incomum nas fêmeas ovinas e suínas, e é relativamente comum em fêmeas caninas, felinas, bovinas e equinas, mas as circunstâncias nas quais essa enfermidade se desenvolve nessas espécies são variáveis (SCHLAFER; MILLER, 2007).

Há risco elevado associado com nuliparidade e terapia estrogênica. Além disso, fêmeas caninas sem raça definida e da raça Dachshund apresentam menor predisposição ao desenvolvimento da enfermidade (NISKANEN; THURSFIELD, 1998). Fêmeas nulíparas correspondem a 75% das cadelas com piometra (PRETZER, 2008). Smith (2006) relata as seguintes raças caninas como naturalmente predispostas à HEC – Piometra: Golden Retriever, Schnauzer miniatura, Terrier Escocês, São Bernardo, Airedale Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Collie, Rottweiler e Cão da Montanha de Berna.

Algumas raças podem carregar predisposições genéticas para ao desenvolvimento da piometra. Em geral, diferenças raciais podem refletir diferenças genéticas reais ou constituir meramente um reflexo das diferentes expectativas de vida para raças distintas. Se diferenças genéticas reais para predileção existirem, a possibilidade de serem instituídos programas de reprodução para controlar a enfermidade pode ser considerada (HAGMAN, 2004).

Noakes et al. (2001) estimaram que aproximadamente 4 a 5% de todas as cadelas apresentarão esta enfermidade durante sua vida. Entretanto, em um estudo mais recente, Hagman (2004) relata que 25% da população estudada desenvolveu piometra até os dez anos de idade.

A piometra tipicamente afeta cadelas adultas que tenham apresentado repetidos ciclos estrais, com uma média de idade de 7,25 anos. As idades demonstradas para cadelas diagnosticadas com piometra variam entre quatro meses e dezesseis anos de

idade. Em um estudo com 192 cadelas tratadas clinicamente para piometra, a média de idade encontrada foi de 2,4 anos (PRETZER, 2008).

Quando a idade dos animais é considerada, a maioria dos riscos raciais é minimizada, ou seja, quanto mais velho o animal, maior a predisposição ao desenvolvimento da doença independente da raça. Há exceção da raça Golden Retriever, na qual o risco aumenta. Esta raça claramente apresenta risco maior de desenvolvimento de piometra e o efeito é ainda mais evidente quando ajustado para a idade biológica, já que Golden Retrievers geralmente morrem precocemente (HAGMAN, 2004).

Em fêmeas felinas, a piometra é menos frequente do que em cadelas, devido a sua característica de serem animais de ovulação induzida pelo coito, e na maioria dos casos, este é necessário para o desenvolvimento do corpo lúteo secretor de progesterona (CAMPOS et al., 2003). Contudo, em gatis com populações de gatas intactas, a piometra pode se tornar uma afecção comum (WIEBE; HOWARD, 2009). Além disso, há indícios de que a piometra possa ser mais comum em felídeos selvagens, particularmente leões, e deve ser considerada como diagnóstico diferencial em qualquer fêmea intacta que se apresente anoréxica ou letárgica, principalmente em idade avançada (> 10 anos). A razão pela qual há um maior risco de leas desenvolverem piometra em comparação com outras espécies é incerta, mas pode estar relacionada com diferenças na indução da ovulação ainda não completamente elucidadas (McCAIN et al., 2009).

2.6 Sinais clínicos

Os sinais clínicos da piometra canina dependem primariamente da eficiência da cérvix em permitir drenagem do fluido purulento. O achado clínico mais comum em cadelas com piometra de cérvix aberta é secreção vaginal mal-cheirosa, sanguinolenta a purulenta. Cadelas com piometra de cérvix aberta se apresentam geralmente menos doentes do que cadelas com piometra de cérvix fechada, e no curso inicial da enfermidade, podem não apresentar outro sinal clínico além de secreção vaginal (PRETZER, 2008).

Em contraste, cadelas com piometra de cérvix fechada se apresentam em pior estado, com sinais evidentes de depressão, letargia, poliúria, polidipsia, emese, diarreia,

e possivelmente distensão abdominal (MARTINS, 2007). As cadelas afetadas se apresentam frequentemente desidratadas e septicêmicas, toxêmicas, e em choque. Febre pode estar presente em cadelas com piometra, mas aquelas com toxemia podem até mesmo apresentar hipotermia. Além disso, tipicamente não há evidência de secreção vaginal (PRETZER, 2008).

Bigliardi et al. (2004) relataram a presença de secreção vaginal em 80% das cadelas acometidas por piometra em um estudo, no qual 47% apresentaram hipertermia, polidipsia, poliúria e vômitos. Além disso, exsudato uterino estava presente em todas as cadelas (65% pus, 25% muco, 10% sangue). Alguns dos sinais clínicos mais frequentes em casos de piometra são descritos na **Tabela 1**. A piometra de cérvix aberta pode ser facilmente detectada por proprietários experientes e atentos (FELDMAN, 2004).

Tabela 1 - Sinais clínicos mais comuns associados com piometra em cadelas.

Sinal clínico	Porcentagem de aparição
Hipertermia	95%
Secreção vaginal	85%
Letargia	62%
Anorexia	42%
Poliúria-Polidipsia	28%
Vômitos	15%
Diarréia	5%

(Fonte: Campos et al. 2003)

A piometra causa graus variáveis de doença sistêmica, enquanto a mucometra e a hidrometra não causam sinais clínicos óbvios. Todas essas condições podem causar dilatação palpável do útero devido ao acúmulo de fluido. Na piometra, o tamanho do útero é inversamente proporcional ao grau de patência da cérvix (DOW, 1957).

Além disso, esplenomegalia pode ocorrer em decorrência de hematopoiese extramedular esplênica nos casos de piometra (FERREIRA et al., 2007), e outros problemas associados à septicemia e toxemia podem resultar em desidratação progressiva, choque, coma e, eventualmente, óbito (FELDMAN, 2004).

2.7 Diagnóstico da piometra

A anamnese, assim como os sinais clínicos apresentados pelo animal, são usados no diagnóstico da piometra. A suspeita é levantada em qualquer cadela que não tenha sido esterilizada e que apresente anormalidades clínicas e laboratoriais compatíveis com a enfermidade (FELDMAN, 2004).

O diagnóstico de piometra canina é melhor alcançado através de ultrassonografia e radiologia. Ultrassonograficamente visualiza-se um órgão preenchido por fluido com espessura de parede variável e alterações proliferativas. Radiografias abdominais laterais podem ser utilizadas para identificar o órgão tubular preenchido por fluido localizado entre o cólon descendente e a bexiga urinária (SMITH, 2006).

Em cadelas com piometra, o exame ultrassonográfico revela a presença de exsudato uterino como sangue, muco ou pus e a hiperplasia endometrial cística. Além disso, torna possível avaliar claramente a integridade endometrial, a variação na espessura da parede uterina, a distensão do útero e as glândulas endometriais císticas. As glândulas se apresentam de tamanho e número aumentados como áreas endometriais anecóicas (1 a 2 mm) (BIGLIARDI et al., 2004).

O exame ultrassonográfico é sempre útil na detecção de exsudato uterino, porém, o diagnóstico diferencial por ultrassom entre HEC e piometra nem sempre é possível em cadelas que apresentem sinais leves da enfermidade, já que as lesões são moderadas e não identificáveis (BIGLIARDI et al., 2004).

O diagnóstico de piometra é realizado de forma eficaz com o uso de ultrassonografia, e os achados tipicamente incluem útero aumentado de tamanho com cornos convolutos, tubulares e preenchidos com fluido hipoecóico, como representado na **Figura 2**. O conteúdo luminal é geralmente homogêneo, mas também pode se apresentar denso com padrões de movimento espiralados e lentos. Um endométrio espesso e com estruturas císticas é diagnóstico para HEC, com ou sem piometra. Edema endometrial também pode estar presente (PRETZER, 2008).

Na imagem ultrassonográfica, caso o conteúdo luminal uterino seja denso, deve-se suspeitar de mucometra ou hemometra. Deve-se suspeitar de hidrometra se o conteúdo uterino se apresentar anecóico e em combinação com a ausência de sinais clínicos consistentes com piometra (PRETZER, 2008).



Figura 2 – Apresentação ultrassonográfica do útero de uma cadela acometida por piometra (Kretz SA 9900, 5 MHz).

(Fonte: TRASCH et al., 2003).

O exame radiográfico também pode ser utilizado como auxiliar no diagnóstico da piometra na cadela, mas é frequentemente inconclusivo. Todas as condições uterinas que cursarem com radiopacidade de tecido mole ou de fluido, tais como útero não gravídico, piometra, mucometra e torção uterina, não podem ser diferenciados do período inicial de prenhez anterior à mineralização do feto, que ocorre aproximadamente 45 dias após a fertilização (PRETZER, 2008).

Apesar de a mucometra, a hemometra e a hidrometra por si só não serem enfermidades fatais, elas devem ser diferenciadas da piometra. São condições que podem ocorrer com a HEC e a característica do fluido intra-uterino difere da piometra por serem estéreis, sendo eles seromucoso, sanguinolento ou seroso, respectivamente (PRETZER, 2008).

Outros aspectos da piometra que podem ser utilizados como meios de diagnóstico da enfermidade serão descritos em maiores detalhes posteriormente.

2.8 Tratamento

O tratamento da piometra deve ser imediato e agressivo, já que rápida deterioração pode ocorrer em animais com esta afecção. Quanto mais rápido o tratamento definitivo for iniciado, mais rapidamente os pacientes apresentam recuperação. A terapia consiste em administração de fluidos intravenosos, antibioticoterapia apropriada e evacuação do conteúdo uterino (BARSANTI, 2006).

A fluidoterapia deve ser instituída imediatamente e continuada durante o tratamento clínico ou cirúrgico para garantir perfusão tecidual adequada, e incrementar a função renal (NELSON; COUTO, 2003). Caso o paciente encontre-se hipotenso ou desidratado, essas condições devem ser revertidas com fluidoterapia antes da indução da anestesia dentro de uma a quatro horas (BARSANTI, 2006).

Diferentes tipos de fluidoterapia têm sido avaliados em cadelas com choque séptico secundário a piometra. Em um estudo, solução salina hipertônica com dextran 70 foi comparada com um volume oito vezes maior de solução salina isotônica, demonstrando que a solução salina hipertônica com dextran aumentou significativamente a pressão arterial (com uma média de 60 a 90 mm Hg) e débito urinário, enquanto que a solução salina isotônica não alcançou tal resultado (BARSANTI, 2006).

A antibioticoterapia deve ser escolhida baseada na cultura e antibiograma do exsudato uterino. Isto é particularmente importante, pois 40% dos isolados de *E. coli* do útero de cadelas com piometra são resistentes a duas ou mais drogas, e 4% resistentes a 12 ou mais drogas antimicrobianas (BARSANTI, 2006).

Como a antibioticoterapia deve ser instituída imediatamente, um antibiótico geralmente efetivo contra *E. coli* deve ser administrado até que os resultados da cultura estejam disponíveis. Em um estudo, isolados de *E. coli* de cadelas com piometra foram mais comumente suscetíveis a enrofloxacina, trimetoprim-sulfonamida, cloranfenicol, e aminoglicosídeos. Em outro trabalho, as *E. coli* isoladas dos úteros apresentaram suscetibilidade a amoxicilina-clavulanato, cefalexina, enrofloxacina, e gentamicina. A enrofloxacina e outras fluoroquinolonas podem alcançar concentrações maiores no fluido uterino do que no soro. A terapia com antibióticos deve ser mantida por um total de 1 a 3 semanas, dependendo da severidade da enfermidade, tipo de tratamento escolhido (cirúrgico versus clínico), e resposta à terapia (BARSANTI, 2006).

Acredita-se que altas doses de glicocorticóides (succinato sódico de prednisolona, 15 a 30 mg/kg, ou dexametasona, 4 a 6 mg/kg, administradas uma única vez por via intravenosa ou repetidas em intervalos de 4 a 6 horas se persistir o choque) podem ser úteis para animais em choque séptico ou endotóxico. Os glicocorticóides são mais efetivos quando administrados precocemente e em conjunto com outras medidas específicas (tais como fluidoterapia e antibioticoterapia). O papel dos glicocorticóides no tratamento do choque endotóxico associado com a piometra não está ainda completamente elucidado (NELSON; COUTO, 2003).

Historicamente, a administração de estrógenos foi proposta no relaxamento e abertura da cérvix, assim como no aumento da contratilidade uterina. Contudo, a vasodilatação induzida inicialmente e o aumento no fluxo sanguíneo ao nível uterino foram associados com um aumento abrupto na reabsorção de toxinas, e esta toxemia elevada, relacionada a uma piora dramática do quadro clínico. O sucesso terapêutico mostrou-se medíocre e o uso de estrógenos foi então abandonado (VERSTEGEN et al., 2008).

2.8.1 Tratamento cirúrgico

O tratamento de escolha para qualquer cadela mais velha, sistematicamente doente, ou com piometra de cérvix fechada, é a OSH completa. Cadelas seriamente doentes devem ser estabilizadas medicamente com fluidoterapia intravenosa apropriada e antibioticoterapia de amplo espectro previamente à cirurgia (SMITH, 2006). O tratamento cirúrgico é a melhor escolha para pacientes gravemente doentes, já que a retirada cirúrgica do útero exclui imediatamente o foco infeccioso (NELSON; COUTO, 2003).

O prognóstico para recuperação da piometra é bom após a cirurgia. O óbito intraoperatório e pós-operatório imediato ocorrem em 5% a 8% dos casos. Caso haja ruptura do útero, a mortalidade aumenta para 50%. Cadelas severamente azotêmicas (com concentrações séricas de uréia superiores a 150 mg/dL) também apresentam prognóstico desfavorável. Complicações pós-operatórias em cadelas com piometra incluem tromboembolismo intracranial, septicemia, e osteomielite secundária a septicemia (BARSANTI, 2006).

A técnica cirúrgica é a mesma da OSH eletiva, ressaltando a importância de se manusear o útero com cuidado uma vez que, dependendo do grau de distensão, ele pode estar friável e se romper com facilidade (GILBERT et al., 1992).

Uma semana após a retirada cirúrgica do útero, os animais já não devem apresentar sinais clínicos da enfermidade ou outras alterações. Avaliações laboratoriais de amostras sanguíneas revelam os parâmetros inicialmente alterados de volta à normalidade ou demonstrando algum nível de melhora. Espera-se um rápido aprimoramento das contagens sanguíneas, já que cães, como outros carnívoros,

apresentam número predominante de neutrófilos e alterações dinâmicas rápidas (BARTOSKOVA et al., 2007)

As funções renal e hepática devem ser avaliadas e tratadas apropriadamente. Terapias de suporte devem ser mantidas durante e após a cirurgia, antibioticoterapia deve ser continuada por no mínimo uma semana após o tratamento cirúrgico. Apesar destas precauções, algumas complicações ainda podem ser observadas (VERSTEGEN et al., 2008).

A principal vantagem da OSH é a exclusão de qualquer risco de recorrência. Contudo, o tratamento cirúrgico tem seus limites quando os riscos da anestesia e da cirurgia são potencialmente fatais. Durante os últimos 15 anos, outras estratégias de tratamento conservativo foram desenvolvidas (VERSTEGEN et al., 2008).

2.8.2 Tratamento clínico

A piometra tem sido tratada primariamente por OSH. A vantagem deste tratamento é a exclusão do risco de recorrência. Contudo, o tratamento cirúrgico tem suas limitações quando o risco da cirurgia é elevado ou em casos onde o proprietário não permita a realização da OSH. Por esta razão, diferentes estratégias de tratamento conservativo foram desenvolvidas. As vantagens de uma intervenção não cirúrgica são a permanência da capacidade reprodutiva do animal, e a exclusão dos riscos anestésicos e cirúrgicos (TRASCH et al., 2003).

2.8.2.1 Prostaglandinas

Cadelas e gatas jovens que apresentem piometra de cérvix aberta, com as funções do órgão intactas, podem ser tratadas com prostaglandinas na tentativa de preservar seu valor como reprodutoras. As prostaglandinas aumentam a contratilidade miometrial, incrementam o relaxamento cervical e permitem a expulsão do conteúdo uterino, além de repetidas doses promoverem lise do corpo lúteo, o que leva à redução da concentração plasmática de progesterona (SMITH, 2006). A cérvix normalmente dilata em resposta à pressão exercida contra ela. Existe algum risco, contudo, de que a cérvix não dilate tão rapidamente quanto necessário para permitir a expulsão do

conteúdo uterino da cadela ou gata com piometra fechada. A ruptura uterina ou o vazamento do conteúdo intraluminal para a cavidade abdominal através das tubas uterinas pode ocorrer (NELSON; COUTO, 2003). Um resumo dos principais efeitos, da prostaglandina em cães e gatos está listado na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Principais efeitos da $PGF_{2\alpha}$ em cães e gatos de acordo com a dose utilizada.

Doses	Efeito
0,1 e 0,5 mg/kg	Contração miometrial Luteólise Vômitos/Micção/Defecação Tenesmo Letargia <i>Grooming</i> excessivo (felinos) Vocalização (felinos)
1 e 5 mg/kg	Ataxia Colapso Choque hipovolêmico (caninos) Dificuldade respiratória (felinos) Óbito (LD_{50} 5,12 mg/kg (caninos))

(Fonte: NELSON; COUTO, 2003)

A redução das concentrações de progesterona induz o relaxamento cervical, diminuição nas secreções uterinas e, já que as prostaglandinas apresentam ação espasmogênica no útero, também a expulsão do fluido uterino. Contudo, quando altas doses são utilizadas, as prostaglandinas também estão associadas a risco substancial de ruptura uterina, especialmente em casos de piometra de cérvix fechada. Além disso, doses muito altas de prostaglandinas são associadas com efeitos adversos consideráveis, tais como salivação, vômitos, tenesmo, diarreia, pirexia, casos ocasionais de dificuldade respiratória, assim como casos de choque e óbito (VERSTEGEN et al., 2008). Comportamento excessivo de *grooming* (lambadura) e vocalização intensa também puderam ser observados em gatas (NELSON; COUTO, 2003).

Muitos protocolos foram publicados, incluindo a utilização de doses iniciais de prostaglandina F2 alfa ($PGF_{2\alpha}$) baixas como 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ com elevações progressivas até 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante o período de tratamento na tentativa de minimizar os efeitos adversos da terapia com prostaglandina. Estes efeitos são observados 15 a 45 minutos após a administração e têm sua severidade diminuída a cada dose subsequente (SMITH, 2006). Apenas prostaglandina natural deve ser utilizada, já que prostaglandinas sintéticas são

muito mais potentes, e doses seguras ainda não foram estabelecidas para cães e gatos (BARSANTI, 2006).

A $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Lutalyse®, Pharmacia) a uma dose de 100 a 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ é administrada através da via subcutânea a cada 12 ou 24 h, até que o diâmetro uterino diminua, o útero se aproxime do tamanho normal, o corrimento vaginal cesse, e um leucograma normal seja obtido (BARSANTI, 2006). A terapia é normalmente mantida por 3 a 7 dias. A necessidade de tratamento prolongado ou a recorrência de fluido no interior do útero indica um prognóstico ruim para o sucesso do tratamento com prostaglandina (SMITH, 2006). A prostaglandina E (PGE, misoprostol) pode ser administrada por via intra vaginal (1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a cada 12 ou 24 horas) na tentativa de relaxar a cérvix previamente à administração de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (WIEBE; HOWARD, 2009).

A administração intravaginal de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de $\text{PGF}_{2\alpha}$ a cada 12 ou 24 horas também foi descrita como bem sucedida em 13 de 15 cadelas, e sem a ocorrência de efeitos adversos. Imediatamente após a infusão, os quadris das cadelas foram elevados por 3 a 5 minutos. A eficácia destes diferentes regimes ainda não foi comparada prospectivamente (BARSANTI, 2006).

Quando a terapia com prostaglandinas é utilizada, o animal deve ser colocado em reprodução durante o estro seguinte. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ é geralmente bem sucedida no tratamento da piometra de cérvix aberta em cães e gatos com 93 a 100% de resolução dos sinais clínicos e 55 a 87% de taxa de prenhez subsequente. Contudo, pode haver recorrência da piometra. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ é menos eficaz em cadelas com piometra de cérvix fechada, com sucesso em apenas 25 a 34% dos casos. Não há relatos de tratamento clínico de piometra de cérvix fechada em gatas (BARSANTI, 2006).

2.8.2.2 Análogos da prostaglandina (prostaglandinas sintéticas)

Prostaglandinas sintéticas têm sido utilizadas em pacientes caninas atualmente, incluindo o cloprostenol (Preloban®, Intervet) e o alfaprostol (Alfabedyl®, Ceva). As prostaglandinas sintéticas são mais específicas para o músculo liso uterino, causando menos efeitos adversos, como náusea, diarreia, cólicas, etc. (WIEBE; HOWARD, 2009). A dose das prostaglandinas sintéticas depende da droga utilizada. O cloprostenol é administrado a 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a cada 12 ou 24 h. A terapia pode ser necessária por 7 a 10 dias, e os efeitos adversos observados após doses iniciais podem incluir inquietação, ofegação, vômitos, taquicardia, febre e defecação. A administração deve ser continuada

até que o útero esteja livre de material infectado e os níveis de progesterona tenham caído para menos de 2 ng/mL (WIEBE; HOWARD, 2009).

O uso combinado de cloprostenol e aglepristona (anti-progestágeno) é capaz de normalizar os sinais clínicos, parâmetros sanguíneos e diâmetro uterino em cadelas com piometra independente dos valores iniciais de concentração sérica de progesterona (GOBELLO, 2003).

Em um estudo comparativo entre o uso ou não de cloprostenol associado à aglepristona, 32 cadelas com piometra aberta ou fechada, tratadas com cloprostenol, apresentaram diminuição dramática da concentração plasmática de progesterona até o 8º dia de tratamento, enquanto que em cadelas (n=20) tratadas sem cloprostenol não pôde ser observado decréscimo significativo na concentração média de progesterona plasmática até o 14º dia de tratamento (FIENI, 2006).

2.8.2.3 Anti-progestágenos

Recentemente, o uso de antagonistas de receptores da progesterona tem sido proposto com resultados por vezes controversos. Anti-progestágenos, como a mifepristona (MifeGyne®, Roussel) ou a aglepristona (Alizine®, Virbac), ligam-se ao receptor da progesterona bloqueando-o por completo, prevenindo qualquer atividade biológica. Eles não permitem que a progesterona se ligue ao seu receptor para induzir transcrição e exercer seus efeitos biológicos em nível celular. Consequentemente, a ausência de estimulação e ativação dos receptores mimetiza os efeitos observados quando a luteólise é induzida e, portanto, causa relaxamento da cérvix (VERSTEGEN et al., 2008).

O uso de anti-progestágenos tem sido avaliado no tratamento da piometra. A disponibilidade deste tipo de droga em alguns países mudou por completo a abordagem terapêutica nas piometras em que a única solução seria a OSH. A aglepristona tem sido utilizada no tratamento para piometra de cérvix aberta em fêmeas felinas e caninas. A dose de 10 mg/kg nos dias 1, 2 e 7, em conjunto com antibioticoterapia, foi bem sucedida no tratamento de cadelas e gatas com piometra, apresentando baixíssima taxa de recorrência, além de não terem sido observados efeitos adversos (WIEBE; HOWARD, 2009).

O tratamento com aglepristona foi bem sucedido em 21 cadelas com concentrações séricas de progesterona superiores a 3,2 nmol/L, indicativas de diestro, e com função ovariana preservada (GOBELLO et al., 2006). Durante um período médio de observação de 14 meses, a piometra recorreu em uma cadela tratada. Duas cadelas foram posteriormente postas em reprodução com sucesso. A mesma dose e frequência de aplicações foram utilizadas em quatro gatas, sem a ocorrência de efeitos adversos, e a piometra foi resolvida em todos os quatro animais (BARSANTI, 2006).

Em um estudo, Trasch et al. (2003) relataram melhora na condição geral de 98,1% das cadelas tratadas com aglepristona dentro dos dois primeiros dias após a aplicação do fármaco. Em 94,2% dos casos uma indução inicial de esvaziamento do útero pôde ser realizada entre 12 e 24 h, juntamente com um aumento na secreção vaginal. A normalização da leucocitose ocorreu em todos os casos em até 21 dias após o início do tratamento, e em nenhum animal houve elevação nos parâmetros renais ou puderam ser observados efeitos adversos (TRASCH et al., 2003).

Nak et al. (2008) relataram tratamento bem sucedido da piometra em dez gatas com o uso da aglepristona. Não foi observada recorrência da piometra em nenhuma das gatas do estudo em um período de dois anos pós-tratamento. Duas das gatas foram postas em reprodução após a terapia com aglepristona e pariram filhotes vivos. Apenas em um dos animais foi necessária a realização de tratamento cirúrgico (OSH), e não foram observados efeitos adversos, indicando que a aglepristona é uma opção eficaz e segura no tratamento clínico de fêmeas felinas com piometra em curto e longo prazo (NAK et al., 2008).

Em um estudo prospectivo sobre prenhez em 14 cadelas com idade média de cinco anos tratadas com aglepristona, 8 (57,1%) foram reproduzidas com sucesso chegando ao fim da gestação, e o número de filhotes natimortos variou entre 1 e 12 (JURKA et al., 2008).

Com a introdução de drogas anti-progestágenas na medicina veterinária, novos agentes terapêuticos para o tratamento de distúrbios progesterona-dependentes foram disponibilizados. Após demonstração dos efeitos antigestacionais deste grupo de substâncias em fêmeas caninas, o campo de indicação deste agente farmacêutico na ginecologia e obstetrícia de pequenos animais tem aumentado constantemente. O uso com sucesso deste tipo de medicação pôde ser demonstrado não apenas no tratamento da piometra canina e felina, mas também na prevenção da nidação, na indução do aborto, no tratamento da fibroadenomatose, e na indução do parto (TRASCH et al.,

2003). Além disso, aplicações de anti-progestágenos demonstraram claramente o papel da progesterona na pseudociese canina, e a possibilidade de sua utilização na redução da hiperplasia mamária felina na fibroadenomatose em gatas, sem a ocorrência de efeitos adversos (NAK et al., 2008).

Apesar de a baixa disponibilidade e o alto custo destes agentes limitarem seu uso atualmente, com o tempo eles podem vir a se tornar ferramentas valiosas no tratamento da piometra (WIEBE; HOWARD, 2009).

2.8.2.4 Agonistas da dopamina (inibidores da prolactina)

O hormônio mais importante na regulação do corpo lúteo em fêmeas caninas é a prolactina. Ela é luteotrófica, e administrações repetidas de inibidores da prolactina (anti-prolactínicos) mais de 25 dias após a ovulação podem resultar em redução rápida e permanente da concentração plasmática de progesterona, um efeito que tem sido utilizado para terminação de prenhez. Mais recentemente, anti-prolactínicos tem sido combinados com um regime de baixa dose de prostaglandina na tentativa de elevar sua eficácia na indução de reabsorção e aborto (ENGLAND et al., 2007).

A adição de antagonistas da prolactina ao tratamento da piometra, tais como a bromocriptina (Parlodel®, Novartis), metergolina (Contralac®, Virbac) e a cabergolina (Dostinex®, Pfizer), pode permitir a redução da dose da prostaglandina e, portanto, seus efeitos adversos. A terapia combinada de prostaglandina com anti-prolactínicos tem apresentado resultados diversos (NELSON; COUTO, 2003).

England et al. (2007) descreveram o tratamento de 22 cadelas com a combinação de cabergolina e coprostenol (análogo sintético da prostaglandina) com resultados positivos. A condição clínica das cadelas tratadas melhorou rapidamente e seus perfis hematológicos retornaram ao normal dentro de seis dias de tratamento. Os perfis bioquímicos encontravam-se normais no nono dia, a não ser por uma cadela. E, apesar da ausência de fluidoterapia, houve rápida melhora clínica.

A melhora clínica das cadelas tratadas com cabergolina e cloprostenol ocorreu durante os três primeiros dias, antes da aplicação do cloprostenol. Isto era esperado em cadelas com altas concentrações de progesterona plasmática, pois a cabergolina deveria reduzi-las, mas a resposta nas cadelas com baixas concentrações circulantes de progesterona foi surpreendente. Nestas cadelas é possível que as concentrações basais

de progesterona tenham mantido algum grau de fechamento da cérvix, o qual foi superado pela administração de cabergolina, ou que as concentrações plasmáticas de progesterona não tenham sido representativas das concentrações no tecido local e da ação do hormônio (ENGLAND et al., 2007).

O tratamento com a combinação de cabergolina e cloprostenol, dois componentes luteolíticos, foi efetivo e seguro na reversão dos sinais clínicos e aparência ultrassonográfica anormal do útero em 83% de cadelas diagnosticadas em diversos estágios do desenvolvimento complexo HEC-Piometra espontâneo (CORRADA et al., 2006). A **Figura 3** representa a diminuição do diâmetro uterino durante tratamento.

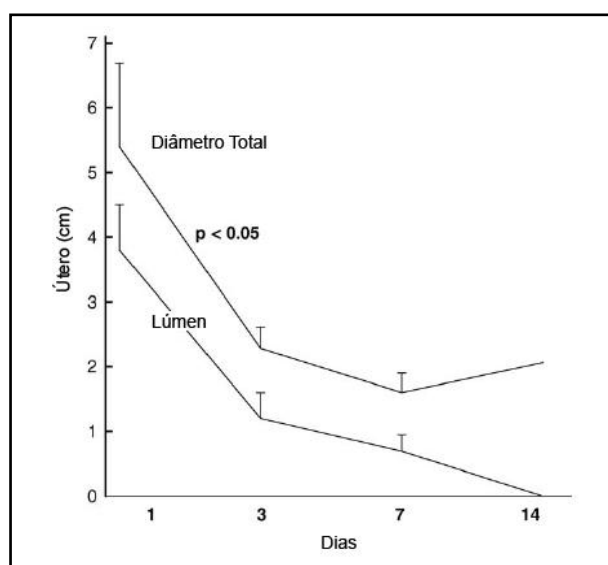


Figura 3 – Médias do diâmetro total e do lúmen uterino avaliados por ultrassonografia antes e durante o tratamento em 14 cadelas diagnosticada com complexo HEC-Piometra, tratadas com protocolo combinado de cloprostenol e cabergolina, fluidoterapia e antibióticos.

(Fonte: CORRADA et al., 2006).

A dose relativamente baixa de cloprostenol (análogo da prostaglandina) utilizada no estudo de Corrada et al. (2006) foi responsável pelos poucos e leves efeitos adversos observados, comparados a efeitos mais substanciais em outros estudos. Houve recorrência em 20,7% das pacientes, percentagem semelhante ao previamente relatado com o uso único de prostaglandinas.

A terapia combinada de anti-prolactínicos e prostaglandina é aparentemente efetiva em encerrar rapidamente a fase lútea e promover evacuação uterina. Esta combinação pode ser útil não apenas em cadelas com alto valor reprodutivo, mas

também em cadelas que apresentem alto risco anestésico, nas quais pode servir na estabilização da condição clínica previamente a cirurgia (ENGLAND et al. 2007). Em cadelas com piometra de cérvix fechada o tratamento com aglepristona e cloprostenol também foi efetivo, e em três dias as cadelas desenvolveram secreção vaginal. Isto é útil já que, em estudos anteriores, o uso único da prostaglandina em casos de piometra de cérvix fechada apresentava risco potencial de indução de ruptura uterina (ENGLAND et al., 2007).

Quando agonistas da dopamina são utilizados em protocolos combinados com prostaglandinas naturais, doses e regimes similares são utilizados tanto com cabergolina a 5 µg/kg uma vez ao dia por via oral durante 7 dias, como com bromocriptina a 25 µg/kg três vezes ao dia durante 7 dias (VERSTEGEN et al., 2008). A combinação de agonistas da dopamina com prostaglandinas potencializa os efeitos luteolíticos de cada droga e resulta em luteólise mais rápida. Quando a combinação é utilizada, as concentrações séricas de progesterona diminuem em 24 a 48 horas, enquanto que o uso único de baixas doses de prostaglandina só surte efeito dentro de 3 a 4 dias. A abertura da cérvix pode ser observada geralmente após um ou dois dias com o protocolo combinado, ao contrário dos vários dias quando a PGF_{2α} é utilizada sozinha (VERSTEGEN et al., 2008).

2.8.2.5 Outros tratamentos

Outros tratamentos para a piometra, tais como antibioticoterapia e duchas profundas vaginais diárias com iodo-povidine, foram descritos, porém, não atingiram larga aceitação pela comunidade médica convencional (SALGADO et al., 2007). A medicina tradicional chinesa provou ser uma fonte de novas idéias no tratamento de diversas enfermidades. Um dos medicamentos herbais utilizado para conter sangramentos, minimizar inflamação e aliviar a dor é a fórmula chamada Yun-Nan-Pai-Yao, uma combinação de diversas plantas (SALGADO et al., 2007). Os medicamentos herbais Juzen-Taiho-To e Ryutan-Shakan-To têm sido usados como imunomoduladores no tratamento de doenças infecciosas, apesar de seus mecanismos de ação não terem sido completamente elucidados (MIKAMO et al., 1997).

Mikamo et al. (1997) relataram a eficácia das ervas Juzen-Taiho-To e Ryutan-Shakan-To no tratamento experimental da piometra em ratas Sprague-Dawley,

demonstrando diminuição da contagem celular bacteriana neste modelo de piometra murina. Porém, extratos aquosos destas ervas foram ineficazes em inibir crescimento bacteriano *in vitro* de isolados de *E. coli* de pacientes com piometra.

Um dos principais componentes da Yun-Nan-Pai-Yao possui mecanismo de ação imunológico na resolução de infecções urinárias, e seu uso no tratamento da piometra de cérvix aberta em cadelas foi hipotetizado. Tendo em vista que a capacidade fagocítica dos neutrófilos em cadelas com piometra fica significativamente diminuída, a Yun-Nan-Pai-Yao pode ter potencial de estimular a atividade imune celular do útero e, através desta ação, resolver a condição sem intervenção cirúrgica ou administração de outras drogas (SALGADO et al., 2007).

Em um estudo, 20 cadelas com piometra de cérvix aberta foram tratadas com doses orais diárias de Yun-Nan-Pai-Yao entre 500 e 1500 mg/kg. Quinze cadelas (75%) apresentaram recuperação total 3 em semanas, enquanto 20% necessitaram 5 semanas de tratamento. Apenas uma paciente não respondeu bem e foi retirada do estudo e submetida a tratamento cirúrgico (OSH). Não foram relatados efeitos adversos pelos proprietários ou observados pelos autores, mas estudos prospectivos são necessários para que a eficácia desta mistura de ervas no tratamento da piometra seja comprovada (SALGADO et al., 2007).

Drogas homeopáticas também podem ser utilizadas no tratamento da piometra de cérvix aberta. O Metrovetsan® (DHU-Arzneimittel) é um medicamento comumente utilizado na Alemanha associado a antibióticos. Essas drogas, entretanto, não têm sua eficácia confirmada e sua utilização não é mais efetiva que o uso isolado de antibioticoterapia (PRESSER apud JURKA et al., 2006).

A tentativa de manejo clínico de cadelas com piometra de cérvix fechada pode resultar em ruptura uterina com vazamento dos conteúdos uterinos para o interior do abdômen. Smith (2006) acredita que o tratamento clínico da piometra de cérvix fechada seja contra-indicado devido ao alto risco de complicações potencialmente fatais.

Alguns autores relatam que o tratamento clínico de pacientes com HEC severa nunca é bem sucedido (BIGLIARDI et al., 2004). Outros relatam que os animais tratados clinicamente para piometra apresentam alta incidência de recorrência (70% em dois anos), sugerindo que a OSH seja o tratamento de escolha. Além disso, o acompanhamento dos animais após tratamento é de suma importância devido à

associação da piometra, proteinúria, e o desenvolvimento de dano glomerular agudo em cães. Apesar de mais estudos serem necessários para comprovar esta associação, é coerente evitar o uso de antibióticos que possam contribuir para posterior dano renal, tais como aminoglicosídeos e sulfas (WIEBE; HOWARD, 2009).

2.9 Prognóstico

A piometra é uma enfermidade de prognóstico grave. O estado de desidratação, aumento da uremia, anemia, choque, etc. agravam o prognóstico. Um exame clínico completo se faz necessário para que se possa realizar uma avaliação correta (CAMPOS, et al., 2003).

O prognóstico da piometra depende muito do comprometimento sistêmico e do estado geral do animal acometido, principalmente da função renal. Em cadelas sem evidência de insuficiência renal e/ou endotoxemia, o prognóstico pode ser de reservado a bom (MARTINS, 2007).

Outros aspectos devem ser considerados na determinação do prognóstico de pacientes com piometra e influenciam na recorrência da enfermidade, na sobrevivência, e na fertilidade das fêmeas acometidas.

3 HEMATOLOGIA

3.1 Eritrograma

As alterações no eritrograma de fêmeas com piometra podem incluir anemia normocítica, normocrômica leve a moderada, e acredita-se que isto seja reflexo da natureza crônica e inflamatória da afecção, e da supressão tóxica da medula óssea. (VERSTEGEN et al., 2008).

Pretzer (2008) relatou a variação no hematócrito de 21 a 48% em fêmeas caninas com piometra. Entretanto, alguns autores relataram a ausência de alterações na contagem de eritrócitos, hematócrito, concentração de hemoglobina, contagem de plaquetas, e índices hematimétricos em cadelas com piometra (FIENI, 2006; BIGLIARDI et al., 2004).

A piometra é uma enfermidade crônica, em que muitas vezes ocorre o desenvolvimento de anemia arregenerativa. Inicialmente o hematócrito pode estar normal, mas diminui com o tempo, e a anemia pode estar mascarada pela desidratação concomitante (KAYMAZ et al., 1999).

Em um estudo, a anemia foi uma característica constante em todas as cadelas com piometra, previamente ao tratamento cirúrgico. Após a OSH, no 7º dia, o nível de hemoglobina e a contagem de eritrócitos elevaram-se significativamente. Neste estudo, a anemia pré-operatória foi hipoteticamente explicada pela perda sanguínea para o lúmen uterino associada à depressão tóxica da medula óssea (NATH et al., 2009).

A anemia associada à piometra é geralmente relacionada à inflamação. A patogênese da anemia decorrente de doença inflamatória ainda não está completamente elucidada e, acredita-se, tenha componentes multifatoriais. Ocorre diminuição da concentração sérica de ferro, mas o estoque medular deste mineral encontra-se aumentado na forma de ferritina no interior de macrófagos. A baixa disponibilidade do ferro é uma tentativa do organismo de reduzir a utilização deste mineral necessário para o crescimento bacteriano (THRALL, 2007). Feldman (2004) também atribui à anemia, em fêmeas com piometra, causas tóxicas recorrentes de septicemia e toxemia, potentes supressoras da medula óssea.

Emanuelli (2007) propôs que os radicais livres gerados no metabolismo oxidativo dos neutrófilos pudessem induzir peroxidação lipídica na membrana dos eritrócitos,

diminuindo sua capacidade de deformação, o que levaria à remoção precoce da circulação pelo sistema monocítico fagocitário (SMF). Além disso, os radicais livres ainda seriam capazes de alterar a estrutura antigênica da membrana dos eritrócitos, e permitir a ligação de imunoglobulinas responsáveis pela sua degradação (WEISS; MURTAUGH, 1990).

Entretanto, esta associação não foi comprovada no estudo, já que não houve correlação significativa entre os parâmetros de anemia (hematócrito, eritrócitos e hemoglobina) e os testes de peroxidação lipídica, indicando que a anemia na piometra não estaria relacionada a um estresse oxidativo (EMANUELLI, 2007).

3.2 Leucograma

Classicamente, casos de piometra são acompanhados por elevada leucocitose caracterizada por neutrofilia com desvio à esquerda e degenerações tóxicas dos neutrófilos. Contudo, esta não está sempre presente, já que até 25% dos casos de piometra apresentam leucogramas dentro dos limites de normalidade. Leucopenia com desvio à esquerda degenerativo e toxicidade neutrofílica também podem estar presentes em animais com septicemia (BARSANTI, 2006). Quando presente, a leucocitose tende a ser mais pronunciada em fêmeas com piometra de cérvix fechada (PRETZER, 2008).

Em cadelas em recuperação da piometra, um decréscimo evidente no número de leucócitos pode ser observado durante o tratamento (FIENI, 2006). Verstegen et al. (2008) relataram o retorno dos parâmetros hematológicos à normalidade sete dias após o tratamento cirúrgico em cadelas com piometra. Em animais tratados clinicamente, o leucograma retorna ao normal dentro de 10 a 15 dias, ainda que a leucocitose possa ser inicialmente agravada em alguns casos (VERSTEGEN et al., 2008).

Um achado hematológico consistente na piometra é a reação leucemóide, caracterizada por contagem total de leucócitos tão alta quanto 100.000/ μ L a 200.000/ μ L (NELSON, COUTO, 2003). Reações leucemóides são anormalidades do sangue periférico que se parecem com leucemias, mas possuem diferentes causas. Elas ocorrem em todas as espécies, mas são mais frequentes no cão e no gato. As reações leucemóides ocorrem em uma variedade de perturbações hematológicas incluindo infecções, intoxicações, hemorragia ou hemólise severas, e em algumas doenças malignas (VALLI; GENTRY, 2007).

Em termos de cinética celular, um aumento substancial no número de leucócitos imaturos ocorre devido à combinação de elevada produção e liberação celular na medula óssea, e este aumento pode estar exacerbado por remoção e destruição celular deficientes. Em cães, reações leucemóides são mais frequentemente associadas com piometra, peritonite e hemólise (VALLI; GENTRY, 2007).

Em um estudo, a contagem de leucócitos totais de cadelas com piometra foi significativamente maior do que em cadelas com HEC. Contudo, análise estatística dos dados revelou que a porcentagem de neutrófilos bastonetes (imaturos) era um indicador mais sensível da presença de piometra (FRANSSON et al., 2004).

Bartoskova et al. (2007) relataram leucopenia em duas cadelas entre 13 tratadas cirurgicamente e a atribuíram à linfopenia. Foi diagnosticada leucocitose em sete cadelas com aumento no número de neutrófilos e monócitos, sem diferença estatística no número de linfócitos em relação ao grupo controle. Sete dias após a cirurgia, a contagem de leucócitos de 11 cadelas com piometra apresentou diminuição considerável, com o número de neutrófilos e monócitos retornando aos valores normais. Os valores encontrados por eles no estudo estão representados na **Figura 4** (BARTOSKOVA et al., 2007).

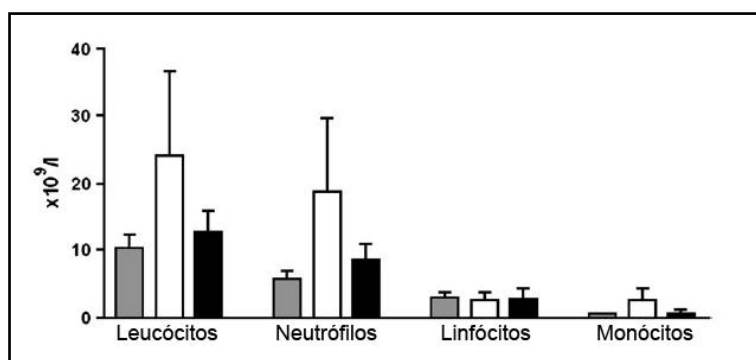


Figura 4 – Contagens absolutas de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos em amostras sanguíneas de cadelas do grupo controle (cinza) e cadelas acometidas por piometra antes (branco) e sete dias após (preto) histerectomia.

(Fonte: Bartoskova et al., 2007)

3.2.1 Neutrófilos

Grande parte das reações inflamatórias resulta em algum grau de neutrofilia, indicando que a liberação de células da medula óssea para o sangue é maior do que a quantidade consumida no local da inflamação. Em cães, as enfermidades inflamatórias

crônicas de cavidade fechada, como a piometra, podem induzir neutrofilia tão elevada quanto 100.000/ μ L (limite de referência superior igual a 17.000/ μ L) (WEISER, 2007).

Nas lesões inflamatórias muito graves, tipicamente agudas, pode haver consumo muito rápido de neutrófilos, acima da capacidade de liberação de neutrófilos da medula óssea para o sangue. Quando isso ocorre, ocorre neutropenia. Entretanto, devido à grande capacidade dos cães em liberar neutrófilos ao sangue, nota-se neutropenia apenas nas doenças inflamatórias que envolvem intenso consumo de polimorfonucleares (WEISER, 2007), como ocorre em alguns casos de piometra, porém, com menor frequência.

Em toxemias severas, como a que pode ocorrer na piometra, alterações tóxicas nos neutrófilos podem ser visualizadas. Em estado toxêmico, grânulos primários são visualizados no citoplasma de neutrófilos maduros como finos grânulos róseos ou azurofílicos quando corados com colorações de Romanowsky. Outras indicações de toxemia sistêmica incluem vacuolização citoplasmática e formação de corpúsculos de Doehle. Em geral, granulações tóxicas representam alterações leves, seguidas de vacuolização e formação de corpúsculos de Doehle (VALLI; GENTRY, 2007).

Além da marcada leucocitose, presente na maioria dos casos de piometra, Emanuelli (2007) relatou aumento no metabolismo oxidativo dos neutrófilos através do teste de redução do tetrazólio nitroazul (NBT) a formazan. Os neutrófilos das cadelas com piometra, quando estimulados, aumentaram a sua capacidade de redução do NBT, o que é esperado em infecções bacterianas, uma vez que a redução do NBT comprova a capacidade destes neutrófilos em gerar espécies reativas de oxigênio com propriedades bactericidas.

3.2.2 Linfócitos

Alguns animais com piometra podem apresentar linfopenia, principalmente nos casos em que os sinais clínicos são mais severos e os animais apresentam indícios de processo septicêmico (FALDYNA et al., 2001). A linfopenia já foi descrita em cadelas com piometra e pode estar associada ao elevado estresse sofrido pelos animais acometidos (NATH et al., 2009).

Entretanto, alguns autores não encontraram diferenças significativas nos números de linfócitos entre cadelas com piometra e cadelas de grupo controle (EMANUELLI,

2007). Além disso, em um estudo, não foi detectada diferença significativa na porcentagem das respectivas subpopulações linfocíticas entre cadelas com piometra (antes e após o tratamento cirúrgico) e animais saudáveis por citometria de fluxo (BARTOSKOVA et al., 2007).

3.2.3 Monócitos

A monocitose também é uma característica comumente relatada em animais com piometra. Números entre 3.000/ μ L e 5.000/ μ L (limite de referência superior igual a 1.200/ μ L) são característicos de fêmeas caninas com piometra (VERSTEGEN et al., 2008).

Geralmente, a monocitose é uma alteração relativamente insignificante que acompanha respostas inflamatórias agudas e crônicas. Ela pode ser interpretada como uma resposta à maior demanda por células mononucleares nos tecidos (WEISER, 2007).

3.2.4 Eosinófilos

Nas referências consultadas não foram relatadas alterações significativas no percentual de eosinófilos de fêmeas acometidas por piometra.

As contagens de eosinófilos não apresentaram variação significativa entre os períodos pré e pós tratamento em cadelas com piometra estudadas por Nath et al. (2009). Estes achados são consistentes com o que foi relatado por outros autores (KAYMAZ et al., 1997; BARTOSKOVA et al., 2007)

4 BIOQUÍMICA CLÍNICA

As alterações sistêmicas desencadeadas pela piometra são capazes de gerar alterações em diversos órgãos e, portanto, anormalidades na bioquímica sérica podem ser detectadas por testes laboratoriais. Alterações no equilíbrio ácido-básico também podem ser observadas (PRETZER, 2008). As toxinas produzidas no útero infectado induzem perturbações nas funções do organismo que são percebidas nos exames hematológicos e bioquímicos (NATH et al., 2009).

Os diferentes sistemas e seus parâmetros bioquímicos serão discutidos neste capítulo.

4.1 Indicadores hepáticos

A alanina aminotransferase (ALT), a aspartato aminotransferase (AST), a fosfatase alcalina (FA) e a γ -glutamil-transferase (GGT) são enzimas hepáticas utilizadas na avaliação clínica da presença de lesão hepática. O aumento da atividade sérica dessas enzimas sugere doença hepato-biliar (KAYMAZ et al, 1999).

O aumento nas concentrações séricas de bilirrubina e colesterol e na atividade da FA é atribuído à colestase associada à resposta inflamatória sistêmica mais do que a injúria primária de hepatócitos. Em fêmeas com piometra, a atividade sérica da ALT encontra-se geralmente dentro dos níveis normais, e biópsias de fígado confirmaram a ausência de necrose hepatocelular em cadelas acometidas (BARSANTI, 2006).

A ALT é uma enzima de extravasamento normalmente encontrada em altas concentrações no interior do citoplasma de hepatócitos de cães e gatos. A enzima é considerada altamente hepato-específica em tais espécies, e seu vazamento para o fluido extracelular é indicativo de doença hepática em caninos (LASSEN, 2007). A AST também é uma enzima de extravasamento encontrada no citoplasma de hepatócitos e células musculares, e está principalmente associada à membrana de mitocôndrias. Apesar de o aumento da atividade sérica da AST também ocorrer quando há lesão hepática, esta enzima é considerada menos específica em cães e gatos, mas pode apresentar maior sensibilidade na detecção de alguns tipos de lesão de hepatócitos nessas espécies (LASSEN, 2007).

Qualquer enfermidade que cause lesão de hepatócitos pode levar a aumento da atividade sérica de ambas as enzimas. A presença de toxinas bacterianas no sangue e a própria inflamação podem causar lesão hepática (LASSEN, 2007).

A atividade da ALT pode apresentar-se dentro dos valores normais (GAYAKAWAD et al., 1999) ou até mesmo diminuída previamente ao tratamento cirúrgico (OSH) em cadelas com piometra. Após a cirurgia, a atividade desta enzima pode ainda apresentar aumento não significativo (NATH et al, 2009).

Segundo Kaymaz et al. (1999), 69,2% das cadelas com piometra apresentaram baixos níveis de atividade sérica da ALT, enquanto 84,6% delas apresentaram altos níveis de AST. Estes achados são consistentes com os descritos anteriormente por DeSchepper et al. (1987), onde mais de 60% das cadelas com piometra apresentaram padrão AST/ALT característico, com aumento nos níveis de AST, diminuição da ALT e consequente elevação da relação AST/ALT. Este padrão foi detectado em um grupo de cadelas com sinais clínicos severos e leucocitose superior a 20.000/ μ L, e foi menos pronunciado ou ausente nos grupos em que a contagem de leucócitos totais era menor ou em animais menos doentes. Este fenômeno pode ser explicado pelo efeito principalmente de endotoxinas de *E. coli* sobre a função hepática. A diminuição específica da atividade sérica da ALT pode ser explicada pela inibição da síntese desta enzima sob ação de endotoxinas bacterianas no fígado. Há, portanto, menos enzima disponível para vazamento à circulação sanguínea (DeSCHEPPER et al., 1987).

Devido à maior especificidade da ALT para lesões em hepatócitos, a baixa atividade sérica da ALT nos casos de piometra canina exclui a presença de um processo hepático degenerativo mais grave, como observado em endotoxemias mais pronunciadas. Portanto, o baixo nível de ALT no sangue parece ter significância clínica em cadelas com piometra (DeSCHEPPER et al., 1987). Alguns autores atribuem aumentos discretos ocasionais na atividade sérica da ALT em casos de piometra ao dano hepato-celular em resposta à toxemia, ou à diminuição da circulação hepática devido à desidratação (VERSTEGEN et al., 2008).

Bigliardi et al. (2004) relataram aumento significativo na atividade sérica da AST em cadelas com piometra e uma correlação positiva com a contagem de leucócitos totais. Além disso, demonstraram que a presença do Fator Necrosante Citotóxico da *E. coli* no útero estava associada com os sinais clínicos da doença, aumento das atividades séricas de ALT e AST, e neutrofilia.

A atividade sérica da enzima AST, elevada em cadelas com piometra, tende a retornar aos valores normais após o tratamento cirúrgico (GAYAKAWAD et al., 1999; DeSCHEPPER et al., 1987). O tratamento clínico também foi eficaz na redução dos níveis de AST em cadelas com piometra independente da idade, como exemplificado na **Figura 5** (JURKA et al., 2008).

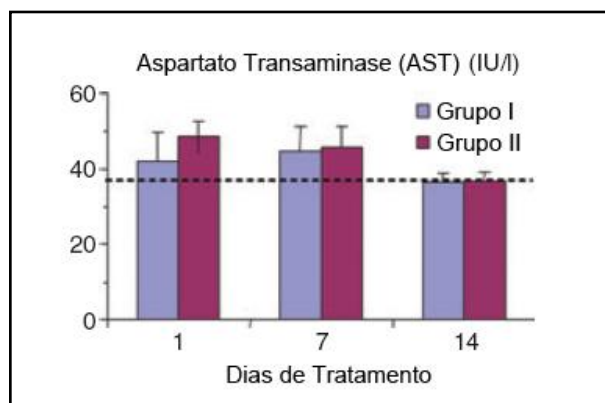


Figura 5 – Atividade sérica da enzima aspartato aminotransferase (AST) em cadelas acometidas por piometra com até 5 anos (Grupo I) e com mais de 5 anos (Grupo II) durante o tratamento com o anti-progestágeno aglepristona. A linha pontilhada representa o limite de referência superior.

(Fonte: JURKA et al., 2008)

Um dos achados clínicos mais consistentes da bioquímica sanguínea em fêmeas com piometra é a elevação na atividade da FA, presente em aproximadamente 50 a 75% dos casos (VERSTEGEN et al., 2008). Geralmente este aumento é de leve a moderado e é associado possivelmente à septicemia ou hipóxia (NELSON; COUTO, 2003).

Para Faria (2004), os valores obtidos para a atividade sérica de FA foram, em sua maioria, discretamente maiores que o limite superior tido como fisiológico, resultando em média também discretamente superior. Estes resultados foram atribuídos à colestase, relacionada ao catabolismo ou possível lesão hepática gerados pela doença. Alguns autores, entretanto, rebatem esses dados em estudos onde 84% das cadelas com piometra apresentavam níveis séricos normais desta enzima (KAYMAZ et al., 1999).

A combinação entre a percentagem de neutrófilos bastonetes e atividade sérica da FA apresentou grande especificidade na diferenciação entre piometra e HEC (sensibilidade 96,1%, especificidade 77,8%) (FRANSSON et al., 2004).

Outros indicadores de colestase hepática como colesterol e bilirrubina também se encontram significativamente aumentados em animais com piometra (HAGMAN, 2004). Em casos de piometra de cérvix fechada, os níveis séricos de colesterol podem ainda se apresentar mais elevados, mas tendem a diminuir após OSH, o que pode estar associado a alterações na dinâmica e no metabolismo hepático após a cirurgia. Além disso, na piometra, a atividade ovariana pode estar diminuída, levando a uma menor utilização do colesterol na síntese de esteróides sexuais (DABHI; DHAMI, 2006). Ao contrário do que muitos autores relatam, Kaymaz et al. (1999) encontraram concentrações normais de colesterol em 63,3% de cadelas com piometra.

As concentrações séricas de bilirrubina total encontravam-se elevadas em 66% das cadelas com piometra estudadas por Kaymaz et al. (1999). Já no estudo conduzido por Faria (2004) a bilirrubina total e suas frações (direta e indireta) encontravam-se dentro dos limites normais. Para Pöppel (2008), a determinação do colesterol sérico entre cadelas no diestro, com HEC e com piometra aproximou-se da significância, e levantou a suspeita de que uma possível diferença poderia ter sido observada se houvessem sido determinadas as frações LDL e HDL, separadamente.

Kaymaz et al. (1999) também relatam valores elevados de triglicerídeos em 70% das cadelas com piometra. Este aumento, indicativo de colestase hepática, não foi encontrado por outros autores (PÖPPL, 2008).

Os ácidos biliares, sintetizados no fígado a partir do colesterol, podem estar em concentrações aumentadas no sangue quando há colestase hepática. Hagman (2004) relatou o aumento de ácidos biliares séricos em 20% das cadelas com piometra e o atribuiu à colestase e lesão hepática por endotoxemia.

4.2 Proteinograma

O perfil sanguíneo das proteínas em fêmeas acometidas por piometra pode apresentar hiperproteinemia em decorrência da desidratação. Pode ocorrer hiperglobulinemia devido à estimulação antigênica crônica presente, assim como hipoalbuminemia (VERSTEGEN et al., 2008; PRETZER, 2008). Nath et al. (2009) relataram diminuição significativa das proteínas plasmáticas totais (PPT) no soro de cadelas com piometra após a OSH, principalmente no 7º dia após a cirurgia. Dados similares já haviam sido descritos por Gayakwad (1999).

O aumento na concentração de PPT aparentemente não difere entre cadelas com piometra de cérvix fechada ou aberta. A concentração média de albumina sérica em cadelas com piometra é significativamente menor e a concentração de globulinas maior do que em cadelas saudáveis, reduzindo drasticamente a relação albumina – globulina em cadelas doentes (DABHI; DHAMI, 2006).

Pöpl (2008) não identificou diferenças significativas nos valores de PPT entre cadelas no diestro, com HEC e com piometra, mas sugeriu a hipótese de que as fêmeas com piometra tenham apresentado aumento na síntese e liberação de globulinas devido à reação inflamatória. Além disso, atribuiu a hipoalbuminemia detectada à redução na síntese de albumina em decorrência da maior síntese de globulinas, com objetivo de manutenção do equilíbrio osmótico do líquido intravascular.

O aumento significativo das frações α_2 , β_1 , e γ -globulinas das proteínas séricas em cadelas com piometra em comparação com controles saudáveis reflete, provavelmente, um aumento na síntese de proteínas de fase aguda e anticorpos em resposta à infecção bacteriana (HAGMAN, 2004).

4.2.1 Proteínas de Fase Aguda

A reação inflamatória que ocorre quando há lesão tecidual ou infecção caracteriza uma adaptação homeostática, cujos componentes podem ser evidenciados por diversas técnicas de laboratório. Nestes processos, ocorrem alterações nas concentrações de várias substâncias, dentre elas as proteínas plasmáticas. Estas proteínas têm sido estudadas nos animais domésticos atualmente, com especial atenção às proteínas de fase aguda (PFA), e se têm procurado relacionar as alterações nas concentrações destas proteínas e o diagnóstico de várias afecções ou suas complicações. Na espécie canina, vários estudos têm sido conduzidos buscando correlacionar alterações no proteinograma e estados patológicos como neoplasias e doenças renais, entre outras (FARIA, 2004).

O termo “fase aguda” foi introduzido em 1941 para descrever soros em que a proteína C-reativa estava presente. A resposta de fase aguda é hoje considerada um processo dinâmico envolvendo alterações sistêmicas e metabólicas que fornecem um mecanismo de defesa precoce e inespecífico contra injúrias antes que a imunidade específica seja alcançada (PETERSEN et al., 2004).

Durante a resposta de fase aguda, as concentrações séricas das proteínas se alteram dramaticamente. As proteínas de fase aguda produzidas nos hepatócitos estão presentes em concentrações substancialmente diferentes no sangue. Elas podem ser classificadas de acordo com a magnitude de alteração de suas concentrações séricas durante a resposta de fase aguda. Quando estas se elevam, são chamadas de proteínas de fase aguda positivas, como a haptoglobina (Hp), a proteína amilóide sérica A (PAS) e a proteína C-reativa (PCR). Quando as concentrações séricas diminuem, são conhecidas por proteínas de fase aguda negativas, como a albumina (PETERSEN et al., 2004).

Apesar de existirem diferenças entre espécies, as proteínas de fase aguda positivas podem ser separadas em três grupos. Aquelas que apresentam aumento de aproximadamente 50% em relação ao valor basal, como a ceruloplasmina, complementos C3 e C4; as que apresentam aumento entre três e quatro vezes, como a Hp, o fibrinogênio e α -globulina com atividade antiprotease; e aquelas com rápido aumento de aproximadamente 1000 vezes, especialmente a PCR e a PAS (FARIA, 2004).

A resposta de fase aguda faz parte de uma resposta de defesa geral em direção ao tecido lesionado. É amplamente aceito que a resposta de fase aguda seja responsável por induzir febre e outras condições benéficas a um organismo sob estresse físico. As proteínas de fase aguda aparentemente participam diretamente na proteção do organismo (PETERSEN et al., 2004).

No local da lesão ocorrem reações teciduais e vasculares que envolvem plaquetas, formação de coágulo e migração de células inflamatórias. Estas reações estão associadas com produção de citocinas e outros mediadores bioquímicos, responsáveis pela ativação de diferentes tipos celulares resultando em reação sistêmica, geralmente caracterizada por febre, anorexia, leucocitose, aumento da secreção de hormônio adrenocorticotrófico e glicocorticóides, ativação do sistema complemento e alteração na concentração sérica das proteínas de fase aguda (FARIA, 2004). Algumas das funções biológicas da PCR, PAS e Hp estão descritas na **Tabela 3**.

A PCR é a proteína de fase aguda mais sensível em cães, demonstrando aumentos de sua concentração sérica em até cem vezes dentro de 24 a 48 horas após estímulo. Este aumento foi demonstrado em cadelas com piometra, infecções bacterianas e após procedimentos cirúrgicos ou trauma (CONNER et al., 1988).

Tabela 3 - Algumas das ações biológicas de três proteínas de fase aguda (Haptoglobina, Proteína C-reativa e Proteína Amilóide Sérica A).

Proteína de Fase Aguda	Ação
Haptoglobina	Ligação à hemoglobina Efeito bacteriostático Estimulação da angiogênese Ação no metabolismo lipídico Efeito imunomodulatório Inibição da atividade oxidativa neutrofílica
Proteína C-reativa	Ativação do complemento e opsonização Modulação de monócitos e macrófagos Produção de citocinas Prevenção da migração tecidual de neutrófilos
Proteína Amilóide Sérica A	Transporte de colesterol para o interior de hepatócitos Efeito inibidor da febre Inibição do efeito oxidativo de granulócitos Efeito quimiotático em leucócitos Indução da mobilização do cálcio por monócitos Inibição da ativação plaquetária

(Fonte: adaptado de PETERSEN et al., 2004).

Dabrowski et al. (2009) relacionaram as concentrações de PCR, PAS e Hp com a severidade da resposta inflamatória pós-operatória em cadelas submetidas à ovariectomia. Seus achados indicaram que as respostas inflamatórias que se desenvolvem em cadelas submetidas à cirurgia devido à piometra podem ser identificadas com base nestas proteínas de fase aguda. Além disso, a determinação dos níveis dessas proteínas em cadelas é um bom indicador prognóstico que permite detecção precoce de infecções bacterianas das feridas cirúrgicas, e outras complicações pós-operatórias.

Os valores de fibrinogênio plasmático, outra PFA positiva, apresentam-se elevados em cadelas com piometra (concentrações duas vezes maiores em comparação com animais controle), e há correlação positiva entre este aumento e características típicas do leucograma destes animais, tais como leucocitose e neutrofilia (CARVALHO et al., 2008). Pöpl (2008) não verificou variações significativas dos valores de fibrinogênio plasmático entre cadelas em diestro, com HEC e com piometra. Porém, os valores de fibrinogênio nas cadelas com HEC e piometra foram cerca de 63% e 40%, respectivamente, maiores que aqueles verificados no grupo diestro.

Para Fransson et al. (2004), a combinação de elevações na percentagem de neutrófilos bastonetes com altas concentrações de PCR sérica demonstrou-se um ótimo indicador de piometra em cadelas (sensibilidade 97,7%, especificidade 75%). Para que um médico veterinário possa decidir entre realizar um procedimento cirúrgico de emergência ou esperar um momento mais oportuno, na tentativa de evitar uma intervenção desnecessária ou um atraso que arrisque a vida do paciente, o uso de um teste de alta sensibilidade é de extrema importância. Para isto, uma determinação rápida da PCR pode ser de grande utilidade. Veiga et al. (2009) recentemente demonstraram a eficiência de kit humano de aglutinação em látex na determinação semiquantitativa dos níveis séricos de PCR em cães, a custos relativamente baixos.

Esta correlação entre leucócitos, especificamente neutrófilos bastonetes e concentrações séricas de PCR pode não estar presente. Isto pode ser atribuído a diversas razões. As concentrações de PCR podem se elevar antes do número de leucócitos, já que os níveis de PCR se alteram mais rapidamente. Além disso, estes resultados podem ser causados por mielossupressão. A dissociação destes dois parâmetros indica que ambos devem ser utilizados rotineiramente como marcadores de inflamação (NAKAMURA et al., 2008).

Dentre diversas enfermidades capazes de induzir elevações na concentração de PCR em cães, a piometra é responsável pelos aumentos mais significativos (> 20 mg/dL) juntamente com a paniculite nodular estéril (NAKAMURA et al., 2008). Outros estudos relatam concentração média de PCR em cadelas com piometra de $9,61 \pm 3,85$ mg/dL (variando entre 0,01 e 16,74 mg/dL), e de $1,01 \pm 2,32$ mg/dL em cadelas saudáveis (variando entre 0 a 7,77 mg/dL) (FRANSSON et al., 2007).

As concentrações séricas de PCR e PAS refletem ativação do sistema imune e podem ser utilizadas na avaliação do estado clínico de fêmeas caninas. As concentrações de PCR em cadelas com piometra podem estar aumentadas em até trinta vezes, e as de PAS até sete vezes, em comparação com animais saudáveis. Concentrações tão altas assim em cadelas com piometra são resultado de produções descontroladas de citocinas proinflamatórias por neutrófilos e macrófagos (DABROWSKI et al., 2007).

As concentrações de PCR e PAS podem ser utilizadas na avaliação do estado inflamatório durante e após ovariectomia em cadelas. A diminuição subsequente dos níveis dessas proteínas no sangue durante o período pós-operatório indica remissão gradual da reação inflamatória ao trauma cirúrgico e a curso pós-operatório normal

também em cadelas saudáveis. Em cadelas com piometra, esta diminuição indica adicionalmente a eliminação da causa primária (DABROWSKI et al., 2007).

Tanto em cadelas com piometra como em cadelas saudáveis, níveis séricos de Hp podem se apresentar normais previamente à OSH. Após a cirurgia, picos nas concentrações de Hp foram observados no 5º dia. Estes resultados confirmam a característica desta proteína de fase aguda em apresentar reação lenta e demora na elevação dos seus níveis séricos em até 4-6 dias após exposição ao fator prejudicial (DABROWSKI et al., 2007). Os resultados obtidos por Dabrowski et al., em cadelas com piometra, antes e após tratamento cirúrgico, estão representados na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Concentrações séricas de três proteínas de fase aguda (PCR, PAS e Hp) em cadelas com piometra, antes e após tratamento cirúrgico (OSH).

Grupo	Tempos das determinações					
	Antes da OSH	24 h após OSH	3 dias após OSH	5 dias após OSH	10 dias após OSH	17 dias após OSH
Proteína C-reativa (PCR) (µg/mL)	86,7 (± 72,2)	156,7 (± 67,3)	58,9 (± 28,9)	64,6 (± 57,8)	35,5 (± 29,4)	19,1 (± 15,2)
Proteína Amilóde Sérica A (PAS) (µg/mL)	184,2 (± 122,3)	217,0 (± 98,9)	157,7 (± 104,9)	140,9 (± 115,1)	100,4 (± 88,4)	78,5 (± 55,9)
Haptoglobina (Hp) (mg/mL)	3,0 (± 1,5)	4,2 (± 0,9)	5,1 (± 0,6)	8,9 (± 0,5)	3,9 (± 0,2)	2,4 (± 0,3)

(Fonte: adaptado de Dabrowski et al., 2007)

A concentração de endotoxinas na corrente sanguínea influencia na gravidade da resposta inflamatória e, conseqüentemente, nas manifestações clínicas da piometra. As endotoxinas também devem promover variação nos teores das proteínas de fase aguda, uma vez que estas estão intimamente relacionadas à resposta inflamatória do animal às endotoxinas (FARIA, 2004).

As proteínas de fase aguda podem, então, ser utilizadas na avaliação da severidade da inflamação em cadelas com piometra. Após o tratamento cirúrgico, as concentrações dessas proteínas tende a diminuir gradativamente quando não há complicações pós-operatórias. Contudo, estas alterações variam com o tempo. A diminuição das concentrações das proteínas de fase aguda no período pós-operatório é associada à

recuperação dos animais, fornecendo, portanto, informações valiosas sobre a resolução da resposta inflamatória ao procedimento cirúrgico e podendo servir na monitoração do período pós-operatório (DABROWSKI et al., 2007).

4.3 Indicadores renais

A poliúria e a polidipsia, sinais frequentes na piometra, já foram atribuídas à interferência das toxinas bacterianas na capacidade de resposta dos rins ao hormônio antidiurético (ADH), mas este mecanismo ainda não foi completamente elucidado. Acredita-se que o desencadeamento destes sinais clínicos seja de origem multifatorial (FERREIRA, 2006). Tanto na medicina humana quanto na veterinária, a proteinúria é tida como importante contribuinte no desenvolvimento de doença renal, e um fator crítico na lesão glomerular. Poliúria, polidipsia e azotemia são características comuns da piometra canina, e geralmente desaparecem após o tratamento. Por este motivo, as lesões renais que acompanham a piometra são descritas como temporárias (HEIENE et al., 2007).

As alterações renais parecem ser secundárias à glomerulonefrite causada por deposição de imunocomplexos e endotoxinas bacterianas que alteram a resposta dos túbulos renais ao ADH. O comprometimento renal quando ocorre insuficiência renal aguda pode ser revertido quando a causa primária é removida (FERREIRA, 2006). A azotemia que ocorre na piometra é rapidamente resolvida em cadelas quando o tratamento cirúrgico é instituído associado de fluidoterapia, indicando que há fatores pré-renais importantes nesta afecção (STONE et al., 1988).

A patologia renal e suas consequências clínicas em longo prazo em cadelas com piometra são pouco definidas. Existe controvérsia quando aos achados patológicos indicativos de nefrite tubulointersticial ou glomerulonefrite ser mais severos em cadelas com piometra do que em cadelas saudáveis de idades comparáveis (HEIENE et al., 2007).

A diferença morfológica mais proeminente entre cadelas saudáveis e com piometra são infiltrados inflamatórios intersticiais que ocorrem nos rins das cadelas com piometra. Estes infiltrados plasma-linfocíticos, geralmente localizados na periferia dos glomérulos, são acompanhados por uma alta prevalência de fibrose intersticial e atrofia tubular nestes animais. Contudo, a ocorrência de esclerose e fibrose glomerular também

foi evidenciada em cadelas saudáveis, o que indica que estes podem ser achados coincidentes em cadelas mais velhas acometidas por piometra (HEIENE et al., 2007).

Os dados encontrados por Heiene et al. (2007) não foram consistentes com a idéia previamente proposta de que a piometra induzisse glomerulonefrite imunomediada, e isto se deu pela inclusão de cadelas de mesma idade avançada no estudo, já que a deposição de imunocomplexos nos glomérulos foi documentada em cães velhos. Além disso, a avaliação histopatológica revelou lesões tubulares e intersticiais em cadelas com piometra, mas aspectos histológicos específicos para glomerulonefrite não foram evidenciados.

As concentrações de uréia e creatinina séricas encontram-se elevadas quando ocorre azotemia pré-renal como consequência de desidratação em animais com piometra. Em animais tratados cirurgicamente, a azotemia é eliminada imediatamente após fluidoterapia, confirmando seu caráter pré-renal. A presença de azotemia é geralmente associada a sinais clínicos mais severos. Mesmo em pacientes não azotêmicos e reidratados, a filtração glomerular está muitas vezes diminuída, indicando que alguns fatores associados com a piometra afetam a perfusão renal tanto na presença ou ausência de azotemia (VERSTEGEN et al., 2008).

Azotemia já foi descrita em 15 a 30% dos casos, e taxas de filtração glomerular variam nas cadelas com piometra (BARSANTI, 2004). Stone et al. (1988) relataram uma prevalência de 26% de azotemia em cadelas com piometra (concentração plasmática de creatinina > 1,2 mg/dL e/ou uréia > 27 mg/dL). Todas as cadelas com azotemia apresentavam emese, diarreia, desidratação, anorexia, febre e fraqueza. Apenas 60% das cadelas não azotêmicas apresentavam estes sinais. Valores semelhantes para uréia e creatinina em cadelas com piometra também foram descritos por outros autores (GAYAKAWAD et al., 1999; NAK et al., 2004; DABHI; DHAMI, 2006; NATH et al., 2009).

A disfunção renal sem associação com anormalidades morfológicas dos rins ocorre frequentemente em cadelas com piometra (STONE et al., 1988), e o grau de dano renal está intimamente relacionado com o nível de toxemia e desidratação causados pela doença (DABHI; DHAMI, 2006).

4.3.1 Excreção de enzimas na urina

Heiene et al., 2001 demonstraram níveis elevados de excreção urinária das enzimas fosfatase alcalina (FA), γ -glutamil-transferase (GGT) e N-acetil- β -glucosaminidase (NAG) em cadelas com piometra. As enzimas são liberadas na urina pelos rins principalmente quando há lesão renal aguda, e refletem alterações degenerativas tubulares agudas. Um total de 23 das 55 cadelas estudadas apresentaram concentrações altas ou moderadamente elevadas das enzimas urinárias antes da ovariectomia. Após a remoção do útero as concentrações decresceram gradativamente (HEIENE et al., 2001).

Na piometra, a doença renal secundária ocorre induzida pelas endotoxinas bacterianas. Cadelas acometidas por esta doença, que apresentem insuficiência renal após ovariectomia, apresentam altos valores de NAG urinária previamente à cirurgia. Além disso, cadelas com baixas concentrações de NAG antes e após a OSH mantiveram suas funções renais normais após a cirurgia. Portanto, a concentração da NAG urinária demonstra ser um bom indicador de doença renal secundária na piometra canina (SATO et al., 2002).

A alta atividade da GGT urinária é um indicador sensível de nefrotoxicidade e um bom marcador de dano tubular proximal. Sua determinação é um método de avaliação do dano renal mais precoce em cadelas com piometra do que concentrações séricas de uréia, creatinina e fosfato inorgânico. A presença da GGT e glicose na urina indicam doença tubular antes mesmo de a taxa de filtração glomerular (TFG) ser significativamente afetada (DeSCHEPPER et al., 1989).

A TFG é significativamente menor nas cadelas com altos níveis de enzimas urinárias, porém, não foi possível correlacionar esses dois parâmetros. Este achado é lógico devido à localização das enzimas nas células dos túbulos proximais. Em animais com alterações tubulares agudas e enzimas urinárias elevadas, mas sem TFG reduzida, possivelmente o néfron não esteja lesionado por inteiro em casos menos severos, e apenas as células tubulares renais estejam danificadas na maioria das cadelas com piometra (HEIENE et al., 2001).

A insuficiência renal também foi associada com aumento na atividade sérica e urinária da amilase. Na ausência de doença pancreática, este aumento é um forte indicativo de doença glomerular em cadelas com piometra. A presença de amilase na

urina é indicativa de algum grau de aumento na atividade sérica desta enzima, mas não se correlaciona com falência renal (DeSCHEPPER et al., 1989).

Os achados de que os altos valores de enzimas urinárias estão associados com lesões morfológicas mais severas às células tubulares renais, e de que as concentrações das enzimas urinárias diminuem após a OSH, sustentam a hipótese de que a enzimúria esteja relacionada a lesões agudas, reversíveis associadas à piometra (HEIENE et al., 2001).

4.3.2 Excreção de proteínas na urina

Apesar de a proteinúria ser dificilmente caracterizada, lesões em diferentes partes do rim resultam em padrões particulares de proteínas urinárias de acordo com o peso molecular. A eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) tem sido utilizada na separação das diferentes proteínas de acordo com seus pesos moleculares. A análise das proteínas urinárias pode acelerar o diagnóstico de doença renal e aprimorar a caracterização da lesão. A classificação das proteínas de acordo com seus pesos moleculares permite a caracterização da origem da proteinúria (glomerular, tubular, ou ambos). A utilização do Western blot associado, resulta em identificação de algumas proteínas urinárias específicas, e fornece mais informações a respeito do tipo e severidade da disfunção renal (ZARAZOGA et al., 2004).

Em um estudo, Zarazoga et al. (2004) observaram nove bandas na SDS-PAGE na urina de cadelas com piometra, enquanto apenas quatro foram identificadas em cadelas saudáveis. As bandas detectadas na maioria dos animais foram localizadas entre 100-110 e 70-80 kDa, e podem corresponder a transferrina e albumina, respectivamente. Bandas entre 20-30 e 10-20 kDa também foram observadas mais frequentemente em cadelas com piometra, e podem corresponder a α_1 -microglobulina, β_2 -microglobulina ou lisozima. A excreção deste tipo de proteína, de baixo peso molecular, corresponde à lesão tubular. Proteínas de baixo peso molecular (entre 30 e 60 kDa) foram observadas na urina de cadelas com piometra, mas não em cadelas saudáveis, sugerindo dano aos túbulos renais destes animais.

Proteínas excretadas na urina quando há disfunção glomerular consistem principalmente de albumina e proteínas de alto peso molecular, como imunoglobulinas.

Na análise por Western blot, IgG ou IgA não foram detectadas nas amostras de urina de cadelas saudáveis. Em cadelas com piometra, foram encontradas cadeias leves e pesadas de IgG e IgA, em diferentes animais, com diferentes apresentações clínicas (ZARAZOGA et al., 2004).

O padrão de excreção urinária de cadelas com piometra apresentou proteínas de médio a alto peso molecular, como imunoglobulinas. IgG foi detectada em 26,6% de cadelas doentes. Apesar de aumento na perda de proteínas de baixo peso molecular, 67% das cadelas com piometra apresentaram bandas eletroforéticas entre 80 e 90 kDa ausentes em cadelas saudáveis, e a relativamente baixa excreção de imunoglobulinas em cadelas com piometra pode estar associada ao diagnóstico precoce da doença (ZARAZOGA et al., 2004).

4.4 Indicadores glicêmicos

A concentração de glicose plasmática não apresenta alterações significativas em cadelas com piometra (NATH et al., 2009; FARIA, 2004), apesar de o quadro inflamatório característico da doença promover diminuição da sensibilidade do organismo à insulina (PÖPPL, 2008).

Em cadelas com piometra pode ser constatada uma diminuição significativa da concentração de fructosamina, como exemplificado na **Figura 6** (PÖPPL, 2008).

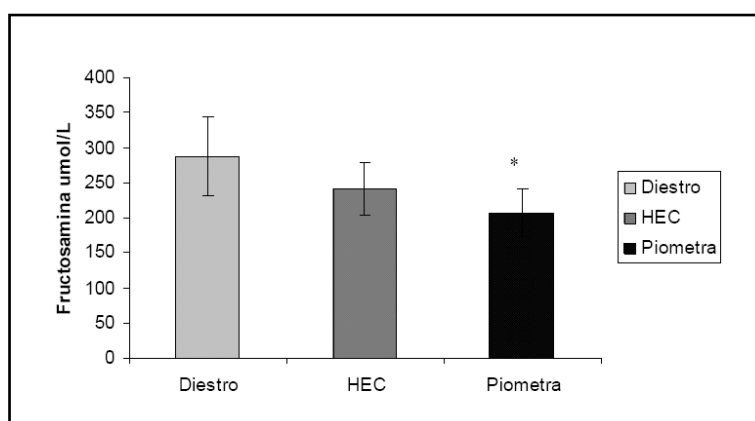


Figura 6 – Valores (média \pm desvio padrão) de fructosamina no soro de cadelas no diestro, com HEC e com piometra. Houve diferença significativa entre os grupos diestro e piometra. (Fonte: Pöpl, 2008)

Como a fructosamina deriva da albumina sérica, sua concentração diminuída em casos de piometra é provavelmente explicada pela hipoproteinemia e hipoalbuminemia concorrente nesta doença (PÖPPL, 2008).

4.5 Indicadores hormonais

As prostaglandinas derivam do ácido araquidônico e têm papel importante como mediadores de eventos inflamatórios. O endométrio uterino sintetiza e libera prostaglandinas, principalmente $PGF_{2\alpha}$, e esta pode ser detectada laboratorialmente através de seu metabólito mais estável 15-ceto-13,14-diidro- $PGF_{2\alpha}$ (PG-metabólito). As endotoxinas bacterianas são componentes capazes de estimular fortemente a liberação de prostaglandinas, e a $PGF_{2\alpha}$ é um marcador sensível de endotoxemia em diversas espécies animais (HAGMAN et al., 2006).

Os níveis plasmáticos de PG-metabólito encontram-se significativamente elevados em cadelas com piometra em comparação com cadelas com HEC. Além disso, os níveis de PG-metabólito são correlacionados com a contagem de leucócitos totais, número de neutrófilos totais e bastonetes, linfócitos, monócitos, creatinina, ALT, glicose e albumina. A concentração de PG-metabólito também é correlacionada com o tempo de hospitalização, temperatura corporal e frequência cardíaca (HAGMAN et al., 2006). Os níveis plasmáticos de PG-metabólito encontrados no estudo de Hagman et al. (2006) estão representados na **Figura 7**.

A análise de PG-metabólito sozinha é o parâmetro com maior sensibilidade (98,3%) e especificidade (80,0%) na diferenciação entre piometra e HEC em cadelas, quando comparado com a proteína C-reativa (sensibilidade de 97%) proposta por Fransson et al. (2004) nesta diferenciação. Quando combinada com a percentagem de neutrófilos bastonetes, esta sensibilidade alcança níveis de 100% (HAGMAN et al., 2006).

Weiss et al. (2004) relataram valores elevados de estradiol em cadelas, porém sem significância estatística. Quanto à análise de progesterona, foi observada diferença significativa entre a piometra de cérvix aberta e fechada, sendo que a piometra fechada apresentou valores mais elevados. Entretanto, não foi possível estabelecer uma relação entre as lesões teciduais, o agente etiológico e as determinações hormonais do estradiol e da progesterona com o tipo de piometra (WEISS et al., 2004)

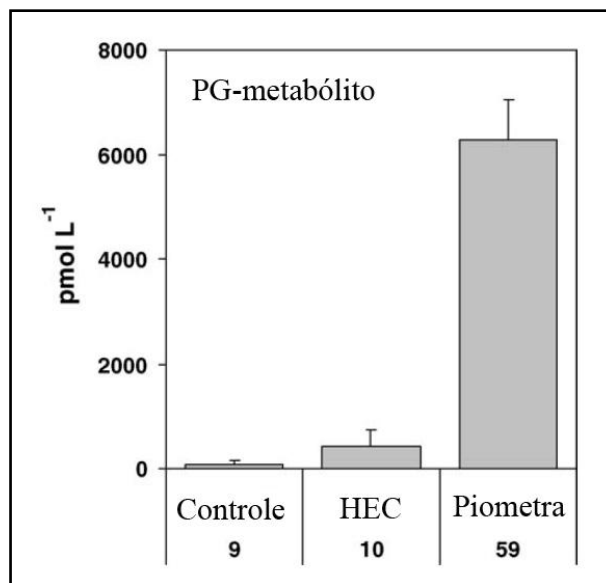


Figura 7 – Concentrações do metabólito da $PGF_{2\alpha}$ (PG-metabólito) em cadelas do grupo controle, com hiperplasia endometrial cística, e com piometra.

(Fonte: HAGMAN et al., 2006)

4.6 Indicadores cardíacos

As troponinas são proteínas intracelulares reguladoras da contração muscular e que possuem isoenzimas específicas para o músculo cardíaco. A determinação da troponina cardíaca I (cTnI) é um método sensível e específico para a detecção de dano às células cardíacas e tem sido utilizada no diagnóstico de lesão do miocárdio em cães e gatos (SLEEPER et al.; 2001).

Em um estudo, 7 em 58 (12%) cadelas com piometra apresentaram concentrações elevadas de cTnI. Os níveis variaram entre 0,3 e 0,9 $\mu\text{g/L}$, indicando leve dano ao miocárdio. Até mesmo as menores elevações nas concentrações de troponinas cardíacas são específicas para lesão miocárdica. Em um dos casos, arritmia foi detectada no primeiro dia após o tratamento cirúrgico, e a concentração de cTnI estava extremamente elevada (180 $\mu\text{g/L}$), indicando severo dano miocárdico. A cadela veio a óbito no fim do dia e pôde ser observada miocardite severa no exame *post mortem*, confirmada por histopatologia (HAGMAN et al, 2007).

Na piometra canina, o papel dos mediadores inflamatórios na doença miocárdica ainda não foi determinado. Lesão ao músculo cardíaco pode ocorrer por diversas razões, incluindo bacteremia, septicemia e infecção bacteriana disseminada com miocardite

subsequente. Entretanto, aparentemente não há correlação entre a concentração de cTnI e o prognóstico em cadelas com piometra (HAGMAN et al., 2007).

Em um grupo de 46 cadelas com piometra, não houve alteração significativa na concentração de cTnI antes e após o tratamento cirúrgico. Porém, individualmente, oito cadelas apresentaram diminuição, e onze cadelas elevação nas concentrações de cTnI após a cirurgia. Uma explicação possível para a diminuição da cTnI no dia após a cirurgia pode ser o retorno ao metabolismo normal e a eliminação da cTnI do organismo através dos rins. Já a elevação, pode ser explicada pelos efeitos da anestesia e procedimento cirúrgico aos miócitos, particularmente em indivíduos com inflamação sistêmica e circulação debilitada, devido à possível hipóxia miocárdica perioperatória (PELANDER et al., 2008).

A detecção de lesão no miocárdio pode ser útil para médicos veterinários lidando com cadelas com piometra, já que sua presença pode indicar maior risco de eventos adversos como arritmias ventriculares ou óbito inesperado. A identificação precoce de cadelas em risco permite a tomada de atitudes que previnam eventos cardíacos adversos pelo monitoramento do animal durante o período perioperatório e rápida intervenção quando indicada (PELANDER et al., 2008).

4.7 Equilíbrio ácido-básico

O distúrbio ácido-básico mais importante associado com piometra é a acidose metabólica, porque cães com azotemia severa e acidose são mais propensos a hipovolemia e apresentam maior risco de vida (STONE et al., 1988).

Especialmente se ocorrer sepse e choque, pode haver desbalanço ácido-básico. Além disso, quando há dor abdominal associada a piometra, as funções pulmonares podem não funcionar totalmente levando a acidose respiratória. Acidose metabólica pode ocorrer devido à anorexia prolongada (KAYMAZ et al., 1999).

A análise dos gases sanguíneos pode apresentar diminuição da PO_2 em até 90% dos casos. Contudo, excesso de base (EB) pode estar elevado em até 100% (KAYMAZ et al., 1999). Uma elevação no pH sanguíneo, associado com diminuição da PCO_2 , PO_2 e HCO_3^- , pode ser encontrada na gasometria de cadelas com piometra. Estas alterações são classificadas como alcalose respiratória com compensação metabólica e podem estar

associadas a hiperventilação em casos de septicemia e endotoxemia (TOBIAS; WHEATON, 1995).

Na piometra, ocorre disfunção da membrana celular, o que acarreta redistribuição dos eletrólitos nos compartimentos extra e intracelular e, conseqüentemente, alterações renais moderadas a severas, levando até mesmo à acidose metabólica (FERREIRA, 2006). A acidose metabólica indica uma condição mais grave com taxas de mortalidade de aproximadamente 40% quando a concentração de HCO_3^- se encontra abaixo de 15 mmol/L (KAYMAZ et al., 1999).

Em um estudo controlado, oito cadelas com piometra foram submetidas a ovariectomia e tiveram seu sangue analisado por gasometria antes e 24 horas após o procedimento cirúrgico. Apenas uma cadela não apresentou alterações de equilíbrio ácido-básico e apenas uma cadela retornou ao equilíbrio normal após a cirurgia. As pressões arteriais se mantiveram dentro da normalidade (WITTAYARAT et al., 2008).

Não foi observada diferença significativa, estatística ou clínica, na gasometria de cadelas com piometra antes e após a OSH, indicando que o desequilíbrio ácido-básico não pôde ser completamente corrigido pela cirurgia. A análise dos gases sanguíneos deve ser realizada antes e após a OSH em cadelas com piometra e medidas terapêuticas auxiliares devem ser instituídas na correção de anormalidades previamente ao procedimento cirúrgico (WITTAYARAT et al., 2008).

4.8 Eletrólitos

Além das alterações clínicas observadas na piometra, desordens eletrolíticas também podem ocorrer, como leve hipocalcemia e hiponatremia. As toxinas bacterianas na corrente sanguínea aumentam o fluxo sanguíneo renal elevando, portanto, a excreção de sódio (KAYMAZ et al., 1999).

A hiponatremia ocorre em alguns animais, e não há participação da progesterona neste processo. Ocorre aumento da concentração de sódio intracelular, nos eritrócitos de cadelas com piometra, provavelmente devido às alterações na membrana celular ocasionadas pelas toxinas bacterianas (FERREIRA, 2006).

Níveis séricos de potássio também se apresentam baixos em 25% dos casos (FERREIRA, 2006), mas hipercalcemia pode ser identificada quando há lesão renal

severa e diminuição da sua excreção, ou também quando ocorre alteração do fluxo transcelular deste eletrólito, devido à acidose metabólica (STANLEY; PACCHIANA, 2008).

4.9 Indicador de prognóstico

A produção de lactato resulta do metabolismo anaeróbico. A hipóxia tecidual devido à hipoperfusão é a causa mais comum de acidose láctica. Em pacientes severamente doentes, determinações seriadas do lactato podem ser utilizadas na avaliação da severidade da doença e da resposta à terapia. Causas comuns de desequilíbrio entre fornecimento e demanda de oxigênio e consequente hipóxia tecidual incluem hipovolemia, choque séptico ou cardiogênico, anemia severa, hipoxemia e hipermetabolismo (ALLEN; HOLM, 2008).

A determinação do lactato é um indicador de hipoperfusão tecidual. Em medicina veterinária, mais estudos ainda são necessários para avaliar o uso do lactato como indicador de prognóstico. Entretanto, os dados que se têm até o momento, combinados com as informações obtidas de pesquisas em humanos, são suficientes para permitir a utilização do lactato na detecção de hipóxia e no monitoramento da resposta à terapia em cães (ALLEN; HOLM, 2008).

A produção de lactato é associada ao tipo de doença, já que nem todos os processos patológicos elevam a concentração de lactato aos mesmos níveis. O aumento na concentração de lactato no choque séptico é multifatorial devido à hipoperfusão, diminuição da atividade da enzima piruvato desidrogenase, aumento da glicólise, com produção acelerada de lactato em diversos tecidos como pulmão, intestino e fígado. Cães com altas concentrações de lactato apresentam menor probabilidade de sobrevivência independente de idade ou gênero (STEVENSON et al., 2007).

O aumento nos níveis de lactato, previamente definido como acima de 2,5 mmol/L, esteve presente em apenas uma das 31 cadelas com piometra estudadas por Hagman et al. (2009). A concentração de lactato no sangue da paciente era de 2,7 mmol/L, indicando diminuição da perfusão tecidual. A fluidoterapia inicial foi bem sucedida no restabelecimento da perfusão tecidual, demonstrada por uma concentração de lactato de 1,9 mmol/L seis horas após a primeira avaliação. Não houve diferença

significativa nos níveis médios de lactato sanguíneo entre cadelas com piometra e grupo controle, indicando que a perfusão tecidual é estável em cadelas com piometra.

Clinicamente, a análise do lactato não é apenas útil na detecção de cães com perfusão tecidual diminuída. A acidose láctica também pode indicar sepse com comprometimento hepático, consequente diminuição da captação do lactato pelo fígado, além de aumento na produção de lactato pelo baço e outros órgãos. A detecção de baixos níveis de lactato no sangue de uma cadela com piometra indica que o monitoramento e o tratamento não precisarão ser necessariamente intensivos, o custo do tratamento estará dentro do padrão, e o prognóstico será favorável quando comparado com cadelas com hiperlactatemia (HAGMAN et al., 2009).

4.10 Coagulograma

A coagulação intravascular disseminada (CID) é uma complicação infrequente, porém possível, da piometra (SMITH, 2006). A CID foi observada em alguns cães quando o tratamento clínico é iniciado em casos muito crônicos e não é seguido de melhora significativa após 3 ou 4 dias. Indica-se a determinação de fibrinogênio, produtos de degradação do fibrinogênio, dímero-D e contagem plaquetária em cadelas com piometra. A administração subcutânea de heparina de 100 a 500 UI/kg no início do tratamento clínico pode prevenir o desenvolvimento de coagulação intravascular. Contudo, a eficácia deste tratamento nunca foi cientificamente validada (VERSTEGEN et al., 2008).

Tanja et al. (2006) conduziram um experimento no qual perfis de coagulação foram determinados em cadelas com piometra em três fases distintas: antes da ovariectomia, imediatamente após a cirurgia, 24 horas e dez dias após a cirurgia. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPa) esteve acima dos valores de referência em cadelas com piometra até 10 dias após o tratamento cirúrgico, mas a diferença entre as fases não foi estatisticamente significativa. O tempo de trombina (TT) esteve abaixo dos valores de referência antes e até 24 horas após a cirurgia, mas consideravelmente mais baixo em comparação com a última fase, quando esteve dentro dos valores de referência. O teste de protrombina (TP) não apresentou alterações. A concentração de fibrinogênio esteve sempre acima dos valores de referência e foi

significativamente maior durante as três primeiras fases do experimento. Os resultados estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Perfil hemostático de cadelas com piometra em quatro períodos diferentes (antes da OSH, imediatamente após, 24 h após e 10 dias após).

Fase	Testes de hemostasia			
	TP	TTPa	TT	Fibrinogênio
Fase 1 (antes)	6,34 (\pm 0,60)	14,5 (\pm 3,4)	8,47 (\pm 1,44)	4,48 (\pm 0,72)
Fase 2 (0 h)	6,54 (\pm 0,78)	15,2 (\pm 5,7)	8,3 (\pm 1,54)	4,36 (\pm 0,71)
Fase 3 (24 h)	6,4 (\pm 1,04)	14,5 (\pm 4,4)	8,09 (\pm 1,52)	4,49 (\pm 1,2)
Fase 4 (10 dias)	6,2 (\pm 0,93)	13,2 (\pm 3,4)	9,3 (\pm 1,56)	2,62 (\pm 0,8)

(Fonte: TANJA et al., 2006)

Os valores para concentração de dímeros-D esteve acima dos valores de referência na maioria dos animais (55%) na primeira fase (entre 250 e >2000 ng/mL). Na segunda fase do experimento, a percentagem de cadelas com concentração elevada de dímeros-D era menor (49%). Este número subiu para 68% no dia após a cirurgia, e 10 dias após, 48% das cadelas apresentavam concentrações dentro dos valores de referência (TANJA et al., 2006).

O dano hepatocelular que ocorre em animais com piometra pode resultar em deficiências variáveis nas proteínas hemostáticas, já que sua produção pode ser afetada e sua meia-vida diminuída devido ao consumo elevado. Entretanto, o teste Quick, que avalia fatores das vias extrínseca e comum da cascata de coagulação, apresentou valores normais durante todo o período do estudo, indicando que não houve interferência na produção dos fatores de coagulação no fígado (TANJA et al., 2006).

Os valores prolongados, mas não estatisticamente diferentes, de TTPa nas três primeiras fases do experimento demonstram uma deficiência moderada na via intrínseca de coagulação, que pode ocorrer concomitantemente com septicemia, endotoxemia, emese e diarreia. O TT, que demonstra alterações quantitativas e qualitativas do fibrinogênio, esteve abaixo dos valores de referência durante as três primeiras fases do experimento, o que pode ser resultado da alta concentração de fibrinogênio durante este período (TANJA et al., 2006).

A concentração do fibrinogênio é um parâmetro importante no diagnóstico de CID. A hiperfibrinogenemia é característica de CID crônica, já que o fibrinogênio é uma proteína de fase aguda e indicador de reação inflamatória sistêmica (TANJA et al., 2006). Altas concentrações de fibrinogênio são encontradas durante o diestro em

cadelas prenhes ou não, acompanhadas por altas concentrações de progesterona, provavelmente devido à reação local do sistema de coagulação em resposta às alterações uterinas (GUNZEL-APEL et al., 1997).

A concentração de dímero-D, alta em todas as fases do experimento, indica algum grau de desenvolvimento de CID em cadelas com piometra. Além disso, outros fatores associados à piometra podem levar a deficiências no sistema hemostático e causar sangramentos locais e difusos, o que pode pôr em risco os resultados do tratamento cirúrgico. Portanto, é recomendado que se avalie o perfil hemostático de cadelas com piometra criticamente doentes previamente a cirurgia. Os resultados podem identificar possíveis riscos e aprimorar as opções de tratamento (TANJA et al., 2006).

5 URINÁLISE

Os achados de urinálise em cadelas com piometra são pouco consistentes, já que a desidratação concomitante afeta a densidade urinária. Densidades diminuídas foram descritas em 20% dos casos de piometra. Anormalidades específicas do rim também foram descritas e inclui a diminuição na capacidade dos túbulos renais em concentrar a urina, como resultado dos efeitos das endotoxinas bacterianas, responsáveis não só pela baixa densidade urinária, mas também pelos sinais clínicos de poliúria e polidipsia (HARDY; OSBORNE, 1974).

A densidade urinária em fêmeas com piometra varia muito e frequentemente se apresenta dentro dos limites normais nos estágios iniciais da doença. As endotoxinas bacterianas danificam a capacidade da alça de Henle de reabsorver sódio e cloro. Além disso, as endotoxinas de *E. coli* parecem ter uma capacidade específica de causar insensibilidade tubular ao hormônio antidiurético (ADH), levando ao desenvolvimento de diabetes insipidus nefrogênico secundário, o que resulta em perda progressiva da capacidade de concentração urinária, e aos sinais clínicos de poliúria e polidipsia (VERSTEGEN et al., 2008).

A urinálise pode revelar diversas alterações em animais com piometra dependendo do comprometimento renal em função da doença. Em um estudo, pH e densidade variaram entre 5,0-6,5 e 1,006-1,025, respectivamente. Proteinúria foi detectada em todas as amostras de urina. Células epiteliais escamosas, do epitélio transicional e dos túbulos renais também foram detectadas (em baixos números) em todas as amostras, entretanto, cilindros granulares foram apenas identificados em um animal (SATO et al., 2002).

Cadelas com azotemia podem apresentar densidades urinárias diminuídas (<1,020), e leucócitos (>3 por campo) podem ser observados. A proteinúria nem sempre é observada e pode estar afetada pelo método de coleta (coleta por micção natural versus cistocentese). Em amostras únicas, alguns autores detectaram níveis de proteína elevados, mas quando a concentração de proteína é determinada em amostras de urina coletadas durante 24 horas, o valor é mais acurado, já que se elimina a variabilidade da concentração urinária, e a proteinúria tende a desaparecer (STONE et al., 1988).

DeSchepper et al. (1989), em um estudo com 75 cadelas com piometra, observaram percentagens comparáveis de hematúria, piúria e bacteriúria em cada subgrupo. As cadelas foram subdivididas de acordo com critérios de lesão renal apresentados (níveis de GGT urinária, proteinúria e uréia e creatinina séricas). Os resultados encontrados pelos autores estão descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Constituintes urinários (média e percentagens) de cadelas controle e com piometra (subdivididas em grupos de acordo com critérios de doença renal).

	Unidade	Controle	Cadelas com piometra			
			1*	2*	3a*	3b*
Proteína	mg/L	189	231	755	1670	1385
Glicose	mmol/L	0,32	0,30	0,33	0,70	0,84
Densidade		1.027	1.024	1.017	1.017	1.015
Cilindros	(%)	-	0	18	29	75
Leucócitos	(%)	-	24	35	33	38
Bacteriúria	(%)	-	24	6	29	38
Eritrócitos	(%)	-	24	18	33	25

* Subdivisão dos animais de acordo com critérios de lesão renal em ordem crescente.

(Fonte: adaptado de DeSCHEPPER et al., 1989).

Caso sejam identificadas piúria, hematúria e/ou proteinúria na urinálise, pode-se suspeitar de infecções do trato urinário. A cistocentese não é recomendada para cadelas com suspeita ou diagnóstico estabelecido de piometra, em virtude do risco de perfuração do útero infectado. Proteinúria sem piúria ou hematúria pode estar associada à piometra. A proteinúria resultante gradualmente se resolve com a correção da piometra (FELDMAN, 2004).

6 CITOLOGIA

A avaliação citológica da secreção vaginal é uma ferramenta inicial muito útil no diagnóstico de piometra canina e na diferenciação entre piometra de cérvix aberta e mucometra. Podem ser observados neutrófilos em grande quantidade, frequentemente degenerados, em cadelas com piometra, além da presença de bactérias intra e extracelulares. Já na mucometra, a citologia pode revelar número menor de neutrófilos, com ou sem alterações degenerativas, eritrócitos, células endometriais (geralmente com citoplasma vacuolizado), e quantidade variável de debris amorfos. Na hidrometra, raros eritrócitos e leucócitos são evidenciados, além de quantidade mínima de muco e debris amorfos. Na hemometra, os eritrócitos são o tipo celular predominante (PRETZER, 2008).

O número elevado de neutrófilos e a presença de bactérias indicam alterações inflamatórias. Degenerações severas podem ser observadas nos neutrófilos em secreções vaginais de cadelas com piometra de cérvix aberta. Entretanto, em cadelas com piometra de cérvix fechada, a avaliação citológica da secreção vaginal pode não apresentar leucócitos. Também podem ser identificados macrófagos vacuolizados, células trofoblásticas em cariólise, e crescimento bacteriano intenso (KAYMAZ et al., 1999).

Células basais e parabasais são os tipos celulares predominantes em até 80% dos casos de piometra, mas esta percentagem pode sofrer interferência da fase do ciclo estral em que a cadela se encontra (KAYMAZ et al., 1999).

Os achados citológicos costumam ser anormais, mesmo na ausência visível de secreção vaginal (NELSON; COUTO, 2003). A invasão de neutrófilos, leucócitos e, em alguns casos, com ou sem alterações degenerativas são um reflexo do processo inflamatório, entretanto, não específico do útero, mas sim do trato genital de forma geral (KAYMAZ et al., 1999).

7 HISTOPATOLOGIA

Os achados patológicos podem variar de acordo com o estágio da enfermidade. Em casos menos avançados, o útero pode estar apenas levemente aumentado com leve hiperplasia endometrial e inflamação. Microscopicamente, a característica mais significativa é a notável hiperplasia endometrial e proliferação progestacional na maioria dos caos. As células do epitélio encontram-se aumentadas, colunares, vacuolizadas, e com um pequeno núcleo picnótico. Em alguns casos, a camada normal de células individuais é sobreposta produzindo pseudoestratificação ou proliferações papilares localizadas (SCHLAFER; MILLER, 2007).

As alterações histológicas decorrentes da infecção variam de acordo com a etiologia bacteriana e o tempo. Massas de neutrófilos podem ser visualizadas no lúmen uterino ou no interior das glândulas, quando estas se apresentam císticas. Os neutrófilos migratórios se agrupam na superfície e depois penetram no epitélio. Em casos menos severos, pode haver alguns neutrófilos no estroma endometrial, mas estes estarão em menor número quando comparados com a grande quantidade de plasmócitos e linfócitos (SCHLAFER; MILLER, 2007). A infiltração plasmocítica também já foi evidenciada por outros autores e está demonstrada na **Figura 8**.

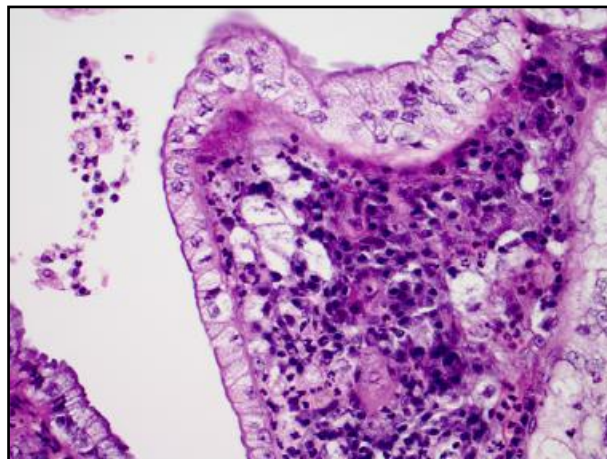


Figura 8 - Corte histológico de útero canino com piometra. Observa-se marcada hiperplasia do epitélio luminal uterino e intensa infiltração neutrofílica e plasmocítica no interstício endometrial. Células e neutrófilos individuais podem ser identificados livres no lúmen uterino à esquerda da imagem.

(SCHLAFER; GIFFORD et al., 2008)

Pode não haver intensa reação vascular além da encontrada no estímulo hormonal fisiológico, apesar de reação perivascular e leucocitose de vasos linfáticos serem característica quase constante no miométrio. Algumas vezes a reação é mais severa e pode ser observado fenômeno exsudativo de inflamação aguda acompanhado de resposta de tecido granular. Os vasos sanguíneos apresentam-se congestos e alguns trombóticos, em outros podem ser evidenciadas diapedese e hemorragia (SCHLAFER; MILLER, 2007).

Em felídeos selvagens, a histopatologia do útero de fêmeas confirmou o diagnóstico de piometra e evidenciou a presença de infiltrado inflamatório misto no lúmen uterino, assim como infiltrado inflamatório misto, edema e congestão na lâmina própria uterina (McCAIN et al., 2009).

Aparentemente há relação entre o tempo de infecção e a taxa de infiltração de células inflamatórias, onde quanto maior o tempo de infecção maior a cronicidade da enfermidade e, portanto, maior infiltração de células inflamatórias (GILBERT, 1992).

Dhaliwal et al. (1999), observaram lesões inflamatórias em todas as camadas do epitélio uterino, glândulas e os ductos glandulares distendidos, com deposição de fibrina e presença de células inflamatórias na sua maioria mononucleares e neutrófilos; as células epiteliais quando intactas apresentavam o citoplasma com aparência irregular e preenchido com vacúolos.

8 CONCLUSÃO

Os aspectos clínico-patológicos mais relevantes da piometra em cadelas e gatas foram discutidos neste trabalho. Particularmente em países como o Brasil, onde a castração não é uma prática amplamente realizada, a piometra ainda é uma das enfermidades mais frequentes na rotina clínica, e é de suma importância que suas características clínicas e laboratoriais sejam bem conhecidas pelos clínicos de pequenos animais.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, A.E., HOLM, J.L. Lactate: physiology and clinical utility. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 18, n. 2, p. 123–132, 2008.
- BARSANTI, J.A. Genitourinary Infections. In: GREENE, C.E. (Ed.). **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 3 ed. Missouri: Saunders, 2006, cap. 91, p. 935-961.
- BARTOSKOVA, A.; VITASEK, R.; LEVA, L.; FALDYNA, M. Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra, **Journal of Small Animal Practice**, v. 48, p. 564-568, 2007.
- BIGLIARDI, E.; PARMIGIANI, E.; CAVIRANI, S.; LUPPI, A.; BONATI, L.; CORRADI, A. Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch, **Reproduction of Domestic Animals**, v. 39, p. 136-140, 2004.
- CAMPOS, M.; CARRILLO, J.M.; FALCETO, M.V.; SÁNCHEZ, D.; SOLER, G.; CLEMENTE, F. Manejo de las urgencias del aparato reproductor. **Consulta**, v. 97, p. 23-30, 2003.
- CARVALHO, C.C.D.; RÊGO, E.W.; QUEQUE, M.; SOARES, P.C. Avaliação da proteína c reativa em cadelas com e sem piometra e sua relação com fibrinogênio e leucograma, **Medicina Veterinária**, v.2, n.2, p.1-8, 2008.
- CHU, P.; SALAMONSEN, L.A.; LEE, C.S.; WRIGHT, P.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in the endometrium of bitches, **Reproduction**, v. 123, p. 467-477, 2002.
- COGGAN, J.A.; MELVILLE, P.A.; OLIVEIRA, C.M.; FAUSTINO, M.; MORENO, A.M.; BENITES, N.R. Microbiological and histopathological aspects of canine pyometra, **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 39, p. 47-483, 2008.
- CONNER, J. G.; ECKERSALL, P.D.; FERGUSON, J.; DOUGLAS, T. A. Acute phase response in the dog following surgical trauma. **Research in Veterinary Science**, v. 45, p. 107-110, 1988.
- CORRADA, Y.; ARIAS, D.; RODRÍGUEZ, R.; TORTORA, M.; GOBELLO, C. Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia–pyometra complex in the bitch, **Theriogenology**, v. 66, p. 1557-1559, 2006.
- DABHI, D.M.; DHAMI, A.J. Serum urea, creatinine, cholesterol and protein profile in bitches with pyometra, **Indian Veterinary Journal**, v. 83, p. 1182-1185, 2006.
- DABROWSKI, R.; KOSTRO, K.; LISIECKA, U.; SZCZUBIAL, M.; KRAKOWSKI, L. Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications, **Theriogenology**, v. 72, p. 471-476, 2009.

- DABROWSKI, R.; WAWRON, W.; KOSTRO, K. Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with pyometra, **Theriogenology**, v. 67, p.321–327, 2007.
- DeBOSSCHERE, H.; DUCATELLE, R.; VERMEIRSCH, H.; BROECK, V.D.; CORYN, M. Cystic endometrial hyperplasia – pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? **Theriogenology**, v. 55, p. 1509-1519, 2001.
- DeCOCK, H.; DUCATELLE, R.; TILMANT, K.; DeSCHEPPER, J. Possible role for insulin-like growth factor-I in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in the bitch, **Theriogenology**, v. 57, p. 2271-2287, 2002.
- DeSCHEPPER, J.; CAPIAU, E.; BREE, H.; DeCOCK, I. The diagnostic significance of increased urinary and serum amylase activity in bitches with pyometra, **Journal of Veterinary Medicine**, v. 36, p. 431-437, 1989.
- DeSCHEPPER, J.; COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary γ -glutamyl transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra, **Research in Veterinary Science**, v. 46, p. 396-400, 1989.
- DeSCHEPPER, J.; STOCK, V.; CAPIAU, E. The characteristic pattern of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the bitch with the cystic hyperplasia-pyometra complex: Effect of medical or surgical treatment, **Veterinary Research Communications**, v. 11, n. 1, p. 65 – 75, 1987.
- DHALIWAL, G.K.; ENGLAND, G.C.W.; NOAKES, D.E. Oestrogen and progesterone receptors in the uterine wall of bitches with cystic endometrial hyperplasia/pyometra, **Veterinary Record**, v. 145, p. 455-457, 1999.
- DOW, C. Experimental reproduction of the cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **Journal of Pathology & Bacteriology**, v. 78, p. 267-278, 1959.
- DOW, C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **Veterinary Record**, v. 69, p. 1409-1415, 1957.
- DOW, C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **Journal of Comparative Pathology**, v. 69, p. 237-250, 1959.
- EMANUELLI, M.P. **Hemograma, metabolismo oxidativo dos neutrófilos e peroxidação lipídica em cadelas com piometra por *Escherichia coli***. 2007. 38 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.
- ENGLAND, G.C.W.; FREEMAN, S.L.; RUSSO, M. Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol, **Veterinary Record**, v. 160, p. 293-296, 2007.
- FALDYNA, M.; LAZNICKA, A.; TOMAN, M. Immunosuppression in bitches with pvometra. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, p, 5-10, 2001.

FARIA JUNIOR, D. **Caracterização citológica e bioquímica do sangue e do lavado peritoneal em cadelas com piometra**. 2004. 70 f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária)-Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.

FELDMAN, E. C. O complexo hiperplasia endometrial cística/piometra e infertilidade em cadelas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, cap. 162, p. 1632-1638.

FERREIRA, L.N.; SOUZA, J.G.M.; SPADER, M.B.; XAVIER, F.S.; SILVA, F.S.; NOBRE, M.O.; MENDES, T.C. Esplenomegalia, com acentuada leucocitose, em decorrência de piometra. In: **XVI Congresso de Iniciação Científica IX Encontro de Pós-Graduação**, 2007, Pelotas.

FERREIRA, P.C.C. **Avaliação da hemodiafiltração no período peri-operatório da ovariário-salpingo-histerectomia, em cadelas com piometra e refratárias ao tratamento conservador da insuficiência renal aguda**. 2006. 177 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária)-Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

FIENI, F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches, **Theriogenology**, v. 66, p. 1550-1556, 2006.

FRANSSON, B.A.; BERGSTRÖM, A.; WARDROP, K.J.; HAGMAN, R. Assessment of three automated assays for C-reactive protein determination in dogs, **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 12, p. 1281-1286, 2007.

FRANSSON, B.A.; KARLSTAM, E.; BERGSTRÖM, A.; LAGERSTEDT, A-S.; PARK, J.S. C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs, **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, p. 391-399, 2004.

FRANSSON, B.A.; LAGERSTEDT, A-S.; BERGSTRÖM, A.; HAGMAN, R.; PARK, J.S.; CHEW, B.P.; EVANS, M.A.; RAGLE, C.A. C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS, **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 17, n. 4, p. 373-381, 2007.

GAYAKAWAD, S.G.; RANGANATH, B.N.; JAYADEVAPPA, S.M.; SRINIVAS, C.L.; KRISHNASWAMY. Observations on biochemical changes in canine pyometra, **Indian Veterinary Journal**, v. 76, p. 289-290, 1999.

GILBERT, R. Diagnosis and treatment of pyometra in bitches and queens. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian Small Animal**, v. 14, n. 6, p. 771-784, 1992.

GOBELLO, C. Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review, **Theriogenology**, v. 66, p. 1560-1567, 2006.

GOBELLO, C.; CASTEX, G.; KLIMA, L.; RODRÍGUEZ, R.; CORRADA, Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. **Theriogenology**, v. 60, p. 901-908, 2003.

GUNZEL-APEL, A. R.; HAYER, M.; MISCHKE, R.; WIRTH, W.; HOPPEN, H. O. Dynamics of haemostasis during the oestrous cycle and pregnancy in bitches. **Journal of Reproductive Fertility. Supplement**, v. 51, p. 185-193, 1997.

HAGMAN, R. **New aspects of canine pyometra – studies on epidemiology and pathogenesis**. 2004. 55 f. Tese (Doutorado)-Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2004.

HAGMAN, R.; KINDAHL, H.; FRANSSON, B.A.; BERGSTRÖM, A.; HOLST, B.S.; LAGERSTEDT, A-S. Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F2 α metabolite analysis, **Theriogenology**, v. 66, p. 198-206, 2006.

HAGMAN, R.; KINDAHL, H.; LAGERSTEDT. Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F2 α metabolite levels, **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 47, p. 55-68, 2006.

HAGMAN, R.; LAGERSTEDT, A-S.; FRANSSON, B.A.; BERGSTRÖM, A.; HÄGGSTRÖM, J. Cardiac troponin I levels in canine pyometra, **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, n. 6, p. , 2007.

HAGMAN, R.; REEZGIT, B.J.; LEDIN, H.B.; KARLSTAM, E. Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra, **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, n. 2, 2009.

HARDY, R.M.; OSBORNE, C.A. Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 10, p. 245-267, 1974.

HEIENE R.; MOE L., MØLMEN G. Calculation of urinary enzyme excretion, with renal structure and function in dogs with pyometra, **Research in Veterinary Science**, v. 70, p. 129–137, 2001.

HEIENE, R.; KRISTIANSEN, V.; TEIGE, J.; JANSEN, J.H. Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease, **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, n. 13, 2007.

ISHIGURO, K.; BABA, E.; TORII, R.; TAMADA, H.; KAWATE, N.; HATOYA, S.; WIJewardana, V.; KUMAGAI, D.; SUGIURA, K.; SAWADA, T.; INABA, T. Reduction of mucin-1 gene expression associated with increased Escherichia coli adherence in the canine uterus in the early stage of dioestrus, **The Veterinary Journal**, v. 173, p. 325-332, 2007.

KAYMAZ, M.; BASTAN, A.; ERÜNAL, N.; ASLAN, S.; FINDIK, M. The use of laboratory findings in the diagnosis of CEH–Pyometra complex in the bitch. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Science**, v. 23, p. 127-133, 1999.

- LASSEN, E.D. Avaliação laboratorial do fígado. In: THRALL, M.A. (Ed). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, cap. 23, p. 335-354.
- LEITNER, M.; AURICH, J.E.; GALABOVA, G.; WALTER, I. Lectin binding patterns in normal canine endometrium and in bitches with pyometra and cystic endometrial hyperplasia, **Histology and Histopathology**, v. 18, p. 787-795, 2003.
- MAITY, S.; SARKAR, S.; SAHA, T. Bacteriology and antibiogram of canine pyometra. **Indian Veterinary Journal**, v. 86, p. 896-897, 2009.
- MARTINS, D.G. **Complexo hiperplasia endometrial cística/piometra em cadelas: fisiopatogenia, características clínicas, laboratoriais e abordagem terapêutica**. 2007. 54 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária)-Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2007.
- MCCAIN, S.; RAMSAY, E.; ALLENDER, M.C.; SOUZA, C.; SCHUMACHER, J. Pyometra in captive large felids: a review of eleven cases, **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 40, n. 1, p. 147-151, 2009.
- McGROTTY, Y.L.; KNOTTENBELT, C.M.; RAMSEY, I.K.; REID, S.W.J.; ECKERSALL, P.D. Evaluation of a rapid assay for canine C-reactive protein. **Veterinary Record**, v. 154, p. 175-176, 2004.
- MIKAMO, H.; KAWAZOE, K.; IZUMI, K.; SATO, Y.; TAMAYA, T. Therapeutic effects of herbal medicines (Juzen-Taiho-To and Ryutan-Shakan-To) in a rat intrauterine infection (pyometra) model. **Current Therapeutic Research**, v. 58, n. 7, p. 454-458, 1997.
- NAK, D.; NAK, Y.; TUNA, B. Follow-up examinations after medical treatment of pyometra in cats with the progesterone-antagonist aglepristone, **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 499-502, 2009.
- NAK, Y.; SENTURK, S.; NAK, D.; CETIN, C.; GOLCU, E.; KESKIN, A. Evaluation of the renal function in bitches with pyometra, **Indian Veterinary Journal**, v. 81, p. 834-835, 2004.
- NAKAMURA, M.; TAKAHASHI, M.; OHNO, K.; KOSHINO, A.; NAKASHIMA, K.; SETOGUCHI, A.; FUJINO, Y.; TSUJIMOTO, H. C-reactive protein concentration in dogs with various diseases, **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 70, n. 2, p. 127-131, 2008.
- NATH, K.; TIWARI, S.K.; KALIM, O. Physiological and haematological changes in bitches with pyometra. **Indian Veterinary Journal**, v. 86, p. 734-736, 2009.
- NATH, K.; TIWARI, S.K.; SHARDA, R.; GARG, S.; KALIM, M.O. Pyometra induced biochemical changes in bitches. **Indian Veterinary Journal**, v. 86, p. 853-855, 2009.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Small Animal Internal Medicine**. 3. Ed. Mosby, 2003.

NOAKES, D.E.; DHALIWAL, G.K.; ENGLAND, G.C.W. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in dogs: A review of the causes and pathogenesis, **Journal of Reproduction and Fertility Supplement**, v. 57, p. 395-406, 2001.

OKANO, S.; TAGAWA, M.; TAKASE, K. Relationship of the blood endotoxin concentration and prognosis in dogs with pyometra. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 60, n. 11, p. 1265-1267, 1998.

PELANDER, L.; HAGMAN, R.; HÄGGSTRÖM, J. Concentrations of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra, **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 50, n. 35, p. , 2008.

PETERSEN, H.H.; NIELSEN, J.P.; HEEGAARD, P.M.H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. **Veterinary Research**, v. 35, p. 163-187, 2004.

PÖPPL, A. G. **Avaliação da influência do ciclo estral e da hiperplasia endometrial cística – piometra sobre a sensibilidade à insulina e características da ligação hormônio-receptor em músculo de fêmeas caninas**. 2008. 171 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia)-Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

PRESSER, D. **Terapia da piometra em cadelas**. 2007. 61 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)-Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

PRETZER, S.D. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review, **Theriogenology**, v. 70, p. 359-363, 2008.

SALGADO, B.; PARAMO, R.; SUMANO, H. Successful treatment of canine open cervix–pyometra with yun-nan-pai-yao, a chinese herbal preparation, **Veterinary Research Communications**, v. 31, p. 405-412, 2007.

SATO, R.; SOETA, S.; MIYAZAKI, M.; SYUTO, B.; SATO, J.; MIYAKE, Y.; YASUDA, J.; OKADA, K.; NAITO, Y. Clinical availability of urinary N-acetil- β -D-Glucosaminidase index in dogs with urinary diseases, **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 64, n. 4, p. 361-365, 2002.

SCHLAFER, D.H.; GIFFORD, A.T. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus, **Theriogenology**, v. 70, p. 349-358, 2008.

SCHLAFER, D.H.; MILLER, R.B. Female Genital System. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. (Eds.). **Pathology of Domestic Animals**. Saunders, 2007, v. 2, cap. 4, p. 431-478.

SLEEPER, M.M.; CLIFFORD, C.A.; LASTER, L.L. Cardiac Troponin I in the normal dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p. 501-503, 2001.

- SMITH, F.O. Canine pyometra, **Theriogenology**, v. 66, p. 610–612, 2006.
- STANLEY, S.W.; PACCHIANA, P.D. Uterine torsion and metabolic abnormalities in a cat with pyometra, **Canadian Veterinary Journal**, v. 49, p. 398-400, 2008.
- STEVENSON, C.K.; KIDNEY, B.A.; DUKE, T.; SNEAD, E.C.R.; MAINAR-JAIME, R.C.; JACKSON, M.L. Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 36, n. 3, p. 234-239, 2007.
- STONE, E.A.; LITTMAN, M.P.; ROBERTSON, J.L.; BOVÉE, K.C. Renal dysfunction in dogs with pyometra, **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 193, n. 4, p. 457-464, 1988.
- TANJA, P.; BARBARA, C.; KRISTINA, D.; PECAR, J.; ALENKA, N.; BUTINAR, J. Haemostasis impairment in bitches with pyometra. **Acta Veterinaria (Beograd)**, v. 56, n. 5-6, 529-540, 2006.
- THRALL, M.A. Anemia Arregenerativa ou Não Regenerativa. In: THRALL, M.A. (Ed). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, cap. 7, p. 84-89.
- TOBIAS, K.M.S., WHEATON, L.G. Surgical Management of Pyometra in Dogs and Cats. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 10, n. 1, p. 30-34, 1995.
- TRASCH, K.; WEHREND, A.; BOSTEDT, H. Follow-up Examinations of Bitches after Conservative Treatment of Pyometra with the Antigestagen Aglepristone, **Journal of Veterinary Medicine**, v. 50, p. 375-379, 2003.
- VALLI, V.E.O.; GENTRY, P.A. Hematopoietic system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. (Eds.). **Pathology of Domestic Animals**. Saunders, 2007, v. 2, cap. 2, p. 107-324.
- VEIGA, A.P.M.; OLIVEIRA, S.T.; ESTEVES, V.; PORTELA, V.M.; SANTOS, A.P.; GONZÁLEZ, F.H.D. Utilização de técnica rápida de aglutinação em látex para determinação semiquantitativa dos níveis séricos de proteína C reativa em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 2, p. 151-155, 2009.
- VERSTEGEN, J.; DHALIWAL, G.; VERSTEGEN-ONCLIN, K. Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success, **Theriogenology**, v. 70, p. 364-374, 2008.
- WEISER, G. Interpretação da Resposta Leucocitária nas Doenças. In: THRALL, M.A. (Ed). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, cap. 12, p. 127-140.
- WEISS, D.J.; MURTAUGH, M.P. Activated neutrophils induce erythrocyte immunoglobulin binding and membrane protein degradation. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 48, p. 438-443, 1990.

WEISS, R.R.; CALOMENO, M.A.; SOUSA, R.S.; BRIERSDORF, S.M.; CALOMENO, R.A.; MURADÁS, P. Avaliação histopatológica, hormonal e bacteriológica da piometra na cadela, **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n. 2, p. 81-87, 2004.

WIEBE, V.J.; HOWARD, J.P. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction, **Theriogenology**, v. 24, n. 2, p. 71-99, 2009.

WITTAYARAT, M.; GLANGOSOL, P.; RONGDECH, P., SWANGCHAN-UTHAI, T.; SUVARNAVIBHAJA, S.; SIRIVAIDYAPONG, D. The Study of pH, pCO₂ and HCO₃⁻ of Blood Gas and Blood Pressure in Pre- and Post Operation of Ovariohysterectomy in Female Dogs with Pyometra. In: CHULA UNIVERSITY OF VETERINARY SCIENCES ANNUAL CONGRESS, n. 7, 2008, Bangkok, **Proceedings of the 7th Chula University of veterinary Sciences Annual Congress**, 2008, p. 25.

ZARAGOZA, C.; BARRERA, R.; CENTENOB, F.; TAPIAC, J.A.; MAÑE, M.C. Canine pyometra: a study of the urinary proteins by SDS-PAGE and Western blot, **Theriogenology**, v. 61, p. 1259-1272, 2004.