

AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CÍSTICA PIOMETRA EM CADELAS SENIS APÓS TRATAMENTO COM FARMACOTERAPIA ESPECÍFICA – RELATO DE TRÊS CASOS

Thiago de Mello Corrêa¹
Adriana da Roza Chaves de Oliveira²

Resumo:

O presente estudo relata três casos de hiperplasia endometrial cística-piometra em três cadelas atendidas em um Hospital Veterinário na zona oeste do Estado do Rio de Janeiro, com idades variando entre 15 e 18 anos. Todas com diagnóstico de outra doença sistêmica entre hepatopatias, nefropatias e neoplasias com ou sem metástase pulmonar. O tratamento proposto foi aglepristone nos dias 1, 2, 8 e 15, associado à amoxicilina com clavulanato de potássio, como alternativa ao procedimento cirúrgico. Todas as cadelas responderam com remissão total dos sintomas clínicos, redução do volume uterino e ausência de fluido intraluninal após o tratamento. Após seguimento clínico não foi observada recidiva e nem óbito em decorrência da doença estudada. Concluiu-se que, a avaliação ultrassonográfica se mostrou eficaz não somente no diagnóstico como na escolha pela não realização do procedimento cirúrgico, baseado na avaliação de parâmetros como volume, aspecto e conteúdo uterino após o protocolo terapêutico adotado.

Palavras-chave:

Piometra. Aglepristone. Cadelas.

ULTRASONOGRAPHICAL EVALUATION OF CYSTIC ENDOMETRIAL HYPERPLASIA PIOMETRA IN SENIS BITES AFTER TREATMENT WITH SPECIFIC PHARMACOTHERAPY - THREE CASES REPORT

Abstract:

The present study reports three cases of cystic endometrial hyperplasia pyometra-three bitches treated at a veterinary hospital in the west of the State of Rio de Janeiro, with ages ranging between 15 and 18 years. All diagnosed with other systemic disease of liver diseases, kidney diseases and cancer with or without pulmonary metastasis. The proposed treatment was aglepristone on days 1, 2, 8 and 15, associated with amoxycillin potassium clavulanate, as an alternative to surgery. All of the dogs responded with complete remission of clinical symptoms, reduced uterine volume and absence of intraluninal fluid after treatment. After clinical follow-up was observed recurrence and even death due to the disease studied. It was concluded that the sonographic evaluation is effective not only in diagnosis and in choosing the non surgical procedure, based on the evaluation of parameters such as volume, appearance and uterine contents after the treatment protocol adopted.

Keywords:

Pyometra. Aglepristone. bitches.

¹ Médico Veterinário UNIGRANRIO - Brasil E-mail: thiagomelloesa@gmail.com

² Médica Veterinária e Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas IPEC/FIOCRUZ – Brasil: adrianachavesvet@gmail.com

EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRICA CÍSTICA PIOMETRA EN MORDIDOS SENINOS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON FARMACOTERAPIA ESPECÍFICA - INFORME DE TRES CASOS

Resumen:

El presente estudio reporta tres casos de hiperplasia endometrial piometraquística en tres perras tratadas en un Hospital Veterinario en el oeste del estado de Río de Janeiro, con edades que varían entre 15 y 18 años. Todos diagnosticados con otra enfermedad sistémica, incluyendo enfermedad hepática, enfermedad renal y neoplasias con o sin metástasis pulmonares. El tratamiento propuesto fue aglepristona en los días 1, 2, 8 y 15, asociado con amoxicilina con clavulanato de potasio, como alternativa al procedimiento quirúrgico. Todos los perros respondieron con la remisión completa de los síntomas clínicos, la reducción del volumen uterino y la ausencia de líquido intraluninal después del tratamiento. Después del seguimiento clínico, no hubo recurrencia o muerte debido a la enfermedad estudiada. Se concluyó que la evaluación por ultrasonido demostró ser efectiva no solo en el diagnóstico sino también en la elección de no realizar el procedimiento quirúrgico, en función de la evaluación de parámetros como el volumen, el aspecto y el contenido uterino después del protocolo terapéutico adoptado.

Palabras clave:

Piometra. Aglepristona. Perras.

Introdução

O avanço da medicina veterinária nas últimas décadas, principalmente no que diz respeito a diagnóstico e tratamento, vem resultando em uma maior longevidade principalmente dos cães e gatos, passando então o paciente geriátrico a ocupar um papel de destaque na rotina clínica. Como em outras especialidades, já se é possível observar uma maior diversificação das opções terapêuticas aplicadas às patologias reprodutivas antes de resolução estritamente cirúrgica, principalmente em fêmeas de alto valor zootécnico (WILBORN & MAXWELL, 2012).

E para o diagnóstico desses distúrbios, além dos exames clínico e laboratorial, a avaliação da imagem é o método de eleição. A ultrassonografia vem então se destacando na reprodução, por permitir eficientemente o acompanhamento da fêmea desde o crescimento folicular, ovulação (DOMINGUES *et al.*, 2007), gestação e puerpério (ENGLAND *et al.*, 2003), e quando associada ao Doppler, informação sobre o fluxo sanguíneo uterino, ovariano e fetal, tornando estas avaliações mais completas.

Apesar de já consagrado, o tratamento medicamentoso ainda é pouco utilizado em cadelas senis, com indicações restritas a cadelas jovens e reprodutoras. A resolução terapêutica em cadelas com hiperplasia endometrial cística, impossibilitadas de enfrentar um procedimento cirúrgico está ancorada ao conhecimento da aplicabilidade do exame ultrassonográfico como o método mais eficaz para a avaliação do aspecto e viabilidade uterina. O objetivo desse estudo foi demonstrar a eficácia da avaliação ultrassonográfica no diagnóstico da HEC-piometra e pós tratamento terapêutico através da associação do aglepristone com a amoxicilina com clavulanato de potássio em cadelas senis, impossibilitadas de enfrentarem um procedimento cirúrgico devido a doenças pré-existentes.

Anatomia do sistema reprodutor da cadela

Útero

O útero é um órgão reprodutivo tubular, e comunica-se cranialmente com as tubas uterinas e caudalmente com a vagina. Mantém relação dorsal com o reto, e ventral com as vísceras abdominais (MIALOT, 1984; HAFEZ & HAFEZ, 2004; GRUNERT & BIRGEL, 1989). Em sua extremidade caudal, apresenta a cérvix ou colo uterino, estrutura essa que promove o seu contato com a vagina, e servindo também como uma barreira física de proteção do útero frente a agentes externos (HAFEZ & HAFEZ, 2004). A morfologia do útero pode ser classificada como bicornual, apresentando um corpo e dois cornos uterinos (HAFEZ & HAFEZ, 2004; JOHNSTON et al., 2001).

O tamanho médio do corpo do útero é de 2 a 3 cm aproximadamente, e os cornos têm um comprimento aproximado de 12 a 15 cm (GETTY, 1986), no entanto essas medidas podem variar consideravelmente dependendo da raça, idade, porte do animal, se a cadela é nulípara e de acordo com a fase do ciclo estral (JOHNSTON *et al.*, 2001), apresentando um aumento em seu tamanho à medida que a cadela entra na fase folicular, alcançando o tamanho máximo durante a fase luteal inicial, e diminuindo na fase luteal plena. O valor limite para a espessura e largura são atingidos 7 - 9 *semanas* após o surgimento do estro, em cadelas não gestantes (CHRISTIANSEN, 1988).

Com relação à estrutura histológica, o útero é dividido em três camadas sobrepostas, sendo elas: a mais externa denominada de túnica serosa ou perimétrio; a intermediária denominada de túnica muscular ou miométrio, e a mais interna a túnica mucosa ou endométrio, na qual se encontram as glândulas endometriais. O útero está fixado pelos ligamentos largo e redondo do útero, sendo o ligamento redondo uma particularidade da espécie canina (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

Ovários

As gônadas femininas, ovários, estão localizadas na porção dorsal da cavidade abdominal, caudo-lateralmente à parte distal dos rins, aproximadamente ao nível da 3ª ou 4ª vértebra lombar (FONTBONNE & MALANDAIN, 2006). Os ovários são sustentados por uma prega de peritônio, o mesovário, que contém suprimento sanguíneo e nervos. Cada ovário está envolto por uma bolsa com paredes revestidas por tecido adiposo, com uma abertura de 0,2 - 1,8 cm de comprimento. Seu tamanho varia individualmente e também é influenciado pela gestação, idade e fase do ciclo estral. A forma exata do ovário depende da presença de folículos e corpos lúteos, tendo nesta espécie o formato oval, com 2 cm de comprimento e 1,5 cm de diâmetro (CHRISTIANSEN, 1988). Histologicamente o ovário é composto de medula e córtex, sendo circundado pelo epitélio superficial, comumente conhecido como epitélio germinativo. A medula ovariana consiste de tecido conjuntivo fibroelástico e sistemas vasculares que atingem o ovário pelo hilo (união entre o ovário e mesovário). O córtex ovariano contém folículos ovarianos e/ou corpos lúteos em vários estágios de desenvolvimento ou regressão. O tecido conjuntivo do córtex contém muitos fibroblastos, algumas fibras colágenas e reticulares, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e fibras musculares lisas (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

Fisiologia e endocrinologia reprodutiva da cadela

A cadela é monocíclica, não sazonal, ovula espontaneamente e possui a fase luteínica semelhante entre indivíduos gestantes e não gestantes (CONCANNON et al., 1989), sendo seu ciclo estral dividido em proestro, estro, diestro e anestro (FELDMAN & NELSON, 1996; SILVA et al., 2002). Após um período de inatividade sexual (anestro), segue-se o proestro, identificado pelo edemaciamento vulvar e pelo sangramento. Endocrinologicamente o proestro é caracterizado pelo aumento nos níveis de estrógeno (VANNUCCHI *et al.*, 1997). O estro inicia-se com o pico de hormônio luteinizantes (LH) e está caracterizado como a fase de declínio do estrógeno e aumento dos níveis de progesterona, produzida pelo corpo lúteo. Cerca de 48 horas após o pico de LH, ocorre a ovulação. Na ausência de prenhez, o estro é seguido pelo diestro, que se mescla de forma imperceptível ao anestro. O diestro é a fase de elevação de progesterona circulante. O anestro é o período que compreende do término da fase luteal ao início da fase folicular, descrito como um período de quiescência do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com atividade hormonal flutuante. Durante esta fase, o útero atinge sua involução completa, havendo um completo reparo endometrial (FELDMAN & NELSON, 1996).

Hormônios de diversas origens (hipófise, placenta e ovário) estão envolvidos no controle do ciclo ovariano em cães (ONCLIN *et al.*, 2002). A atividade cíclica inata e a função reprodutiva são controladas pelo hipotálamo, que é sensível tanto a estímulos externos (ambientais) como internos. Portanto, o ciclo estral é controlado pela interação complexa entre o hipotálamo e o trato reprodutivo, cabendo à hipófise anterior o papel de estação transmissora central. Durante as 2 - 3 semanas que antecedem o início do proestro, a hipófise anterior secreta o hormônio folículo estimulante (FSH), em pulsos de frequência crescente. O FSH controla o desenvolvimento dos folículos ovarianos, que por sua vez, secretam principalmente estrógeno, mas também progesterona, ao atingirem a maturidade.

Concentrações baixas de estrógeno exercem feedback positivo sobre a hipófise anterior, que estimula a liberação de mais FSH, resultando na continuidade do crescimento folicular e em concentrações aumentadas de estrógeno. Este processo continua até que os folículos estejam maduros e próximos da ruptura. Neste estágio, as altas concentrações de estrógeno exercem um feedback negativo, inibindo a secreção de FSH e desencadeando a liberação de um pico de hormônio luteinizante (LH) pela hipófise anterior, causando a ovulação. O folículo rompido é rapidamente convertido em um corpo lúteo. O desenvolvimento de corpos lúteos é iniciado em resposta ao LH e mantido por fator luteotrófico/fatores luteotróficos ou pela prolactina (OKKENS *et al.*, 1990). Os corpos lúteos secretam progesterona que, em altas concentrações, exerce um feedback negativo sobre a

produção de LH, responsável pela manutenção destas estruturas até o dia 35. Os níveis de progesterona em declínio exercem feedback positivo sobre a liberação de prolactina, que mantém a função luteínica após o dia 35. A cadela apresenta certas particularidades como concentrações baixas de progesterona produzidas por folículos pré-ovulatórios presentes antes da ovulação que associada com níveis descendentes de estrógeno, provavelmente são responsáveis pelo início das manifestações de estro. A fase final do proestro / início do estro se caracteriza por concentrações de progesterona acima do platô crítico de 0,5 ng/ml, associadas a concentrações decrescentes de estrógeno. Há ainda um longo período de dominância de progesterona, provavelmente porque o útero canino não produz fator luteolítico.

Métodos de diagnóstico das patologias reprodutivas das cadelas

A determinação da origem e etiologia das patologias reprodutivas requer a investigação da história e dos achados do exame físico. O diagnóstico é feito na maior parte pela história, clínica (eventual fluor mucosa vaginal) e achados sonográficos (SCHAFER-SOMI, 2015). Muitas vezes a associação do aparecimento dos eventos clínicos com o momento do ciclo reprodutivo da cadela é que permite ao veterinário firmar as suspeitas diagnósticas, já que algumas condições, apesar de manifestações clínicas semelhantes, têm um momento diferente de ocorrência. Após o exame de vulva e vagina para investigar a presença de secreção, a palpação abdominal é indicada para avaliar o tamanho e tônus uterino. A avaliação direta do fechamento cervical é difícil na cadela devido ao comprimento do canal vaginal, à presença da prega dorsal mediana e à orientação perpendicular do canal cervical com relação à vagina (ROSZEL, 1992). Relatos mais recentes descrevem o acesso à cérvix através de endoscopia (WATTS et al, 1997), porém como a maioria dos clínicos não tem acesso a esta tecnologia, devem se basear nos achados de descarga vulvar e tamanho uterino para inferir a patência cervical, sendo esta inversamente proporcional ao tamanho uterino e podendo variar durante o curso da enfermidade (JOHNSTON et al, 2001). A palpação abdominal pode ser difícil em animais obesos, tensos ou doloridos ou naqueles em que a distensão resultante do aumento de volume uterino for muito grande.

O exame complementar de escolha neste caso é o hemograma completo. A contagem total de leucócitos, bastonetes, percentual de bastonetes, segmentados neutrófilos, monócitos e linfócitos são mais elevados em casos piometra (Fransson *et al.*, 1997), as concentrações de colesterol são mais elevados e os níveis de albumina inferior ao de CEH sem casos infecção (Hagman *et al.*, 2006) . Quando o estado de saúde geral é diminuída, outros parâmetros sanguíneos será indicam claramente infecção do útero : proteína C reactiva e prostaglandina (PG) H foram descritos como sendo útil (Schafer-somi, 2015). Em alguns casos, o exame citológico vaginal e ultrassonografia também podem ser úteis na confirmação do diagnóstico (BOJRAB, 1996). As principais aplicações do exame radiográfico simples na avaliação de doenças uterinas são a confirmação de que uma formação abdominal palpável é consistente com o útero aumentado ou a identificação de aumento uterino em uma cadela difícil de ser palpada (GONZALEZ *et al.*, 2003). Ao exame radiográfico, a visualização limita-se ao tamanho, às formas uterinas e às mineralizações (GONZALEZ *et al.*, 2003). A maior limitação do exame radiográfico do útero é a sua incapacidade de distinguir aumentos patológicos como piometra, mucometra e etc, gestação inicial e involução uterina pós-parto (FERRARI, 2008).

Ultrassonografia

A utilização da ultrassonografia na medicina veterinária foi introduzida a partir de 1950, entretanto, somente no final da década de 70 é que a qualidade desta tecnologia sofreu grande impulso com a possibilidade da obtenção de imagens em tempo real (CHRISTOPHER & MERRI, 1998). O ultrassom é o método diagnóstico que se baseia na reflexão do som, também conhecida como eco. Nesse método, utiliza-se de uma fonte produtora de som, em uma determinada frequência que pode variar entre 1MHz (1.000.000Hz) e 15MHz (15.000.000Hz), um mecanismo de detecção e processamento dessas ondas sonoras refletidas, podendo ser então decodificada em diferentes modos: modo-A, modo-M, modo-B e modo-B em tempo real (CARVALHO, 2004). No modo-A, modo de frequência, os ecos refletidos são representados em um oscilógrafo em forma de picos de diferentes alturas em função do tempo. É um sistema unidimensional, em que no eixo “y” está representada a amplitude do eco retornado, e no eixo “x” o tempo de retorno. Esta técnica é pouco utilizada em veterinária atualmente, sendo empregada nos exames oftálmicos, o que requerem medidas de

comprimento ou de profundidade precisas (CARVALHO, 2004; NYLAND & MATTOON, 2005). O modo-M, também conhecido como modo movimento ou modo tempo movimento, corresponde a representações gráficas de estruturas em movimento e é utilizado atualmente na rotina veterinária em ecocardiografia para avaliação das estruturas cardíacas. Nesse tipo de aparelho, um ponto luminoso proveniente de um eco sofre um deslocamento durante certo tempo, criando com isso uma reta, onde linhas paralelas correm na tela em função do tempo. Quando o feixe sonoro atravessa uma estrutura fixa, a linha permanece reta, mas ao atravessar uma estrutura em movimento surge uma curva correspondente ao deslocamento dessa estrutura (CARVALHO, 2004). O modo-B (modo de brilho) ou bidimensional, pode ser estático ou dinâmico. O estático era utilizado para avaliação de peças anatômicas e atualmente encontra-se em desuso. Este modo mostra os ecos de retorno como pontos brilhantes ou em escala de cinza, cuja intensidade é proporcional à amplitude dos mesmos e cuja posição corresponde à profundidade na qual o eco originou-se, ao longo de uma única linha (representando o eixo do feixe) produzida por um transdutor (CARVALHO, 2004; NYLAND & MATTOON, 2005). O modo-B dinâmico, também chamado de modo-B em tempo real, é utilizado atualmente na rotina da medicina veterinária e exibe uma imagem em movimento, em escala de cinza, da anatomia em cortes transversais. Esta imagem é obtida através de varreduras com um feixe de ultrassom fino e focado através de um campo de visão triangular, linear ou curvilíneo, em um paciente, várias vezes por segundo. Esse campo é formado de várias linhas de modo-B únicas, resultantes de pulsos sonoros que são enviados e ecos que são recebidos de volta em sequência, formando uma imagem de um segmento completo (NYLAND & MATTOON, 2005).

Ultrassonografia do sistema reprodutor feminino

Transdutores de alta frequência como de 7,5 MHz e 10,0 MHz são ideais para avaliação de ovários e útero (NYLAND & MATTOON, 2004). DIEZ-BRU (1998) descreveram que para a avaliação ultrassonográfica do sistema genital feminino, o animal deve ser posicionado em decúbito dorsal, laterais direito e esquerdo. A avaliação dos ovários e útero é feita na região abdominal ventral, deve-se fazer tricotomia do abdome e aplicação de gel para evitar interferência e artefatos ao transdutor e a imagem reproduzida ao monitor. A ultrassonografia é o método de eleição no diagnóstico visto, que fornece informações sobre tamanho uterino, espessura da parede e presença de fluido intraluminal (GOBELLO, 2006).

De acordo com Getty & Grosman (1975); Wallace *et al.*, (1992); Jarretta, (2004), as medidas por ultrassom dos ovários caninos são similares, embora cães grandes apresentem ovários um pouco maiores que os cães pequenos, em média de 0,2 cm. Cada ovário situa-se cerca de 1 a 2 cm do polo caudal dos rins. Respectivamente, o ovário direito localiza-se entre o duodeno e a parede abdominal lateral. O ovário esquerdo relaciona-se lateralmente ao baço. A superfície ovariana pode apresentar uma saliência, caracterizada como folículos, na dependência da fase do ciclo estral em que a fêmea se encontra.

A ultrassonografia é superior a imagem radiográfica na avaliação de estruturas internas, como o útero (DAVIDSON *et al.*, 1986). Este tipo de exame apresenta diversas vantagens sobre o exame radiográfico, uma vez que, devido à ausência de radiação ionizante, é mais seguro tanto para o paciente como para o clínico. Além disso, a presença de fluido abdominal não interfere na imagem ultrassonográfica, fornecendo informações não só a respeito da forma e tamanho, mas também a respeito da textura dos tecidos e conformação de órgãos (POFFENBARGER; FEENEY⁵, 1986; RIVERS; JOHNSTON⁷, 1991).

O útero dentro de sua normalidade caracteriza-se como uma estrutura homogênea hipocogênica. A camada serosa pode ser evidenciada como uma linha fina hiperecogênica. O lúmen uterino não costuma ser visualizado, embora possa ser caracterizado como uma área central hiperecogênica, com uma pequena quantidade de muco intra-luminal, ou como uma área hipocogênica a anecogênica. O miométrio e endométrio geralmente não podem ser diferenciados (NYLAND & MATTOON, 2002). Porém, quando visualizado o endométrio é hiperecogênico, circundado pelo miométrio que é hipocogênico (FERRETTI *et al.*, 2000). De acordo com NYLAND & MATTOON (2002) a cérvix é observada em cães e gatos, quando uma visualização satisfatória do corpo do útero é obtida. Será identificada como uma estrutura oblíqua, hiperogênica e linear no plano sagital. A parte proximal da vagina também pode ser identificada. Em estudo feito por Boyd *et al.* (1993) durante o proestro e estro, o diâmetro uterino aumenta, podendo ser bem visualizado no corte transversal. Sua ecogenicidade se altera, tornando-se hipocogênico com áreas hiperecogênicas centrais, representando edema uterino.

Anatomia ultrassonográfica ovariana

O aspecto ultrassonográfico é variável durante o ciclo estral. Durante o anestro e o proestro precoce, eles são pequenos, ovais e com formato de feijão e ecogenicidade homogênea similar a do córtex renal, á vezes com margens indistintas. O córtex e a medula geralmente não são diferenciados em cadelas e gatas (NEIMAN & MENDELSON, 1988; WALLACE et al., 1992). Segundo Feldman & Nelson (1996) o desenvolvimento folicular começa no proestro, atingindo a maturação durante o estro, quando ocorre ovulação. A ovulação ocorre de 24 a 48 horas após um pico do hormônio luteinizante (LH) ao mesmo tempo em que há uma elevação da progesterona acima dos níveis basais do anestro. Os folículos preenchidos por fluido anecoecogênica tornam-se corpos lúteos sólidos e hipocogênicos, secretando altos níveis de progesterona. Durante a fase de crescimento folicular, os folículos podem ser visualizados ultrassonograficamente e caracterizam-se como estruturas anecogênicas (VAN ISRAËL *et al.*, 2002) que crescem lentamente no início do proestro (ENGLAND & ALLEN, 1989) e na maioria dos casos, começam a ser observados com evidência no 3º e 4º dia de proestro (HAYER *et al.*, 1993). ENGLAND & ALLEN (1989) descrevem que à medida que os folículos crescem, os ovários são mais visíveis, os folículos podem chegar a medir 13 mm de diâmetro. Entretanto HAYER *et al.* (1993) observaram um crescimento folicular de 3,7 a 6,9 mm entre o pico de LH e cinco dias antes, sendo que essa estrutura cresceu em média 7,5 mm em dois dias após o pico de LH. Na maioria das vezes, o que pode ser observado com a realização do exame ultrassonográfico diário, é que a ovulação é detectada pela diminuição do número e tamanho dos folículos de um dia para o outro (HAYER *et al.*, 1993; NYLAND & MATTOON, 2002). Alguns autores, relatam que o ovário normal não é detectado ao ultrassom em cães durante a fase de anestro do ciclo reprodutivo devido ao seu pequeno tamanho e sua ecogenicidade similar ao tecido adjacente. A dificuldade em se detectar a ovulação por meio da ultrassonografia em cadelas esta no fato dos folículos pré e pós-ovulatórios serem muito semelhantes em suas características ultrassonográficas, já que o rompimento folicular não é observado logo no início, pois nessa fase o corpo lúteo possui áreas cavitárias (ENGLAND & ALLEN, 1989; YEAGER & CONCANNON, 1996).

Anatomia ultrassonográfica uterina

A ultrassonografia é superior a imagem radiográfica na avaliação de estruturas internas, como o útero (DAVIDSON et al., 1986). O útero dentro de sua normalidade caracteriza-se como uma estrutura homogênea hipocogênica. A camada serosa pode ser evidenciada como uma linha fina hiperecogênica. O lúmen uterino não costuma ser visualizado, embora possa ser caracterizado como uma área central hiperecogênica, com uma pequena quantidade de muco intra-luminal, ou como uma área hipocogênica a anecogênica. O miométrio e endométrio geralmente não podem ser diferenciados (NYLAND & MATTOON, 2002). Porém, quando visualizado o endométrio é hiperecogênico, circundado pelo miométrio que é hipocogênico (FERRETTI *et al.*, 2000). De acordo com NYLAND & MATTOON (2002) a cérvix é observada em cães e gatos, quando uma visualização satisfatória do corpo do útero é obtida. O útero é formado pela cérvix, tem um corpo pequeno e dois cornos longos e estreitos. Na cadela o cérvix apresenta de 1,5 a 2 cm de comprimento e 0,8 cm de comprimento, em cadelas de tamanho médio o corpo uterino tem aproximadamente 2 a 3 cm e os cornos aproximadamente 12 a 15 cm de comprimento. O diâmetro dos cornos é uniforme. Eles divergem do corpo na forma de “V”, na direção de cada rim (GETTY & MATTOON, 1975). Segundo NYLAND & MATTOON (2002) o útero é composto por três camadas: mucosa, muscular e serosa. Ele se localiza entre a vesícula urinária, ventralmente, e o cólon descendente, dorsalmente. A parte proximal da vagina também pode ser identificada. Em estudo feito por BOYD et al. (1993) durante o proestro e estro, o diâmetro uterino aumenta, podendo ser bem visualizado no corte transversal. Sua ecogenicidade se altera, tornando-se hipocogênico com áreas hiperecogênicas centrais, representando edema uterino.

Principais patologias uterinas

Inúmeras complicações uterinas são diagnosticadas pelo exame ultrassonográfico, tais como, hiperplasia endometrial cística, piometra, endometrite, morte fetal, retenção fetal, retenção placentária, metrite pós-parto. Outras afecções podem ser avaliadas, como as neoplasias, granulomas, piometra de coto uterino secundário à ovário-histerectomia, subinvolução do sítio placentário, abscessos, tecido cicatricial, aderências, pólipos e hematomas (CHRISTIANSEN, 1988; BURCK, 1996; FERRETTI *et al.*, 2000; JARRETTA, 2004).

Hiperplasia endometrial cística-piometra

O Complexo Hiperplasia Endometrial Cística (CHEC) é uma alteração endometrial do útero de cadelas e gatas. Está correlacionada a altos níveis de estrógeno e exposição prolongada de progesterona, seja endógeno ou exógeno (HAGMAN, 2004). O estrógeno age promovendo crescimento, vascularização e edema do endométrio, relaxamento e dilatação da cérvix, além de aumentar o número de receptores de progesterona no endométrio, ampliando o efeito desse hormônio (JOHNSTON *et al.*, 2001). De acordo com Fossum (2008), o aumento do nível da progesterona estimula o crescimento e a atividade secretora das glândulas endometriais e reduz a atividade miometrial, permitindo o acúmulo de secreções glandulares uterinas, estabelecendo a então chamada piometra. Alguns autores afirmam que a piometra é consequência da Hiperplasia Endometrial Cística, porém segundo Nelson E Feldman (2004), há duas hipóteses, em relação à piometra discutidas: uma sugere que a piometra é precedida pela HEC, em uma fase inicial da doença e a outra, indica que a piometra possa ocorrer na ausência da HEC.

De acordo com Johnson (1997), o também chamado complexo hiperplasia endometrial cística - piometra é uma síndrome que afeta grande quantidade de cadelas na clínica veterinária, sendo considerada uma doença uterina de grande morbidade e mortalidade em fêmeas não castradas, geralmente de meia idade ou idosas, nulíparas, em fase de diestro. Assim, o aparecimento desta patologia está relacionado com a idade da paciente, quantidade de ciclos estrais e alterações ovarianas presentes (FIENI, 2006). É uma condição grave em que o útero se enche de fluido, podendo ocorrer a piometra, isto é, a infecção bacteriana secundária (FELDMAN & NELSON, 1996). A toxemia resultante origina sinais clínicos característicos, principalmente sede excessiva (devido à glomerulonefrite, que no início é reversível), vômitos, inapetência, choque e óbito. A condição ocorre tipicamente entre quatro e seis semanas após o estro, mas já foi diagnosticada mais cedo, no final do estro, ou mais tardiamente, de 12 a 14 semanas após o cio. A piometra afeta principalmente cadelas mais velhas, maiores que cinco anos, que nunca se reproduziram. Entretanto, a condição pode ocorrer em cadelas jovens e já foi diagnosticada até após o primeiro cio. Existem dois tipos principais de piometra, a aberta e a fechada. Na piometra aberta, o conteúdo uterino passa pela cérvix aberta e é eliminado pela vagina, pelo menos parcialmente. Na piometra fechada, não há secreção vaginal (cérvix fechada) e a cadela geralmente apresenta um quadro clínico mais agudo (FELDMAN & NELSON, 1996).

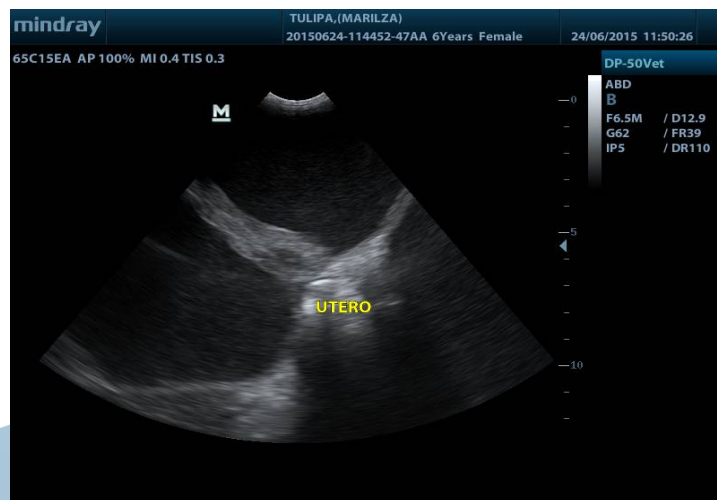


Figura 1: útero apresentando dimensões aumentadas e paredes irregulares e espessas.

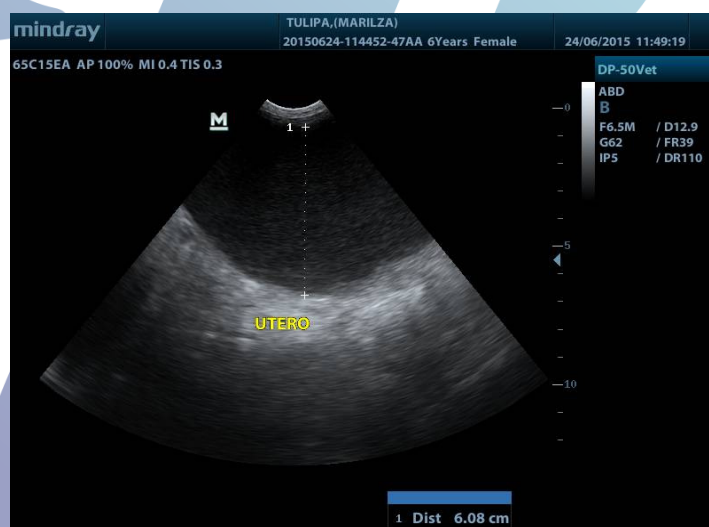


Figura 2: útero apresentando dimensões aumentadas e conteúdo heterogêneo.

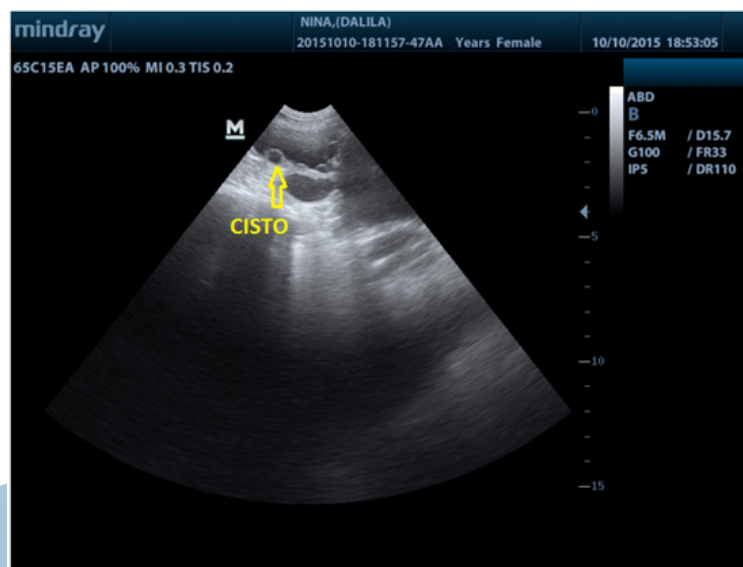


Figura 3: espessamento e irregularidade da parede uterina e imagens císticas aderidas à parede e lúmen com conteúdo anecogênico. Imagem sugestiva; de Hiperplasia Endometrial Cística.

Tratamento da hiperplasia endometrial cística-piometra

O tratamento da HEC pode ser terapêutico ou cirúrgico, e para a escolha do mesmo devem-se levar em consideração alguns parâmetros do animal. Tradicionalmente esse distúrbio tem sido tratado através da ovário-salpingo-histerectomia (OSH), mas tal tratamento só pode ser realizado em cadelas em condições de serem expostas ao procedimento anestésico (FIENI, 2006). O tratamento cirúrgico é indicado ainda quando o animal é idoso, sem objetivos reprodutivos e com sinais clínicos avançados que sugerem risco de vida ao animal. A remoção cirúrgica do útero e dos ovários após a reidratação adequada (fluidoterapia intravenosa) é o tratamento de eleição, inclusive para cadelas que estejam em má condição clínica.

O tratamento medicamentoso da HEC-piometra pode ser empregado nas cadelas destinadas à reprodução (NELSON & FELDMAN, 1986). As prostaglandinas aumentam as contrações miometriais e são luteolíticas, reduzindo as concentrações séricas de progesterona, porém induzem relaxamento cervical variável em cadelas. Uso de prostaglandinas no tratamento da piometra fechada (isto é, com a cérvix fechada) tem grandes chances de causar ruptura uterina, com alto risco de óbito. Em cadelas, a administração de prostaglandinas

também pode causar depressão circulatória e respiratória, podendo evoluir facilmente para o óbito. Assim, seu emprego deve ser feito sempre com muita cautela. O tratamento terapêutico é indicado nos casos em que a paciente apresenta piometra aberta, seja jovem, em bom estado geral de saúde e sem muitas alterações sistêmicas decorrentes da enfermidade (JEFFCOATE, 1999). Outro fator limitante do tratamento medicamentoso é a duração do mesmo porque este pode durar, em média, quatro semanas (FIENI, 2006).

O aglepristone é um antiprogestágeno indicado como uma das melhores opções terapêuticas, como terapia única ou associada a outros medicamentos. Este fármaco é um bloqueador hormonal que atua sobre os receptores de progesterona, possuindo afinidade cerca de três vezes maior do que a própria progesterona, evitando assim efeitos indesejáveis sobre o tecido uterino (GOBELLO, 2006). De acordo com Wanke *et al.*, (2006), são, normalmente, utilizados como medicamentos contraceptivos, devido ao seu efeito de retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e hipófise, inibindo a liberação do hormônio gonadotrófico, suprimindo o desenvolvimento folicular, bem como a liberação do hormônio luteinizante e folículo estimulante (ROOT KUSTRITZ, 2012). Ao tratar uma cadela com piometra, o objetivo inicial é estabilizar a paciente e posteriormente remover os efeitos indesejáveis da progesterona, seja diretamente (luteólise) ou indiretamente (antiprogestágenos). Muitas vezes, quando o tratamento de escolha foi a OSH, mas a paciente não está em condições de ser submetida a uma anestesia, uma terapia inicial de remoção dos efeitos da progesterona faz-se necessário. O aglepristone deve ser utilizado na dose de 10mg/kg por via subcutânea nos dias 1, 2, 8, 15 e 30 se necessário, durante o tratamento preconiza-se o uso concomitante de prostaglandina nos dias 3 e 7, na dose de 1mg/kg, por via subcutânea. Deve-se fazer avaliação por ultrassonografia a partir do dia 8 de tratamento (GOBELLO, 2006). Gurbulak *et al.* (2005) utilizaram tratamentos diferentes em cadelas com piometra. Nesse sentido, os bloqueadores dos receptores de progesterona mostram-se efetivos em um alto percentual de cadelas não somente com piometra (aberta ou fechada), bem como na metrite. O sucesso está em uma média de 60%, mas somente após 90 dias do início do tratamento, sendo muitas vezes necessárias duas doses além do tratamento recomendado (FIENI, 2006).



Figura 4: Cadela Nina - 18 anos antes do tratamento com Aglepristone: aumento de volume dos cornos uterinos com conteúdo anecogênico. Imagem de HEC –Piometra.



Figura 5: Cadela Nina - 18 anos após do tratamento com Aglepristone: útero sem alteração.

Materiais e Métodos

Foram atendidas três cadelas, duas delas sem raça definida e a outra da raça shih tzu, com idades entre 15 e 18 anos, duas de porte médio e uma de porte pequeno, com pesos variando entre 4,5 e 9,5Kg, todas provenientes do município do Rio de Janeiro. As cadelas foram atendidas na emergência de um Hospital Veterinário localizado na zona oeste do município do Rio de Janeiro. Na anamnese verificou-se que as cadelas haviam apresentado

sinais de cio há aproximadamente dois meses. Os proprietários relataram poliúria e polidipsia, além de lambadura excessiva da região genital. Apenas duas delas apresentavam secreção vaginal e do tipo sanguinolenta. Ao exame clínico constatou-se apenas um aumento da sensibilidade abdominal e secreção vaginal sanguinolenta quando presente. A temperatura não ultrapassou a 38,8°C. Foi coletado sangue da veia cefálica para hemograma completo, aminotransferase de aspartate, aminotransferase de alamine, uréia e creatinina, sendo então direcionadas ao setor de imagem. Devido ao estado geral das cadelas, idade avançada e a existência de outras doenças sistêmicas, optou-se por evitar o tratamento cirúrgico. Desta forma instituiu-se o tratamento com aglepristone (Alizin R) na dose de 0,33 ml/kg (10 mg/kg) por via subcutânea, na face interna do membro posterior, nos dias 1, 2, 8 e 15 do tratamento. A antibioticoterapia foi realizada concomitante e a base de escolha foi a amoxicilina com clavulanato de potássio na dose de 20mg/kg, a cada 12 horas, por 15 dias. As cadelas eram avaliadas através do exame clínico antes de cada aplicação e encaminhadas para ultrassonografia após a última aplicação do medicamento. Foi instituído um seguimento de oito meses para acompanhamento das cadelas, manifestações de cio e ou recidiva da doença.

Resultados

Após anamnese e exame clínico criterioso foram coletadas amostras para exames de análises clínicas das três cadelas atendidas. O hemograma revelou hiperproteinemia e anemia normocítica normocrômica em duas das três cadelas, com as bioquímicas dentro dos padrões de normalidade. Em seguida foram encaminhadas para o setor de imagem visando à confirmação do quadro de piometra. Ao exame ultrassonográfico, notou-se cornos uterinos aumentados de volume, medindo entre 0,9 e 1,4cm, paredes com espessura aumentada e irregulares com presença de conteúdo fluido de média celularidade. Uma das três cadelas apresentou ainda imagens sugestivas de hepatopatia, esplenomegalia, imagem compatível com nefrose, linhas de paredes irregulares, espessas e hiperecogênicas nas alças intestinais e presença de microcistos ovarianos anecogênicos menores que 0,5 cm. A outra revelou imagens sugestivas de hepatopatia, nefrose, cistite e ainda hiperplasia mamária com aspecto heterogêneo e com pontos hiperecogênicos de calcificação, com metástase pulmonar. E a terceira cadela apresentou imagens sugestivas de hepatopatia, nefrose e hiperplasia mamária com aspecto heterogêneo. Foi então instituído o tratamento terapêutico, uma vez que o

procedimento cirúrgico, apesar de ser o tratamento de escolha, nas cadelas estudadas representaria risco de óbito devido a doença de base. O protocolo utilizado foi aglepristone na dose de 10 mg/kg, por via subcutânea, na face interna da coxa os dias 1, 2, 8, 15. Concomitante foi administrado amoxicilina com clavulanato de Potássio na dose de 20mg/kg a cada 12 horas 15 dias seguidos e anotados os efeitos adversos caso presentes. Duas das cadelas cessaram a secreção vaginal após a terceira aplicação, dia 8 do tratamento e uma somente após a quarta aplicação. Após a última aplicação, dia 15 do tratamento, observou-se ao exame ultrassonográfico a redução do volume uterino em todas as cadelas, duas delas retornando a condição normal. Não foram relatados efeitos adversos importantes durante o tratamento, exceto em uma das cadelas, já com transtornos intestinais pré-existentes que apresentou constipação e outra que apresentou um episódio de vômito após a segunda aplicação.

Após a cura clínica, foi instituído um seguimento de oito meses. Durante esse período duas cadelas apresentaram sinais discretos de cio e a terceira veio a óbito por insuficiência renal, condição que não foi associada a doença anterior e sim a idade avançada, já que o exame ultrassonográfico foi repetido e o útero se encontrava dentro de seus padrões fisiológicos, de espessura, volume e sem apresentar cistos ou secreção.

Discussão

O complexo hiperplasia endometrial cística-piometra é uma síndrome que afeta grande quantidade de cadelas na clínica veterinária, sendo considerada uma doença uterina de grande morbidade e mortalidade em fêmeas não castradas, geralmente de meia idade ou idosas, nulíparas, em fase de diestro (GILBERT, 1992; JOHNSON, 1997). No presente estudo, todas as cadelas eram não castradas, nulíparas, idosas e em fase de diestro. Segundo Hagman *et al.* (2006), o diagnóstico deve ser firmado com base na anamnese, exame físico e exames complementares. Os sinais clínicos podem variar de acordo com a apresentação da cérvix, observamos distensão abdominal, dor à palpação e secreção vaginal, letargia, depressão, anorexia, poliúria, polidipsia, vômitos, diarreia, febre, hipotensão, choque séptico e morte (HAGMAN *et al.*, 2006). As cadelas estudadas apresentaram apenas dor abdominal à palpação e secreção sanguinolenta através da vulva em duas delas, alterações discretas em um exame clínico quase normal, porém os proprietários relataram severas alterações

comportamentais, tais como diminuição ou perda do apetite, além de poliúria e polidipsia inicialmente. Esses achados corroboram com os da literatura, no que diz respeito à variedade de sintomas e severidade da doença, o que nos remete a uma maior preocupação no tempo para se fechar o diagnóstico por se tratar de uma doença que acomete com frequência cadelas idosas, neste estudo com idade superior a 15 anos. Essa preocupação persiste ao avaliar os achados hematológicos. De acordo com Fossum (2008), o hemograma completo pode estar normal em animais com HEC, porque estes pacientes não se encontram sépticos, mas a leucometria de cadelas com piometra é quase sempre característica de inflamação supurativa ou purulenta, isto é leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda, presença de formas imaturas e monocitose substancial. Neste estudo, nenhuma cadela apresentou leucocitose, o que difere dos achados de Feldman E Nelson (2004); Gobello (2006), que relatam que o hemograma pode revelar uma anemia normocítica, normocrômica e leucocitose por neutrofilia. Os achados mais frequentes foram hiperproteinemia, como o descrito por Feldman e Nelson (2004) que afirmam que a hiperproteinemia e hiperglobulinemia podem estar presentes pela estimulação do sistema imunitário associada à desidratação. Wanke E Gobello (2006), afirmam ser a ultrassonografia o método de eleição para o diagnóstico relevante por fornecer informações a respeito da espessura do útero e presença de conteúdo no espaço intraluninal. No presente estudo as cadelas foram submetidas a exame de imagem antes e após o tratamento. A ultrassonografia é um método diagnóstico importante e muito utilizado em pequenos animais, o sistema reprodutor feminino é um dos mais avaliados, principalmente para avaliação gestacional e afecções reprodutivas. É considerada uma técnica superior ao exame radiográfico para avaliação de estruturas internas como os ovários e útero (DAVIDSON *et al.*, 1986; DIEZ-BRU *et al.*, 1998).

Em estudo utilizando 33 cadelas com piometra, Alvarenga *et al* (1995) observaram que o conteúdo luminal uterino apresentou menor ecogenicidade que a parede, com cintilações ecogênicas bem evidentes, havendo concordância entre o aumento de viscosidade da secreção e a intensidade ecogênica. Os cornos uterinos apresentavam-se como estruturas lineares ou formando sacos hipercogênicos de diâmetros variados. A ausência de peristaltismo foi o principal critério diferencial entre os cornos uterinos e as alças intestinais (POFFENBARGER; FEENEY, 1986).

É importante ressaltar que as cadelas apresentaram um aumento de volume uterino não superior a 1,4 cm, o que pode sugerir que o volume uterino possa estar diretamente ligado ao sucesso do tratamento. Essa informação pode ter relevância na escolha do tratamento, seja ele cirúrgico ou terapêutico. De acordo com Noakes *et al.* (2001), o tratamento terapêutico é

indicado em cadelas onde se tenha interesse comercial, porém é necessário que esta tenha condições sistêmicas e apresente a cérvix aberta. Duas das cadelas estudadas apresentavam abertura de cérvix e a outra não, o que foi avaliado a partir da presença de descarga vaginal e todas com idade acima de 15 anos, ou seja, sem interesse comercial. Embora o tratamento clínico não seja indicado pela maioria dos autores nos casos de piometra de cérvix fechada, FIENI (2004) em um estudo utilizando 17 cadelas com essa patologia, observou abertura da cérvix após a segunda aplicação do aglepristone na dose de 10 mg/kg em todas as cadelas sendo que o período para a abertura foi em média de vinte e cinco horas, sugerindo que atualmente a cirurgia pode não ser o único tratamento nesses casos. De acordo com Fieni (2006), o tratamento cirúrgico é a indicado quando o animal é idoso, sem objetivos reprodutivos e com sinais clínicos avançados que sugerem risco de vida. Apesar de não possuírem no momento do exame sinais clínicos avançados, a preocupação com a idade e com a presença de doenças pré-existentes nortearam a escolha do tratamento, apesar de contrariar as indicações descritas na literatura. Em estudo bem semelhante ao presente, Gurbulak *et al*, (2005), utilizaram tratamentos diferentes em cadelas com piometra. O primeiro grupo foi tratado apenas com aglepristone e o segundo tratado com aglepristone associado a antibiótico intra-uterino, resultando, respectivamente, em 46,1 e 81,8% de sucesso no tratamento. O índice de 81,8% se aproxima bem dos três casos relatados no presente estudo a cadela que não apresentava abertura de cérvix assim como no estudo de Fieni (2004) apresentou abertura da mesma após a segunda aplicação do medicamento, o que foi avaliado através da observação de descarga vaginal, com remissão total dos sintomas. O protocolo de tratamento foi o mesmo utilizado, exceto pelo antibiótico que teve uma via diferente por ser oral. Outro estudo realizado por Fieni *et al*. (2006) com o objetivo de demonstrar a eficácia do tratamento de metrite e piometra em cadelas, foi realizado com 54 fêmeas, de diferentes idades. A dose utilizada foi a de 0,33 mL/kg, o que corresponde a 10 mg/kg de aglepristone administrados nos dias 1, 2 e 8 após o aparecimento dos sintomas. Em alguns casos, foi necessária uma quarta administração no dia 14. Todos os animais estudados que apresentavam metrite responderam bem ao tratamento somente com aglepristone e nos animais que apresentavam piometra aberta ou fechada, foi obtido total sucesso em 63% dos casos somente com aglepristone. No presente estudo, todas as cadelas responderam com total remissão dos sintomas e útero com imagem normal ou próximo do normal após a quarta aplicação do aglepristone, no dia 14 do tratamento, ou seja, apesar do pequeno número, foi observado 100% de resposta ao tratamento proposto. Assim como os achados de Gobello *et al*. (2002), que em estudo realizado com quinze cadelas com piometra e idade entre dezesseis meses e

quinze anos foram tratadas com dois protocolos distintos com aglepristone e cloprostenol associados e foi observada a cura de todos os animais antes do décimo quinto dia de tratamento.

Segundo Fossum (2008), a terapia combinada de aglepristone e cloprostenol por mais de 15 dias é considerada segura, eficiente e com poucos efeitos colaterais, a descarga vaginal aumenta e as manifestações clínicas começam a melhorar em 24 a 48 horas após injeção de aglepristone, a inclusão de um antilipopolissacarídeo para diminuir as endotoxinas pode ser benéfico, o acasalamento deve ocorrer durante o ciclo estral seguinte e a expectativa de reincidência é de 20% nos próximos ciclos estrais. No presente relato, apesar do antiprogéstágeno ter sido associado apenas ao antibiótico oral, durante o seguimento de oito meses, nenhuma cadela recidivou. Já Gobello *et al.* (2002) afirmam que apesar de não ter sido observada alteração na fertilidade das cadelas houve recorrência da patologia em 20% dos casos. No que diz respeito ao prognóstico da fertilidade após o tratamento conservador, a incidência de recidivas é alta. No entanto, Fieni *et al.* (2014) relata a não ocorrência de recidivas durante os 3-4 anos após o tratamento conservador, que foi confirmado por outros (GOBELLO *et al.*, 2003).

Considerações Finais

O presente relato mostrou três casos de piometra em cadelas senis com doenças pré-existentes. A opção pela terapia medicamentosa ocorreu em função, principalmente pelo risco de se instituir um tratamento cirúrgico frente a fatores de risco como a presença de neoplasia e distúrbios em órgãos vitais. Concluiu-se que o protocolo adotado foi eficiente em reverter, não somente os sinais clínicos da piometra, como também o volume e o aspecto uterino, alertando para a possibilidade de cura através do tratamento terapêutico. Conclui-se ainda que a avaliação ultrassonográfica foi eficaz não somente para o diagnóstico da doença como para a comprovação do sucesso terapêutico, através da recuperação uterina.

Referências

- ALVARENGA, F.C.L.; BICUDO, S.D.; PRESTES, N.C.; FERREIRA, J.C.P.; LIMA, M. C.C.; FUCK, E.J.; TAVARES, C.V.N.; LOPES, M.D.; OBA, E. Diagnóstico ultra-sonográfico de piometra em cadelas. **Braz. J.vet. Res. Anim.**, São Paulo, v.32, n.2, p. 105-8, 1995.
- BODY, J.S.; HARVEY, M.J.A.; NICKSON, D.A.; ECKERSALL, P.D.; FERGUSON, J.M. Problems associated with ultrasonography of the canine ovary around the time of ovulation. **Journal of Reproduction and Fertility Supplement**, v.47, p.101-105, 1993.
- BOJRAB, M.J. **Mecanismo da moléstia na cirurgia de pequenos animais**. Manole. 2ª ed.; São Paulo, 1996. P. 665 – 669.
- BURCK, R.L.; ACKERMAN, N. **The abdomen. Small Animal Radiology and Ultrasonography: A Diagnostic Atlas and Text.**; 2. ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.389.
- CARVALHO, C. F. **Ultra-sonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.
- CHRISTIANSEN, I. J. **Reprodução no cão e no gato**. São Paulo: Manole, 1988.
- CONCANNON, P.W.; McCANN, J.P.; TEMPLE, M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 39, p. 3-25, 1989.
- DAVIDSON, A.P.; NYLAND, T.G.; TSUTSUI, T. Pregnancy diagnosis with ultrasound in the domestic cat. **Veterinary Radiology**, v.27, p.109-114, 1986.
- DIEZ-BRU, N.; REAL, I.G.; MARTINEZ, E.M.; ROLLAN, E.; MAYENCO, A.; LORENS, P. Ultrasonographic appearance of ovarian in 10 dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.39, n.03, p.226-233, 1998.
- DOMINGUES, S. F. S.; CALDAS-BUSSIÈRE, M. C.; MARTINS, N. D.; CARVALHO, R. Ultrasonographic imaging of the reproductive tract and surgical recovery of oocytes in capuchin monkeys. **Theriogenology**, v. 68, p. 1251-1259, 2007.
- ENGLAND, G.C.W.; YEAGER, A.E.; CONCANNON, P.W. Ultrasound imaging of the reproductive tract of the bitch. In Concannon PW and England GCW (eds). Recent advances in small animal reproduction. **International Veterinary Information Service** (www.ivis.org). Ithaca, NY. 2003.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- FERRARI, L.D. **Piometra em Cadelas**. São Paulo, FMVZ- USP, 2008.
- FERRETTI, L.M.; NEWELL, S.M.; GRAHAM, J.P.; ROBERTS, G.D. Radiographic and ultrasonographic evaluation of the normal feline postpartum uterus. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 41, n. 3, p. 287-291, 2000.

FIENI, F. Patologia de los ovaries y el utero. IN: WANKE, M.M; GOBELLO C. Reproducción en caninos y felinos domesticos. Buenos Aires: **Intermédica**, p. 75-89, 2006.

FIENI, F. Treatment of metritis/pyometras complex in the bitch with antiprogestins associated or not with prostaglandins. São Paulo, **5 International Symposium on Canine and Feline Reproduction**. Anais, São Paulo: 69-71, 2004.

FIENI, F.; TOPIE, E.; GOGNY, A. Medical treatment for pyometra in dogs. **Reprod Domest Anim**, v.49, suppl.2, p.28- 32, 2014.

FONTAINE, E.; LEVY, X.; GRELLET, A.; LUC, A.; BERNEX, F.; BOULOUIS. H.J.; FONTBONNE, A. Diagnosis of endometritis in the bitch: a new approach. **Reprod Domest Anim**, v.44, suppl.2, p.196-199, 2009.

FONTBONNE, A.; MALANDAIN, E. Ovarian ultrasonography and follow-up of estrus in the bitch and Queen. **International Veterinary Information Service**, v. 16, n. 2, p. 22-29, 2006.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ªed., Rio de Janeiro: Mosby Elsevier. p. 737- 743, 2008

FRANSSON, B.; LAGERSTEDT, A.S.; HELLMEN, E.; JONSSON, P. Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine disease. **J Vet Med Series A**, v.44, p.417-426, 1997.

GETTY, R.; GROSSMAN, S. **Anatomia dos Animais Domésticos**. v.2, 5.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986.

GETTY, R.; GROSSMAN, S. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1975.

GILBERT, R. O. Diagnosis and treatment of pyometra in bitches and queens. **Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.**, v. 14, n. 6, p. 177-83, 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. Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: a mini-review. **Theriogenology**, v.57, p.1285-1291, 2002.

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.

GONZALEZ, J.R.M.; SALGADO, A.B.; FAUSTINO, M.; IWASAKI, M. Estudo comparativo entre a radiologia e a ultra-sonografia no diagnóstico da piometra canina. **Revista Clínica Veterinária**, n.44, p.36-44, 2003

GURBULAK, K. Use of aglepristone and aglepristone + intrauterine antibiotic for the treatment of pyometra in bitches. **Acta Vet Hung.**, v. 53, n. 2, p. 249-255, 2005.

GRUNERT, E.; BIRGEL, E.H.; VAL, W.G. **Patologia e Clínica da Reprodução dos Animais Mamíferos Domésticos – Ginecologia**. São Paulo: Editora Varela, p. 432- 443, 2005.

GRUNERT, E.; BIRGEL, E H. **Obstetrícia Veterinária**. 3.ed., Porto Alegre, Sulina, 1989.

HAFEZ, B.; HAFEZ, E.S.E. **Reprodução Animal**. Manole. 7ª edição, p. 513, 2004.

HAGMAN, R. **New aspects of canine pyometra – studies on epidemiology and pathogenesis**. 55f. Uppsala, Suécia. Tese (Doutorado em Clínica de Pequenos Animais). Programa de Pós-graduação do Department of Small Animal Clinical Sciences, Swedish University of Agricultural Sciences, 2004.

HAGMAN R.; KINDAHL, H.; LAGERSTEDT, A.S. Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F2a metabolite levels. **Acta Veterinaria Scandinavica**. 47: 55-68, 2006.

HAYER, P.; GUNZEL-APEL, A.R.; LUERSSEN, D.; HOPPEN, H.O. Ultrasonographic monitoring of follicular development, ovulation and early luteal phase in the bitch. **Journal of Reproduction and Fertility Supplement**, v.47, p.93-100, 1993.

JARRETTA, G.B. **Ultra-Sonografia do Aparelho Reprodutor Feminino**. In: CARVALHO, F.C. Ultrassonografia em Pequenos Animais. São Paulo: Roca, 2004. p. 181-211.

JEFFCOATE, I. **Fisiología y endocrinología de la reproducción en la perra**. In: Simpson G.M., England G.C.M. & Harvey M.J. (Eds). Manual de reproducción y neonatología en pequeños animales. Reino Unido: BSAVA, 1999. p.1-14.

JOHNSON, A.C. **Hiperplasia endometrial cística, piometra, e infertilidade**. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna. São Paulo: Manole, 1997. p. 2258 – 2266.

JOHNSTON, S.D.; KUSTRITZ, M.V.R.; OLSON, P. N. S. **Canine and feline Theriogenology**. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001. p. 592.

MIALOT, J. P. **Patologia da Reprodução dos carnívoros domésticos**. A Hora Veterinária, Porto Alegre, 1984. p. 47-58.

NEIMAN, H.L.; MENDELSON, E.B. Ultrasound evaluation of the ovary. In: P.W. NEUMAIER, C.E.; MARTINOLI, C.; DERCHI, L.E.; SILVESTRI, E.; ROSENBERG, I. Normal prostate gland: examination with color Doppler US. **Radiology**, v. 196, p.453-457, 1995.

NOAKES, D.E.; PARKINSON, T.J.; ENGLAND, G.C.W. **Arthur's veterinary reproduction and obstetrics**. 8.ed. Toronto: WB Saunders Company, 2001. p. 868.

NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. **Ultrassom diagnóstico em pequenos animais**. 2.ed., São Paulo: Roca, 2005.

NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. **Small Animal Diagnostic Ultrasound: genital tract**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. p. 207.

OKKENS A.; DIELEMAN S.; KOOISTRA H.; BEVERS, M. Plasma Concentrations of Prolactin in Overtly Pseudopregnant Afghan Hounds and the Effect of Metergoline. **Journal of reproduction and fertility**. Supplement 51, 295-301, 1996.

ONCLIN, K.; VERSTEGEN, J. Practical Use of a Combination of a Dopamine Agonist and a Synthetic Prostaglandin Analogue to Terminate Unwanted Pregnancy in Dogs. **Journal of small animal practice** 37, 211-216, 1996.

POFFENBARGER, E.M.; FEENEY, D.A. Use of grayscale ultrasonography in the diagnosis of reproductive disease in the bitch: 18 cases (1981-1984). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.189, n.1, p.90-5, 1986.

RIVERS, B.; JOHNSTON, G.R. Diagnostic imaging of the reproductive organs of the bitch. **Veterinary Clinics of North American. Small Animal Practice**, v.21, n.3, p.437- 66, 1991.

ROOT KUSTRITZ, M.V. Managing the Reproductive Cycle in the Bitch. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** p. 42, 423-437, 2012.

ROSZEL, J.F. Anatomy of the canine uterine cervix. **Compend Contin Educ Pract Vet**, v.14, p. 751-760, 1992.

SCHÄFER-SOMI, S. **Common Uterine disorders in the bitch: Challenger to diagnosis and treatment**. Rev. Bras. Reprod. Belo Horizonte, v 39, n 1, 2009. p 334-339.

SILVA, L.D.M.; SILVA, A.R.; CARDOSO, R.C.S. **Inseminação artificial em cães. Biotécnica aplicadas à reprodução animal**. Cap.5. São Paulo: Valera Editora e Livraria, 2002. p.76-77.

THACHER, C.; BRADLEY, R.L. Vulvar and vaginal tumors in the dog: a retrospective study. **J Am Vet Med Assoc**, v.183, p.690-692, 1983.

VAN ISRAËL, N.; KIRBY, MUNRO, E.A.C. Septic peritonitis secondary to unilateral pyometra and ovarian bursal abscessation in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.43, p.452-455, 2002.

VANNUCCHI, C.I.; SATZINGER, S.; SANTOS, S.E.C. Técnica de citologia vaginal como método de diagnóstico da fase do ciclo estral em cadelas. **Clínica Veterinária**, Ano II, n. 9, p.14-19, 1997.

WALLACE, S.S.; MAHAFFEY, M.B.; MILLER, D.M.; THOMPSON, F.N.; CHAKRABORTY, P.K. Ultrasonographic appearance of the ovaries of dogs during the follicular and luteal phases of the estrus cycle. **American Journal of Veterinary Research**, v.53, n. 2, p. 209-215, 1992.

WANKE, M.M.; GOBELLO, C. **Ciclo estral canino**. In: WANKE, M.M.; GOBELLO, C.; Reproducción en caninos y felinos domésticos. Buenos Aires: Intermédica, 2006. p. 1-10.

WATTS, J.R. New techniques using transcervical uterine cannulation for the diagnosis of uterine disorders in bitches. **J Reprod Fertil Suppl**, v.51, p.283-293, 1997.

WILBORN, R.R.; MAXWELL, H.S. Clinical Approaches to Infertility in the Bitch.
Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, p.42, 457-468, 2012.

YEAGER, A.M.; CONCANNON, P.W. **Small Animal Ultrasound**. 2. ed. Philadelphia:
Lippincott-Raven, 1996. p.233.

