



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

RELAÇÃO ENTRE OS SINAIS CLÍNICOS E OS ACHADOS LABORATORIAIS DE
HEMATOLOGIA E PROVAS BIOQUÍMICAS EM CADELAS COM PIÓMETRA

Maria Carolina Seabra Coelho de Albuquerque

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Constituição do Júri:

Orientadora Prof. Doutora Camila Vannucchi

Prof. Doutor Luís Costa

Co-orientadora Prof. Doutora Luísa Mateus

Prof. Doutor Henrique Correia

2010

LISBOA

DOCUMENTO DEFINITIVO

À minha mãe e ao meu mano,...

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, pelo seu carinho, apoio e amor incondicionais.

Ao meu irmão, que apesar de me achar uma melguinha, nunca deixou de me apoiar.

À Professora Doutora Luísa Mateus, pela sua excelente dedicação ao meu trabalho e à minha formação e por me ter incentivado à pesquisa, ao estudo árduo e ao rigor científico.

À Professora Doutora Camila Vannucchi, pelo auxílio na elaboração da dissertação e pelas palavras meigas que diminuíram a saudade de casa.

À Dra. Denise Simões, por ter aumentado exponencialmente os maravilhosos sentimentos de paixão e carinho que sinto em relação aos animais e por me ter ensinado pelo menos 80% do que sei hoje de medicina interna em pequenos animais.

Aos melhores colegas que alguém pode ter: André, Carla, Cláudia, Gradila, Guímaro, Marcinha, Maria Anis, Nuninho, Sofi e Té, por me terem proporcionado os melhores momentos da minha vida.

Ao meu amor, pela compreensão infinita e por ter vindo para me completar e me fazer tão feliz.

À Anita, ao Cascas, ao John, à Sarah e à Sofs, sem os quais eu não teria provavelmente sobrevivido no Brasil.

Ao meu primo Filipe, pelas noites e madrugadas passadas ao telefone ou num chat, pacientemente explicando-me a análise estatística.

Aos meus primos Fernando e Yara, por me terem recebido nas suas vidas como uma filha.

Ao Rodrigo, pela preciosa tradução de inúmeros artigos franceses, alemães, polacos, e... japoneses!

RESUMO

A piómetra é uma das doenças ginecológicas mais frequentemente observadas em cadelas idosas. Como consequência de ciclos éstricos repetidos, o útero da cadela sofre alterações associadas a hiperplasia quística endometrial (HQE). Durante o estro, o útero comprometido é invadido por bactérias patogénicas oportunistas, essencialmente *Eschericia coli*, que, possuindo determinados factores de virulência, são capazes de proliferar no seu interior. Devido à acumulação de fluido secretado pelas glândulas uterinas, à presença de quistos endometriais e a uma imunidade local reduzida, estão criadas condições propícias para o estabelecimento da infecção com a subsequente acumulação de pús no interior do útero e a manifestação de diferentes graus de doença sistémica. Esta associação é comumente referida como complexo HQE-piómetra. A etiopatogenia da doença mantém-se pouco clara mas crê-se estar associada a uma disfunção uterina relacionada com um desequilíbrio na resposta do endométrio à progesterona. A idade, a raça, o número de partos e a administração de progestagénios são alguns dos factores que predispõem ao desenvolvimento da piómetra. Os sinais clínicos variam de acordo com a patência do cérvix e são mais evidentes nas piómetras fechadas, as quais se acompanham frequentemente de manifestações sistémicas, alterações em vários órgãos e na homeostasia, choque endotoxémico e morte. O diagnóstico pode ser realizado através da avaliação da história pregressa, da evidência dos factores predisponentes, dos sinais clínicos, dos exames laboratoriais e da ecografia. Enquanto a piómetra fechada requer frequentemente tratamento cirúrgico urgente, novas opções de tratamento médico para as piómetras abertas têm sido publicadas. Com este trabalho pretende-se rever a etiopatogenia da piómetra, os seus aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento, o modo através do qual se desenvolve a reacção sistémica, bem como avaliar a relação entre os sinais clínicos ou a ocorrência de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS) e a gravidade da doença. Tendo por base uma amostra de 170 cadelas com piómetra, observou-se anemia em 51,2%, alterações no leucograma em 90,1%, alteração de ALT e/ou FA em 29,4%, azotémia em 17,6%, ocorrência de SRIS em 78,9% e uma taxa de mortalidade de 10,6%. A análise estatística sugere que a diminuição da ingestão de água, a ocorrência de piómetra fechada, de SRIS ou de febre, a contagem de bastonetes, o hematócrito, a creatinina e o intervalo entre o primeiro sinal clínico e a consulta poderão ser usados como indicadores de prognóstico nesta doença.

Palavras-chave: cadela, piómetra, HQE, progesterona, *Eschericia coli*, endotoxémia, SRIS.

ABSTRACT

Pyometra is one of the most common gynaecological diseases in old bitches. As a consequence of repeated oestrus cycles, the bitch uterus goes through modifications associated to cystic endometrial hyperplasia (CEH). During oestrus, the compromised uterus is invaded by opportunist pathogenic agents, mainly *Eschericia coli*, that, possessing certain virulent factors, are capable of thriving inside it. Due to the accumulation of fluid which is produced by the uterine glands, the existence of endometrial cysts and the local reduced immunity, proper conditions to the infection establishment are created and then pus accumulates in the uterine lumen and different grades of systemic disease are shown. This association is commonly referred as CEH-pyometra complex. The etiopathogenesis of the disease remains unclear but it is believed to be associated with an uterine dysfunction related to an unbalanced answer of the endometrium to progesterone. Age, breed, birth giving number and the administration of progestagens are some of the factors which are prone to the development of pyometra. The clinical signs vary according to the cervix patency and are more visible in closed pyometras. These usually go along with systemic signs, changes in several organs and in homeostasis, endotoxic shock or even death. The diagnosis can be done by evaluating the history, by the evidence of predisposed factors, clinical signs, lab exams or ultrasonography. While the closed pyometra usually require an urgent surgery, new options of medical treatment for open pyometra have been published. This work aims at reviewing the pyometra etiopathogenesis in bitches as well as its clinical aspects, diagnosis and treatment, the way the systemic reaction occurs and also determine the correlation between the clinical signs or the occurrence of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the seriousness of the disease. Being based on a sample of 170 bitches suffering from pyometra, anaemia was observed in 52,2%, changes in the leucogram in 90,1%, changes in the liver lesion tests in 29,4%, azotemy in 17,6%, occurrence of SIRS in 78,9% and a death rate of 10,6%. In this study, statistic analysis suggest that the decrease in water intake, the occurrence of a closed pyometra, SIRS or fever, the band cells count, the packed cell volume, the creatinine and the time difference between the first clinic sign and ovariohysterectomy can be used as prognostic indicators in this disease.

Key-words: bitch, pyometra, CEH, progesterone, *Eschericia coli*, endotoxemia, SIRS.

ÍNDICE GERAL

Resumo	iii
Abstract	iv
Índice Geral	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Gráficos	vii
Índice de Tabelas	viii
Lista de Abreviaturas e Siglas	viii
Capítulo I. INTRODUÇÃO	1
1. O HOSPITAL	2
2. ACTIVIDADES DE ESTÁGIO	2
3. CASUÍSTICA	3
Capítulo II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
1. ETIOLOGIA E PATOGENIA	6
1.1 Factores hormonais	7
1.2 Factores infecciosos	8
1.2.1 Factores de virulência de <i>E. coli</i>	9
1.2.2 Susceptibilidade e resistência aos antibióticos	10
1.3 Outros factores etiológicos	11
1.4 Imunossupressão	13
1.5 Indução de inflamação	14
1.6 Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica	15
1.7 Alteração da homeostasia	16
2. ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO	17
2.1 Factores predisponentes	17
2.2 Apresentação clínica e exame físico	19
2.3 Diagnóstico	20
2.3.1 Diagnóstico diferencial	21
2.3.2 Hemograma	21
2.3.3 Análises bioquímicas	23
2.3.4 Ecografia	25
2.3.5 Exame radiográfico	25
2.3.6 Gasometria sanguínea	26
2.3.7 Ionograma	27
2.3.8 Perfil de coagulação	27
2.3.9 Urocultura	28
2.3.10 Citologia vaginal e vaginoscopia	28
2.3.11 Exames macroscópico e histológico	29
2.3.12 Marcadores inflamatórios	32
2.3.12.1 Metabolitos da PGF _{2α}	32
2.3.12.2 Proteína C reactiva	33
2.3.12.3 Outros marcadores inflamatórios	34
2.3.13 Marcadores de lesão miocárdica	35
2.3.14 Marcadores de lesão renal	37
2.4 Tratamento	39
2.4.1 Tratamento médico	39
2.4.1.1 Prostaglandinas	41
2.4.1.2 Agonistas da dopamina	43
2.4.1.3 Antagonistas dos receptores de progesterona	43
2.4.1.4 Protocolos combinados	45

2.4.1.4.1 Prostaglandinas e agonistas da dopamina	45
2.4.1.4.2 Antagonistas dos receptores da progesterona e prostaglandinas	47
2.4.1.5 Agonistas dos receptores de androgénio	48
2.4.1.6 Prostaglandina E ₂	49
2.4.2 Tratamento cirúrgico	49
2.4.2.1 Protocolo anestésico	49
2.4.2.2 Ovariohisterectomia	49
2.4.2.3 Ovariohisterectomia laparoscópica	50
2.4.2.4 Monitorização pós-cirúrgica e prognóstico	50
2.4.3 Outros tratamentos	50
Capítulo III. ESTUDO DA CASUÍSTICA DE PIÓMETRA EM CADELAS NO HOSPITAL DA FMVZ-USP	52
1. OBJECTIVOS	52
2. MATERIAL E MÉTODOS	52
3. RESULTADOS	54
3.1 Caracterização da amostra e estudo dos factores predisponentes	54
3.2 Sinais clínicos	57
3.3 Exame físico	58
3.4 Hemograma e contagem Plaquetária	59
3.5 Bioquímicas séricas	60
3.6 Ecografia abdominal	61
3.7 Prevalência de SRIS	63
3.8 Taxa de mortalidade	63
3.9 Relação entre os sinais clínicos e a gravidade da doença	63
3.10 Relação entre a ocorrência de SRIS e a gravidade da doença	67
4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
ANEXOS	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismos através dos quais a sépsis altera os mecanismos de homeostasia.	17
Figura 2 - Aspecto radiográfico da piómetra canina.	26
Figura 3 - Aspecto macroscópico da piómetra causada por bactérias Gram-negativas.	30
Figura 4 - Aspecto microscópico do endométrio com piómetra.	31
Figura 5 - Aspecto macroscópico de uma HQE de estadio IV atrófica associada a neoplasia.	31
Figura 6 - Sinais clínicos observados numa cadela com piómetra.	58
Figura 7 - Aspecto ecográfico de piómetra fechada.	62
Figura 8 - Aspecto ecográfico de piómetra associada a HQE.	62

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Frequência relativa das principais afecções atendidas no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia (n=202).	3
Gráfico 2 - Distribuição dos animais atendidos no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia em relação à espécie (n=202).	4
Gráfico 3 - Casos observados nas diferentes especialidades de Clínica Médica.	5
Gráfico 4 - Caracterização racial da amostra.	54
Gráfico 5 - Regularidade do ciclo éstrico.	55
Gráfico 6 - Caracterização das cadelas quanto ao número de gestações prévias.	56
Gráfico 7 - Ocorrência prévia de pseudo-gestação.	56
Gráfico 8 - Administração prévia de anti-concepcionais.	56
Gráfico 9 - Taxas de mortalidade e de sobrevivência.	63
Gráfico 10 - Distribuição das cadelas com e sem alteração de ALT e/ou FA, em função do número de sinais clínicos.	64
Gráfico 11 - Distribuição das cadelas com e sem azotémia, em função do número de sinais clínicos.	64
Gráfico 12 - Distribuição das cadelas falecidas e das sobreviventes, em função do número de sinais clínicos.	65
Gráfico 13 - Distribuição das cadelas com e sem alteração de ALT e/ou FA, em função da presença de corrimento vulvar.	66
Gráfico 14 - Distribuição das cadelas com e sem azotémia, em função da presença de corrimento vulvar.	66
Gráfico 15 - Distribuição das cadelas falecidas e das sobreviventes, em função da presença de corrimento vulvar.	66
Gráfico 16 - Distribuição das cadelas com e sem alteração de ALT e/ou FA, em função da ocorrência de SRIS.	67
Gráfico 17 - Distribuição das cadelas com e sem azotémia, em função da ocorrência de SRIS.	68

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização etária da amostra.	54
Tabela 2 - Intervalo entre o último cio e o diagnóstico.	55
Tabela 3 - Sinais clínicos.	57
Tabela 4 - Exame físico.	58
Tabela 5 - Resultados médios dos diferentes parâmetros do leucograma.	59
Tabela 6 - Resultados médios dos diferentes parâmetros do eritrograma.	60
Tabela 7 - Resultados médios dos parâmetros bioquímicos séricos.	61
Tabela 8 - Intervalo de tempo entre o aparecimento do primeiro sinal clínico e a consulta.	67

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT - Alanina aminotransferase
aPC - Forma activada da proteína C
AST - Aspartato aminotransferase
CID - Coagulação Intravascular Disseminada
CHCM - Concentração de hemoglobina corpuscular média
COX - Ciclooxygenase
cTnI - Troponina cardíaca I
dL - Decilitro
<i>E. coli</i> - <i>Eschericia coli</i>
EGF - Factor de crescimento epidérmico
FA - Fosfatase alcalina
FMVZ-USP - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
FSH – Hormona folículo estimulante
g - Grama
Hb - Hemoglobina
HCM - Hemoglobina corpuscular média
HOVET - Hospital veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
Hp - Haptoglobina
HQE - Hiperplasia quística do endométrio
HT - Hematócrito
IGF-1 - Factor de crescimento com actividade semelhante à Insulina-1
Kg - Kilograma
IL-1 - Interleucina 1
IL-6 - Interleucina 6
IL-8 - Interleucina 8
IM - Intramuscular
IV - Intravenoso
L- Litro
LDH - Lactato desidrogenase
LPS - Lipopolissacáridos
LT - Termolábil
mg - Miligrama
MHz - MegaHertz
min - Minuto

mL - Mililitro
Muc-1 - Mucina-1
ng - Nanograma
nmol - Nanomol
Nº - Número
PAF - Factor activador plaquetário
PAS – ácido periódico-Schiff
PAI-1 - Inibidor do activador do plasminogénio 1
PC - Proteína C
PCR - Reacção em cadeia pela polimerase
PDF - Productos de degradação da fibrina
PGE₂ - Prostaglandina E₂
PGE_{2α} - Prostaglandina E_{2α}
PGES - Sintase da prostaglandina E_{2α}
PGFM - 15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α}
PGFS - Sintetase da prostaglandina F
PGH₂ - Prostaglandina H₂
pmol - Picomol
RNA – Ácido ribonucleico
SAA - Amilóide sérica A
SIMS – Síndrome de Insuficiência Multissistémica
SRIS - Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica
STa - Termoestável a
STb - Termoestável b
Sc - Subcutâneo
TGF- α - Factor de crescimento transformador- α
TID – 3 vezes ao dia
TNF - Factor de necrose tumoral
TNF α - Factor de necrose tumoral alfa
TT - Tempo de trombina
TTPA - Tromboplastina parcial activada
USP - Universidade de São Paulo
VCM - Volume corpuscular médio
VT1 - Verotoxina 1
VT2 - Verotoxina 2
 μ g - Micrograma

Capítulo I. INTRODUÇÃO

A presente dissertação foi elaborada no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET da FMVZ-USP), Brasil. Este estágio foi escolhido pela possibilidade de proporcionar uma visão clínica em pequenos animais diferente da observada em Portugal e pela elevadíssima casuística e excelente crítica internacional. A USP foi classificada como a 38^a melhor Universidade do Mundo pelo recente *Webometrics Ranking Web of World's Universities*, destacando-se entre as 17.000 universidades avaliadas como a melhor da América do Sul e tendo apenas uma universidade europeia em melhor posição. O estágio decorreu de 2 de Fevereiro a 30 de Novembro de 2009, com a excepção do período entre 1 de Agosto e 12 de Outubro, com a orientação da Professora Doutora Camila Vannucchi e co-orientação da Professora Doutora Luísa Mateus. No primeiro capítulo deste trabalho será apresentado o HOVET e descritas sucintamente as actividades de estágio desenvolvidas.

O tema deste trabalho provém do interesse da autora na área de reprodução animal e da constatação, durante estudos efectuados pela mesma, da quase total ausência de bibliografia recente que justifique o envolvimento sistémico e a elevada morbilidade associados à piómetra. Compreendendo melhor os mecanismos pelos quais se instala a doença, poderemos actuar previamente e tomar as medidas necessárias para prevenir ou reverter as lesões que potencialmente ocorrem em vários órgãos, secundariamente à doença. Com este intuito, no segundo capítulo, é feita uma revisão bibliográfica sobre a doença e, no terceiro capítulo, é apresentado um estudo realizado no referido hospital, que pretende correlacionar as ligações existentes entre os sinais clínicos e as alterações hematológicas e bioquímicas observadas em cadelas com piómetra. O estudo compreendeu 170 cadelas com piómetra, atendidas no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do HOVET durante o período referido de estágio.

1. O HOSPITAL

Dentro dos 4 km² da chamada “Cidade Universitária” de São Paulo, destaca-se o HOVET, que oferece aos seus pacientes os Serviços de Ambulatório de Aves, de Anestesia, de Cardiologia, de Cirurgia de Pequenos Animais, de Cirurgia de Grandes Animais, de Clínica de Bovinos e Pequenos Ruminantes, de Clínica Médica de Equinos, de Clínica Médica de Pequenos Animais, de Dermatologia, de Diagnóstico por Imagem, de Inseminação Artificial e Reprodução Animal, de Laboratório Clínico, de Laboratório de Doenças Nutricionais e Metabólicas, de Laboratório de Dosagens Hormonais, de Obstetrícia e Ginecologia, de Oftalmologia, de Patologia Animal, de Pronto Atendimento Médico de Pequenos Animais e de Saúde Animal e Higiene dos Alimentos.

2. ACTIVIDADES DE ESTÁGIO

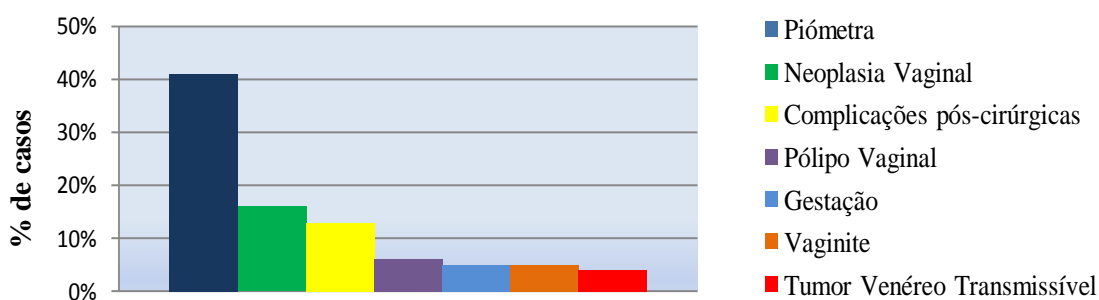
O estágio foi dividido em períodos de 30 dias, matutinos ou realizados durante a tarde, com a realização de 3 períodos no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia, 3 períodos no Pronto-Atendimento Médico de Pequenos Animais, do qual faz parte o Pronto-Atendimento Médico Crítico (ou Unidade de Tratamento Intensivo), 3 períodos na Clínica de Pequenos Animais, 2 períodos no Laboratório de Patologia da Reprodução e 1,5 períodos na Radiologia e 1 período na Ultrassonografia, ambos pertencendo ao Serviço de Diagnóstico por Imagem. Era da competência dos estagiários a realização das consultas, a recolha de amostras para exames complementares, o auxílio na realização dos exames complementares de imagem, a execução das terapêuticas, o auxílio nas cirurgias obstétricas e, juntamente com o anestesista, a preparação do animal para o acto cirúrgico e acompanhamento do período anestésico. Durante a realização destas tarefas, os estagiários encontravam-se com a supervisão constante de um Médico Veterinário residente, interno e/ou professor. Era um dever dos estagiários a participação nas reuniões clínicas semanais e seu direito a participação nos vários cursos de educação contínua, realizados durante os fins-de-semana. Durante o período efectuado no Laboratório de Patologia da Reprodução, a estagiária apresentou um seminário intitulado “Hiperplasia prostática benigna em canídeos reprodutores – o que fazer?”.

3. CASUÍSTICA

Durante o estágio realizado no HOVET, a estagiária acompanhou 1401 animais. Devido à divisão do hospital em diversos sectores, a maioria dos casos não foi acompanhada da primeira à última consulta. Deste modo, durante os períodos realizados no Serviço de Diagnóstico por Imagem, a autora acompanhou apenas a realização dos exames de imagem complementares e, no Pronto-Atendimento Médico Crítico, acompanhou os animais que necessitavam de monitorização constante, voltando estes animais para o serviço mais adequado aquando da estabilização da sua situação. É importante salientar que, em cada serviço, vários casos eram constantemente atendidos simultaneamente, pelo que a casuística descrita, correspondente à observada pela autora, pode não corresponder exactamente à casuística real do serviço.

No Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, durante o período de estágio realizado, verificou-se um maior número de casos de piómetra, neoplasia vaginal e complicações pós-cirúrgicas, tendo sido as últimas observadas sobretudo nas fêmeas com *diabetes mellitus* e hiperadrenocorticismismo (Gráfico 1).

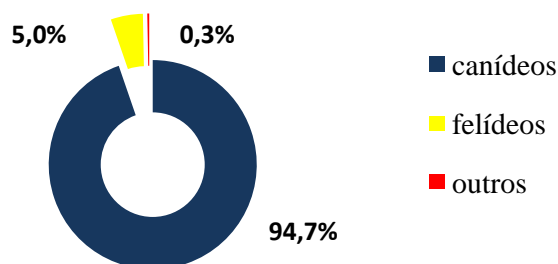
Gráfico 1 – Frequência relativa das principais afecções atendidas no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia (n=202).



No Serviço de Ginecologia e Obstetrícia o número de casos observados na espécie canina foi acentuadamente superior comparativamente à espécie felina (Gráfico 2), o que pode resultar de uma menor prevalência de afecções do sistema reprodutor nesta espécie e de um costume mais frequente em São Paulo de possuir o canídeo como animal de companhia. De facto, em todos os serviços a espécie canina predominou relativamente à espécie felina. Apenas um animal não pertencente a uma destas duas espécies foi atendido no Serviço de Ginecologia e

Obstetrícia durante o período referido - uma jaguatirica. Devido à baixa prevalência de novos animais de companhia em todos os serviços, considerou-se a sua exploração não importante, pelo que serão analisados seguidamente apenas os casos das espécies felina e canina.

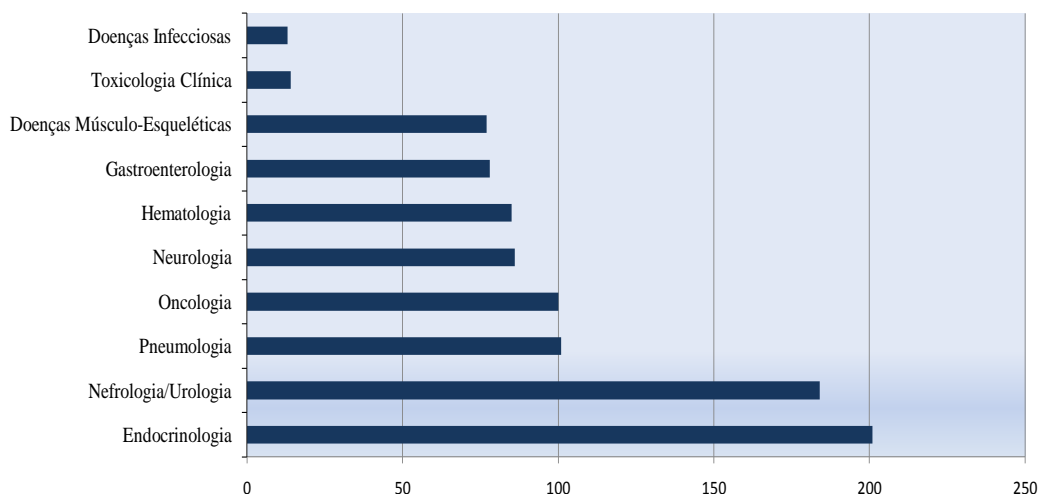
Gráfico 2 – Distribuição dos animais atendidos no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia em relação à espécie (n=202).



No Pronto-Atendimento Médico, a gastroenterologia foi a área mais representativa, com um elevado número de gastrites e enterites de origem alimentar, infecciosa ou inflamatória. A prevalência de hemoparasitoses foi também muito elevada, destacando-se a *Ehrlichia canis* e a *Babesia canis* como os hemoparasitas mais frequentes em canídeos e o *Mycoplasma haemofelis* como o mais frequente em felídeos. No Pronto-Atendimento Médico Crítico, foram atentamente monitorizados inúmeros casos de cetoacidose diabética, pacientes oncológicos terminais, derrames pericárdicos e pleurais.

Na Clínica de Animais de Companhia, a endocrinologia revelou-se a especialidade com maior número de casos clínicos atendidos, seguida pela nefrologia/urologia (Gráfico 3). Estas duas especialidades destacaram-se nitidamente das restantes em termos de casuística, o que resulta do facto do HOVET constituir um centro de referência nacional em relação a ambas as especialidades, com acesso à realização de vários testes hormonais e a programas de investigação científica constantes nas áreas referidas. Dentro da endocrinologia, o hiperadrenocorticismismo e o *diabetes mellitus* tipo I foram as doenças mais registadas. Na nefrologia/urologia merecem destaque as insuficiências renais crónicas e as infecções urinárias.

Gráfico 3 - Casos observados nas diferentes especialidades de Clínica Médica.



Nº de casos

No Laboratório de Patologia da Reprodução, como actividades mais registadas encontramos a inseminação artificial de cadelas com sémen fresco, refrigerado ou congelado e o acompanhamento do ciclo éstrico de cadelas pertencentes ao canil da FMVZ-USP e cadelas reprodutoras de proprietários particulares. Foi também realizada a congelação de sémen, a preparação dos diluentes necessários e vários exames ginecológicos e andrológicos.

Na Radiologia, a autora acompanhou a substituição do tradicional filme radiográfico pela radiologia digital. Os exames mais realizados tinham como objectivos a avaliação de hérnias discais, de metástases torácicas, de artrites e a avaliação pré e pós-cirúrgica de fracturas. Em relação aos exames com contraste, a avaliação do esófago, a urografia excretora e a uretrocistografia retrógrada foram os mais realizados. É interessante observar que o controle radiográfico do posicionamento de *pacemaker* em canídeos tendeu a aumentar significativamente ao longo do estágio, com o aumento da realização do procedimento pelo Serviço de Cardiologia do hospital. Os exames de Tomografia Axial Computorizada dirigiram-se sobretudo à avaliação de massas ou alterações ósseas intracranianas e espinhais.

Na Ultrassonografia predominaram os exames abdominais, com destaque para a avaliação renal, hepática e esplénica, e a punção aspirativa eco-guiada de massas.

Capítulo II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Como consequência de ciclos éstricos repetidos, o útero da cadela sofre alterações associadas a hiperplasia quística endometrial (HQE), as quais estimulam uma reacção inflamatória local. Durante o estro, o útero comprometido é invadido por bactérias patogénicas oportunistas, essencialmente *Escherichia coli* (*E. coli*), as quais, possuindo determinados factores de virulência, são capazes de proliferar no seu interior. Devido à acumulação de fluido secretado pelas glândulas uterinas, à presença de quistos endometriais e a uma imunidade local reduzida, estão criadas condições propícias para o estabelecimento da infecção com a subsequente acumulação de pús no interior do útero e a manifestação sistémica de doença (Schlafer & Gifford, 2008; De Bosschere, Ducatelle, Vermeirsch, Van Den Broeck & Coryn, 2001). Esta associação é comumente referida como complexo HQE-piómetra, tendo sido Dow o primeiro a introduzir o termo em 1957 para a designação desta afecção. Embora seja comumente aceite que a HQE precede a piómetra, vários estudos indicam que a HQE não evolui inevitavelmente para piómetra em todas as cadelas. Isto é evidente, tendo em conta que todas as cadelas desenvolvem com a idade alterações consistentes com a HQE, enquanto apenas algumas desenvolvem piómetra. Por outro lado, alguns casos de piómetra são observados em cadelas jovens que ainda não apresentam evidências de HQE (Verstegen, Dhaliwal & Verstegen-Onclin, 2008; De Bosschere *et al.*, 2001). Deste modo, devido à possibilidade da HQE e a piómetra se desenvolverem independentemente e de apresentarem características clínicas e histopatológicas diferentes, De Bosschere *et al.* (2001) sugeriram que deveriam ser separadas em duas entidades diferentes.

1. ETIOLOGIA E PATOGENIA

Embora a piómetra seja uma afecção clínica conhecida há várias décadas, vários pontos da sua etiologia e patogenia continuam pouco esclarecidos. É comumente assumido que a sua etio-patogenia envolve uma progressão de eventos que se iniciam com o desenvolvimento de hiperplasia do endométrio, com ou sem formação de quistos, a qual estimula uma reacção inflamatória local. O endométrio hiperplásico causa acumulação de secreções uterinas, à qual se segue o estabelecimento da infecção bacteriana (Schlafer & Gifford, 2008). Uma hipótese alternativa considera que uma infecção uterina ligeira é responsável parcialmente pela hiperplasia endometrial que ocorre precocemente na patogenia da piómetra. Os factores responsáveis pela inflamação linfo-plasmocitária inicial, frequentemente encontrada sem

inflamação neutrofílica associada, permanecem desconhecidos. Uma possível explicação para esta resposta é que a infiltração linfo-plasmocitária represente uma reacção inflamatória celular à infecção bacteriana subclínica, que se desenvolve durante o pró-estro e o estro, quando a abertura do cérvix permite a contaminação ascendente do útero (Schlafer & Gifford, 2008).

Os vários autores estão em concordância no que diz respeito à piómetra canina como o resultado de uma interacção entre factores hormonais e factores infecciosos. No entanto, a sequência de acontecimentos necessita ainda de ser validada (Verstegen *et al.*, 2008).

1.1 Factores hormonais

Na cadela, a patogenia da piómetra envolve a estimulação do útero por estrogénio, seguida de intervalos mais prolongados de dominância pela progesterona (Whitehead, 2008; Smith, 2006). Sabe-se que os estrogénios não causam directamente a piómetra, mas contribuem para o seu desenvolvimento ao aumentarem o risco de contaminação bacteriana uterina, causando a abertura do cérvix, e por potenciarem os efeitos uterinos da progesterona (Whitehead, 2008), aumentando o número de receptores desta hormona (Max & Jurka, 2006). A progesterona estimula a proliferação endometrial, a produção de secreções glandulares uterinas, inibe as contracções miométriais e diminui a actividade leucocitária. A diminuição da função leucocitária facilita o crescimento bacteriano. Estes efeitos são cumulativos e em cada ciclo éstrico a afecção uterina vai sendo exacerbada (Smith, 2006).

Têm sido descritos vários modelos de hiperplasia quística endometrial que envolvem a administração de hormonas (Jurka, Snocowsky & Boryczko, 2007; Arora, Sanford, Browning, Sandy & Wright, 2006; Chen, Lee & Wright, 2006; Corrada, Arias, Rodriguez, Tortora & Gobello, 2006) ou de moléculas que inibem a acção de hormonas (Corrada *et al.*, 2006; Trasch, Wehrend & Bostedt, 2006; De Bosschere, Ducatelle, Tshamala & Coryn, 2003). Em todos os estudos, a administração de progestagénios, sobretudo após a estimulação prévia por estrogénio, predispõe ao complexo HQE-piómetra. Apesar de vários autores sugerirem que o papel da progesterona na etiopatogenia da piómetra tem sido sobrevalorizado (De Bosschere *et al.*, 2003) e outros sugerirem a infecção bacteriana como a causa primordial da afecção (Fransson & Ragle, 2003), a inoculação intra-vaginal de estirpes patogénicas de *E. coli* durante o estro induzido ou fisiológico não foi capaz de causar HQE-piómetra, contrariamente à inoculação das estirpes durante o diestro (Arora *et al.*, 2006), revelando o papel da

progesterona na patogenia da doença. No estudo de Jurka *et al.* (2007), administrações de benzoato de estradiol em cadelas durante o estro resultaram na não regressão das alterações uterinas hiperplásicas características de diestro. Doses baixas do fármaco resultaram numa hiperplasia quística do endométrio ligeira e doses elevadas do mesmo causaram a estimulação de alterações glandulares hiperplásicas e o espessamento da parede uterina. A administração desta hormona, tanto em dose baixa quanto em elevada, predispôs ao desenvolvimento de piómetra.

1.2 Factores infecciosos

Vários estudos têm demonstrado *E. coli* como a bactéria mais frequentemente isolada do lúmen uterino de cadelas com piómetra, quer em cultura pura (59 a 96% dos casos) (Johnson, 2009; Bartoskova *et al.*, 2007; Greene, 2006), quer em associação com outras bactérias (Dabrowsky, Kostro, Lisiecka, Szczubial & Krakowski, 2009; Coggan, de Oliveira, Moreno & Benites, 2008; Siqueira *et al.*, 2008; Dabrowsky, Wawron & Kostro, 2007; Gröger, Weiss, Trasch & Wehrend, 2007; Zduńkzyc, Janowsky & Bortowska, 2006; Silva *et al.*, 2004; Bagcigil, Kirsan, Ikiz & Ozgur, 2004). Num estudo recente envolvendo 200 amostras obtidas de úteros com piómetra (Coggan *et al.*, 2008), foram isoladas: *E. coli* (74,1%), *Klebsiella pneumoniae pneumoniae* (3%), *Citrobacter diversus* (3%), *Pseudomonas aeruginosa* (2%), *Staphylococcus kloosii* (2%), *Salmonella spp.* (2%), *Proteus mirabilis* (2%), *Streptococcus spp.* (1%), *Morganella morgani* (1%), *Klebsiella pneumoniae azanae* (1%), *Staphylococcus schleiferi coagulans* (1%), *Staphylococcus intermedius* (1%), *Staphylococcus epidermidis* (1%), *Streptococcus canis* (1%) e *Corynebacterium jeikeium* (1%). A ocorrência de associações bacterianas foi observada em 5 (2,5%) amostras e os microrganismos isolados foram: *E. coli* e *Staphylococcus kloosii* (2 amostras), *E. coli* e *Enterococcus faecium* (2 amostras) e *E. coli* e *Streptococcus* (uma amostra). Agentes bacterianos isolados noutros estudos incluem *Pasteurella multocida*, em 2% dos isolados (Fransson, 2003), e *Enterobacter cloacae* em 0,04% dos isolados (Bigliardi *et al.*, 2004).

Citrobacter diversus (Chang *et al.*, 2007), *Pseudomonas aeruginosa* (Küplülü, Vural, Demirel, Polat & Akçay, 2009; Thilagar, Vinita, Heng, Aisah & Khairani-Bejo, 2006) e *Clostridium perfringens* (Hernandes *et al.*, 2003) foram isoladas a partir de piómetras enfisematosas. A piómetra enfisematosa é uma afecção incomum caracterizada por bactérias formadoras de gás que infectam o tecido uterino, resultando em necrose do mesmo (Thilagar *et al.*, 2006).

1.2.1 Factores de virulência de *E. coli*

Vários genes que codificam factores de virulência de *E. coli* têm sido identificados. Coggan *et al.* (2008) identificaram alguns destes genes em 98% dos isolados de *E. coli* de cadelas com piómetra, demonstrando uma frequência elevada de *E. coli* potencialmente patogénicas. Através da reacção em cadeia pela polimerase (PCR), observou-se que 79,5% das estirpes foram positivas para o factor de virulência fímbria S (codificada pelo operão *sfa*), 57,6% positivas para a fímbria P (codificada pelo operão *pap*), 56,9% positivas para o factor citotóxico necrozante 1 (codificado pelo gene *cnf1*), 34,4% positivas para a hemolisina A (codificada pelo operão *hlyCABD*), 33,8% positivas para a aerobactina (codificada pelo operão *iuc*) e 3,3% positivas para as adesinas não fímbricas (codificadas pelo operão *afa*). Nenhuma das estirpes analisadas foi positiva para a enterotoxina termolábil (LT), a enterotoxina termoestável a (STa), a enterotoxina termoestável b (STb), a verotoxina 1 (VT1) ou a verotoxina 2 (VT2). Dois por cento das amostras foram negativas para todos os factores de virulência pesquisados e 80,4% foram positivas para mais do que um factor. Os factores de virulência que se revelaram com maior importância para a colonização do útero por *E. coli* foram a fímbria P, uma adesina capaz de causar infecção renal nos canídeos (Coggan *et al.*, 2008), a fímbria S, uma adesina importante no estabelecimento de infecções urinárias nos humanos e nos animais (Salyers & Whitt, 2002), e o factor citotóxico necrozante 1, associado a uma grande variedade de infecções nos humanos e nos animais (Wray & Woodward, 1997). No estudo de Bigliardi *et al.* (2004), 50% das estirpes foram positivas para o factor citotóxico necrozante 1 e, na presença deste factor de virulência, a integridade do endométrio revelou-se reduzida e o grau de infiltração de células inflamatórias, aumentado. Foi observada uma associação entre a existência deste factor de virulência e aumentos nas actividades séricas de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e contagem neutrofílica. O facto de 100% das amostras terem sido negativas para os factores de virulência LT, STa, STb, VT1 ou VT2, sugere que estes factores de virulência não têm um papel importante na piómetra canina. Igualmente, a detecção de um número moderado de estirpes positivas para as adesinas não fímbricas, a hemolisina A e a aerobactina sugere uma importância relativa destes factores para a colonização do útero por estas bactérias (Coggan *et al.*, 2008).

Vários estudos têm sugerido que as estirpes de *E. coli* isoladas do útero de cadelas com piómetra têm origem na flora vaginal, intestinal ou no trato urinário do mesmo animal (Conrado, 2009; Coggan *et al.*, 2008; Tsumagari *et al.*, 2005; Fransson, 2003; Fransson & Ragle, 2003; Hagman & Kühn, 2002; Johnston, Kustritz & Olson, 2001). Estirpes bioquímica

e geneticamente semelhantes foram encontradas no recto, no útero e no trato urinário de cadelas com piómetra e concomitante infecção urinária (Fransson, 2003). Vários estudos demonstram que a maioria das infecções urinárias se inicia com a colonização do cólon por uma estirpe patogénica de *E. coli* (Coggan *et al.*, 2008; Fransson, 2003; Salyers & Whitt, 2002).

A adesina mais importante encontrada em bactérias isoladas de casos de infecção renal é a fímbria P (Coggan *et al.*, 2008), a qual foi identificada em 56% das estirpes isoladas a partir de fezes de cães (Johnson, Stell & Delavari, 2001). A sua identificação em 56,7% dos isolados de *E. coli* do útero de cadelas com piómetra levou Coggan *et al.* (2008) a sugerirem que *E. coli* isoladas nesta afecção provêm da flora intestinal da mesma cadela. A identificação da aerobactina, o mais eficiente sistema de aquisição de ferro pelas bactérias entéricas, em 33,8% dos isolados bacterianos deste estudo e numa percentagem semelhante de amostras de fezes caninas (De Lorenzo & Martinez, 1988), reforçou a ideia de Coggan *et al.* (2008) de que as estirpes de *E. coli* isoladas na piómetra têm origem na flora intestinal do animal.

1.2.2 Susceptibilidade e resistência aos antibióticos

Os testes de susceptibilidade aos antibióticos têm demonstrado uma resistência elevada a uma gama vasta de antibióticos (Coggan *et al.*, 2008; Lara, Donadeli, Cruz & Carregaro, 2008; Siqueira *et al.*, 2008; Hagman & Greko, 2005).

As maiores frequências de susceptibilidade das estirpes de *E. coli* isoladas do útero de cadelas com piómetra foram observadas para a norfloxacin (94% - 98,1% dos isolados), a enrofloxacin (75,5% - 90,4%), a ciprofloxacina (90,4%), a polimixina B (82,8%) e o cloranfenicol (75,5%) (Coggan *et al.*, 2008; Siqueira *et al.*, 2008).

As maiores frequências de resistência das estirpes de *E. coli* isoladas foram observadas para a cefalotina (86,1%), a associação sulfametoxazole-trimetoprim (73,1%), a ampicilina (28,8% - 68,9%), a cefoxitina (46,4%), a tobramicina (34,4%), a tetraciclina (32,5%) e a amicacina (29,8%) (Coggan *et al.*, 2008; Siqueira *et al.*, 2008). Um valor inesperado de 100% de resistência bacteriana (n=15) a vários antibióticos, mais concretamente, amoxicilina, ampicilina, cefalexina, cefalotina, ciprofloxacina, enrofloxacin, gentamicina e norfloxacin, foi observada por Lara *et al.* (2008). Resistência a pelo menos três antibióticos foi observada em 13,5% das estirpes isoladas por Siqueira *et al.* (2008), enquanto que a resistência a cinco ou mais antibióticos foi observada em apenas uma estirpe (1,9%).

Face aos resultados observados, existe concordância no que diz respeito à importância do antibiograma na piómetra canina. Deverá ser sempre realizada uma cultura bacteriana a partir do conteúdo uterino, uma vez que o perfil de susceptibilidade das bactérias isoladas do trato urinário não se revelou útil para a selecção dos antibióticos a usar na piómetra (Hagman & Greco, 2005). No entanto, a escolha dos antibióticos recai comumente na experiência profissional, na oferta comercial ou no custo de determinados produtos, associada muitas vezes à dificuldade de acesso a laboratórios veterinários de análise microbiológica (Ribeiro *et al.*, 2006). Por outro lado, o uso indiscriminado de antibióticos, bem como o seu uso indevido, podem aumentar a selecção de estirpes multirresistentes, dificultando o tratamento da piómetra canina. Os estudos de vigilância bacteriológica são de validade temporal devido à capacidade das bactérias de desenvolverem mecanismos de resistência aos antibióticos, pelo que a continuação de estudos de susceptibilidade de *E. coli* são necessários para otimizar o protocolo terapêutico da piómetra e outras infecções causadas por esta bactéria (Siqueira *et al.*, 2008).

1.3 Outros factores etiológicos

Vários estudos têm investigado o papel dos receptores de hormonas esteróides na patogenia do complexo HQE-piómetra (Kustritz, 2005; Ververidis *et al.*, 2004; Stone, 2003b; De Bosschere, Ducatelle, Tshamala & Coryn, 2002a; De Bosschere, Ducatelle, Vermeirsch, Simoens & Coryn, 2002b; Dhaliwal, England & Noakes 2002; Noakes, Dhaliwal & England, 2001; Faldyna, Laznicka & Toman, 2001). Os estudos mais antigos, apesar de revelarem uma alteração dos receptores de estrogénio e de progesterona no útero, não foram capazes de demonstrar diferenças significativas na expressão destes receptores através da administração experimental de hormonas esteróides, o que levou alguns autores a sugerir que essas alterações não estão envolvidas na patogenia da piómetra (Dhaliwal *et al.*, 2002). O estudo de Ververidis *et al.* (2004) revelou que a progesterona é a principal reguladora dos receptores de progesterona e de estrogénio no útero durante o diestro e início do anestro, quer em úteros saudáveis, quer em úteros com HQE-piómetra. Contudo, nestes últimos, apesar dos níveis séricos semelhantes de progesterona em relação a cadelas em diestro e sem alterações uterinas, a expressão dos receptores desta hormona revelou-se significativamente reduzida. Estes achados parecem indicar uma sensibilidade aumentada do útero com HQE-piómetra às acções da progesterona.

Foi sugerido que o factor de crescimento com actividade semelhante à Insulina-1 (IGF-1) tem um papel importante no desenvolvimento da HQE (Kida *et al.*, 2009; Max & Jurka, 2006; Bigliardi *et al.*, 2004; De Cock, Ducatelle, Tilmant & De Schepper, 2002). Este factor de crescimento tem um efeito mitogénico potente no útero da cadela, tendo sido observado um aumento da sua expressão ao nível do estroma endometrial de cadelas com piómetra, através de análise imunohistoquímica (De Cock *et al.*, 2002). A progesterona induz a produção da hormona do crescimento (GH), a qual regula o IGF-1 (Max & Jurka, 2006).

Recentemente foi sugerido que alterações da expressão do factor de crescimento transformador- α (TGF- α) e/ou do factor de crescimento epidérmico (EGF) podem estar implicadas na patogenia da HQE-piómetra canina (Kida *et al.*, 2009). Estes factores de crescimento têm um papel importante na proliferação, diferenciação e regeneração de tecidos epiteliais. A sua expressão no útero é regulada pelo estrogénio e pela progesterona. Um aumento da expressão de TGF- α no endométrio de cadelas com HQE poderá contribuir para as alterações características de uma doença inflamatória crónica, tais como fibrose, excessiva proliferação de células do tecido conjuntivo e pólipos hiperplásicos, exacerbar o crescimento glandular (Kida *et al.*, 2009) e induzir a transformação neoplásica do útero (Tamada *et al.*, 2005). Pensa-se que o EGF está envolvido na regressão das glândulas endometriais durante a fase média do diestro, em úteros normais. Em cadelas com HQE, a sua expressão diminuída e a localização alterada dos seus receptores no útero (observados no estroma endometrial, enquanto que em cadelas sem alteração uterina são observados maioritariamente nas células epiteliais luminais e glandulares do endométrio) poderão resultar numa regressão prejudicada das glândulas uterinas (Kida *et al.*, 2009). As alterações observadas na expressão destes factores poderão dever-se à alteração da relação estrogénio/progesterona ou à infecção bacteriana.

Para além dos efeitos uterinos já referidos da progesterona, esta hormona favorece a adesão bacteriana às microvilosidades do endométrio, através da diminuição da expressão de mucina-1 (Muc-1) na superfície do mesmo (Ishiguro *et al.*, 2007; Tsumagari *et al.*, 2005; Leitner, Aurich, Galabova, Aurich & Walter, 2003). Ishiguro *et al.* (2007) verificaram que o número de *E. coli* que aderem ao endométrio é baixo durante o pró-estro e o estro e aumenta durante o período inicial de diestro. Com base nesta constatação, células endometriais recolhidas de úteros em pró-estro foram tratadas com hialuronidase, uma enzima que digere mucinas, tendo sido observado um aumento do número de *E. coli* que aderiram às células. Embora o gene para a transcrição de Muc-1 no endométrio de cadelas tenha sido detectado em todas as fases

do ciclo éstrico, foi observada uma menor transcrição ao décimo dia de diestro. Estes resultados sugerem que a redução da expressão de Muc-1 no endométrio favorece a aderência de *E. coli* durante a fase inicial de diestro, facilitando possivelmente o desenvolvimento de piómetra.

Durante a fase lútea, o endométrio da cadela apresenta uma sensibilidade aumentada a um conjunto variado de estímulos mecânicos (Schlafer & Gifford, 2008; De Bosschere, Ducatelle & Tshamala, 2002c; Dhaliwal *et al.*, 2002; De Cock *et al.*, 2002). Numa clássica série de estudos, vários autores demonstraram que a manipulação experimental do lúmen uterino de cadelas na fase lútea induz alterações hiperplásicas no endométrio. Vários estudos incluíram a estimulação do útero com escarificação, sutura de seda (Dhaliwal *et al.*, 2002; De Bosschere *et al.*, 2002c; Chen, Wright & Lee, 2001; Chu, Lee, More & Wright, 2001; Nomura & Nishida, 1998; Nomura & Makino, 1997; Nomura, 1997; Nomura, 1995a; Nomura, 1994), azeite (Nomura, 1995b), caldo e sulfato de bário (Nomura, 1996b), diafragmas (Nomura, 1996a) e bactérias (Arora *et al.*, 2006; Tsumagari *et al.*, 2005; De Bosschere *et al.*, 2003; Noakes *et al.*, 2001; Nomura & Funahashi, 1999).

1.4 Imunossupressão

Um factor relevante que pode aumentar a probabilidade de infecção em cadelas com piómetra é a diminuição da imunidade local (Dabrowsky *et al.*, 2007; Smith, 2006; Sugiura *et al.*, 2004). Na primeira metade do diestro, a diminuição da imunidade celular está associada com o aumento da concentração de progesterona (Smith, 2006; Tsumagari *et al.*, 2005; Sugiura *et al.*, 2004). O período de maior susceptibilidade à indução de piómetra, bem como a observação de sinais clínicos mais graves, coincidiram com os períodos de maior concentração sérica de progesterona (Tsumagari *et al.*, 2005).

Sugiura *et al.* (2004) avaliaram a resposta linfocitária, monocitária e a produção do interferão gamma após estimulação com uma estirpe de *E. coli* isolada do útero de uma cadela com piómetra. A resposta dos linfócitos e dos monócitos revelou-se diminuída durante a primeira fase de diestro, tal como em amostras obtidas durante o anestro às quais foram adicionados progestagénios. Pelo contrário, revelou-se aumentada durante o pró-estro, estro e amostras obtidas durante o anestro e às quais foram adicionados estrogénios. A produção de interferão gamma também foi aumentada pelo estrogénio e diminuída pela progesterona. Segundo estes

autores, parecem haver evidências de que, na primeira fase de diestro, a diminuição da imunidade celular resulta de concentrações aumentadas de progesterona e diminuídas de estrogénio, resultando na proliferação de *E. coli* e no estabelecimento da doença.

Outros estudos revelaram que ocorrem alterações nos factores envolvidos na resposta imunitária, em cadelas com piómetra (Bartoskova, Vitasek, Leva & Faldyna, 2007; Faldyna *et al.*, 2001). Uma diminuição da resposta dos linfócitos a um estímulo mitogénico *in vitro* foi observada em 100% das cadelas de ambos os estudos. Esse comprometimento pode dever-se a vários factores, entre os quais a endotoxémia e a concentração aumentada de lactoferrina nos grânulos dos neutrófilos. A actividade da lisozima encontrou-se aumentada em ambos os estudos. Pelo contrário, o aumento das concentrações de imunoglobulinas, de imuno-complexos circulantes e de células fagocitárias foram achados inconstantes. Sete dias após a histerectomia, todos os parâmetros hematológicos e imunológicos voltaram ao normal, no estudo de Bartoskova *et al.* (2007), indicando que imunoestimulação não é necessária quando se procede à remoção cirúrgica do útero, o qual constitui a fonte da infecção.

O aumento das concentrações de prostaglandina E₂ (PGE₂) no lúmen uterino podem contribuir para a diminuição da imunidade celular durante o diestro (Silva, Leitão, Ferreira-Dias, Lopes da Costa & Mateus, 2009). Sabe-se que esta prostaglandina, cujas concentrações aumentam após estimulação pelas endotoxinas (Helliwell, Adams & Mitchell, 2004), tem efeitos imunossupressivos, os quais foram observados em linfócitos, monócitos, macrófagos e neutrófilos (Rocca & FitzGerald, 2002).

1.5 Indução de inflamação

A libertação de lipopolissacáridos (LPS) da parede celular de bactérias Gram-negativas, juntamente com as lesões que se desenvolvem no útero, resultam na activação de neutrófilos e de macrófagos e no aumento da síntese e da libertação de citocinas pró-inflamatórias como o factor de necrose tumoral (TNF), a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-8 (IL-8), de mediadores lipídicos como o tromboxano, as prostaglandinas e o factor activador plaquetário (PAF), bem como de radicais livres de oxigénio (Giannoudis, 2005; Kostro, Wojcicka-Lorenowicz, Gliński, Krakowski & Wrona, 2002). As citocinas pró-inflamatórias, que regulam a resposta inflamatória, também induzem a biossíntese de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos. A reacção de fase aguda é uma resposta inespecífica produzida no organismo como o resultado de alterações imunológicas, neuro-endócrinas, metabólicas e/ou comportamentais a um estímulo agressor (Kostro & Glińsk,

2003) e visa limitar a inflamação, eliminar o factor causal e restaurar a homeostasia (Bigoszewski, Rychlik & Depta, 2001; Kostro, Gliński, Wójcicka-Lorenowicz & Krakowski, 2001). Nos canídeos, as principais proteínas de fase aguda são a proteína C reactiva, a amilóide sérica A (SAA) e a haptoglobina (Hp) (Kostro & Glińsk, 2003) e as suas concentrações séricas têm-se revelado aumentadas em cadelas com piómetra (Dabrowski, Kostro, Lisiecka, Szczubial & Krakowski, 2009; Kida *et tal.*, 2009; Nakamura *et al.*, 2008; Dabrowsky *et al.*, 2007; Fransson *et al.*, 2007). Deste modo, o aumento das concentrações destas proteínas no período pré-cirúrgico em cadelas com piómetra, resulta da inflamação crónica do útero e da endotoxémia e, por outro lado, o seu aumento no período pós-cirúrgico, resulta da manipulação cirúrgica do útero associada à inflamação local (Dabrowsky *et al.*, 2009).

1.6 Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

O Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS) é a manifestação clínica da resposta do organismo a um estímulo inicial suficientemente grave para causar libertação sistémica de mediadores inflamatórios (Fransson *et al.*, 2007). No SRIS, a reacção inflamatória local inicia uma cascata de libertação de mediadores inflamatórios endógenos que termina numa reacção sistémica incontrolável, onde mediadores inflamatórios estimulam directamente outros mediadores, sem a presença do agente inicial. O SRIS resultante de uma infecção identificável ou altamente suspeita recebe o nome de sépsis (Claus, Otto, Deigner & Bauer, 2010; Novotny, 2010). A piómetra canina tem sido associada ao SRIS, o qual, por sua vez, foi associado a uma menor sobrevivência e a um período de hospitalização mais prolongado (Hagman, Reezigt, Ledin & Karlstam, 2009; Fransson *et al.*, 2007; Brady & Otto, 2001). A resposta inflamatória sistémica pode, se não for correctamente tratada, progredir para o Síndrome de Insuficiência Multissistémica (SIMS) (Prondzinsky *et al.*, 2010). Até o animal com sinais mais fracos de SRIS se encontra em risco de desenvolver SIMS se ocorrer uma reactivação da resposta inflamatória, o que frequentemente pode ser causado por um estímulo quase imperceptível, tal como infecção no local do catéter (Sasdia & Schein, 1999). Ao contrário do desenvolvimento frequente de SRIS em cadelas com piómetra, com estudos uma prevalência estimada de 57% (Fransson, 2003), 61% (Hagman *et al.*, 2009) ou 80% (Pelander, Hagman & Häggstrom, 2008), o desenvolvimento de SIMS parece ser raro, com índices de mortalidade que variam de 0% (Hagman *et al.*, 2009; Pelander *et al.*, 2008) a 3-4% (Fransson *et al.*, 2007; Hagman, Kindhal & Lagerstedt, 2006b; Egenvall *et al.*, 2001; Brady & Otto,

2001). Um estudo recente contrasta com estes resultados, tendo detectado 27% de mortalidade em casos de piómetra (Küplülü *et al.*, 2009).

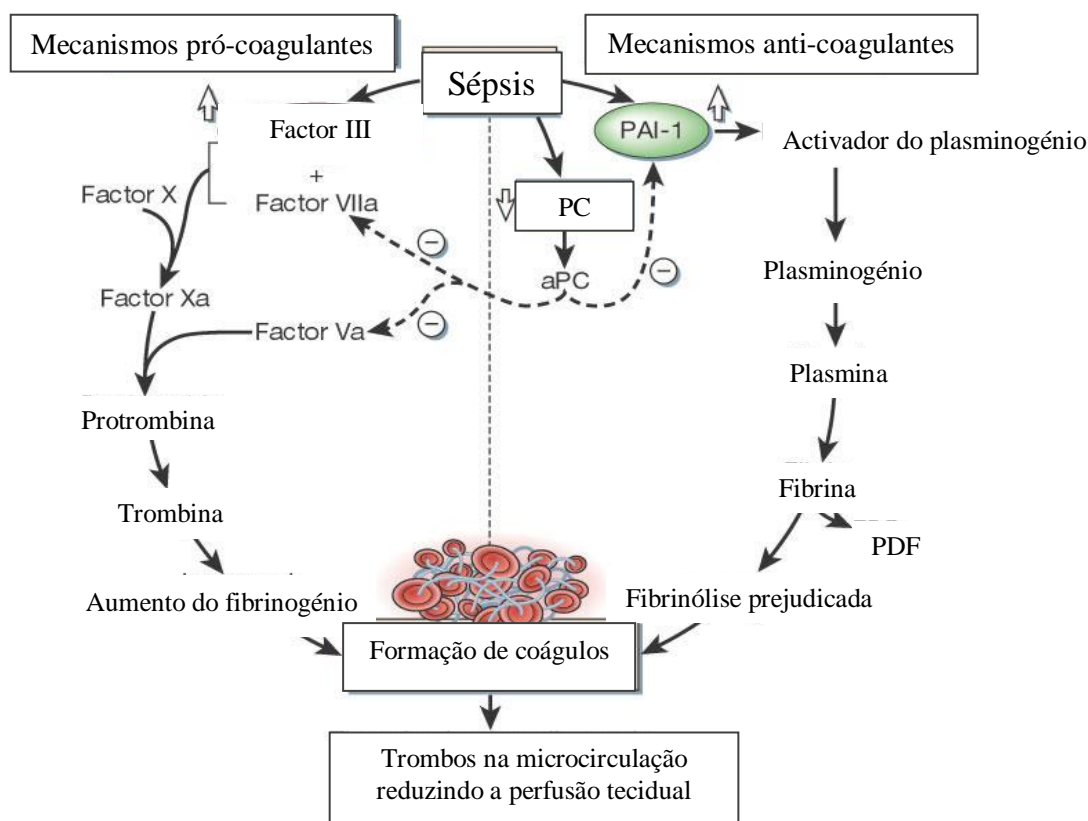
Em Medicina Humana, os critérios clínicos que foram estabelecidos para identificar o SRIS têm uma forte associação com a mortalidade e/ou morbidade, reflectidas na deterioração psicológica e na disfunção orgânica (Mitra, Shahshahan & Azizian, 2010; Pietrantonio *et al.*, 2003). Os seguintes critérios clínicos usados nos humanos foram adaptados para uso nos canídeos: febre ou hipotermia, taquicárdia, hipocápnia ou taquipneia, leucocitose ou leucopénia e aumento do número de bastonetes (Fransson *et al.*, 2007). No entanto, as baixas especificidade e sensibilidade destes critérios para a espécie canina levaram os investigadores a procurar modificações dos limites desses critérios, bem como possíveis critérios adicionais que possam constituir melhores marcadores de prognóstico para esta espécie (Hagman *et al.*, 2009; Dabrowsky *et al.*, 2009; Pelander *et al.*, 2008; Fransson *et al.*, 2007; Hagman *et al.*, 2006a).

1.7 Alteração da homeostasia

A endotoxémia e/ou septicémia que acompanham muitas vezes a piómetra canina alteram os mecanismos fisiológicos de homeostasia, influenciando consideravelmente o prognóstico. As alterações homeostáticas e a concomitante reacção de fase aguda sugerem uma associação entre a inflamação e a coagulopatia (Tanja *et al.*, 2006). As citoquinas pró-inflamatórias comprometem os mecanismos anti-coagulantes e aumentam a produção de factores pró-coagulantes como o PAF, criando um desequilíbrio entre os mecanismos pró e anti-inflamatórios, em favor dos primeiros (Grignani & Maiolo, 2000) (Figura 1). O TNF activa as células polimorfonucleares e aumenta a sua quimiotaxia e adesão à superfície endotelial, o que lesa o endotélio vascular e expõe os factores teciduais (Taylor, 2001). Nos pacientes sépticos, as plaquetas encontram-se com função alterada e em número diminuído (Tanja *et al.*, 2006; Yaguchi *et al.*, 2004). O PAF é o principal responsável pelo desenvolvimento da trombocitopénia e da neutropénia em cadelas com infecção por bactérias Gram-negativas. Este factor é libertado pelos leucócitos, plaquetas e células endoteliais e promove a activação e a agregação plaquetárias, bem como a activação, a agregação e a quimiotaxia dos neutrófilos (Tsuchiya *et al.*, 1999). A hipotensão, a hipotermia, os expansores plasmáticos e determinados fármacos usados durante a cirurgia podem adicionalmente comprometer a função do sistema homeostático, que já se encontra debilitado devido à trombocitopénia,

trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CID), aumentando ainda mais a probabilidade de hemorragia local ou difusa (Tanja *et al*, 2006).

Figura 1 – Mecanismos através dos quais a sépsis altera os mecanismos de homeostasia (adaptado de Cohen, 2002).



A sépsis aumenta a expressão do factor III, activando os mecanismos de pró-coagulação que culminam com o aumento da formação de fibrina. Simultaneamente, os níveis do inibidor do activador do plasminogênio 1 (PAI-1) aumentam e, conseqüentemente, há o comprometimento dos mecanismos fibrinolíticos, através dos quais a fibrina é convertida nos productos de degradação da fibrina (PDF). A sépsis causa ainda uma diminuição dos valores da proteína C (PC), cuja forma activada (aPC) inactiva os factores Va e VIIa e inibe a actividade do PAI-1. O resultado é a formação aumentada de coágulos, os quais compometem a microcirculação reduzindo a perfusão sanguínea.

2. ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

2.1 Factores predisponentes

A idade avançada parece ser um factor predisponente para o desenvolvimento de piómetra. A HQE observada em úteros de cadelas que fizeram vários ciclos éstricos predispõe ao

estabelecimento de infecção uterina (Kustritz, 2005). Embora a idade média das cadelas em que a piómetra foi diagnosticada tenha sido entre os 8,5 e os 10 anos (Küplülü *et al.*, 2009; Pelander *et al.*, 2008; Whitehead, 2008), vários estudos mostram que o diagnóstico pode ser feito em cadelas desde os 9 meses aos 18 anos (Küplülü *et al.*, 2009; Whitehead, 2008).

Algumas raças mais predispostas a desenvolver piómetra incluem o Golden Retriever, o Schnauzer Miniatura, o Terrier Irlandês, o Chow Chow, o São Bernardo, o Terrier Airedale, o Cavalier King Charles Spaniel, o Rough Collie, o Rottweiler, o Montanhês de Berna (Smith, 2006) e o Cocker Spaniel (Feldman e Nelson, 2004). Smith (2006) observou o desenvolvimento da afecção em cadelas jovens de sucessivas gerações de Chow Chow e English Setter, sugerindo que, nestas raças, possa estar presente uma tendência familiar. No estudo de Küplülü *et al.* (2009), as raças Terrier foram significativamente mais afectadas que as restantes (63%). Raças com um risco diminuído de desenvolver piómetra incluem o Teckel, o Pastor Alemão, o Drever e o Hound Suíço (Egenvall *et al.*, 2001).

Dow (1957) foi o primeiro a sugerir que a gestação tem um efeito protector contra o desenvolvimento da piómetra, após ter observado que cadelas nulíparas são cerca de 10 vezes mais afectadas do que cadelas múltíparas. No estudo de Coggan *et al.* (2008), 64% das cadelas com piómetra eram nulíparas, 21% eram primíparas e 14% eram múltíparas. Resultados similares foram descritos no estudo de Küplülü *et al.* (2009). Diversos outros autores observaram uma maior incidência em cadelas nulíparas. No entanto, uma relação causa-efeito entre a paridade e a incidência da afecção não é conhecida (Niskanen & Thrusfield, 1998, citados por Kustritz, 2005).

A piómetra é geralmente diagnosticada no período de 4 semanas a 4 meses após o início do pró-estro (Küplülü *et al.*, 2009; Pretzer, 2008; Smith, 2006). Apesar de comumente descrita como uma doença de diestro, Johnston *et al.* (2001) apontaram que os sinais clínicos podem ser manifestados em qualquer fase do ciclo éstrico da cadela, bem como durante a gestação. No entanto, o aparecimento de sinais clínicos não corresponde ao início da hiperplasia endometrial, mas apenas a um agravamento da situação inicial com o desenvolvimento de uma infecção uterina secundária (Carreira & Pires, 2005).

Vários estudos demonstram que a administração de progestagénios, sobretudo após uma prévia estimulação por estrogénios, predispõe ao complexo HQE-piómetra (Chen *et al.*, 2006; Max & Jurka, 2006; Hori *et al.*, 2005; Chu *et al.*, 2001; Chen *et al.*, 2001). Os progestagénios

são usados em cadelas para o controlo do estro. No estudo de Coggan *et al.* (2008), 11% das cadelas afectadas tinha recebido progestagénios com este objectivo. Recentemente, num inquérito flamengo (Maddens, Rijsselaere, Dewulf & Van Soom, 2008), que visava saber a extensão do uso destes fármacos, 98% dos Médicos Veterinários recomenda a ovariectomia como método supressor do estro. No entanto, 71% dos mesmos afirmaram usar progestagénios em cadelas com fins anti-concepcionais. As fórmulas injectáveis mais usuais em cadelas são o acetato de medroxiprogesterona e a proligestona. A polifagia, o aumento do peso corporal, a HQE, a piómetra e os tumores mamários foram os efeitos secundários mais commumente observados pelos Médicos Veterinários. Estas alterações parecem dever-se à maior produção de GH, a qual regula o IGF-1 (Max & Jurka, 2006).

Os estrogénios, administrados por alguns Médicos Veterinários em cadelas após um cruzamento indesejado ou como contraceptivos, predis põem ao desenvolvimento de piómetra (Whitehead, 2008; Jurka *et al.*, 2007; Egenvall *et al.*, 2001). Whitehead (2008) demonstrou que o risco de uma cadela desenvolver piómetra após ter recebido doses elevadas de benzoato de estradiol é similar ao risco após a administração de doses baixas, pelo que nem doses reduzidas se revelam seguras.

2.2 Apresentação clínica e exame físico

As cadelas com piómetra são apresentadas geralmente à consulta devido a diminuição do apetite/anorexia e depressão, em associação ou não com corrimento vulvar (Küplülü *et al.*, 2009; Dabrowski *et al.*, 2009; Verstegen *et al.*, 2008; Bartoskova *et al.*, 2007; England, Freeman & Russo, 2007; Fieni, 2006). Possíveis sinais adicionais incluem letargia, polidipsia, poliúria, distensão abdominal, dor abdominal, vômito, diarreia ou, pelo contrário, coprostase. Num caso descrito na literatura, a uveíte foi o único sinal clínico de uma cadela com piómetra (Verstegen *et al.*, 2008). Foi também descrito um caso de piómetra cujos sinais clínicos predominantes consistiram em eritema e edema cutâneos generalizados, possíveis manifestações de um síndrome de choque tóxico (Declercq, 2007). Ao exame físico, podem ser observados aumento de volume uterino, mucosas congestionadas ou pálidas, tempo de repleção capilar superior a 2 segundos, febre, taquicárdia e/ou taquipneia (Fransson *et al.*, 2007). Os sinais clínicos variam de acordo com a patência do cérvix. Nas piómetras de cérvix aberto, o corrimento vulvar tem odor frequentemente fétido e pode variar de sanguíneo-

purulento a mucóide ou aparecer como uma hemorragia vaginal (Smith, 2006). Geralmente, estas cadelas encontram-se sistemicamente menos doentes do que cadelas com piómetra fechada e podem apresentar unicamente corrimento vulvar como sinal clínico. Em contraste, cadelas com piómetra fechada apresentam geralmente doença sistémica grave, evidentes sinais de depressão do estado mental, letargia, polidipsia, poliúria, vômito, diarreia e/ou distensão abdominal, sem corrimento vulvar, acompanhados de desidratação, septicémia, toxémia ou choque (Verstegen *et al.*, 2008). Ocasionalmente, uma cadela ovariectomizada pode apresentar alguns dos sinais clínicos anteriores e ser diagnosticada com piómetra de coto uterino (Bojrab, 2005; Ragni, 2005; Stone, 2003a).

Enquanto a piómetra pode causar vários graus de doença sistémica, a mucómetra, a hidrómetra e a hematómetra tipicamente não causam sinais clínicos. As quatro entidades podem causar aumento de volume uterino palpável devido à acumulação de fluido. No entanto, como nas três últimas o fluido intra-uterino acumulado é estéril, deve ser feito cuidadosamente o diagnóstico diferencial com a piómetra. Na piómetra, o tamanho do útero é inversamente proporcional ao grau de patência cervical. O útero deve ser palpado com cuidado nas suspeitas de piómetra para evitar a ruptura uterina (Pretzer, 2008; Dow, 1957).

As cadelas com piómetra aberta são as candidatas preferenciais ao tratamento médico, ao contrário das que apresentam piómetra fechada, as quais requerem intervenção cirúrgica urgente, de modo a prevenir o choque séptico e a morte (Smith, 2006).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico de piómetra em cadelas não é difícil se forem recolhidos criteriosamente todos os dados da história pregressa, clínica e reproductiva, os factores predisponentes como sejam a idade, o número de gestações e tratamentos prévios com estrogénios ou progestagénios, e avaliados com atenção os sinais clínicos que, embora não patognomónicos, são fortemente indicativos da doença. O protocolo inicial deverá incluir hemograma, contagem de plaquetas, análises bioquímicas e ecografia abdominal (Gürbulak *et al.*, 2005). Outros exames possivelmente úteis são o exame radiográfico abdominal caso a ecografia não possa ser efectuada, o ionograma para detecção de possíveis desequilíbrios electrolíticos, a urianálise tipo II (características fisico-químicas e exame de sedimento urinário) e a gasometria sanguínea para detecção de alterações metabólicas associadas à sépsis, a urocultura para

cadelas com concomitante infecção urinária e o perfil de coagulação para o diagnóstico de CID.

2.3.1 Diagnóstico diferencial

Nos casos de dilatação abdominal não associada a corrimento vulvar, o principal diagnóstico diferencial a estabelecer com a piómetra é a existência de uma eventual gestação ou de um aborto (Johnston *et al.*, 2001). Se o corrimento vulvar estiver presente, outros diagnósticos diferenciais como a trombocitopenia imuno-mediada, a metrite, a vaginite e o estro devem ser considerados (Troxel, Cornetta, Pastor, Hartzband & Besancon, 2002). Por outro lado, é possível que a sintomatologia evidenciada pela fêmea seja inespecífica ou mimetize outras doenças (Carreira & Pires, 2005). A poliúria/polidipsia podem ser encontradas noutras afecções, como na polidipsia primária proveniente de insuficiência hepática, de *shunt* portossistêmico ou psicogénica; na poliúria primária causada por diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica ou *diabetes mellitus*; no hiperadrenocorticismismo ou no hipoadrenocorticismismo; na insuficiência renal; na hipercalcémia; na hipocaliémia; na diurese pós-obstrutiva; no hipertiroidismo ou iatrogénica (Johnston *et al.*, 2001). O diagnóstico diferencial mais difícil pode ser o de HQE em associação a fluido estéril no lúmen uterino - hidrómetra, mucómetra ou hematómetra (Hagman *et al.*, 2006a). Geralmente a piómetra está associada a maior número e gravidade de sinais clínicos (Pretzer, 2008; Dow, 1957). É importante que este diagnóstico diferencial seja realizado precocemente, já que cadelas com piómetra encontram-se em risco de desenvolver choque endotoxémico e alteração da função de vários órgãos, enquanto que cadelas com conteúdo uterino estéril não constituem emergências médicas.

2.3.2 Hemograma

A alteração mais característica no hemograma de cadelas com piómetra é o leucograma inflamatório, que é caracterizado por algumas das seguintes alterações: marcada leucocitose, neutrofilia geralmente com desvio à esquerda, degenerescência tóxica dos neutrófilos, monocitose e linfopenia (Hagman *et al.*, 2009; Küplülü *et al.*, 2009; Verstegen *et al.*, 2008; Bartoskova *et al.*, 2007; Tanja *et al.*, 2006). A contagem de eosinófilos mostrou-se inalterada (Nath, Tiwari & Kalim, 2009a; Kaymaz, Bastam, Erünal, Aslan & Findik, 1999) ou pouco

aumentada (Hagman *et al.*, 2009). As alterações leucocitárias descritas nos vários estudos indicam estimulação da medula óssea por processos inflamatórios, resposta ao stress e/ou reacção de fase aguda (Tanja *et al.*, 2006; Kustritz, 2005; Kociba, 2000). A neutrofilia com desvio à esquerda deve-se à retenção de exsudado purulento no útero, o qual exerce um efeito quimiotáctico nos neutrófilos, resultando numa acelerada granulopoiese (Schalm, Jain & Carroll, 1991). Uma elevada percentagem de bastonetes em circulação é considerada um sinal de grande necessidade de neutrófilos nos tecidos durante a inflamação (Tizard, 2004). A contagem de bastonetes foi superior nas cadelas com piómetra que faleceram após a ovariectomia (Küplülü *et al.*, 2009). Dependendo da gravidade e da cronicidade da doença, o desvio à esquerda pode ser mais ou menos marcado ou não estar presente (Robertson & Seguin, 2006). Neutrofilia marcada está associada a elevada mortalidade nestes animais (Lucroy & Madewell, 1999). A neutropénia pode ser encontrada nos casos de endotoxémia (Bartoskova *et al.*, 2007; Johnston *et al.*, 2001). A diminuição do número de linfócitos foi directamente proporcional à intensidade da alteração do estado de saúde das cadelas, no estudo de Faldyna *et al.* (2001).

As alterações do eritrograma incluem anemia normocítica, normocrómica e não regenerativa (Hagman *et al.*, 2009; Verstegen *et al.*, 2008; England *et al.*, 2007). Doenças inflamatórias crónicas estão associadas a um aumento da afinidade do sistema retículo-endotelial para o ferro e a uma capacidade diminuída das hemácias se ligarem ao ferro, pelo que podem provocar anemia por disponibilidade diminuída de ferro, a "anemia da doença crónica". Os efeitos das toxinas na medula óssea, a diminuição da viabilidade eritrocitária e a perda de eritrócitos para o lúmen uterino são outras possíveis causas para a anemia observada na piómetra canina (Hagman *et al.*, 2009). Estas alterações do hemograma não são consistentemente observadas e a sua avaliação é frequentemente complicada pela desidratação concomitante (Verstegen *et al.*, 2008).

A contagem plaquetária encontra-se geralmente normal mas a trombocitopénia ocorre num número de casos significativo (Hagman *et al.*, 2006a; Tanja *et al.*, 2006). Esta pode ter resultado do aumento de consumo de plaquetas devido à CID ou ao sangramento uterino, da diminuição da sua produção pela medula óssea (Dodds *et al.*, 1989) ou mediada por endotoxinas através da produção de PAF (Tsuchiya *et al.*, 1999).

2.3.3 Análises bioquímicas

Embora as alterações nas análises bioquímicas não sejam patognomónicas da doença, permitem a avaliação do estado de vários órgãos frequentemente afectados.

Observa-se comumente um aumento moderado da actividade sérica da fosfatase alcalina (FA), da AST e da lactato desidrogenase (LDH), enquanto os valores da actividade sérica de ALT se encontram normais ou diminuídos (Hagman *et al.*, 2009; Küplülü *et al.*, 2009; Nath, Tiwari, Sharda, Garg & Kalim, 2009b; Verstegen *et al.*, 2008; England *et al.*, 2007). Embora sem significado estatístico, as concentrações de ácidos biliares foram mais elevadas em cadelas com piómetra (Hagman *et al.*, 2009).

O aumento da actividade sérica de FA, por vezes acompanhado de hiperbilirrubinémia e hipercolesterolemia, pode dever-se a colestase intra-hepática (Fransson, 2003).

A actividade sérica de AST pode ser o resultado da sua produção num grande número de tecidos, entre os quais o músculo esquelético, o músculo cardíaco e o fígado, sendo o aumento dos seus valores provocado por lesão em vários desses órgãos (Bush, 1996). A LDH, tal como a AST, tem produção músculo-esquelética, cardíaca e hepática, e o aumento da sua actividade sérica acompanhou o da AST no estudo de Børresen & Skrede (1980). Foi sugerido que estes aumentos mais provavelmente se devem a catabolismo muscular do que a lesão dos hepatócitos, uma vez que foi também observado o aumento sérico da enzima muscular creatinina quinase e uma diminuição da ALT (Hagman *et al.*, 2009). Biópsias hepáticas efectuadas em cadelas com piómetra evidenciaram a existência de infiltração gorda e aumento dos pigmentos biliares nos hepatócitos, consistentes com colestase intra-hepática, mas não a existência de necrose hepatocelular extensa (Sevelius, Tidholm & Thoren, 1990).

A ALT é produzida pelo fígado, osso, intestinos, rim e placenta. No entanto, a sua actividade sérica no adulto deve-se quase exclusivamente à produzida pelo fígado (Bush, 1996). A diminuição da actividade sérica desta enzima pode dever-se, em casos de piómetra, à inibição da sua síntese pelo fígado após estimulação pelas endotoxinas (De Schepper, Van der Stock & Capiou, 1987). No entanto, um aumento ligeiro pode ser observado, reflectindo a alteração hepato-celular causada pela toxémia ou a circulação hepática diminuída (Verstegen *et al.*, 2008).

Em relação ao perfil proteico, as alterações, quando presentes, incluem hiperproteinémia, hiperglobulinémia e hipoalbuminémia (Hagman *et al.*, 2009; Nath *et al.*, 2009b; England *et al.*, 2007), não tendo sido observadas diferenças nos valores encontrados entre piómetras abertas e fechadas. A hiperproteinémia pode ser devida à desidratação ou ao aumento da

produção de globulinas α_2 , β_1 , β_2 e γ (Hagman *et al.*, 2009; Verstegen *et al.*, 2008). Poliúria, polidipsia, proteinúria e azotémia são comuns em cadelas com piómetra, o que tem levado vários autores a sugerir uma glomerulonefrite secundária à piómetra (Johnson, 2009; Feldman & Nelson, 2004), a qual poderia ser a causa da hipoalbuminémia. No entanto, esta pode também resultar de uma síntese diminuída, em resposta ao aumento da síntese de globulinas e de proteínas de fase aguda, com o objectivo de manter o equilíbrio osmótico intravascular (Hagman *et al.*, 2009; Pöppl, 2008).

Nalguns casos de piómetra, observam-se concentrações séricas de ureia e creatinina aumentadas. Estes aumentos podem dever-se à desidratação que pode acompanhar a piómetra (Verstegen *et al.*, 2008), à reduzida perfusão renal e/ou à toxémia (Nath *et al.*, 2009b; Dabhi & Dhimi, 2006). A toxémia leva ao aumento do catabolismo proteico, podendo aumentar as concentrações de creatinina (Cockerof, 1995). No estudo de Dabhi & Dhimi (2006), foram detectadas concentrações séricas de ureia acima de 35 mg/dL em 78,57% das cadelas e valores de creatinina acima de 1,5 mg/dL em 71,43% animais. As concentrações diminuíram após a ovariectomia, como o resultado da reversão da toxémia. Uma vez que o grau de lesão renal é revelado pelo grau de aumento sérico da ureia e creatinina, os autores sugeriram que os valores destas mensurações podem ser usados como marcadores de prognóstico. Parece haver um aumento significativo das concentrações séricas de azoto ureico e de creatinina nos casos de sintomatologia sistémica marcada, bem como uma taxa de mortalidade mais elevada quando os valores de azoto ureico ultrapassam os 30 mg/dL e os de creatinina ultrapassam os 1,5 mg/dL (Küplülü *et al.*, 2009). A observação do aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina não é uma constante. Concentrações normais foram observadas em todas as cadelas (n=37) no estudo de Tanja *et al.* (2006) e, no estudo de Küplülü *et al.* (2009), apenas 4 de 22 cadelas apresentaram aumentos de ureia e creatinina concomitantes. No estudo de Fransson (2003), diminuições nas concentrações de azoto ureico foram mais frequentes do que os seus aumentos. Estas diminuições podem ser explicadas pela poliúria, a qual aumenta a excreção de ureia, pelo insuficiente aporte de proteína pela diminuição do apetite e, possivelmente, pela insuficiência hepática (Fransson, 2003). Mesmo em pacientes não azotémicos hidratados, a filtração glomerular parece diminuída, indicando que a doença afecta a perfusão renal, independentemente da presença de azotémia (Verstegen *et al.*, 2008).

A glicémia encontra-se normal na maioria das cadelas com piómetra (Hagman *et al.*, 2009; Nath *et al.*, 2009b), apesar do quadro inflamatório característico da doença promover algum grau de resistência insulínica (Pöppl, 2008). Uma diminuição significativa da concentração de

fructosamina foi observada por este autor, possivelmente como o resultado da hipoalbuminémia frequentemente encontrada nesta doença. A hipoglicémia pode ser observada nos casos de septicémia (Manfra *et al.*, 1989, citados por Kustritz, 2005).

2.3.4 Ecografia

O aumento do diâmetro uterino pode ser palpável mas deve ser confirmado ecograficamente. A ecografia ajuda no diagnóstico diferencial, para além de confirmar o aumento do útero. Na piómetra, a parede uterina encontra-se geralmente espessada e o útero apresenta-se distendido por conteúdo de ecogenicidade mista, frequentemente com floculação, enquanto que na mucómetra o útero apresenta uma parede uterina fina e conteúdo anecogénico (Verstegen *et al.*, 2008). Na presença de HQE, o útero apresenta uma parede uterina espessada com múltiplas estruturas quísticas (Nyland & Mattoon, 2002). A ecografia revela-se de grande valor diagnóstico pois avalia a integridade do endométrio, o grau de distensão uterina e de espessamento da parede e o número e tamanho das estruturas quísticas (Valocký & Mojzisoová, 2006; Bigliardi *et al.*, 2004). Baseando-se nestas características, com equipamento de alta definição e um técnico experiente, a ecografia quase sempre permite o diagnóstico diferencial entre mucómetra, endometrite, piómetra hiperplásica e piómetra atrofica da classificação histomorfométrica de De Bosschere e permite classificar as HQE dos grupo III ou IV da classificação de Dow (Bigliardi *et al.*, 2004). Nas HQE dos grupos I ou II da classificação de Dow, as alterações são apenas histológicas e não identificáveis ecograficamente (Bigliardi *et al.*, 2004).

2.3.5 Exame radiográfico

Sempre que a ecografia não estiver disponível ou nos casos raros de piómetra enfisematosa, em que grande quantidade de gás não permite a avaliação uterina, pode proceder-se ao exame radiográfico (Chang *et al.*, 2007; Hernandez *et al.*, 2003). Em todos os outros casos deve preferir-se a ecografia, uma vez que o exame radiográfico é frequentemente inconclusivo. Na projecção latero-lateral, uma estrutura tubular pode ser observada entre o cólon descendente e a bexiga (Fieni, 2006). Dependendo das dimensões do útero, nos planos laterais podem ser visualizadas o deslocamento crânio-dorsal do intestino delgado e o deslocamento dorsal do cólon (Carreira & Pires, 2005) (Figura 2). No entanto, o útero grávido cujos fetos não

sofreram ainda mineralização, a piómetra, a mucómetra e a torção uterina podem ter características radiográficas semelhantes (Kealy & McAllister, 2005) e, por vezes, pode ser necessário o estudo de contraste gastrointestinal para determinar se as estruturas tubulares observadas têm natureza uterina ou intestinal (Chang *et al.*, 2007; Hernandez *et al.*, 2003).

Figura 2 – Aspecto radiográfico da piómetra canina.



Exame radiográfico em projecção LLD de uma cadela da raça Akita, com 9 anos de idade. Ray Tec 500mA, Fujifilm FCR Cápsula. Diagnóstico por Imagem – HOVET – FMVZ/USP.

2.3.6 Gasometria sanguínea

Recentemente, Wittayarat *et al.* (2008) sugeriram que a gasometria sanguínea deva ser feita em todas as cadelas com piómetra pré e pós-cirurgicamente. Neste estudo, apenas uma das oito cadelas apresentou um equilíbrio ácido-base normal e os desequilíbrios não foram corrigidos pela ovariectomia, com uma única exceção. As pressões arteriais sistólica, diastólica e média foram normais em todos os casos. Posteriormente, no estudo de Hagman *et al.* (2009), os valores baixos da pressão parcial de CO₂ e de bicarbonato revelaram uma leve acidose metabólica e respiratória compensada, mas os mecanismos compensatórios foram suficientes para manter o pH dentro dos valores de referência.

2.3.7 Ionograma

Os valores de sódio, potássio (Hagman *et al.*, 2009), cloro, fósforo e cálcio (Tanja *et al.*, 2006) encontram-se normais na maioria das cadelas com piómetra. A hipernatrémia e a hiperclorémia podem ocorrer como consequência da desidratação (Fransson, 2003) e a hipocaliémia pode ocorrer nos casos de vômito frequente (Hagman *et al.*, 2009). No estudo de Hagman *et al.* (2009), as concentrações de cálcio ionizado foram significativamente baixas, o que pode ser explicado pela endotoxémia (Carlstedt, Eriksson, Kiiski, Larsson & Lind, 2000).

2.3.8 Perfil de coagulação

A CID é uma infrequente mas possível complicação da piómetra em cadelas (Smith, 2006). Tanja *et al.* (2006) sugeriram que o perfil de coagulação seja realizado nas cadelas que apresentam sinais de doença sistémica grave. Quando há suspeita de CID, transfusões de sangue fresco, de plasma fresco ou administração de heparina podem ser realizadas atempadamente. O perfil de coagulação pode ser composto pelos seguintes parâmetros: tempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), tempo de trombina (TT), fibrinogénio plasmático, contagem de plaquetas e productos de degradação da fibrina (PDF) ou D-dímeros. A actividade dos factores de coagulação das vias extrínseca e comum revelou-se normal neste estudo, o que pode ser atribuído à inexistência de lesão hepática e à apresentação das cadelas num estadio inicial da doença, o que nem sempre ocorre (Tanja *et al.*, 2006). O TTPA encontrou-se ligeiramente aumentado, revelando um defeito moderado na via de coagulação intrínseca. O TT encontrou-se diminuído, revelando um aumento das concentrações de fibrinogénio. O aumento das concentrações de fibrinogénio pode dever-se ao facto de ser uma proteína de reacção de fase aguda, à possível CID e à recção do sistema de coagulação face às alterações inflamatórias da parede uterina (Bunck, Mischke & Gunzel-Apel, 2001). Aumentos das concentrações de D-dímeros foram observados em 68% das cadelas no estudo de Tanja *et al.* (2006), tendo este teste revelado elevada sensibilidade e especificidade para a CID em canídeos, no estudo de Nelson & Andreasen (2003). A trombocitopénia foi observada em vários casos de piómetra canina (Fransson *et al.*, 2007; Hagman *et al.*, 2006a; Tanja *et al.*, 2006). TTPA aumentado, TT diminuído, concentrações de fibrinogénio e de D-dímeros aumentadas e trombocitopénia são consistentes com o síndrome de CID, pelo que podemos assumir que, nalgumas cadelas com piómetra, se desenvolve algum grau de CID (Tanja *et al.*, 2006).

2.3.9 Urocultura

Não é incomum o diagnóstico de uma infecção urinária associada à piómetra canina. No estudo de Küplülü *et al.* (2009), 4 de 8 cadelas com piómetra tinham simultaneamente infecção urinária, tendo sido observada uma similaridade de 57,14% entre as estirpes bacterianas isoladas a partir do útero e da bexiga. No estudo de Fransson (2003), de 79 cadelas das quais *E. coli* foi isolada a partir do conteúdo uterino, 16 apresentaram infecção urinária associada. O autor discorda de trabalhos mais antigos (Sandholm, Vasenius & Kivisto, 1975) que sugerem que o trato urinário pode servir de reservatório bacteriológico para a infecção do útero. Pelo contrário, sugere que é mais provável que o trato urinário seja infectado secundariamente à piómetra, devido à localização anatômica do orifício uretral.

2.3.10 Citologia vaginal e vaginoscopia

Nalguns casos, o corrimento vulvar é mínimo e o facto da cadela lambar persistentemente a vulva dificulta a observação do corrimento vulvar. A citologia vaginal é um método de diagnóstico rápido, económico e muito útil neste tipo de situações (Verstegen *et al.*, 2008) e no diagnóstico diferencial de piómetra aberta, mucómetra, hidrómetra e hematómetra (Pretzer, 2008). Na piómetra, é frequentemente observado um número elevado de neutrófilos degenerados, ocasionalmente acompanhados de bactérias intra ou extra-celulares. Nos casos de mucómetra, a citologia vaginal pode revelar um número pequeno de neutrófilos, com ou sem alterações degenerativas, hemácias, células endometriais e quantidade variada de restos celulares amorfos. Na hidrómetra, observa-se um número reduzido de hemácias e leucócitos, um número moderado de células endometriais e quantidade mínima de muco e restos celulares. Na hematómetra, as hemácias constituem o tipo celular predominante, acompanhadas de um número reduzido de células endometriais e leucócitos e quantidade mínima a moderada de muco e restos celulares (Pretzer, 2008).

À vaginoscopia, observa-se congestão da mucosa vaginal e vestibular e, no caso das piómetras abertas, a presença de exsudado purulento (Dabrowsky *et al.*, 2009).

2.3.11 Exames macroscópico e histológico

Dow foi o primeiro, em 1959, a propôr uma classificação para o complexo HQE-piômetra, que reconhece quatro estadios clínicos e anatomo-patológicos. Actualmente, vários investigadores ainda se baseiam neste sistema de classificação (Kida *et tal.*, 2009; Hagman *et al.*, 2006b; Bigliardi *et al.*, 2004).

O estadio I da classificação de Dow (1959) refere-se ao endométrio espessado com alterações quísticas, focais ou generalizadas, em número variável e de conteúdo límpido. Estas elevações quísticas podem estar presentes em qualquer ponto do útero (Carreira & Pires, 2003). Histologicamente, este estadio corresponde à HQE não complicada, isto é, a uma leve hiperplasia endometrial sem infiltração celular em nenhuma das camadas uterinas e sem evidências de inflamação endometrial (Dow, 1959).

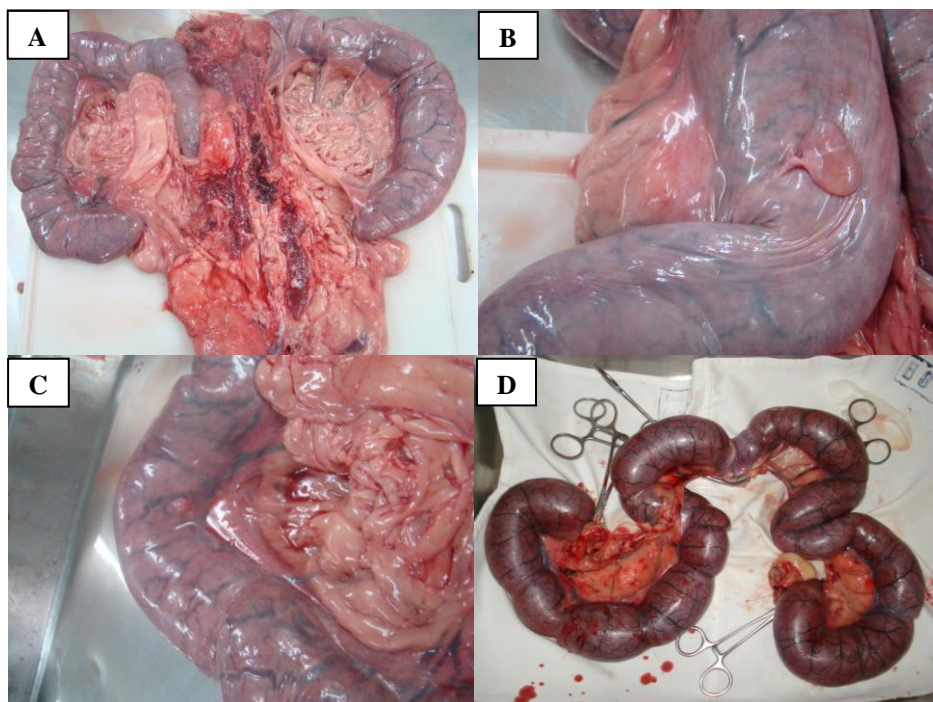
O estadio II de Dow (1959) engloba as alterações macroscópicas anteriores com uma alteração da aparência do endométrio e das estruturas quísticas. O endométrio revela-se acinzentado e baço e, as alterações quísticas, mais opacas. No aspecto histológico, corresponde à HQE com infiltração linfocitária, plasmocitária e macrofágica, concentrada sobretudo no estroma superficial, mas podendo estender-se até à zona das criptas, envolver os vasos sanguíneos e infiltrar a camada muscular interna (Dow, 1959). Alguns estudos sugerem que infecção bacteriana crónica, subclínica e de grau ligeiro é responsável pela infiltração intersticial por estes três tipos celulares, sem simultânea inflamação neutrofílica (Schlafer & Gifford, 2008). Neste estadio, a produção de muco é intensa formando, por vezes, uma fina película aderente ao endométrio (Dow, 1959).

No estadio III, que representa a HQE com endometrite aguda, o útero apresenta-se bosselado, com aumento generalizado das suas dimensões e quistos disseminados de conteúdo purulento. O endométrio espessado pode conter zonas de atrofia papilomatosa exuberante e, à sua superfície, podem ser visualizadas áreas hemorrágicas ou de ulceração. Ao exame microscópico estão presentes congestão, edema, e infiltração por células polimorfonucleares, sem fibrose (Dow, 1959). Em casos moderados, a inflamação encontra-se confinada à camada superficial do endométrio (Carreira & Pires, 2003) e, nos casos mais graves, estende-se à camada basal do endométrio e, por vezes, ao miométrio (Dow, 1959). A maioria das cadelas com piômetra diagnosticada parece encontrar-se no estadio III desta classificação (Kida *et tal.*, 2009; Bigliardi *et al.*, 2004), embora na maioria dos casos não se realize o estadiamento da doença (Figuras 3 e 4).

O estadio IV, que representa a HQE com endometrite crónica, pode evoluir de forma aberta, sem retenção do conteúdo intra-uterino, ou fechada, com retenção. Na forma aberta, visualiza-

se alteração da proporção endométrio/miométrio e adeniose. Microscopicamente, encontram-se quistos rupturados e o esvaziamento do seu conteúdo no lúmen uterino. O infiltrado celular estende-se ao miométrio, que se pode revelar hipertrofiado e fibrosado. Quando o estadio IV evolui de forma fechada, o útero apresenta-se macroscopicamente muito distendido pela retenção do conteúdo e com paredes finas. A superfície do endométrio é acinzentada e apresenta-se frequentemente ulcerada (Figura 5). Ao exame microscópico notam-se a atrofia severa da parede, com diminuição da espessura do miométrio e do endométrio, por vezes reduzido a uma única camada de células cúbicas ou colunares. É frequente o aparecimento de zonas necrosadas ou ulceradas no endométrio (Dow, 1959). Não é incomum encontrar no mesmo órgão e, por vezes até no mesmo corno uterino, a coexistência de hiperplasia e de atrofia. Nestes casos, quase sempre as cadelas evidenciam sinais clínicos de uma piómetra fechada (Carreira & Pires, 2003). Perante esta situação, o grau de hiperplasia deverá ser classificado de acordo com o estadio mais grave (Carreira & Pires, 2005).

Figura 3 – Aspecto macroscópico da piómetra causada por bactérias Gram-negativas.

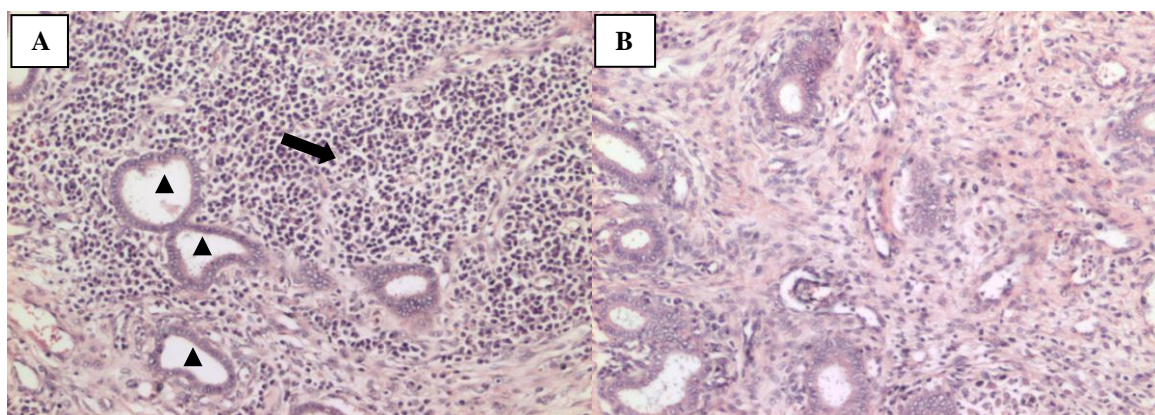


A- A serosa do útero encontra-se acinzentada e baça. Observe a evidenciação da vasculatura, geralmente indicativa de infecção por bactérias Gram-negativas. B- Com uma maior aproximação do órgão apresentado em A, é possível observar que a serosa se encontra enrugada e a parede espessada.

C e D- Observe a evidente vascularização do útero. A, B e C: Anatomia Patológica – HOVET –

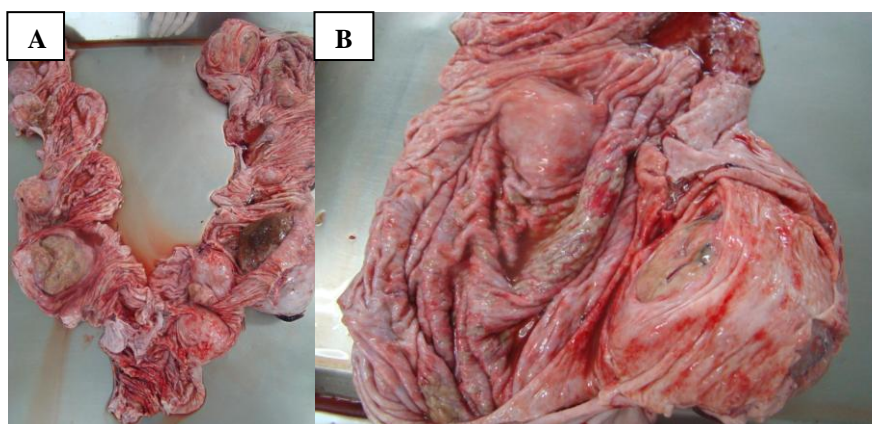
FMVZ/USP.

Figura 4 – Aspecto microscópico do endométrio com piómetra.



A- Observe a evidente infiltração linfo-plasmocítica no endométrio (seta) e a dilatação das glândulas, repletas de muco (triângulo) (H-E; obj. 10x). B- Comparativamente com A, visibiliza-se uma infiltração linfo-plasmocítica mais ligeira e um maior espessamento da parede glandular (H-E; obj. 10x). Anatomia Patológica – HOVET – FMVZ/USP.

Figura 5 – Aspecto macroscópico de uma HQE de estadio IV atrófica, associada a neoplasia.



A- Observe o aumento da dimensão total do útero e a mucosa congestionada com ulcerações. B- A mucosa encontra-se notoriamente diminuída de espessura, irregular, enrugada, com erosões e ulcerações. É ainda possível observar a existência de placas fibrino-necróticas. Anatomia Patológica – HOVET – FMVZ/USP.

Quase meio século mais tarde, De Bosschere *et al.* (2001) propõem uma classificação histomorfométrica que distingue útero normal, HQE ligeira, HQE grave, mucómetra, endometrite, piómetra hiperplásica e piómetra atrófica (Anexo 1). No entanto, esta classificação é muito menos usada do que a classificação de Dow.

2.3.12 Marcadores inflamatórios

Os marcadores inflamatórios analisados nos mais recentes estudos de piómetra canina incluem os metabolitos da prostaglandina $F_{2\alpha}$ (PGFM), a proteína C reactiva, o $TNF\alpha$, a IL-6, a amilóide sérica A (SAA), a Hp e o lactato (Hagman *et al.*, 2009; Dabrowsky *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2009; Fransson *et al.*, 2007; Nakamura *et al.*, 2008).

Clinicamente, os marcadores inflamatórios revelam-se úteis essencialmente para o diagnóstico diferencial entre a piómetra e outras afecções uterinas, permitindo uma escolha mais eficaz do tratamento a realizar em cada caso. A análise dos marcadores de inflamação poderá permitir uma redução da morbilidade, associada ao adiamento cirúrgico de alguns casos de piómetra, que culminam em ruptura uterina, peritonite e/ou sépsis (Hagman *et al.*, 2006a).

2.3.12.1 Metabolitos da $PGF_{2\alpha}$

As prostaglandinas são derivadas do ácido araquidónico e são importantes mediadores inflamatórios, para além de terem vários papéis fisiológicos e farmacológicos. A conversão do ácido araquidónico em prostaglandina H_2 , a precursora de todas as prostaglandinas, é mediada pela ciclooxigenase (COX), a qual apresenta duas isoformas: COX-1 e COX-2. As enzimas sintase da PGE_2 (PGES) e sintase da PGF (PGFS) fazem a conversão de PGH_2 em PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ (Heliwell *et al.*, 2004). Sabe-se que o endométrio canino sintetiza e liberta prostaglandinas (Luz, Bertan, Binelli e Lopes, 2006). A produção de $PGF_{2\alpha}$ pode ser detectada pela mensuração plasmática do seu principal metabolito, o 15-keto-13,14-dihydro- $PGF_{2\alpha}$ (PGFM) (Granström & Kindahl, 1982, citados por Hagman *et al.*, 2006a). O aumento de PGFM foi observado durante situações fisiológicas como o parto e o período pós-parto em cadelas (Olsson, Bergström, Kindahl & Lagerstedt, 2003; Veronesi *et al.*, 2002), mas também em situações patológicas como nos casos de piómetra em cadelas (Hagman *et al.*, 2006a; Hagman *et al.*, 2006b) ou nos casos de endometrite puerperal em vacas (Mateus, Lopes da Costa, Diniz & Ziecik, 2003). O aumento das concentrações de PGFM provavelmente provém da síntese endometrial de prostaglandinas, as quais, na piómetra canina, são o resultado da estimulação uterina pelas endotoxinas (Silva *et al.*, 2009). O estudo destes autores revelou que, nesta afecção, ocorrem aumentos da transcrição dos genes da COX-2, PGES e PGFS. Os autores sugeriram que, como consequência, pode haver o aumento da síntese endometrial de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$, as quais podem regular a resposta inflamatória local. O efeito

imunomodulador da PGE₂ foi observado em monócitos, macrófagos, linfócitos e polimorfonucleares (Rocca & FitzGerald, 2002), enquanto que aumentos das concentrações de PGFM estão associados a maior tempo de hospitalização, febre, taquicárdia e desidratação em cadelas com piómetra (Hagman *et al.*, 2006a).

O doseamento de PGFM revelou-se o parâmetro com maior sensibilidade (98,3%) e maior especificidade (80%) para o diagnóstico diferencial entre piómetra, HQE e mucómetra (Hagman *et al.*, 2006a). Esta sensibilidade foi maior do que a observada para outros parâmetros, em relação ao diagnóstico diferencial (Fransson *et al.*, 2004). De modo a obter maiores sensibilidade e especificidade, os resultados das concentrações de PGFM foram combinados com a análise do número de neutrófilos, o que resultou numa sensibilidade de 100% e especificidade de 90% (Hagman *et al.*, 2006a). A combinação de PGFM com qualquer outro parâmetro hematológico ou bioquímico testado, para além do número de neutrófilos, levou a uma redução da sensibilidade e da especificidade. As concentrações de PGFM observadas em cadelas sem alteração uterina foram na ordem dos 0,29 nmol/L, diferindo substancialmente das concentrações apresentadas pelas cadelas com piómetra, com concentrações que podem ir até aos 335.000 pmol/L. As concentrações de PGFM não se revelaram substancialmente aumentadas nos casos de HQE/mucómetra devido à ausência de infecção bacteriana, endotoxémia e inflamação uterina.

Um teste de análise de PGFM sensível, rápido e económico poderia auxiliar o Médico Veterinário a decidir quando adiar uma cirurgia até que as condições óptimas estejam disponíveis ou quando monitorizar uma cadela como uma emergência, uma vez que a análise de PGFM, nos diversos estudos, permitiu o diagnóstico das afecções uterinas, a avaliação da gravidade da piómetra e o diagnóstico diferencial entre piómetra e HQE/mucómetra (Hagman *et al.*, 2006a).

2.3.12.2 Proteína C reactiva

A Proteína C reactiva é uma proteína de fase aguda positiva, cujas concentrações sanguíneas aumentam rapidamente em resposta a uma infecção ou lesão dos tecidos (Kostro & Glińsk, 2003). Foi originalmente detectada no soro de pacientes humanos com pneumonia, como uma proteína que reage com o polissacárido C de *Streptococcus pneumoniae* (Tillet & Francis, 1930) e é desta observação que deriva o seu nome. Sabe-se que a sua concentração se encontra aumentada dentro de 24 a 48 horas após o início de uma resposta inflamatória, o que tem levado ao seu uso como marcador inflamatório em Medicina Humana e Medicina

Veterinária (Nakamura *et al.*, 2008). Em canídeos, o aumento das concentrações séricas da proteína C reactiva foi observado em várias doenças acompanhadas de inflamação e destruição dos tecidos, incluindo a piómetra (Dabrowsky *et al.*, 2009; Kida *et al.*, 2009; Nakamura *et al.*, 2008; Dabrowsky *et al.*, 2007; Ohno *et al.*, 2007; Fransson *et al.*, 2007; Mischke, Waterston, & Eckersall, 2007; Ceron, Eckersall & Martinez-Subiela, 2005; Holm, Rozansky, Freeman & Webster, 2004). Os aumentos mais significativos foram observados nos casos de piómetra e de paniculite nodular estéril (Nakamura *et al.*, 2008). Na piómetra, os valores podem aumentar até 30 vezes (Dabrowsky *et al.*, 2007).

De um conjunto vasto de parâmetros hematológicos, bioquímicos e outros mediadores de inflamação, a proteína C reactiva foi o único parâmetro que se revelou significativamente associado ao SRIS, com a excepção dos critérios clínicos que definem este síndrome. A combinação dos resultados da temperatura corporal, da frequência cardíaca e dos valores da proteína C reactiva revelou-se mais fortemente associada ao SRIS em cadelas com piómetra, em comparação com os restantes parâmetros avaliados isoladamente ou em associação (Fransson *et al.*, 2007). Uma possível limitação da proteína C reactiva é a sua elevada variabilidade individual (Fransson *et al.*, 2007; Fransson, 2003). Apesar de comumente a proteína C reactiva e a contagem de leucócitos serem usados em Medicina Veterinária como marcadores inflamatórios, estes parâmetros encontram-se dissociados em várias doenças inflamatórias. A proteína C reactiva poderá aumentar antes do número de leucócitos e doenças mielossupressivas ou mieloproliferativas podem contribuir para esta dissociação. Deste modo, propôs-se que a avaliação da contagem de leucócitos, quando usada como marcador inflamatório, seja realizada conjuntamente com a avaliação da proteína C reactiva (Nakamura *et al.*, 2008).

2.3.12.3 Outros marcadores inflamatórios

A SAA e a Hp são proteínas de fase aguda psitivas, cujas concentrações podem aumentar em cadelas com piómetra. No entanto, o aumento de SAA foi moderado nestas cadelas (até 7 vezes), comparativamente com o aumento geralmente verificado de proteína C reactiva, e o pico das suas concentrações séricas foi observado no 1º dia após a ovariohisterectomia. Os valores de Hp encontraram-se dentro dos valores de referência no período pré-cirúrgico e o seu aumento lento originou um pico apenas ao 5º dia da cirurgia. Deste modo, em cadelas com piómetra, tem sido utilizado mais frequentemente o aumento pós-cirúrgico destas

proteínas como marcador de prognóstico, ao invés do seu uso como marcador inflamatório pré-operatório. (Dabrowsky *et al.*, 2009; Dabrowsky *et al.*, 2007).

Como as alterações nas concentrações de TNF α e IL-6 não se revelaram associadas à existência de doença sistémica em cadelas com piómetra, estas citocinas parecem não ser úteis como marcadores inflamatórios nesta doença (Fransson *et al.*, 2007).

Os valores de lactato parecem não aumentar significativamente em cadelas com piómetra. No estudo de Hagman *et al.* (2009), não foi observado um aumento dos valores de lactato nas cadelas com piómetra (n=31), nem uma associação entre estes valores e a ocorrência de SRIS ou tempo de hospitalização prolongado.

2.3.13 Marcadores de lesão miocárdica

Actualmente, o marcador de lesão miocárdica mais sensível e específico nos cães é a troponina cardíaca I (cTnI) (Burgener, Kovacevic, Mauldin & Lombard, 2006), uma proteína expressa em concentrações elevadas apenas no miocárdio. Em cães saudáveis, as concentrações séricas desta proteína são baixas ou, muito frequentemente, indetectáveis (Sleeper, Clifford & Laster, 2001). Quando ocorre lesão miocárdica, esta proteína é libertada na circulação sanguínea e pode ser detectada no soro (Schober, Cornand, Kirbach, Aupperle & Oechtering, 2002). Tem sido demonstrada uma associação entre o grau de aumento das concentrações de cTnI e a gravidade dos enfartes miocárdicos em cães (Gallegos *et al.*, 2004). Deste modo, a análise da concentração sérica de cTnI em cães revela-se útil na detecção de lesões clínicas ou sub-clínicas nos miócitos (Schober, 2005).

Nalguns casos de piómetra pode ocorrer lesão miocárdica, uma vez que esta pode ser causada por múltiplas condições incluindo isquémia, trauma, toxinas ou inflamação (Pelander *et al.*, 2008). O tratamento geralmente considerado mais seguro e efectivo na piómetra canina é a ovariectomia (Carroll, 2003). Contudo, a anestesia e a cirurgia podem causar lesão miocárdica, especialmente em canídeos com alterações sistémicas ou hipovolémia (Schober, 2005). Os perigos anestésicos e cirúrgicos em indivíduos com alterações sistémicas ou hipovolémicas, pelo seu potencial de causarem hipóxia miocárdica, estão bem estabelecidos em Medicina Humana (Bottinger *et al.*, 2004; Higham *et al.*, 2004; Moran *et al.*, 2001). Pelander *et al.* (2008) detectaram aumentos da concentração de cTnI antes, durante e após a ovariectomia em 43% do grupo de cadelas com piómetra (n=46). Apesar de comuns, os aumentos da concentração desta proteína foram pequenos a moderados. Apenas 15% das

cadelas apresentaram valores iguais ou superiores a 1.0 µg/L e nenhuma apresentou valores acima de 13.2 µg/L. O aumento da concentração de cTnI no período pré-cirúrgico foi atribuído à lesão miocárdica causada pela endotoxemia e inflamação. Embora a endotoxemia não tenha sido confirmada, alterações sistêmicas ocorreram na maioria das cadelas, pois 80% preencheram os critérios para o SRIS. O aumento da concentração de cTnI após a cirurgia foi atribuído à anestesia e à cirurgia, pelo seu potencial em causar hipóxia miocárdica, aos efeitos tóxicos directos dos agentes anestésicos, à endotoxemia e à inflamação. Duas cadelas do grupo controlo (n=15), as quais não apresentavam alteração uterina, também revelaram aumentos da concentração de cTnI pós-cirurgicamente, revelando os possíveis efeitos da anestesia e da cirurgia no miocárdio, mesmo na ausência de infecção uterina. No entanto, nem todas as cadelas apresentaram aumentos da concentração de cTnI após a cirurgia; 19% das cadelas apresentaram uma diminuição destes valores no dia seguinte à ovariectomia, o que pode resultar do metabolismo e da eliminação de cTnI pelo organismo (Pelander *et al.*, 2008).

Em cadelas com piómetra, as concentrações de cTnI revelaram-se positivamente correlacionadas com os parâmetros de azoto ureico, FA e ALT e negativamente correlacionadas com a contagem de linfócitos (Hagman, Lagerstedt, Fransson, Bergström & Häggström, 2007). No entanto, no estudo de Pelander *et al.* (2008), somente a percentagem pré-cirúrgica de bastonetes se revelou significativamente associada à concentração de cTnI após a ovariectomia. Uma associação entre concentrações aumentadas de cTnI em cadelas com piómetra e o aumento da mortalidade também foi observada (Hagman *et al.*, 2007), o que levou alguns autores a apontar as complicações cardiovasculares como a principal causa de mortalidade no período pós-cirúrgico de cadelas com piómetra (Küplülü *et al.*, 2009).

A avaliação da concentração de cTnI em cadelas com piómetra pode ser útil para identificar precocemente riscos de arritmia ventricular ou morte súbita durante a cirurgia. Essa identificação precoce permite que sejam tomadas as precauções necessárias no período peri-cirúrgico e que a intervenção, quando necessária, seja o mais rápida possível (Pelander *et al.*, 2008).

2.3.14 Marcadores de lesão renal

Poliúria, polidipsia, proteinúria e azotemia são alterações comuns nas cadelas com piómetra (Zaragoza, Barrera, Centeno, Tapia & Mane, 2004; Heiene, Moe & Molmen, 2001). Uma vez que a polidipsia e a poliúria geralmente desaparecem após o tratamento, as lesões renais que acompanham a piómetra são frequentemente descritas como temporárias (Heiene, Kristiansen, Teige & Janse, 2007; England *et al.*, 2007). No entanto, no estudo de Heiene *et al.* (2007), 5 de 41 cadelas apresentaram poliúria e polidipsia que persistiram após a cirurgia, o que foi aferido por um questionário aos proprietários 8 anos após a cirurgia. Este questionário revelou que 2 cadelas morreram devido a doença renal, o que foi confirmado por exames hematológicos e necrópsia. Onze cadelas faleceram por motivos desconhecidos, não podendo ser excluída a possibilidade da doença renal ter sido a causa de algumas destas mortes.

Vários estudos mostraram que a proteinúria contribui substancialmente para o desenvolvimento da fase terminal da doença renal (Heiene *et al.*, 2007; Syme, Markwell, Pfeiffer & Elliott, 2006; Jacob *et al.*, 2005; Iseki, Ikemiya, Iseki & Takishita, 2003) e que pode ser usada como um marcador de doença glomerular (Heiene *et al.*, 2007). Um número significativo de cadelas com piómetra apresentou proteinúria até 2 a 4 meses após a cirurgia (Heiene *et al.*, 2004; Heiene *et al.*, 2001), o que pode resultar de uma glomerulopatia ou de uma cistite bacteriana, que pode existir concomitantemente com a piómetra (Heiene *et al.*, 2007). Contudo, alguns estudos revelam que apenas um pequeno número de canídeos com cistite bacteriana apresenta um valor aumentado de proteína na urina (Vaden, Pressler, Lappin & Jensen, 2004). Diversos autores sugeriram que uma glomerulonefrite mediada por imunocomplexos se desenvolve secundariamente à piómetra (Feldman & Nelson, 2004; Zaragoza *et al.*, 2004; Johnston *et al.*, 2001). Dada a elevada prevalência de proteinúria, é provável que ocorra uma glomerulopatia nalguns casos de piómetra (Heiene *et al.*, 2007). No entanto, estes autores consideram que a glomerulonefrite foi sobrestimada nos estudos mais antigos. Em 19 cadelas com piómetra, encontraram como alterações histopatológicas renais mais comuns infiltrações intersticiais linfo-plasmocíticas com localização peri-glomerular, fibrose intersticial e atrofia tubular. As infiltrações intersticiais linfo-plasmocíticas foram detectadas em 100% das cadelas, a fibrose intersticial em 84,2% e a atrofia tubular em 63,2%. As lesões glomerulares encontradas incluíram pequenos aumentos focais de matriz mesangial corados com o ácido periódico-Schiff (PAS), proliferação de células mesangiais distribuídas focalmente e vários graus de colapso e de condensação das membranas basais glomerulares. Estas lesões foram consideradas consistentes com esclerose glomerular e encontradas em

36,8% das cadelas. A presença de fibras de colagénio, coradas de vermelho com o Van Giesson e diferenciadas da esclerose por não corarem com o PAS, foi considerada consistente com fibrose glomerular, a qual foi observada em 42,1% das cadelas com piómetra. É de referir que um número mais elevado de cadelas do grupo controlo, as quais não apresentavam piómetra, apresentaram o mesmo tipo de lesões (56,3% apresentaram lesões de esclerose glomerular e 62,5% lesões de fibrose glomerular), revelando que estas alterações podem dever-se, em ambos os grupos, à idade avançada das cadelas e não à piómetra (Heiene *et al.*, 2007). Pomeroy & Robertson (2004) mostraram que existe uma associação entre estas lesões e a idade avançada, nos canídeos. Na Medicina Humana, estudos com microscopia eletrónica e imunoflorescência têm auxiliado na compreensão das glomerulonefropatias (Vaden, 2005) mas constituem métodos ainda não amplamente disponíveis em Medicina Veterinária (Heiene *et al.*, 2007).

Küplülü *et al.* (2009) sugeriram que a principal causa de mortalidade em cadelas com piómetra são complicações cardiovasculares resultantes do estado urémico. A insuficiência renal em humanos é associada a hipertensão ou hipotensão, a anemia, a pericardite e a cardiomiopatia, situações causadas pelo estado urémico (Schiffrin, Lipman & Mann, 2007). A presença de disfunção renal leva à activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, stress oxidativo, aumento da concentração plasmática da proteína desintegrina metaloprotease, inflamação, dislipidémia, entre outras alterações, as quais constituem mecanismos pato-fisiológicos agravantes de doença renal e de doença cardiovascular. Deste modo, a concentração plasmática de proteína desintegrina metaloproteinase, produzida pelo músculo esquelético e eliminada pelos rins, tem sido usada como marcador de doença cardiovascular em humanos com doença renal precoce (Schiffrin *et al.*, 2007). Poderá vir a ser usada com a mesma finalidade em canídeos com doença renal, uma vez que têm sido observados efeitos cardiovasculares semelhantes em cadelas com insuficiência renal induzida (Tatematsu *et al.*, 2007).

O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e o controlo da pressão arterial têm levado a um efeito protector do tecido renal e a uma redução da proteinúria, seja em humanos (Jafar *et al.*, 2001), seja em canídeos com glomerulonefropatia (Grauer *et al.*, 2000). Deste modo, apesar da indisponibilidade de microscopia eletrónica, imunofluorescência ou medição da concentração plasmática de proteína desintegrina metaloprotease, a observação frequente de proteinúria e azotémia na piómetra e as suas implicações revelam que a identificação e medição de proteína na urina destas cadelas é fundamental para a instituição de uma terapia

precoce que seja protectora do tecido renal (Heiene *et al.*, 2007; Lees, Brown, Elliott, Grauer & Vaden, 2005).

2.4 Tratamento

Historicamente, a ovariohisterectomia é o tratamento de eleição da piómetra, sendo realizada após a estabilização do paciente. Actualmente, a ovariohisterectomia mantém-se o tratamento de escolha para todas as cadelas sem valor reproductor (Verstegen *et al.*, 2008), idosas, com doença sistémica ou em casos de piómetra fechada (MacIntire, 2004, citado por Fieni, 2006). A grande vantagem da ovariohisterectomia é a exclusão de qualquer risco de recidiva (Jurka, Max, Hawrynska & Snochowski, 2008). No entanto, tem os seus limites quando os riscos anestésicos ou cirúrgicos do animal são elevados (Verstegen *et al.*, 2008; England *et al.*, 2007). Embora o tratamento cirúrgico leve a uma melhoria rápida dos parâmetros hematológicos e imunológicos (Bartoskova *et al.*, 2007), resultados semelhantes têm sido observados com os mais recentes protocolos de tratamento médico (England *et al.*, 2007).

2.4.1 Tratamento médico

Durante os últimos dez anos, têm sido publicadas novas opções de tratamento médico da piómetra canina, com resultados muito promissores. Embora estas opções envolvam diferentes protocolos, eles visam essencialmente os mesmos objectivos (Verstegen *et al.*, 2008):

- Prevenir os efeitos da progesterona, pela indução da luteólise ou pela inibição da ligação desta hormona aos seus receptores. A indução da luteólise pode ser obtida directamente com prostaglandinas ou, indirectamente, com agonistas da dopamina, os quais, através da inibição da prolactina, num primeiro momento impedem a manutenção do corpo lúteo para, finalmente, causar a sua lise. Para prevenir a ligação da progesterona aos seus receptores são usados antagonistas dos receptores da progesterona.
- Promover o relaxamento do cérvix na piómetra fechada, o que é conseguido com o uso de antagonistas dos receptores da progesterona.
- Induzir as contracções uterinas, através do uso de prostaglandinas.

- Inibir o crescimento bacteriano, através de antibióticos de largo espectro ou de espectro baseado na cultura e antibiograma do conteúdo uterina.
- Facilitar a regeneração uterina nas cadelas com sinais óbvios de degenerescência uterina, o que é conseguido prolongando o anestro. O prolongamento do anestro permite a apoptose e a regeneração do endométrio, preparando a cadela para uma nova gestação. Para este fim, o agonista dos receptores de androgénio, mibolerone, pode ser usado.

Destes objectivos, a prevenção dos efeitos da progesterona deve ser o primeiro a ser procurado, após a estabilização do paciente (Verstegen *et al.*, 2008), já que é geralmente aceite que, na piómetra, esta hormona tem um papel principal (Jurka *et al.*, 2008; Fieni, 2006; Noakes *et al.*, 2001). Os seus efeitos incluem o encerramento do cérvix, a estimulação da actividade secretora das glândulas endometriais, a inibição das contracções miometriais (Pettersson & Tidholm, 2009; Verstegen *et al.*, 2008; England *et al.*, 2007) e a diminuição da imunidade local ao nível do útero (Verstegen *et al.*, 2008).

Em determinadas cadelas com piómetra, a concentração sérica de progesterona não se encontra, no entanto, aumentada (England *et al.*, 2007). O facto de cadelas com baixas concentrações de progesterona apresentarem sinais clínicos de piómetra foi surpreendente para os autores, uma vez que a afecção deveria começar a resolver-se assim que a concentração de progesterona diminuísse. Estas cadelas responderam ao tratamento com um agonista da dopamina e uma prostaglandina, possivelmente devido à indução de contracções uterinas pela prostaglandina. Deste modo, a falha na resolução espontânea da piómetra pode ter decorrido de ausência de contracções uterinas suficientes para a expulsão do conteúdo intra-uterino. É também possível que concentrações basais de progesterona mantenham um certo grau de patência do cérvix ou que a concentração plasmática desta hormona não seja representativa das suas concentrações teciduais. As baixas concentrações de progesterona em cadelas com alterações sistémicas podem explicar a falha na resposta de algumas cadelas ao tratamento com antagonistas dos receptores de progesterona (Trasch, Wehrend & Bostedt, 2003). No entanto, 15 de 17 cadelas com piómetra e concentração plasmática de progesterona baixa foram eficazmente tratadas com um antagonista dos receptores de progesterona, no estudo de Fieni (2006), e resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Gobello, Castex, Klima, Rodriguez & Corrada (2003). Estes dados parecem confirmar que, na patogenia da piómetra canina, a acção da progesterona no útero é dependente do número de receptores desta hormona ou da sua sensibilidade e não da sua concentração plasmática (Fieni, 2006).

2.4.1.1 Prostaglandinas

As prostaglandinas naturais, como a dinoprost trometamina, têm uma acção luteolítica forte e promovem mais eficazmente as contrações miométriais do que as prostaglandinas sintéticas, das quais a mais usada é o cloprostenol (Verstegen *et al.*, 2008). As últimas possuem, porém, uma actividade mais longa (Pettersson & Tidholm, 2009; Verstegen *et al.*, 2008) e efeitos adversos menos frequentes, sendo o vômito o único efeito adverso comum (Pettersson & Tidholm, 2009; Verstegen *et al.*, 2008).

Protocolo e efeitos adversos

Pode ser usada a PGF_{2α} isoladamente ou em combinação com outros fármacos. O cálculo da dose deve ser feito com cuidado extremo, uma vez que o índice de segurança é relativamente baixo (a dose letal média nos canídeos é de aproximadamente 5mg/kg) e efeitos secundários adversos estão descritos para doses elevadas (sobretudo acima de 100 µg/kg) (Verstegen *et al.*, 2008, Smith, 2006). Vômito, diarreia, taquipneia, salivação (Pettersson & Tidholm, 2009; Verstegen *et al.*, 2008), defecação, micção e transpiração ao nível das almofadas plantares (Pettersson & Tidholm, 2009) podem ocorrer 20 a 30 minutos após a aplicação e não duram, em média, mais do que 30 minutos. Casos de ruptura uterina foram descritos na literatura após tratamento de piómetras fechadas com doses de PGF_{2α} superiores a 100 µg/kg (Verstegen *et al.*, 2008). Uma vez que os efeitos secundários são dose-dependentes e diminuem com a repetição do tratamento, tem sentido optar por iniciar o tratamento com uma dose baixa e, gradualmente aumentar a dose até 50 µg/kg ao fim de 2 ou 3 dias. Duas doses de PGF_{2α} entre 10 a 50 µg/kg SC ou IM, 3 a 5 vezes diariamente, durante 3 a 7 dias, têm sido usadas com sucesso na piómetra canina (Verstegen *et al.*, 2008). O internamento é aconselhado devido à longa duração do tratamento e à necessidade de injeções frequentes, bem como aos possíveis efeitos adversos (Pettersson & Tidholm, 2009).

Infusão intra-vaginal de PGF_{2α} natural foi realizada por Gabor, Silver & Szenci (1999), com resultados aparentemente bons e ausência de efeitos adversos. Trata-se, no entanto, de um protocolo que nunca chegou a ser validado para o tratamento da piómetra em cadelas.

Recomendações

Para minimizar o risco de efeitos adversos, a terapia com PGF_{2α} é recomendada apenas em cadelas jovens, sem disfunção hepática ou renal, nem doença cardíaca (Fieni, 2006) e com o

cérvix aberto, devido ao perigo potencial de ruptura das paredes atrofiadas que frequentemente caracterizam uma piómetra fechada (Smith, 2006; Carreira & Pires, 2005). Mesmo que hajam evidências ecográficas de útero com paredes espessadas, durante a cirurgia observam-se por vezes sinais de fragilidade uterina, algumas vezes pontuais, associados a peritonite localizada, pelo que o tratamento com prostaglandinas deve ser cuidadosamente ponderado (Johnston *et al.*, 2001). Smith (2006) recomenda a realização da cultura vaginal, de modo a identificar a antibioterapia mais eficaz, a qual deve ser realizada durante todo o período de tratamento com a $\text{PGF}_{2\alpha}$ e durante as 3 a 4 semanas subsequentes. Recomenda ainda a mensuração das concentrações séricas de progesterona antes e após o tratamento e alerta para a importância de nunca se fornecer a $\text{PGF}_{2\alpha}$ ao proprietário para que este possa fazer a administração, devido ao índice de segurança baixo deste fármaco e ao seu potencial para gerar episódios asmáticos ou induzir aborto em humanos.

Monitorização do tratamento

Ao longo do tratamento médico, independentemente do fármaco escolhido, as cadelas devem ser submetidas a exames físicos, ginecológicos e ecográficos periódicos (Verstegen *et al.*, 2008; England *et al.*, 2007).

Quando a $\text{PGF}_{2\alpha}$ é usada isoladamente ou em protocolos combinados, o estado clínico das cadelas geralmente melhora nas primeiras 48 horas. A quantidade de corrimento uterino aumenta substancialmente 24 horas após o início do tratamento e o seu aspecto varia de purulento ou sero-sanguinolento a seroso, cessando em 4 a 7 dias, na maioria dos casos (Verstegen *et al.*, 2008).

Ecograficamente, é esperada uma redução do lúmen uterino, de pelo menos 5%, dentro de 3 a 5 dias após o início do tratamento médico. Caso a redução uterina não ocorra dentro deste período, a cadela deve ser reavaliada após 2 a 5 dias e outro tratamento médico ou a ovariectomia devem ser considerados (Verstegen *et al.*, 2008).

Alguns autores reavaliam também o hemograma e as análises bioquímicas durante o tratamento. No estudo de England *et al.* (2007), até ao 9º dia após o início do tratamento as alterações no hemograma foram revertidas em 100% das cadelas e em apenas uma não houve a reversão das alterações bioquímicas. Verstegen *et al.* (2008) recomendam a monitorização das concentrações séricas de fibrinogénio, PDFs, D-dímeros e contagem plaquetária, uma vez que CID ocorre nalguns casos crónicos que iniciaram tratamento médico e não melhoraram nos 3 ou 4 dias subsequentes. É de salientar, porém, que a CID foi essencialmente detectada em cadelas tratadas somente com antagonistas dos receptores de progesterona.

Eficácia e recidiva

A taxa de sucesso descrita na literatura, frequentemente avaliada pela regressão da afecção clínica, seguida da capacidade de concepção após o tratamento, varia geralmente de 50 a 65% (Smith, 2006). Cadelas que iniciem antibioterapia baseada na cultura vaginal realizada no pró-estro, que sejam cruzadas durante o estro que se segue e que não falhem na concepção, têm menor risco de recidiva de piómetra. As cadelas tratadas com PGF_{2α} podem apresentar um intervalo inter-éstrico subsequente mais curto (Smith, 2006), uma recidiva da afecção uterina à volta dos 10% (Johnston *et al.*, 2001), e fertilidade diminuída em comparação com cadelas sem doença uterina (Gobello *et al.*, 2003).

2.4.1.2 Agonistas da dopamina

Na cadela, a prolactina é luteotrófica (Pettersson & Tidholm, 2009). Entre os fármacos com actividade anti-prolactínica, a bromocriptina e a cabergolina já foram usadas para o tratamento da piómetra canina. A cabergolina é segura e eficaz quando usada isoladamente e não está associada a efeitos adversos (Verstegen *et al.*, 2008; England *et al.*, 2007), embora o mais frequente seja combinar agonistas da dopamina com prostaglandinas sintéticas ou naturais (Verstegen *et al.*, 2008). A cabergolina é a primeira escolha deste autor, uma vez que geralmente não causa efeitos adversos e pode ser usada uma vez por dia, em vez de 2 ou 3 vezes por dia no caso da bromocriptina. Adiante será descrito o protocolo, prós e contras da associação deste fármaco com prostaglandinas.

2.4.1.3 Antagonistas dos receptores de progesterona

Entre os antagonistas dos receptores uterinos de progesterona, a mifepristone e a aglepristona já foram testadas em reprodução animal, mas apenas a última está registada para uso veterinário (Jurka *et al.*, 2008). Na cadela, a aglepristona liga-se aos receptores de progesterona com uma afinidade três vezes maior do que a própria hormona e não só bloqueia os receptores livres como também mobiliza a progesterona já ligada aos receptores (Verstegen *et al.*, 2008; Hoffmann & Schuler, 2006). Deste modo, não modificando a concentração plasmática de progesterona, é capaz de bloquear os seus efeitos biológicos nas células e

tecidos, seja quando a concentração de progesterona está elevada (Hoffmann, Lemmer, Fieni, Linde-Forsberg & Verstegen, 2001) ou baixa (Fieni, 2006).

Protocolo e efeitos adversos

Um dos protocolos mais frequentemente utilizados quando se opta pelo uso da aglepristona isoladamente é a aplicação subcutânea de 10 mg/kg, repetida nos dias 2, 7, 14 e se necessário no dia 28 (Jurka *et al.*, 2008; Gürbulak *et al.*, 2005). Apesar de ter sido usada isoladamente na piómetra canina com sucesso (Jurka *et al.*, 2008; Fieni, 2007; Träsch *et al.*, 2006; Wehrend & Georgiev, 2006; Gürbulak *et al.*, 2005; Wehrend, Träsch & Bostedt, 2003; Hoffmann, Lemmer, Bostedt & Failing, 2000; Hubler & Arnold, 2000), a eficácia deste fármaco quando não associado ao uso de prostaglandinas é controversa uma vez que, contrariamente a estas, os antagonistas dos receptores da progesterona não induzem contracções uterinas se usados isoladamente. No entanto, alguns autores defendem que as contracções uterinas são induzidas indirectamente pela libertação uterina de prostaglandinas, como consequência do processo inflamatório associado à doença (Verstegen *et al.*, 2008).

Dor à aplicação é o efeito adverso mais frequente. No entanto, podem ocorrer reacção inflamatória no local da administração, anorexia, inquietação, desconforto, depressão, vômito, diarreia e hipotermia (Pettersson & Tidholm, 2009; Wehrend & Georgiev, 2006).

Recomendações

Embora considerado um fármaco seguro, a aglepristona não é aconselhada em caso de *diabetes mellitus*, mau estado geral ou hipoadrenocorticismo (Jurka *et al.*, 2008). O sucesso no tratamento exige que a cadela seja jovem, sem quistos ováricos e cruzada no estro seguinte ao tratamento (Verstegen *et al.*, 2008).

Eficácia

O tratamento com aglepristona apresentou uma taxa de eficácia de 60% ao fim de 90 dias (Fieni, 2006). Os casos de eficácia terapêutica foram definidos pelo autor como aqueles que revelaram regressão da afecção clínica, seguida por concepção. Taxas de eficácia superiores foram descritas em estudos prévios: 84,6% após 90 dias (Träsch *et al.*, 2006) e 80,6% após 30 dias (Hoffmann *et al.*, 2001). Jurka *et al.* (2008) separaram as cadelas com piómetra de acordo com a idade e observaram, para o mesmo período, uma taxa de eficácia de 57,1% em cadelas

com idade inferior a 5 anos. No entanto, a taxa de eficácia em cadelas com idade superior a 5 anos foi de 0%, o que faz suspeitar que nestas cadelas o endométrio teria alterações quísticas, as quais podem comprometer a eficácia do tratamento.

Recidiva

Em estudos anteriores, uma taxa de recidiva de 18,9% (Trasch *et al.*, 2003) a 20% (Gobello *et al.*, 2003) foi observada no período de 12 a 14 meses após o tratamento. Em ambos os estudos, poucas cadelas foram observadas até ao estro seguinte e muito poucas foram cruzadas nesse período. Pelo contrário, Jurka *et al.* (2008) acompanharam as cadelas do seu estudo durante 36 a 54 meses após o tratamento e não observaram qualquer recidiva no grupo de cadelas jovens, enquanto que as mais velhas apresentaram uma taxa de recidiva de 30%. Estas cadelas apresentaram concentrações sanguíneas de estrogénio mais elevadas, tendo sido diagnosticados quistos ováricos durante a cirurgia. Como não é possível diferenciar ecograficamente quistos ováricos produtores de estrogénio, quistos para-ováricos e corpos lúteos, os autores sugeriram a avaliação dos valores de estrogénio aquando da avaliação do risco de recidiva.

Jurka *et al.* (2008) observaram um intervalo inter-éstrico mais curto após o tratamento com aglepristona em 40 a 43% das cadelas, o que representa um valor ligeiramente mais elevado do que o documentado por Trasch *et al.* (2003). Até ao momento, o tratamento com aglepristona parece não influenciar negativamente a fertilidade (Pettersson & Tidholm, 2009; Jurka *et al.*, 2008).

2.4.1.4 Protocolos combinados

2.4.1.4.1 Prostaglandinas e agonistas da dopamina

Recentemente, England *et al.* (2007) e Corrada *et al.* (2006) propuseram uma combinação de cabergolina e cloprostenol para o tratamento da piómetra canina. A associação de um agonista da dopamina a uma prostaglandina tem como objectivo a redução da dose desta última e, como consequência, a redução do número e da intensidade dos efeitos secundários associados.

Protocolo

Os seguintes protocolos podem ser usados: 5 µg/kg/dia de cabergolina *per os* e 5 µg/kg/dia de cloprostenol SC a cada 3 dias, durante 10 dias (England *et al.*, 2007); ou, alternativamente, 5 µg/kg/dia de cabergolina *per os* e 1 µg/kg/dia de cloprostenol SC, ambos durante 7 dias e, nos casos que não respondem durante esse período, uma continuação do cloprostenol, sem a cabergolina, até ao dia 14 (Corrada *et al.*, 2006). Quando as prostaglandinas naturais são usadas em combinação com agonistas da dopamina, as doses e os protocolos são similares, seja com a cabergolina na dose de 5 µg/kg/dia *per os* durante 7 dias, seja com a bromocriptina na dose de 25 µg/kg/TID *per os* durante 7 dias (Verstegen *et al.*, 2008).

Apesar do protocolo apresentado por England *et al.* (2007) se ter revelado mais simples, os efeitos secundários observados foram semelhantes e o período entre o início do tratamento e a resolução da doença foi mais longo (Verstegen *et al.*, 2008). Adicionalmente, a dose significativamente mais baixa de cloprostenol usada por Corrada *et al.* (2006) resultou em prevalência baixa e menor intensidade de efeitos secundários, comparativamente com o uso de prostaglandinas isoladamente. Os efeitos secundários possíveis com o uso desta associação farmacológica são os já descritos, atribuídos ao uso da prostaglandina.

Eficácia

Corrada *et al.* (2006) definiram eficácia terapêutica como a conjugação do desaparecimento dos sinais clínicos e o facto do diâmetro dos cornos uterinos estar dentro dos limites de normalidade e sem evidência de fluido intraluminal. Neste estudo, 83% das cadelas preencheram estes requisitos. No entanto, se incluirmos na definição de eficácia terapêutica a taxa de concepção no cio seguinte, permitindo uma definição mais aproximada da maioria dos autores, encontramos taxas de eficácia mais baixas. Neste estudo, a gestação foi conseguida numa de apenas 2 cadelas tratadas que foram cruzadas no cio seguinte, revelando que a fertilidade pode ser mantida após o tratamento. No estudo de England *et al.* (2007), 7 de 11 cadelas tratadas (64%) conseguiram ficar gestantes no cio seguinte mas, mais uma vez, o número de cadelas cruzadas foi demasiado baixo para permitir comparações das taxas de eficácia com tratamentos isolados.

Recidiva

A taxa de recidiva revelou-se mais baixa quando comparada com o tratamento com a cabergolina isoladamente e perto do limite inferior de taxas referidas em estudos nos quais a prostaglandina foi usada como agente farmacológico único (Corrada *et al.*, 2006). Comparativamente com cadelas férteis saudáveis, observou-se uma diminuição da fertilidade, taxas de concepção mais baixas e ninhadas mais pequenas. No entanto, poderiam estar presentes alterações uterinas que prejudicaram a concepção ou a manutenção da gestação, as quais não foram aferidas (England *et al.*, 2007).

2.4.1.4.2 Antagonistas dos receptores da progesterona e prostaglandinas

A combinação da aglepristona com prostaglandinas foi utilizada por vários autores no tratamento da piómetra canina (Verstegen *et al.*, 2008; Uçmak & Tek, 2008; Fieni, 2007). O uso desta combinação resulta na indução de contracções uterinas, luteólise e relaxamento do cérvix, prevenindo eficazmente os efeitos da progesterona a nível local e no sistema imunitário (Verstegen *et al.*, 2008), para além de permitir uma dose mais baixa de prostaglandina, reduzindo os seus efeitos adversos (Jurka *et al.*, 2008).

Protocolo e efeitos adversos

Os protocolos sugeridos foram os seguintes: 10mg/kg/dia de aglepristona SC nos dias 1, 2 e 7 (se necessário, também no dia 14) em associação com a administração de 0,25 mg/kg/dia de dinoprost trometamina do 3º ao 7º dia (Uçmak & Tek, 2008); ou, alternativamente, cloprostenol na dose de 1µg/kg/dia SC do 3º ao 7º dia, em associação com a mesma dose de aglepristona nos dias 1, 2 e 8 (Fieni, 2006).

Os efeitos secundários possíveis são os já referidos, associados ao uso de prostaglandinas. A dose baixa de cloprostenol, 1µg/kg, geralmente não está associada a efeitos secundários adversos (Verstegen *et al.*, 2008; Gobello *et al.*, 2003). No entanto, no estudo de Fieni (2006), 56% das cadelas tratadas com dose baixa apresentaram efeitos adversos, geralmente náusea.

Eficácia

Com esta combinação observou-se um aumento da taxa de eficácia de 60% para 84,4% ao fim de 90 dias, comparativamente com o uso de aglepristona isoladamente (Fieni, 2006). A acção uterotónica do cloprostenol causou uma diminuição mais rápida do diâmetro uterino e a sua acção luteolítica diminuiu mais rapidamente a concentração plasmática de progesterona. No estudo de Uçmak & Tek (2008), a taxa de eficácia teve um aumento significativo de 50% para 83,3%, quando cadelas com níveis séricos de progesterona superiores a 2 ng/mL e sem quistos ovários foram seleccionadas para o protocolo.

Recidiva

Fieni (2006) não observou qualquer recidiva entre os dias 30 e 90. No entanto, 7 a 12 meses após o tratamento, a taxa de recidiva foi de 13% e, após 19 meses, foi de 19%. Gobello *et al.* (2003) observaram uma taxa de recidiva de 21,4% entre 12 a 14 meses após o tratamento. A idade avançada das cadelas incluídas em ambos os estudos pode explicar as taxas observadas. A recidiva e a falha do tratamento médico estão intimamente relacionados com a presença de quistos ovários, mais frequentemente encontrados em cadelas mais velhas (Fieni, 2006). De facto, os autores encontraram quistos ovários em 6 das 10 cadelas que não responderam ao tratamento médico.

2.4.1.5 Agonistas dos receptores de androgénio

Para evitar a recidiva da piómetra, particularmente nas cadelas com alterações uterinas relacionadas com a idade, como a HQE, é essencial facilitar a regeneração uterina durante o anestro subsequente ao tratamento médico. Com o uso do agonista de receptores de androgénio, mibolerone, obtém-se um prolongamento do anestro, permitindo uma melhor regeneração endometrial. O mibolerone pode ser iniciado um mês após o fim do tratamento médico. Após a suspensão do tratamento com mibolerone, o estro ocorrerá dentro de semanas a meses (Verstegen *et al.*, 2008).

2.4.1.6 Prostaglandina E₂

A PGE₂ pode ser administrada por via intravaginal, na tentativa de se obter o relaxamento do cérvix (Verstegen *et al.*, 2008). Pensa-se que o aumento dos receptores de estradiol durante o período peri-ovulatório aumenta a síntese de PGE₂ e dos seus receptores (Schmitz, Levine & Nathanielsz, 2006), o que culmina no relaxamento cervical. Em ovelhas, o uso de misoprostol melhorou a patência cervical no final do estro (Leethongdee *et al.*, 2007), o que parece estar relacionado com o aumento da transcrição do RNA-mensageiro para os receptores de FSH em todas as camadas do cérvix, induzido pelo misoprostol (Leethongdee, Kershaw, Scaramuzzi & Khalid, 2006). A administração intravaginal de misoprostol em cadelas, com o objectivo de se obter o relaxamento cervical, embora documentada na literatura, ainda não apresenta evidências científicas em relação à sua eficácia (Verstegen *et al.*, 2008). A dose actualmente sugerida para este efeito é de 1-3 µg/Kg a cada 12-24 horas (Wiebe & Howard, 2009).

2.4.2 Tratamento cirúrgico

2.4.2.1 Protocolo anestésico

Os protocolos anestésicos variam de acordo com o estado geral da cadela. A medicação pré-anestésica pode ser constituída por um opióide e uma benzodiazepina, por exemplo, hidromorfona na dose de 0,05-0,2 mg/Kg IV ou IM e diazepam na dose de 0,2 mg/kg IV. Para a indução anestésica, podem ser usadas doses baixas de propofol. Isoflurano e sevoflurano são os agentes inalatórios de escolha para a manutenção anestésica porque causam depressão cardíaca mínima e a indução e a recuperação são geralmente rápidas (Hedlund, 2007).

2.4.2.2 Ovariohisterectomia

Para a ovariohisterectomia, a cadela deve ser posicionada em decúbito dorsal e todo o abdómen tricotomizado e preparado assepticamente. O abdómen deve ser exposto através de uma incisão na linha média ventral, com início 2 a 3 cm caudalmente ao processo xifóide e extendendo-se até ao púbis. O abdómen é explorado de modo a localizar o útero e a procurar possíveis evidências de peritonite, como inflamação da serosa, aumento de líquido abdominal e petéquias. Neste momento, se o cirurgião considerar necessário, pode ser obtido fluido

abdominal para cultura, a bexiga pode ser esvaziada por cistocentese e uma amostra de urina pode ser enviada para análise e cultura (Hedlund, 2007). O útero deve ser exteriorizado e manipulado cuidadosamente uma vez que se encontra muitas vezes friável (Kustritz, 2005). Se tiver ocorrido torção uterina, esta não deve ser corrigida devido à subsequente libertação de bactérias e toxinas na circulação sanguínea. Recolha de exsudado uterino para cultura deve ser efectuada cuidadosamente de modo a não contaminar o campo cirúrgico (Hedlund, 2007).

2.4.2.3 Ovariohisterectomia laparoscópica

Uma técnica de ovariohisterectomia por laparoscopia foi descrita recentemente por Collard & Viguier (2008), de modo a tratar uma cadela com 15 anos de idade e com hiperadrenocorticismo. Esta técnica previne complicações como a deiscência de pontos numa cadela com excesso de peso e parede abdominal fraca, frequentemente associados ao hiperadrenocorticismo. Nenhuma complicação ocorreu no período cirúrgico ou pós-cirúrgico.

2.4.2.4 Monitorização pós-cirúrgica e prognóstico

Após a cirurgia, as cadelas devem ser monitorizadas durante 24 a 48 horas de modo a corrigir alterações possíveis como a sépsis, o choque, a desidratação e os desequilíbrios eletrolíticos ou ácido-base, realizar transfusões nos casos de hipoproteïnemia ou anemia severas, ou detectar sinais de peritonite. A maioria das complicações é resolvida nos 15 dias que se seguem à cirurgia (Hedlund, 2007).

O prognóstico após a cirurgia é bom se a contaminação abdominal for evitada, o choque e a sépsis controlados e, no caso de alterações renais, se estas forem revertidas com fluidoterapia e eliminação do agente bacteriano (Hedlund, 2007).

2.4.3 Outros tratamentos

Devido à natureza insidiosa da piómetra e aos sinais clínicos que a acompanham, as cadelas são frequentemente apresentadas à consulta em fraca condição para a anestesia e a cirurgia.

Apesar de não se dever adiar o tratamento por um período longo, as cadelas devem ser estabilizadas antes da cirurgia (Verstegen *et al.*, 2008).

Independentemente da presença de alteração da função renal, a fluidoterapia deve ser sempre realizada, de modo a proteger as cadelas das complicações de glomerulonefrite mediada por imuno-complexos (England *et al.*, 2007; Zaragoza *et al.*, 2004), corrigir eventuais défices hidro-electrolíticos e manter a perfusão dos tecidos adequada (Carreira & Pires, 2005). A administração de uma solução salina hipertónica com uma solução colóide melhora a hemodinâmica e a oxigenação em animais com choque séptico. Uma solução colóide deve ser sempre administrada nas cadelas que apresentam proteína total inferior a 4 g/dL ou albumina inferior a 1,5 g/dL (Hedlund, 2007). Nos casos de hipotensão podem ser usadas a dobutamina ou a dopamina (2-10 µg/kg/min IV) para suporte inotrópico. A dobutamina é menos arritmogénica e cronotrópica do que a dopamina e é preferida em vez desta se o paciente se encontra hipotenso e anúrico. Em pacientes anúricos mas normotensos, são preferíveis doses baixas de dopamina (0,5-1,5 µg/kg/min IV) e furosemida (0,2 mg/kg IV) (Hedlund, 2007).

A antibioterapia de largo espectro deve acompanhar qualquer tratamento médico ou cirúrgico (Verstegen *et al.*, 2008). Os vários autores concordam que a escolha do antibiótico deve ser baseada nos resultados da cultura bacteriana obtida do conteúdo uterino e do respectivo antibiograma. Se o antibiótico for administrado oralmente, deve ser lembrado que existe a possibilidade de vómito, sobretudo após a aplicação da prostaglandina. A antibioterapia deve ser continuada durante 10 a 14 dias após a cura completa, quando realizado o tratamento médico e, durante pelo menos 7 dias, quando realizada a cirurgia. Se após o fim do tratamento persistirem corrimento vulvar, febre ou neutrofilia, o prolongamento do antibiótico é recomendado (Verstegen *et al.*, 2008).

Capítulo III. ESTUDO DA CASUÍSTICA DE PIÓMETRA EM CADELAS NO HOSPITAL DA FMVZ-USP

1. OBJECTIVOS

Dada a relevância do problema associado com o complexo HQE – piómetra, este trabalho teve como objectivos:

- a) Caracterizar a amostra de cadelas com piómetra;
- b) Determinar quais os factores predisponentes;
- c) Identificar os principais sinais clínicos observados;
- d) Identificar as principais alterações hematológicas e bioquímicas observadas;
- e) Identificar as principais alterações ecográficas concomitantes;
- f) Determinar a prevalência de SRIS e a taxa de mortalidade na piómetra canina;
- g) Avaliar a relação entre os sinais clínicos e a gravidade da doença;
- h) Avaliar a relação entre a ocorrência de SRIS e a gravidade da doença.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo teve por base uma amostra de 170 cadelas (*Canis familiaris*) que foram apresentadas à consulta no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do HOVET da FMVZ-USP durante o período de estágio referido (2 de Fevereiro - 31 de Julho de 2009 e 13 de Outubro - 30 de Novembro de 2009) e às quais foi diagnosticada piómetra. Foram excluídas do estudo as cadelas atendidas neste serviço que estivessem a ser submetidas a tratamento médico para a piómetra e as que apresentaram HQE sem piómetra.

As cadelas foram avaliadas quanto à raça, idade, regularidade do ciclo éstrico, intervalo de tempo entre o último cio e o diagnóstico da doença, número de gestações, ocorrência prévia de pseudo-gestação, administração prévia de anti-concepcionais, sinais clínicos e intervalo de tempo desde o aparecimento do primeiro sinal clínico até à consulta.

Quanto ao exame físico, foram registadas a temperatura corporal, coloração das mucosas, frequências respiratória e cardíaca, palpação uterina via transabdominal, linfonodos e hidratação. No entanto, a autora não teve acesso à totalidade dos dados referentes às frequências respiratória e cardíaca, uma vez que, devido à divisão do estágio em serviços separados, bem como à elevada casuística e atendimento de vários casos em simultâneo no mesmo serviço, não foi possível estar presente no momento de todos os exames físicos e por

vezes os dados não foram devidamente registados. Deste modo, obteve-se um registo da frequência cardíaca em 106 cadelas, da frequência respiratória em 99 cadelas e um registo adequado de todos os critérios necessários para a classificação da SRIS em 90 cadelas.

As cadelas foram submetidas à realização do hemograma completo e contagem plaquetária (contador hematológico ABX – modelo ABC Vet e microscópio óptico composto Nikon), avaliação da concentração sérica de proteínas totais, albumina, ALT, FA, ureia e creatinina (aparelho de bioquímica automatizado Labtest – modelo Labmax 240), ecografia abdominal (aparelho de ecografia Philips ATL – 5000 com sondas convexas de 2-5 MHZ e 4-7 MHZ e linear de 7-12 MHZ, e aparelho de ecografia Tokimec CS – 3030 com sonda convexa de 5 MHZ e linear de 7,5 MHZ), após os quais foram encaminhadas para o Centro Cirúrgico para a realização de ovariohisterectomia. Quando se considerou adequado, outros parâmetros foram adicionalmente avaliados: nos esfregaços sanguíneos em que se observaram características regenerativas da linha eritrocitária, foi realizada a contagem de reticulócitos e eritroblastos (n=23) (microscópio óptico composto Nikon); nas amostras sanguíneas ictéricas, foi realizada a medição de bilirrubina total, directa e indirecta (n=33); e, nas cadelas que revelaram sinais aparentes de hipocaliémia, foi medido este electrólito (n=16).

A identificação das cadelas com SRIS foi baseada nas definições dos critérios clínicos incluídos, estabelecidas por Hauptman, Walshaw & Olivier (1997), por ter sido a classificação que, até hoje, se revelou em Medicina Veterinária como a possivelmente mais correcta para canídeos (Fransson *et al.*, 2007), com elevada sensibilidade (97%) e moderada especificidade (64%). Deste modo, as cadelas com SRIS apresentaram 2 ou mais dos critérios seguintes:

- ✓ Temperatura rectal < 38.1°C ou > 39.2°C;
- ✓ Frequência cardíaca > 120 batimentos/min;
- ✓ Frequência respiratória > 20 movimentos/min;
- ✓ Leucócitos totais < 6000/ μ L, >16000/ μ L ou % de bastonetes > 3.

Os resultados obtidos foram avaliados estatisticamente com o recurso a medidas de dispersão, teste do qui-quadrado e teste de *Fisher*, considerando um intervalo de confiança superior a 95%. O coeficiente de correlação utilizado foi o Coeficiente de correlação de *Spearman*. Na comparação estatística dos dados obtidos, a hipótese nula considerou que as diferenças entre os vários parâmetros não seriam estatisticamente significativas. Como suportes informáticos foram utilizados o Microsoft Office Word ® 2007 e o Microsoft Office Excel ® 2007 e, para a análise estatística, foi utilizado o SPSS ® 17.0.

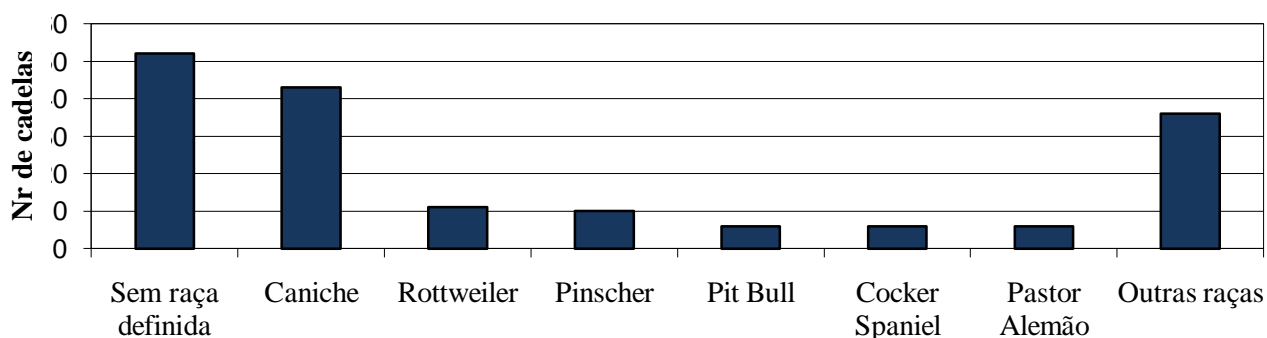
3. RESULTADOS

3.1 Caracterização da amostra e estudo dos factores predisponentes

Raça

A análise da frequência relativa de cada raça (Gráfico 4) demonstra um predomínio das cadelas sem raça definida (n=52; 30,6%), seguida pelo predomínio da raça Caniche (43; 25,3%). Salientaram-se 5 outras raças: Rottweiler (n=11; 6,5%), Pinscher (n=10; 5,9%), Pit Bull (n=6; 3,5%), Cocker Spaniel (n=6; 3,5%) e Pastor Alemão (n=6; 3,5%). As restantes 22 raças revelaram uma prevalência inferior.

Gráfico 4 – Caracterização racial da amostra.



Idade

A média de idades da amostra foi de $8,93 \pm 3,11$ anos, com um intervalo entre os 2 e os 17 anos (Tabela 1). A idade mais comumente observada foi de 7 anos.

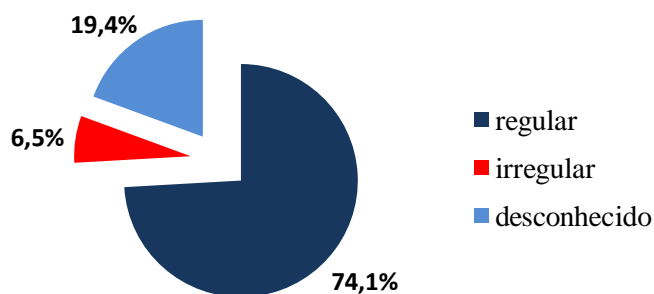
Tabela 1 – Caracterização etária da amostra.

Idade (anos)	
Máximo	17,00
Mínimo	2,00
Média	8,93
Mediana	9,00
Moda	7,00
Desvio Padrão	3,11
IC (95%)	8,46-9,40

Regularidade do ciclo éstrico

Observaram-se ciclos éstricos regulares na maioria das cadelas (n=126; 74,1%) e irregulares em apenas 11 (6,5%) casos (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Regularidade do ciclo éstrico.



Intervalo de tempo entre o último cio e o diagnóstico

O intervalo de tempo entre o último cio e o diagnóstico da piómetra variou de 2 a 365 dias, com uma média de $67,4 \pm 67,8$ dias (Tabela 2).

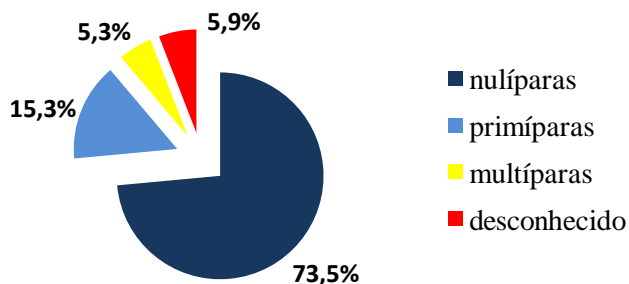
Tabela 2 – Intervalo entre o último cio e o diagnóstico.

Intervalo de tempo (dias)	
Máximo	365,00
Mínimo	2,00
Média	67,39
Mediana	60,00
Moda	60,00
Desvio Padrão	67,79
IC (95%)	55,96-78,83

Número de gestações

Foi observado um número elevado de cadelas nulíparas (n=125; 73,5%) e um número moderado de cadelas primíparas (n=26; 15,3%), contrastando com os casos escassos (n=9; 5,3%) de cadelas múltíparas (Gráfico 6).

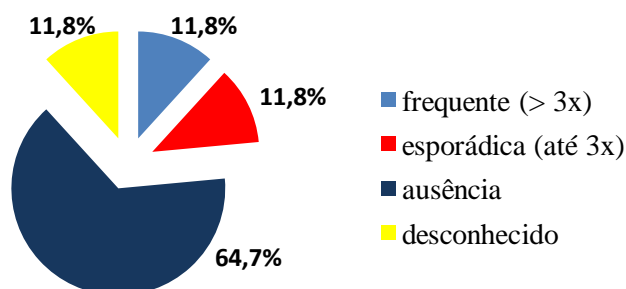
Gráfico 6 – Caracterização das cadelas quanto ao número de gestações prévias.



Ocorrência prévia de pseudo-gestação

Quarenta (23,6%) cadelas tiveram pseudo-gestação esporadicamente (50%) ou na maioria dos casos anteriores (50%). A pseudo-gestação não ocorreu em 110 (64,7%) cadelas (Gráfico 7).

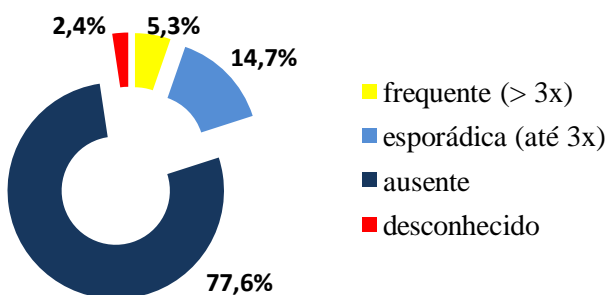
Gráfico 7 – Ocorrência prévia de pseudo-gestação.



Administração prévia de anti-concepcionais

Foram previamente administrados anti-concepcionais a 34 (20,3%) cadelas, sendo que em 25 (14,7%) a administração foi frequente e em 9 (5,3%) foi esporádica. Em 132 (77,6%) casos, os proprietários negaram ter administrado este tipo de fármacos às suas cadelas. (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Administração prévia de anti-concepcionais.



A análise estatística permitiu observar que, em relação à mortalidade, não existem diferenças significativas entre as cadelas que apresentaram ciclos éstricos irregulares e as que apresentaram ciclos regulares, entre as cadelas nulíparas ou primíparas e as cadelas múltíparas, entre as cadelas que apresentaram pseudo-gestação e as que não a apresentaram, ou entre as cadelas que receberam anti-concepcionais e as que não os receberam ($p>0,05$). No entanto, observou-se uma diferença significativa entre as cadelas com idade inferior a 8 anos e as que tinham uma idade igual ou superior a 8 anos, em relação à mortalidade ($p<0,05$).

3.2 Sinais clínicos

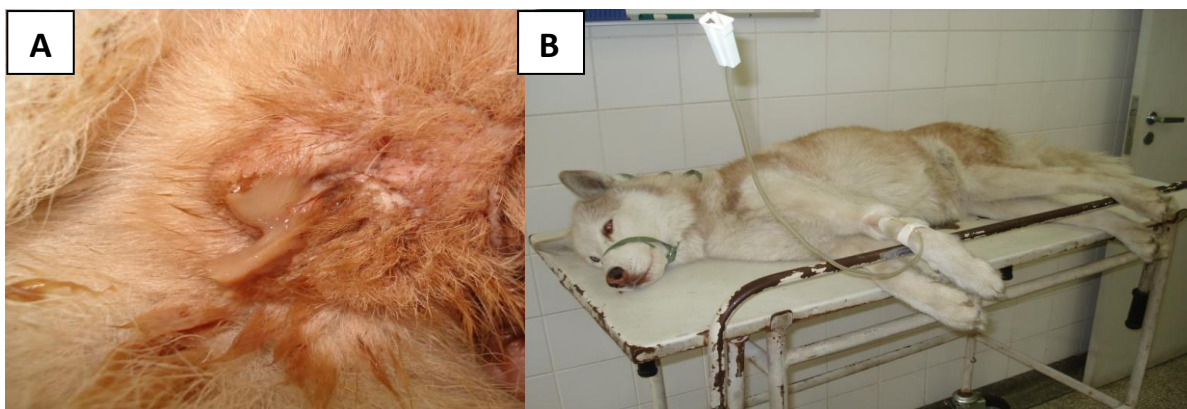
Os sinais clínicos mais frequentes foram a diminuição do apetite ou a anorexia ($n=142$; 83,5%), a polidipsia associada à poliúria ($n=93$; 54,7%), a depressão ($n=170$; 100%), a diarreia ($n=73$; 42,9%), o vômito ($n=85$; 50,0%) e o corrimento vulvar ($n=132$; 77,6%) (Figura 3). Sinais menos frequentes incluíram a diminuição na ingestão de água ($n=25$; 14,7%) e a constipação ($n=31$; 18,2%) (Tabela 3). Em relação ao corrimento vulvar, o aspecto variou de mucóide a sanguíneo-purulento (Figura 6) e num caso manifestou-se como uma hemorragia vulvar grave.

Tabela 3 – Sinais clínicos.

	normal	diminuído	aumentado	desconhecido
Apetite	16%	84%	0%	0%
Ingestão de água	29%	15%	55%	1%
Frequência de defecação	37%	18%	43%	2%
	ocorrência	ausência		
Depressão	100%	0%		
Vômito	50%	50%		
Corrimento vulvar	78%	22%		

Nota: Os sinais clínicos mais frequentes foram evidenciados a azul ($n=170$).

Figura 6 – Sinais clínicos observados numa cadela com piómetra.



A- Corrimento vulvar muco-purulento numa cadela com piómetra. B- A cadela apresentava-se com depressão, sem perda de consciência.

3.3 Exame físico

A temperatura (n=81; 47,6%), a hidratação (n=90; 52,9%), a cor das mucosas (n=90; 53,9%) e o tamanho dos linfonodos à palpação (n=167; 98,2%) encontraram-se normais na maioria dos casos. As alterações mais frequentes ao exame físico foram a febre (n=60; 35,3%), a taquicárdia (n=68; 64,2%), a taquipneia (n=71; 71,7%), a desidratação ligeira (n=57; 33,5%), a palidez das mucosas (n=58; 34,1%) e o aumento uterino à palpação trans-abdominal (n=100; 58,8%) (Tabela 4). A avaliação deste último parâmetro é, no entanto, muito dependente da experiência do veterinário que realiza o exame físico. Alterações menos frequentemente observadas incluíram a hipotermia (n=29; 17,1%), a desidratação moderada (n=19; 11,2%) ou grave (n=4; 2,4%), as mucosas congestionadas (n=22; 13%), o aumento ligeiro dos linfonodos sub-mandibulares (n=2; 1,2%) e dos linfonodos poplíteos (n=1; 0,6%). Nestas cadelas, não foi observada uma afecção concomitante que justificasse este aumento dos linfonodos.

Tabela 4 – Exame físico.

	normal	diminuído	aumentado
Temperatura	48%	17%	35%
Frequência cardíaca	36%	0%	64%
Frequência respiratória	28%	0%	72%
Hidratação	53%	47%	0%
Cor das mucosas	53%	34%	13%
Tamanho dos linfonodos (à palpação)	98%	0%	2%
Tamanho uterino (à palpação)	41%	0%	59%

Nota: As alterações mais frequentemente observadas ao exame físico foram evidenciadas a azul

(n=170).

3.4 Hemograma e contagem plaquetária

Leucocitose por neutrofilia, desvio à esquerda, degenerescência tóxica de neutrófilos e monocitose constituíram as alterações no leucograma mais comumente observadas (Tabela 5). Leucocitose foi observada em 122 (71,8%) cadelas; neutrofilia em 145 (86,3%); desvio à esquerda em 75 (44,1%); degenerescência tóxica de neutrófilos em 135 (79,4%) e monocitose em 152 (90,6%) cadelas. Monócitos reactivos foram observados em 15 (8,8%) casos. A contagem de leucócitos foi normal em 41 (23,5%) cadelas e diminuída em 8 (4,7%). Devido à intensa leucopénia não foi possível realizar o hemograma diferencial em 2 (1,2%) casos. A neutropénia foi observada em 5 (2,9%) cadelas. A contagem de eosinófilos foi normal na maioria dos casos (n=155; 91,2%) e uma eosinofilia leve foi detectada em 13 (7,6%) animais. A contagem de linfócitos apresentou-se normal em 83 (48,8%) cadelas, enquanto que em 73 (42,9%) cadelas foi observada linfopénia. Apenas 12 (7,1%) cadelas apresentaram uma linfocitose leve. Basofilia foi observada em apenas 3 (1,8%) cadelas e nas restantes o número de basófilos encontrou-se dentro dos parâmetros normais.

Tabela 5 – Resultados médios dos diferentes parâmetros do leucograma.

Parâmetro hematológico	Média e desvio-padrão (x10 ³ /µL) (n=170)	Valores absolutos de referência (x10 ³ /µL)
Leucócitos totais	38.731,36 ± 24.967,05	6.000,00 - 15.000,00
Neutrófilos totais	32.735,76 ± 22.457,30	3.000,00 - 13.100,00
Metamielócitos	51,58 ± 191,33	0,00
Bastonetes	1.225,04 ± 1.863,86	0,00 - 300,00
Neutrófilos segmentados	31.560,33 ± 21.179,01	3.000,00 - 11.800,00
Eosinófilos	280,65 ± 457,69	0,00 - 750,00
Basófilos	3,53 ± 28,69	raros
Linfócitos	2.289,51 ± 1.976,77	1.500,00 - 5.000,00
Monócitos	3.654,90 ± 3.701,15	0,00 - 800,00

Anemia, na grande maioria dos casos normocítica, normocrômica e não regenerativa, foi observada em cerca de metade das cadelas (n=87; 51,2%), enquanto a outra metade (n=83; 48,8%) apresentou valores de hematócrito (HT), número de eritrócitos, concentração de hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) dentro do normal. Considerando a totalidade da amostra, estes valores encontraram-se em média no limite inferior dos valores de referência para os respectivos parâmetros, com a exceção da CHCM

(Tabela 6). Anisocitose foi a característica mais frequentemente observada nos esfregaços sanguíneos, com observações esporádicas de policromasia, macrocitose e/ou microcitose e observações raras de hemácias em *rouleaux*. Nos poucos casos (n=23; 13,5%) em que a observação da lâmina revelou sinais de regeneração da linha eritrocitária, foi realizada a contagem de reticulócitos e eritroblastos, tendo-se confirmado a anemia regenerativa em 12 (7,1%) casos.

A contagem de plaquetas foi normal na maioria dos casos (n=125; 73,5%), diminuída em 41 (24,1%) e aumentada em 4 (2,4%). Em nenhum caso foram observadas alterações na forma e coloração das plaquetas.

Tabela 6 – Resultados médios dos diferentes parâmetros do eritrograma.

Parâmetro hematológico	Média e desvio-padrão (n=170)	Valores de referência	Unidades
HT	35,36 ± 7,63	37,00 - 54,00	%
Hemácias	5,58 ± 1,22	5,00 - 8,00	x10 ⁶ /μL
Hb	12,1 ± 2,59	12,00 - 18,00	g/dL
VCM	63,48 ± 4,36	60,00 - 70,00	fl
HCM	21,78 ± 1,52	22,00 - 27,00	pg
CHCM	34,32 ± 1,24	31,00 - 36,00	%

3.5 Bioquímicas séricas

A maioria das cadelas (n=129; 75,9%) apresentou valores de proteína total dentro da normalidade, enquanto que 23 (13,5%) cadelas apresentaram hipoproteinémia e 18 (10,6%) apresentaram hiperproteinémia ligeira (Tabela 7). Foi observada hipoalbuminémia em 117 (68,8%) cadelas. O aumento da actividade sérica de ALT foi observado em apenas 6 (3,5%) animais, enquanto que valores séricos aumentados de FA foram observados em 45 (26,5%) animais. Em 33 (19,4%) casos, devido ao facto da amostra de sangue se ter revelado ictérica, o laboratório procedeu à mensuração de bilirrubina total, directa e indirecta, tendo-se confirmado a hiperbilirrubinémia, maioritariamente devida à bilirrubina directa, em 31 (18,2%) casos. Foi observado o aumento das concentrações séricas de ureia em 58 (34,1%) cadelas e o aumento das concentrações séricas de creatinina em 30 (17,6%) cadelas. Todas as cadelas que apresentaram valores aumentados de creatinina apresentaram concomitantemente valores aumentados de ureia. Hipocaliémia ocorreu numa cadela (0,6%).

Tabela 7 – Resultados médios dos parâmetros bioquímicos séricos.

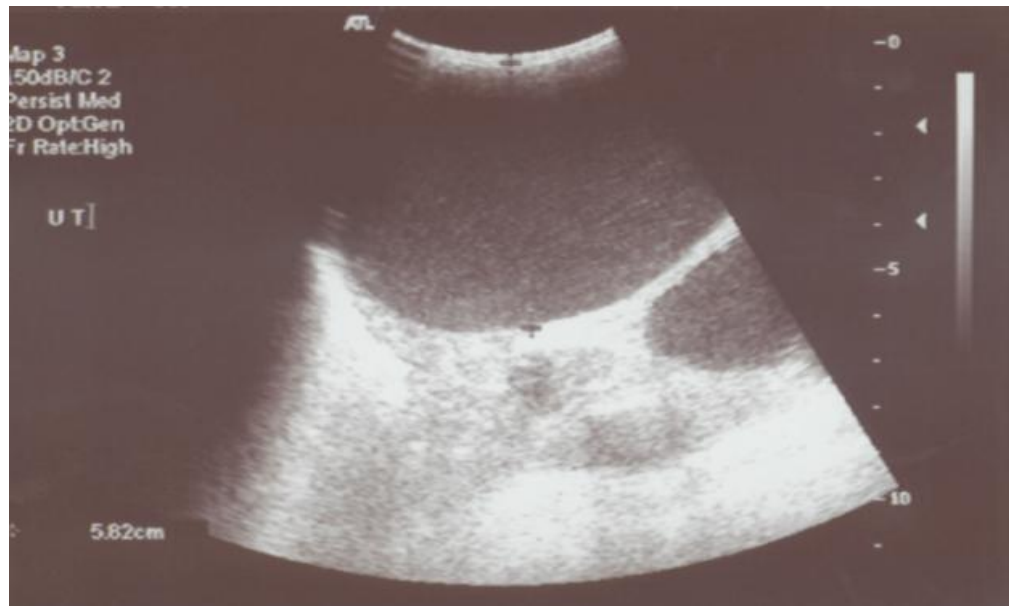
Parâmetro bioquímico	Média e desvio padrão	Valores de referência	Unidades
Proteínas totais*	6,88 ± 0,88	5,50 - 8,00	g/dL
Albumina*	2,25 ± 0,42	2,50 - 4,50	g/dL
ALT*	23,22 ± 45,27	até 50,00	U.I./L
FA*	106,35 ± 68,30	até 130,00	U.I./L
Bilirrubina total**	1,30 ± 1,97	0,01 - 0,25	mg/dL
Bilirrubina directa**	1,03 ± 0,18	0,00 - 0,14	mg/dL
Bilirrubina indirecta**	0,27 ± 1,84	0,01 - 0,11	mg/dL
Ureia*	60,95 ± 72,87	até 40,00	mg/dL
Creatinina*	0,90 ± 1,34	até 1,50 - 2,00	mg/dL
Potássio***	4,24 ± 0,82	3,80 - 5,20	mEq/L

Nota: * representa n=170; ** representa n=33; *** representa n=16.

3.6 Ecografia abdominal

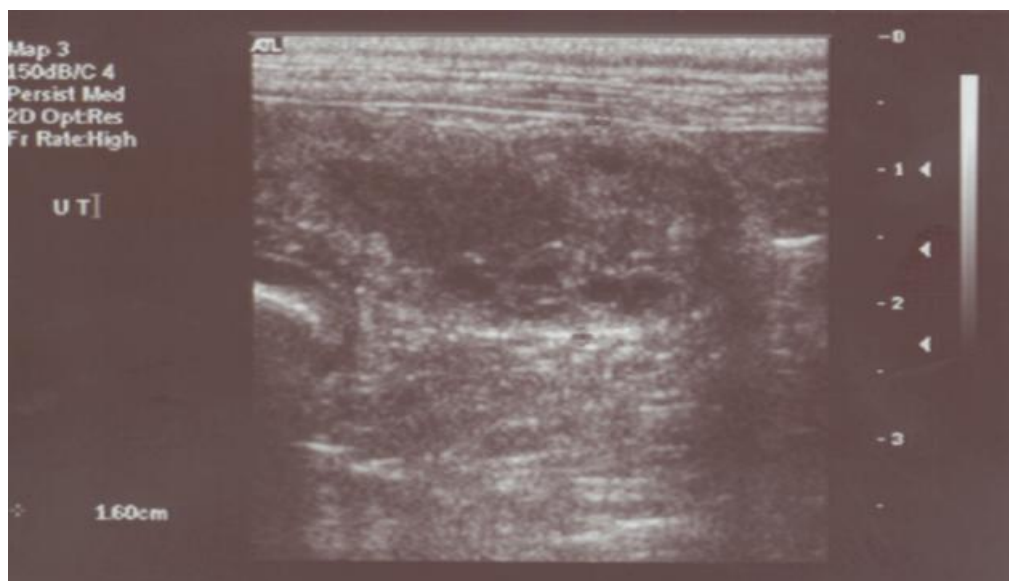
Foi observada distensão uterina, devido à presença de conteúdo intra-luminal, em todas as cadelas (n=170; 100%), sendo as piómetras fechadas aquelas em que a retenção de líquido no lúmen distendeu de forma notória as paredes do útero. Consequentemente, encontraram-se com frequência diversos cortes transversais do útero no mesmo plano ecográfico (Figura 7). Na maioria das piómetras fechadas as paredes uterinas encontravam-se mais finas e com perda de nitidez nos seus contornos. O conteúdo uterino apresentou ecogenicidade mista devido à elevada celularidade. No exame ecográfico das cadelas com piómetra aberta, o grau de distensão do útero foi menor e as paredes uterinas apresentaram-se mais espessadas. O conteúdo intra-uterino apresentou uma ecogenicidade semelhante ao observado nas piómetras fechadas (Figura 8).

Figura 7 - Aspecto ecográfico de piómetra fechada.



Útero de cadela da raça Caniche distendido, medindo até 5,82 cm, com paredes uterinas finas e conteúdo intraluminal de ecogenicidade mista. Corte transversal com o ecógrafo Tokimec CS-3030 e sonda convexa de 5 MHz. Diagnóstico por Imagem – HOVET – FMVZ/USP.

Figura 8 - Aspecto ecográfico de piómetra associada a HQE.



Útero de uma cadela da raça Cocker Spaniel com piómetra e HQE, com parede espessada e irregular, medindo até 1,68 cm nos cornos uterinos e 1,98 cm no corpo uterino. O endométrio apresenta múltiplos quistos anecogênicos e pouco conteúdo intraluminal. Corte transversal obtido com o ecógrafo Tokimec CS-3030 e sonda linear de 7,5 MHz. Diagnóstico por Imagem – HOVET - FMVZ/USP.

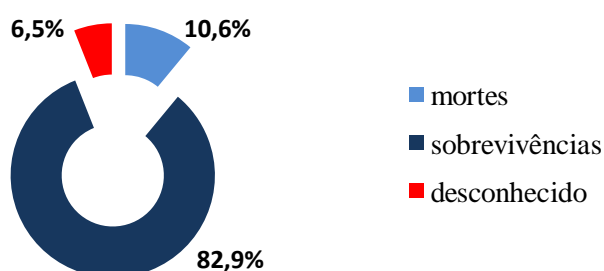
3.7 Prevalência de SRIS

Das 90 cadelas avaliadas quanto à existência de SRIS, identificaram-se 71 (78,9%) com este síndrome. Destas, 9 (5,3%) apresentaram 2 critérios de inclusão neste síndrome, 36 (40,0%) apresentaram 3 critérios e 26 (28,9%) apresentaram 4 critérios de inclusão.

3.8 Taxa de mortalidade

Dezoito (10,6%) cadelas faleceram (Gráfico 9). É importante referir que em 11 (6,5%) casos não houve registos pós-operatórios. Isto pode dever-se à preferência dos proprietários em continuar a observação pós-cirúrgica nos seus veterinários particulares ou ao falecimento das cadelas nos respectivos domicílios. Deste modo, o índice de mortalidade poderá ter sido superior ao registado.

Gráfico 9 – Taxas de mortalidade e de sobrevivência.



3.9 Relação entre os sinais clínicos e a gravidade da doença

De todos os dados recolhidos na história progressa, no exame físico e nos achados laboratoriais de hematologia e provas bioquímicas séricas considerou-se, para a análise estatística, que os parâmetros indicadores de gravidade da doença poderiam ser a existência de febre ou de hipotermia, azotémia, alteração de ALT e/ou FA, hipoalbuminémia, leucocitose ou leucopénia, neutrofilia ou neutropénia, desvio à esquerda, anemia, trombocitopénia e mortalidade.

Nas cadelas que apresentaram menos de 3 sinais clínicos (referidos pelo proprietário) observou-se uma frequência relativa superior de alteração de ALT e/ou FA, bem como de

azotemia, comparativamente com as que apresentaram 3 ou mais sinais clínicos (Gráficos 10 e 11). Numa primeira etapa, o corrimento vulvar não foi incluído no somatório dos sinais clínicos, uma vez que a sua ausência está frequentemente associada a maior gravidade da doença sistêmica (Pretzer, 2008). No entanto, as cadelas que apresentaram pelo menos 3 sinais clínicos apresentaram uma taxa de mortalidade superior (Gráfico 12).

Gráfico 10 – Distribuição das cadelas com e sem alteração de ALT e/ou FA, em função do número de sinais clínicos.

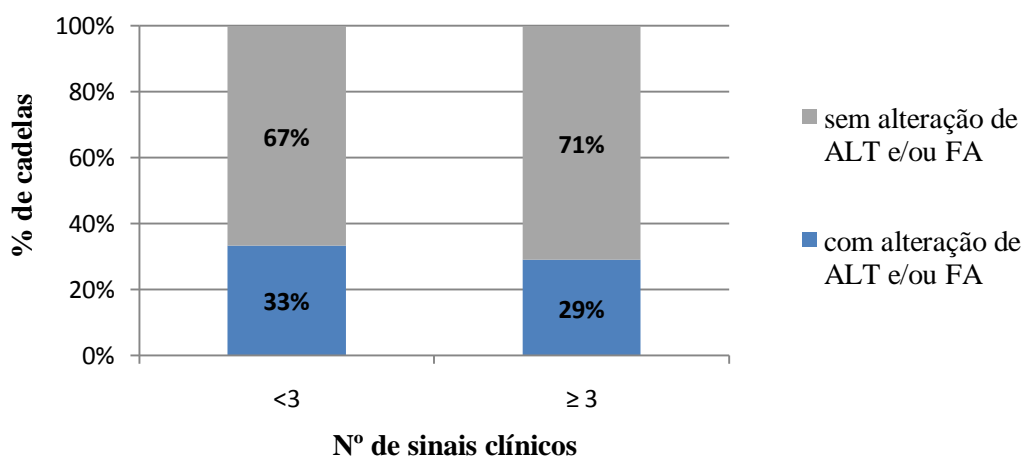


Gráfico 11 - Distribuição das cadelas com e sem azotemia, em função do número de sinais clínicos.

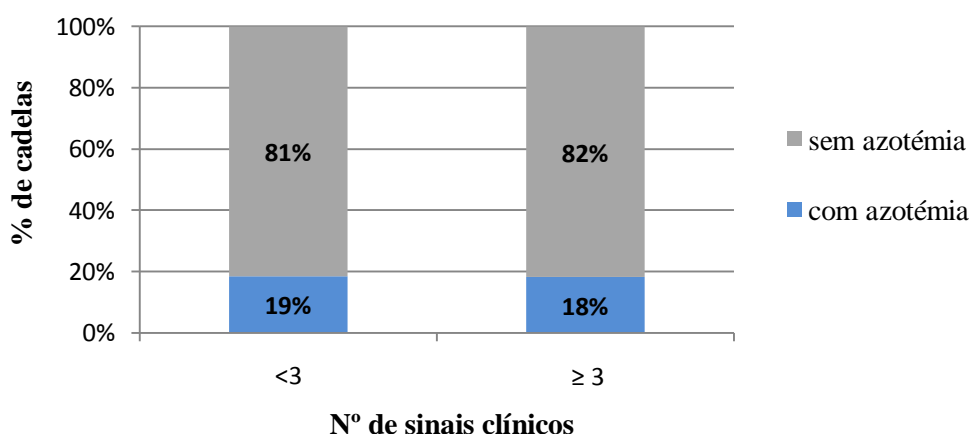
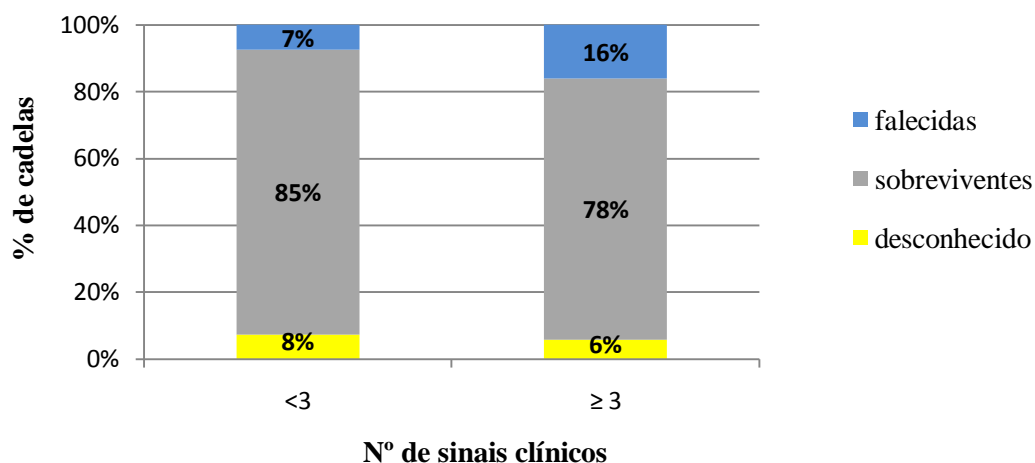


Gráfico 12 – Distribuição das cadelas falecidas e das sobreviventes, em função do número de sinais clínicos.



A análise estatística permitiu observar que não existem diferenças significativas entre as cadelas que apresentaram menos de 3 sinais clínicos e as que apresentaram 3 ou mais sinais clínicos em relação a qualquer um dos parâmetros considerados indicadores de gravidade da doença ($p > 0,05$). Quando os sinais clínicos foram avaliados individualmente, verificou-se que apenas a diminuição da ingestão de água e a polidipsia apresentaram uma correlação significativa com alguns dos parâmetros indicadores da gravidade da doença (Anexo 2). No caso da diminuição da ingestão de água, observou-se uma correlação positiva significativa com a contagem de neutrófilos ($p < 0,05$), a actividade sérica de ALT ($p < 0,05$) e a albumina sérica ($p < 0,01$), bem como uma correlação negativa com a contagem de plaquetas ($p < 0,05$). No caso da polidipsia, observou-se uma correlação positiva significativa com a contagem de bastonetes ($p < 0,05$) e uma correlação negativa significativa com a actividade sérica de ALT ($p < 0,01$) e a albumina sérica ($p < 0,01$).

Numa segunda etapa, o corrimento vulvar foi avaliado individualmente com os mesmos parâmetros. A ausência de corrimento vulvar (piómetra fechada) não foi acompanhada por um aumento na frequência relativa da alteração de ALT e/ou FA (Gráfico 13). No entanto, foi acompanhada por um aumento na frequência relativa de azotémia e na mortalidade (Gráficos 14 e 15). A análise estatística revelou que existem diferenças significativas entre ambos os grupos em relação à ocorrência de leucocitose ($p < 0,01$), neutrofilia ($p < 0,01$), desvio à esquerda ($p < 0,01$), hipoalbuminémia ($p < 0,05$) e mortalidade ($p < 0,01$).

Gráfico 13 – Distribuição das cadelas com e sem alteração de ALT e/ou FA, em função da presença de corrimento vulvar.

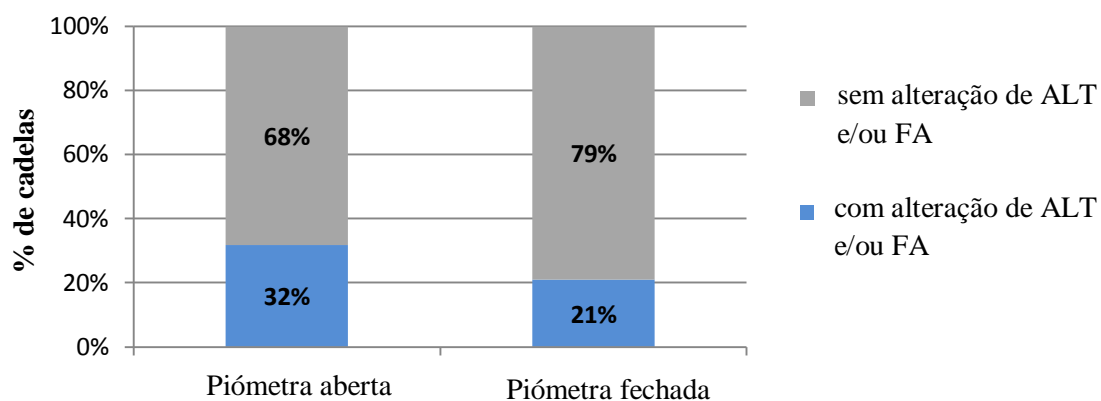


Gráfico 14 - Distribuição das cadelas com e sem azotémia, em função da presença de corrimento vulvar.

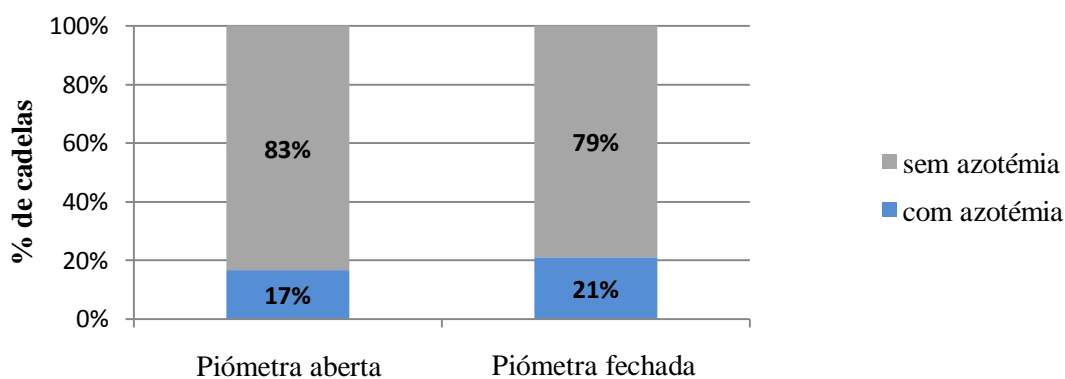
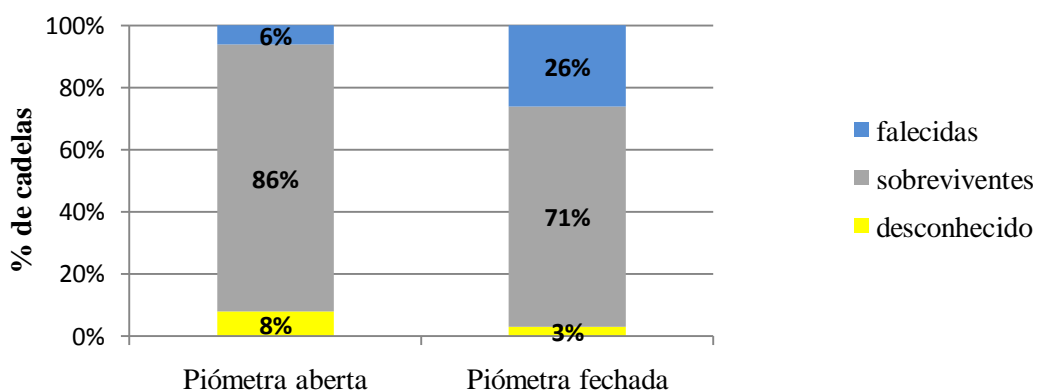


Gráfico 15 – Distribuição das cadelas falecidas e das sobreviventes, em função da presença de corrimento vulvar.



O intervalo de tempo entre o aparecimento do primeiro sinal clínico e a consulta (dia em que foi realizada a ovariectomia) variou de 1 a 210 dias, com uma média de 8,97 (Tabela 8). Este intervalo apresentou correlações significativas com vários parâmetros: contagem de leucócitos, de neutrófilos, de bastonetes, de plaquetas, hematócrito, creatinina e albumina séricas ($p < 0,01$) e mortalidade ($p < 0,05$).

Tabela 8 - Intervalo de tempo entre o aparecimento do primeiro sinal clínico e a consulta.

Intervalo de tempo (dias)	
Máximo	210,00
Mínimo	1,00
Média	8,97
Mediana	7,00
Moda	7,00
Desvio Padrão	18,00
IC (95%)	6,27-11,67

3.10 Relação entre a ocorrência de SRIS e a gravidade da doença

As cadelas com SRIS apresentaram frequências relativas superiores de alteração de ALT e/ou FA e de azotemia, comparativamente com as que não apresentavam este síndrome (Gráficos 16 e 17). Todas as cadelas que faleceram apresentavam SRIS, à exceção de 3 casos em que não foi possível determinar se o SRIS ocorreu concomitantemente.

Gráfico 16 - Distribuição das cadelas com e sem alteração de ALT e/ou FA, em função da ocorrência de SRIS.

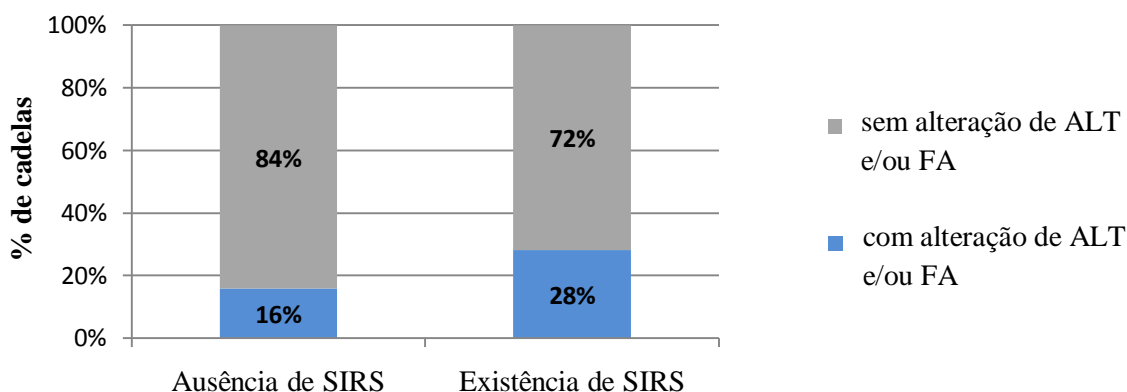
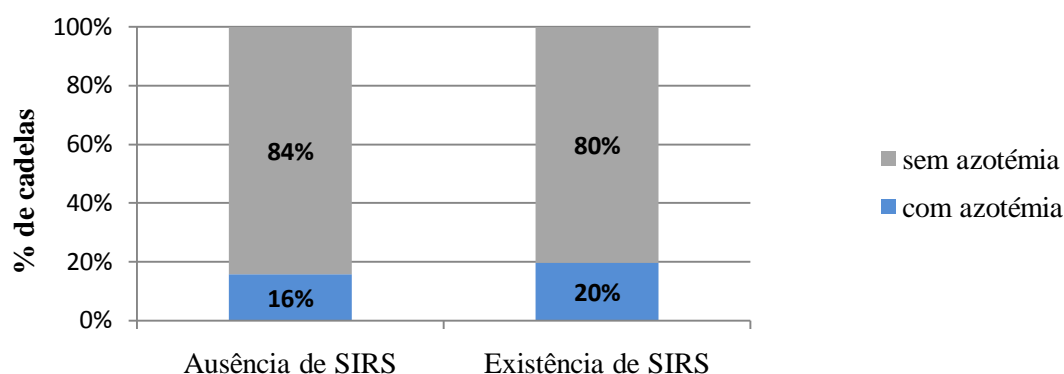


Gráfico 17 - Distribuição das cadelas com e sem azotémia, em função da ocorrência de SRIS.



A análise estatística revelou, no entanto, que não existem diferenças significativas entre os 2 grupos, relativamente à ocorrência de alteração de ALT e/ou FA ou de azotémia ($p > 0,05$). Exceptuando alguns dos parâmetros incluídos na classificação deste síndrome, em relação aos quais se observaram diferenças significativas entre aos grupos, nomeadamente a leucocitose ($p < 0,01$), o desvio à esquerda ($p < 0,05$) e a febre ($p < 0,01$), os valores diferiram significativamente apenas em relação à mortalidade ($p < 0,01$).

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O predomínio das raças Caniche, Rottweiler, Pinscher, Pit Bull e Cocker Spaniel revela que determinadas raças podem estar mais predispostas ao desenvolvimento da piómetra. A predisposição das raças Rottweiler e Cocker Spaniel para a doença já foi relatada anteriormente (Smith, 2006; Feldman & Nelson, 2004). No entanto, as cadelas mais frequentemente diagnosticadas não possuíam raça definida, o que poderá estar relacionado com o facto de, no Brasil, haver uma tendência para adoptar cães sem raça determinada.

Embora a média de idades das cadelas tenha sido de $8,93 \pm 3,11$ anos, a doença foi diagnosticada em cadelas desde os 2 aos 17 anos, o que corrobora estudos anteriores (Küplülü *et al.*, 2009; Whitehead, 2008). Úteros de cadelas que fizeram vários ciclos éstricos encontram-se predispostos ao estabelecimento de infecção uterina devido à maior probabilidade de apresentarem HQE, pelo que a idade constituiu um dos factores predisponentes ao desenvolvimento da piómetra (Kustritz, 2005).

A maioria das cadelas (74,1%) apresentou ciclos éstricos regulares. Contudo, ciclos irregulares foram observados em 6,5% das cadelas. A irregularidade do ciclo éstrico pode constituir um factor predisponente para a doença (Faldyna *et al.*, 2001), principalmente no caso de intervalos entre ciclos éstricos mais curtos, uma vez que aumenta a probabilidade de ocorrência de HQE.

O intervalo de tempo entre o último cio e o diagnóstico da piómetra foi em média de $67,39 \pm 67,79$ dias. Intervalos de tempo semelhantes foram documentados (Küplülü *et al.*, 2009; Pretzer, 2008; Smith, 2006), indicando que a doença ocorre mais frequentemente durante o diestro. No entanto, este intervalo variou de 2 a 365 dias, indicando que o intervalo de tempo desde o último cio até ao diagnóstico pode variar amplamente, o que já tinha sido verificado em estudos anteriores (Johnston *et al.*, 2001).

No presente estudo, a incidência da doença foi maior nas cadelas nulíparas (73,5%), mais reduzida nas primíparas (15,3%) e baixa nas múltíparas (5,3%), o que está de acordo com outros autores (Küplülü *et al.*, 2009; Coggan *et al.*, 2008). Dow (1957) foi o primeiro a sugerir que a gestação tem um factor protector no desenvolvimento da piómetra e outros autores se seguiram defendendo a mesma ideia (Eilts & Davidson, 2005). No entanto, ainda não é conhecido o mecanismo envolvido.

A pseudo-gestação foi observada em ciclos éstricos prévios em 23,6% das cadelas, tendo ocorrido mais do que 3 vezes em metade destas e até 3 vezes na outra metade. A pseudo-gestação poderá constituir um dos factores predisponentes ao desenvolvimento da piómetra nas cadelas (Faldyna *et al.*, 2001; Kaymaz *et al.*, 1999). No entanto, esta associação é controversa (Smith, 2006) e mecanismos explicativos não foram ainda propostos.

Num número expressivo de cadelas (20,3%) havia história de prescrição de anti-concepcionais. Foi demonstrado experimentalmente que a administração de progestagénios à cadela, sobretudo após uma prévia estimulação por estrogénios, predispõe ao complexo HQE-piómetra (Chen *et al.*, 2006; Max & Jurka, 2006; Hori *et al.*, 2005).

Os sinais clínicos mais frequentes numa cadela com piómetra são a diminuição do apetite ou a anorexia e a depressão, associadas ou não com corrimento vulvar (Küplülü *et al.*, 2009; Dabrowski *et al.*, 2009; Verstegen *et al.*, 2008; Bartoskova *et al.*, 2007; England *et al.*, 2007). Os sinais clínicos menos comumente observados incluíram a polidipsia associada à poliúria

(54,7%) ou menos frequentemente a diminuição na ingestão de água (14,7%), a diarreia (42,9%) ou a coprostase (18,2%) e o vômito (50,0%), o que está de acordo com as observações de Verstegen *et al.* (2008). Quando presente, o corrimento vulvar tem um odor geralmente fétido e pode variar de sanguíneo-purulento a mucóide ou, menos frequentemente, aparecer como uma hemorragia vulvar (Pretzer, 2008), situação que ocorreu numa única cadela do presente estudo. A correlação significativa ($p < 0,05$) entre a existência de piómetra fechada e a coprostase sugere que a dilatação uterina, mais evidenciada nos casos de cérvix fechado, pode comprimir o cólon e, juntamente com um grau de desidratação moderado, causar coprostase. As cadelas com piómetra fechada apresentam sinais clínicos sistêmicos mais evidentes (Verstegen *et al.*, 2008). A sintomatologia dominante deve-se à toxémia. O rápido crescimento bacteriano e a desintegração celular levam frequentemente à libertação para a circulação sistémica de endotoxinas e de mediadores inflamatórios (Hagman *et al.*, 2005), provocando a generalização de um processo que se encontrava previamente limitado ao útero e justificando a diminuição do apetite e da actividade mental, o vômito e a diarreia. As endotoxinas afectam a capacidade de reabsorção de água pela ansa de Henle. As endotoxinas libertadas por *E. coli* parecem ter uma habilidade superior de causar insensibilidade dos túbulos renais à acção da hormona anti-diurética. O resultado é o desenvolvimento de diabetes insípida nefrogénica secundária, a qual se manifesta pela poliúria e polidipsia compensatória (Verstegen *et al.*, 2008; Wanke & Gobello, 2006).

Ao exame físico, as alterações mais frequentemente observadas foram a febre (35,3%), a taquicárdia (64,2%), a taquipneia (71,7%), a desidratação ligeira (33,5%), a palidez das mucosas (34,1%) e o aumento uterino à palpação trans-abdominal (58,8%). No entanto, a temperatura, a hidratação, a coloração das mucosas e o tamanho dos linfonodos à palpação encontraram-se normais na maioria dos casos. A febre, a taquicárdia e a taquipneia podem ser explicadas pela endotoxémia (Nath *et al.*, 2009; Fransson *et al.*, 2007). A desidratação é provocada pela alteração da capacidade de reabsorção de água pelos túbulos renais (Wanke & Gobello, 2006) e, nalguns casos, pela presença de vômito, diarreia e diminuição na ingestão de água. Nas cadelas com choque endotoxémico podem observar-se mucosas pálidas ou congestionadas (Fransson *et al.*, 2007) e hipotermia (Kustritz, 2005). Nas cadelas sem choque endotoxémico, a palidez das mucosas pode ser explicada pela anemia.

Uma marcada leucocitose ($38.731,36 \pm 24.967,05 \times 10^3/\mu\text{L}$) com neutrofilia, desvio à esquerda, degenerescência tóxica de neutrófilos e monocitose constituíram o leucograma mais comumente observado, o que corrobora resultados obtidos noutros estudos (Hagman *et al.*,

2009; Küplülü *et al.*, 2009; Verstegen *et al.*, 2008; Bartoskova *et al.*, 2007). Estas alterações são características de um processo inflamatório exsudativo e supurativo (Kustritz, 2005). Embora 48,8% das cadelas tenha apresentado uma contagem de linfócitos normal, 42,9% das cadelas apresentou linfopenia. A diminuição da actividade linfocitária resulta de mecanismos multifactoriais que incluem a concentração aumentada de progesterona (Sugiura *et al.*, 2004), a endotoxemia, os valores aumentados de lactoferrina nos grânulos dos neutrófilos (Bartoskova *et al.*, 2007) e o aumento da síntese uterina de PGE₂ (Rocca & FitzGerald, 2002). A linfocitose ocorreu em poucos casos (7,1%), possivelmente associada à hiperglobulinemia resultante de estimulação antigénica crónica (Verstegen *et al.*, 2008). A contagem de eosinófilos foi normal na maioria das cadelas e uma eosinofilia leve foi detectada num número pequeno de casos (7,6%), o que se apresenta em concordância com estudos anteriores (Nath *et al.*, 2009a; Hagman *et al.*, 2009). A neutropenia tem sido observada nalguns casos de endotoxemia (Bartoskova *et al.*, 2007), tendo ocorrido em 2,9% das cadelas do presente estudo.

Anemia, na grande maioria dos casos normocítica, normocrómica e não regenerativa, foi observada em cerca de metade das cadelas (51,2%). Doenças inflamatórias crónicas podem provocar anemia por disponibilidade diminuída de ferro. Os efeitos das toxinas na medula óssea, a diminuição da viabilidade eritrocitária e a perda de eritrócitos para o lúmen uterino são possíveis causas adicionais para a anemia observada nas cadelas com piómetra (Hagman *et al.*, 2009). Na outra metade das cadelas (48,8%) encontraram-se valores de HT, nr de eritrócitos, Hb, volume VCM, HCM e CHCM dentro do normal. Apesar destes parâmetros se revelarem normais em vários casos, há que ter em conta que a sua avaliação é frequentemente complicada pela desidratação concomitante (Verstegen *et al.*, 2008).

A contagem de plaquetas foi normal na maioria das cadelas, embora a trombocitopenia tenha ocorrido num número significativo de casos (24,1%), reflectindo as alterações nos mecanismos fisiológicos da homeostasia causadas pela endotoxemia e/ou septicemia (Tanja *et al.*, 2006). A trombocitose observada em apenas 2,4% dos casos pode ter constituído uma resposta reactiva à ocorrência de CID ou à perda de plaquetas para o lúmen uterino.

Os resultados das análises bioquímicas séricas incluíram o aumento da actividade da FA nalguns casos (25%), enquanto a actividade da ALT se apresentou normal na maioria das cadelas (96,5%), hiperbilirrubinemia por aumento da bilirrubina directa (18,2%), concentrações de proteína total normais (75,9%) ou menos frequentemente hiperproteinemia

(10,6%) ou hipoproteinémia (13,5%) e hipoalbuminémia (68,8%) e, nalgumas cadelas, aumento das concentrações de ureia (34,1%) e de creatinina (17,6%). Estes resultados de provas bioquímicas séricas corroboram estudos anteriores (Hagman *et al.*, 2009; Küplülü *et al.*, 2009; Nath *et al.*, 2009b; Verstegen *et al.*, 2008; England *et al.*, 2007). O aumento sérico de FA associado à hiperbilirrubinémia por um aumento na bilirrubina directa indica-nos que poderá ter ocorrido colestase intra-hepática (Fransson, 2003). A diminuição da actividade sérica de ALT é um achado comum em cadelas com piómetra e reflecte a inibição da síntese hepática desta enzima, sob a acção das endotoxinas (De Schepper *et al.*, 1987). Nalguns casos, a toxémia pode, no entanto, causar alterações na membrana dos hepatócitos, as quais, juntamente com a circulação hepática diminuída, podem justificar aumentos ligeiros da actividade sérica desta enzima (Verstegen *et al.*, 2008). Valores séricos de ALT aumentados foram observados em apenas 3,5% das cadelas neste estudo. A hipoproteinémia foi observada nos casos de hipoalbuminémia grave, enquanto que os casos de hiperproteinémia poderão ter resultado da desidratação ou da ocorrência de hiperglobulinémia (Hagman *et al.*, 2009). A hipoalbuminémia ligeira, observada na maioria das cadelas, pode ser explicada por uma síntese diminuída desta proteína, em resposta ao aumento da síntese de globulinas e de proteínas de fase aguda, com o objectivo de manter o equilíbrio osmótico intravascular (Hagman *et al.*, 2009; Poppl, 2008). Nalguns casos, pode ter sido agravada pela existência de uma glomerulonefrite (Johnson, 2009; Feldman & Nelson, 2004) e pela anorexia prolongada. A azotémia deve-se à desidratação (Verstegen *et al.*, 2008), à reduzida perfusão renal e/ou à toxémia (Nath *et al.*, 2009b), a qual aumenta o catabolismo proteico (Cockeroft, 1995). As concentrações de K⁺ encontram-se geralmente normais, embora a hipocaliémia possa ocorrer nos casos de vômito frequente (Hagman *et al.*, 2009).

A ecografia revela-se de grande valor diagnóstico pois avalia a integridade do endométrio, o grau de distensão uterina e de espessamento da parede e o número e tamanho das estruturas quísticas (Valocký & Mojzisoová; 2006). Na presença de um estadio IV hipertrófico da classificação de Dow, o qual se acompanha de piómetra aberta, observa-se à ecografia um aumento ligeiro do diâmetro uterino decorrente da drenagem do conteúdo e uma parede uterina espessada. No estadio IV atrófico, que pode ocorrer nos casos de piómetra fechada, é notório o aumento do diâmetro do útero e a atrofia das paredes. Em ambos os casos, o conteúdo intraluminal apresenta um padrão hipocogénico irregular, evidenciando a existência de partículas em suspensão (Carreira & Pires, 2005).

Uma prevalência de SRIS de 78,9% foi observada, corroborando os resultados anteriormente documentados por Hagman *et al.* (2009) (61%) e Pelander *et al.* (2008) (80%). Segundo estes autores, estes valores constituem a manifestação clínica da libertação sistémica de mediadores inflamatórios, em resposta à infecção e inflamação uterina iniciais. No entanto, o diagnóstico de SRIS com base nestes parâmetros pode não ser muito fidedigno nesta espécie, uma vez que a temperatura corporal, as frequências cardíaca e respiratória e a contagem de leucócitos são influenciadas por eventos fisiológicos como o medo e o stress (Pelander *et al.*, 2008; Fransson *et al.*, 2007). A baixa especificidade dos critérios clínicos que incluem a definição do SRIS para a espécie canina levaram os investigadores a procurar critérios adicionais que possam constituir melhores marcadores de prognóstico para esta espécie, como sejam os metabólitos da PGF_{2α} (Hagman *et al.*, 2006a), a proteína C reactiva (Dabrowsky *et al.*, 2009; Fransson *et al.*, 2007), a SAA e a Hp (Dabrowsky *et al.*, 2009; Dabrowsky *et al.*, 2007).

A taxa de mortalidade observada foi de 10,6% e o seu valor real poderá ter sido superior, uma vez que num número significativo de casos (6,5%) não houve registos pós-operatórios, o que poderá dever-se ao falecimento destas cadelas nos respectivos domicílios. As taxas de mortalidade em cadelas com piómetra variam de 0% (Hagman *et al.*, 2009; Pelander *et al.*, 2008) a 27% (Küplülü *et al.*, 2009), como resultado do choque endotoxémico, desenvolvimento de CID, alterações cardíacas, renais ou hepáticas.

Embora a amostra seja relativamente pequena para conclusões estatisticamente favoráveis, a análise estatística observada sugere que a conduta terapêutica e o prognóstico não devem ser guiados pela regularidade do ciclo éstrico, número de gestações prévias, ocorrência prévia de pseudo-gestação, administração de anti-concepcionais, pelos sinais clínicos referidos pelo proprietário ou pelo seu somatório, à excepção da diminuição da ingestão de água, polidipsia e ausência de corrimento vaginal. Estes 3 parâmetros apresentaram correlações positivas significativas com alguns dos parâmetros considerados indicadores da gravidade da doença e, no caso da diminuição da ingestão de água e da ausência de corrimento vaginal, observou-se uma correlação positiva significativa com a mortalidade ($p < 0,01$). Para além destes parâmetros, a análise estatística sugere que o prognóstico pode ser guiado pelo intervalo de tempo entre o aparecimento do primeiro sinal clínico e a realização da ovariohisterectomia, bem como pela idade, pela observação de febre, pela existência de SRIS, contagem de bastonetes, hematócrito e creatinina sérica. Os restantes parâmetros que foram considerados indicadores de gravidade da doença, nomeadamente a hipotermia, a contagem de leucócitos, de neutrófilos, de plaquetas, a actividade sérica de ALT, a actividade sérica de FA e a

albumina sérica, não apresentaram valores de correlação significativos com a mortalidade ($p > 0,05$), sugerindo que, nesta doença, eles não são úteis como indicadores de mau prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arora, N., Sanford, J., Browning, G. F., Sandy, J. R. & Wright, P. J. (2006). A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 66 (6), 1530-1536.
- Bagcigil, A. F., Kirsan, I., Ikiz, O. & Ozgur, Y. (2004). Bacteriological examination of the bitches with pyometra. *Medycyna Weterynaryjna*, 60 (9), 934-936.
- Bartoskova, A., Vitasek, R., Leva, L. & Faldyna, M. (2007). Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra. *Journal of Small Animal Practice*, 48 (10), 564-568.
- Bigliardi, E., Parmigiani, E., Cavirani, S., Luppi, A., Bonati, L. & Corradi, A. (2004). Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Reproduction in Domestic Animals*, 39 (3), 136-140.
- Bigoszewski, M., Rychlik, A. & Depta, A. (2001). Acute phase proteins in domestic animals. *Medycyna Weterynaryjna*, 57 (3), 151-154.
- Bojrab, M. J. (2005). *Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais* (3rd ed.) (375-379). São Paulo: Roca.
- Børresen, B. & Skrede, S. (1980). Pyometra in the dog - a pathophysiological investigation. V. The presence of intrahepatic cholestasis and an "acute phase reaction". *Nordisk Veterinaermedicin*, 32 (9), 376-386.
- Bottinger, B. W., Motsch, J., Teschendorf, P., Rehmert, G. C., Gust, R., Zorn, M., Schweizer, M., Layug, E. L., Snyder-Ramos, S. A., Mangano, D. T. & Martin, E. (2004). Postoperative 12-lead ECG predicts peri-operative myocardial ischaemia associated with myocardial cell damage. *Anaesthesia*, 59 (11), 1083-1090.
- Brady, C. A. & Otto, C. M. (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31 (6), 1147-1162.
- Bunck, C. F., Mischke, R. & Gunzel-Apel, A. R. (2001). Investigation of the fibrinolytic system during non pregnant and pregnant oestrus cycles of bitches. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 57, 207-214.
- Burgener, I. A., Kovacevic, A., Mauldin, G. N. & Lombard, C. W. (2006). Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20 (2), 277-283.
- Bush, B. M. (1996). *Interpretation of laboratory results for small animal clinicians* (4th ed.) (311-350). London: Blackwell Science.
- Carlstedt, F., Eriksson, M., Kiiski, R., Larsson, A. & Lind, L. (2000). Hypocalcemia during porcine endotoxemic choque: effects of calcium administration. *Critical Care Medicine*, 28 (8), 2909-2914.

- Carreira, R. P. & Pires, M. A. (2005). Hiperplasia Quística do endométrio em cadelas. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 100 (553-554), 5-16.
- Carreira, R. P. & Pires, M. A. (2003). Hiperplasia quística do endométrio em cadelas: aspectos histológicos. In *Livro de actas do 8º Congresso Nacional de Anatomia Patológica* (68). Évora.
- Carroll, G. L. (2003). Anaesthesia and analgesia for the trauma or choque patient. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3rd ed.) (2538-2545). Philadelphia: Elsevier.
- Claus, R. A., Otto, G. P., Deigner H. P. & Bauer M. (2010). Approaching clinical reality: markers for monitoring systemic inflammation and sepsis. *Current Molecular Medicine*, 10 (2), 227-235.
- Ceron, J. J., Eckersall, P. D. & Martýnez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34 (2), 85-99.
- Chang, J., Jung, J., Jeong, Y., Hong, K., Kim, K., Yoon, J. & Choi, M. (2007). What is your diagnostic? *Journal of Small Animal Practice*, 48 (12), 717-719.
- Chen, Y. M., Lee, C. S. & Wright, P. J. (2006). The roles of progestagen and uterine irritant in the maintenance of cystic endometrial hyperplasia in the canine uterus. *Theriogenology*, 1537-1544.
- Chen, Y. M., Wright, P. J. & Lee, C. S. (2001). A model for the study of cystic endometrial hyperplasia in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 57, 407-414.
- Chu, P. Y., Lee, C. S., Moore, P. F. & Wright, P. J. (2001). Oestrogen and progestagen treated ovariectomized bitches: a model for the study of uterine function. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 57, 45-54.
- Cockcroft, P. D. (1995). Focal cystic endometrial hyperplasia in a bitch. *Journal of Small Animal Practice*, 36 (2), 77.
- Coggan, J. A., Melville, P. A., de Oliveira, C. M., Moreno, A. M. & Benites, N. R. (2008). Microbiological and histopathological aspects of canine pyometra. *Brazilian Journal of Microbiology*, 39 (3), 477-483.
- Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420 (6917), 885-891.
- Collard, F. & Viguiet, E. (2008). A pyometra managed by laparoscopic ovariohysterectomy in a dog. *Revue de Medecine Veterinaire*, 159 (12), 624-627.
- Corrada, Y., Arias, D., Rodriguez, R., Tortora, M. & Gobello, C. (2006). Combination of dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 66 (6-7), 1557-1559.
- Dabhi, D. M. & Dharni, A. J. (2006). Serum urea, creatinine, cholesterol and protein profile in bitches with pyometra. *Indian Veterinary Journal*, 83 (11), 1182-1185.
- Dabrowski, R., Kostro, K., Lisiecka, U., Szczubial, M. & Krakowski, L. (2009). Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches

- with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. *Theriogenology*, 72 (4), 471-476.
- Dabrowski, R., Wawron, W. & Kostro, K. (2007). Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with pyometra. *Theriogenology*, 67 (2), 321-327.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Van Den Broeck, W. & Coryn, M. (2001). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? *Theriogenology*, 55 (7), 1509-1519.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Tshamala, M. & Coryn, M. (2002a). Changes in sex hormone receptors during administration of progesterone to prevent estrus in the bitch. *Theriogenology*, 58 (6), 1209-1217.
- De Bosschere, H., Ducatelle, H., Vermeirsch, R., Simoens, P. & Coryn, M. (2002b). Estrogen- α and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch. *Animal Reproduction Science*, 70 (3-4), 251-259.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R. & Tshamala, M. (2002c). Is mechanically induced cystic endometrial hyperplasia (CEH) a suitable mode for study of spontaneously occurring CEH in the uterus of the bitch? *Reproduction in Domestic Animals*, 37 (3), 152-157.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Tshamala, M. & Coryn, M. (2003). The use of epostane in an attempt to reproduce cystic endometrial in the bitch. *Veterinary Research Communications*, 27 (7), 527-538.
- De Cock, H., Ducatelle, R., Tilmant, K. & De Schepper, J. (2002). Possible role for insuline-like factor-I in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 57 (9), 2271-2287.
- De Lorenzo, V. & Martinez, J. L. (1988). Aerobactin production as a virulence factor: a reevaluation. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 7 (5), 621-629.
- De Schepper, J., Van der Stock, J. & Capiiau, E. (1987). The characteristic pattern of an aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the bitch with the cystic hyperplasia-pyometra complex: effect of medical or surgical treatment. *Veterinary research communications*, 11 (1), 65-75.
- Declercq, J. (2007). Suspected toxic choque-like syndrome in a dog with closed-cervix pyometra. *Veterinary Dermatology*, 18 (1), 41-44.
- Dhaliwal, G. K., England, G. C. & Noakes, D. E. (2002). The effects of endometrial scarification of uterine steroid receptors, bacterial flora and histological structure in the bitch. *Animal Reproduction Science*, 69 (3-4), 239-249.
- Dodds, W. (1989). Hemostasis. In J. Kanekko (Ed.). *Clinical biochemistry of domestic animals* (4th ed) (274-315). San Diego: Academic Press.
- Dow, C. (1957). The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *The Veterinary Record*, 69, 1409-1415.

- Dow, C. (1959). Experimental reproduction of the cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 78, 267-278.
- Egenvall, A., Hagman, R., Bonnet, B., Hedhammar, A., Olsson, P. & Lagerstedt, A. S. (2001). Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15 (6), 530-538.
- Eilts, B. E. & Davidson, A. P. (2005). Approach to infertility in the dog and bitch. In *Proceedings of the American Animal Hospital Association Annual Meeting, Baltimore, Maryland, 19-23 March*.
- England, G. C., Freeman, S. L. & Russo, M. (2007). Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *The Veterinary Record*, 160 (9), 293-296.
- Faldyna, M., Laznicka, A. & Toman, M. (2001). Immunosuppression in bitches with pyometra. *Journal of Small Animal Practice*, 42 (1), 5-10.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004). Cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. In R. Kersey (Ed.), *Canine and feline endocrinology and reproduction* (3rd ed.) (852-867). St. Louis: W. B. Saunders.
- Fieni, F. (2006). Clinical evaluation of the use of aglepristone with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology*, 66, 1550-1556.
- Fieni, F. (2007). Evaluation clinique du traitement médical du pyomètre de la Chienne par administration d'aglepristone. *Pratique Medicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, 42 (1), 18-25.
- Fransson, B. A. & Ragle, C. A. (2003). Canine pyometra: an update on pathogenesis and treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 25 (8), 602-611.
- Fransson, B. (2003). *Systemic Inflammatory Response in Canine Pyometra - the response to bacterial uterine infection*. Doctoral thesis. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences, Department of Small Animal Clinical Sciences.
- Fransson, B. A., Karlstad, E., Bergström, A., Park, J. S., Evans, M. A. & Ragle, C. A. (2004). C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *Journal of American Animal Hospital Association*, 40 (5), 391-399.
- Fransson, B., Lagerstedt, A. S., Bergstrom, A., Hagman, R., Park, J., Chew, B., Evans, M. & Ragle, C. (2007). C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SRIS. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(4), 373-381.
- Gabor, G., Silver, L. & Szenci, O. (1999). Intravaginal prostaglandin F2 alpha for the treatment of metritis and pyometra in the bitch. *Acta Veterinaria Hungarica*, 47 (1), 103-108.

- Gallegos, R. P., Swingen, C., Xu, X. J., Wang, X., Bianco, R., Jerosch-Herold, M. & Bolman, R. M. 3rd (2004). Infarct extent by MRI correlates with peak serum troponin level in the canine model. *The Journal of Surgical Research*, 120, 266-271.
- Giannoudis, P. V. (2005). Current concepts of the inflammatory response after major trauma. *Injury*, 36 (1), 397-404.
- Gobello, C., Castex, G., Klima, L., Rodriguez, R. & Corrada, Y. (2003). A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology*, 60 (5), 901-908.
- Grauer, G. F., Greco, D. S., Getsy, D. M., Cowgill, L. D., Vaden, S. L., Chew, D. J., Polzin, D. J. & Barsanti, J. A. (2000). Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14 (5), 526-533.
- Greene, C. E. (2006). *Infectious diseases of the dog and cat* (3rd ed.) (1387). Canada: Elsevier.
- Grignani, G. & Maiolo, A. (2000). Cytokines and hemostasis. *Haematologica*, 85 (9), 967-972.
- Gröger, S., Weiss, R., Träsch, K. & Wehrend, A. (2007). Significance of the bacteriological results from vaginal swabs taken from bitches with overt pyometra. *Kleintierpraxis*, 52 (7), 426-428.
- Gürbulak, K., Pancarci, S. M., Ekici, H., Konuk, C., Kirşan, I. & Uçmak, M. (2005). Use of aglepristone and aglepristone + intrauterine antibiotic for the treatment of pyometra in bitches. *Acta Veterinaria Hungarica*, 53 (2), 249-255.
- Hagman, R. & Kühn, I. (2002). *Escherichia coli* strains isolated from the uterus urinary bladder of bitches suffering from pyometra: comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis. *Veterinary Microbiology*, 84 (1-2), 143-153.
- Hagman, R. & Greko, C. (2005). Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from bitches with pyometra and from urine samples from other dogs. *The Veterinary Record*, 157 (7), 193-197.
- Hagman, R. (2005). *New aspects of canine pyometra - Studies on epidemiology and pathogenesis*. Doctoral dissertation. Uppsala: The Swedish University of Agricultural Sciences.
- Hagman, R., Kindhal, H., Fransson, B. A., Bergstrom, A., Holst, B. S. & Lagerstedt, A. S. (2006a). Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F2alpha metabolite analysis. *Theriogenology*, 66 (2), 196-206.
- Hagman, R., Kindhal, H., & Lagerstedt, A. S. (2006b). Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F2alpha metabolite levels. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 47 (1), 55-67.
- Hagman, R., Lagerstedt, A., Fransson, B., Bergström, A. & Häggström, J. (2007). Cardiac troponin I levels in canine pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49 (1), 6.

- Hagman, R., Reezigt, B. J., Ledin, H. B. & Karlstam, E. (2009). Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51 (2), 1-9.
- Hauptman, J. G., Walshaw, R. & Olivier, N. B. (1997). Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Veterinary Surgery*, 26 (5), 393-397.
- Hedlund, C. S. (2007). Surgery of the reproductive and genital systems. In T. W. Fossum, *Small Animal Surgery* (3rd ed.) (702-774). St. Louis, Missouri: Elsevier/Mosby.
- Heiene, R., Moe, L. & Molmen, G. (2001). Calculation of urinary enzyme excretion, with renal structure and function in dogs with pyometra. *Research in Veterinary Science*, 70, 129-137.
- Heiene, R., van Vonderen, I. K., Moe, L., Molmen, G. S., Larsen, N. H. & Kooistra, H. S. (2004). Vasopressin secretion in response to osmotic stimulation and effects of desmopressin on urinary concentrating capacity in dogs with pyometra. *American Journal of Veterinary Research*, 65 (4), 404-408.
- Heiene, R., Kristiansen, V., Teige, J. & Jansen, J. H. (2007). Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49 (13), 1-9.
- Helliwell, R., Adams, L. & Mitchell, M. (2004). Prostaglandin synthases: recent developments and a novel hypothesis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70 (2), 101-113.
- Hernandez, J. L., Besso, J. G., Rault, D. N., Cohen, A. H., Guionnet, A., Begon, D. & Reul, Y. (2003). Emphysematous pyometra in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44 (2), 196-198.
- Higham, H., Sear, J. W., Sear, Y. M., Kemp, M., Hooper, R. J. & Foex, P. (2004). Perioperative troponin I concentration as a marker of long-term postoperative adverse cardiac outcomes - a study in highrisk surgical patients. *Anaesthesia*, 59, 318-323.
- Hoffmann, B., Lemmer, W., Bostedt, H. & Failing, K. (2000). Die anwendung des antigestagens aglépristone zur konservativen behandlung der pyometra bei der hündin. *Tierarztl Prax*, 28, 323-9.
- Hoffmann, B., Lemmer, W., Fieni, F., Linde-Forsberg, C. & Verstegen, J. (2001). Effects of treatments with aglépristone on the pyometra in the bitch: observations of a multicenter preclinical study. In EVSSAR, *Proceedings of the Fifth Annual Conference of the European Society of Domestic Animal Reproduction, Vienna, Austria, 13-15 Sept 2001*.
- Hoffmann, B. & Schuler, G. (2006). Principles on the mechanisms of action and the resulting clinical use of antiprogestins in the dog and cat. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, 34 (6), 399-408 .
- Holm, J. L., Rozanski, E. A., Freeman, L. M. & Webster, C. R. (2004). C-reactive protein concentrations in acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14 (3), 183-186.

- Hori, T., Mukai, K., Komoriya, K., Shimizu, N., Murakoshi, M., Kawakami, E. & Tsutsui, T. (2005). Fertility of bitches in which estrus was prevented with implantations of chlormadinone acetate for four years. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 67 (2), 151-156.
- Hubler, M. & Arnold, S. (2000). Prevention of pregnancy in bitches with the progesterone antagonist aglepristone (Alicine). *Schweiz Arch Tierheilk*, 142, 381-386.
- Iseki, K., Ikemiya, C., Iseki, C. & Takishita, S. (2003). Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney International*, 63 (4), 1468-1474.
- Ishiguro, K., Baba, E., Torii, R., Tamada, H., Hatoya, S., Wijewardana, V. & Kumagai, D. (2007). Reduction of mucin-1 gene expression associated with increased *Escherichia coli* adherence in the canine uterus in the early stages of dioestrus. *The Veterinary Journal*, 173 (2), 325-332.
- Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Neaton, J. D., Kirk, C. A. & Allen, T. A. (2005). Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 226, 393-400.
- Jafar, T. H., Schmid, C. H., Landa, M., Giatras, I., Toto, R. & Remuzzi, G. (2001). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Annals of Internal Medicine*, 135, 73-87.
- Johnson, C. A. (2009). Disorders in the vagina and the uterus. In R. W. Nelson & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (4th ed.) (681-683). Philadelphia: Elsevier.
- Johnson, J. R., Stell, A. L. & Delavari, P. (2001). Canine feces as a reservoir of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 69 (3), 1306-1314.
- Johnston, S. D., Kustritz, M. V. & Olson, P. N. (2001). Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). In R. Kersey (Ed.), *Canine and feline theriogenology* (206-224). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Jurka, P., Max, A., Hawrynska, K. & Snochowsky, M. (2008). Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 20 Nov 2008.
- Jurka, P., Snochowski, M. & Boryczko, Z. (2007). Estrogen contraception in bitches - The effect of dose on morphological changes in ovary and uterus. *Medycyna Weterynaryjna*, 63 (8), 995-998.
- Kaymaz, M., Bastam, A., Erüinal, N., Aslan, S. & Findik, M. (1999). The use of laboratory findings in the diagnosis of CEH-pyometra complex in the bitch. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 23, 127.
- Kealy, J. K. & McAllister, H. (2005). The abdomen. In J. K. Kealy, *Diagnostic radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat* (4th ed.) (19-146). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Kida, K., Maezono, Y., Kawate, N., Inaba, T., Hatoya, S. & Tamada, H. (2009). Epidermal growth factor, transforming growth factor- α , and epidermal growth factor receptor expression

and localization in the canine endometrium during the estrous cycle and in bitches with pyometra. *Theriogenology*, 1-12.

Kociba, G. J. (2000). Leucocyt changes in disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Edits.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (5th ed.) (1842-1845). Philadelphia: W. B. Saunders.

Kostro, K., Gliński, Z., Wójcicka-Lorenowicz, K. & Krakowski, L. (2001). Acute-phase proteins as indicators of diseases in animals. *Medycyna Weterynaryjna*, 57 (8), 539-543.

Kostro, K., Wojcicka-Lorenowicz, K., Gliński, Z., Krakowski, L. & Wrona, Z. (2002). Acute phase proteins as ligands of cells of the immune system. *Medycyna Weterynaryjna*, 58 (12), 929-933.

Kostro, K. & Gliński, Z. (2003). Lipoproteiny w reakcji ostrej. In *Acute phase proteins in animals* (121-126). Lublin: WAR.

Küplülü, S., Vural, M. R., Demirel, A., Polat, M. & Akçay, A. (2009). The comparative evaluation of serum biochemical, haematological, bacteriological and clinical findings of dead and recovered bitches with pyometra in the postoperative process. *Acta Veterinaria (Beograd)*, 59 (2-3), 193-204.

Kustritz, M. V. (2005). Cystic endometrial hyperplasia and pyometra. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine - Diseases of the Dog and Cat* (6th ed.) (1676-1680). Elsevier Saunders.

Lara, V. M., Donadeli, M. P., Cruz, F. S. & Carregaro, A. B. (2008). Antimicrobial multi-resistance of *Escherichia coli* strain isolated from bitches with pyometra. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 60 (4), 1032-1034.

Lees, G. E., Brown, S. A., Elliott, J., Grauer, G. E. & Vaden, S. L. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 377-385.

Leethongdee, S., Kershaw, C., Scaramuzzi, R. & Khalid, M. (2006). The effect of misoprostol on FSH-R mRNA expression in the ovine cervix. *Reproduction in Domestic Animals*, 41, 373.

Leethongdee, S., Khalid, M., Bhatti, A., Ponglowhapan, A., Kershaw, C. M. & Scaramuzzi, R. J. (2007). The effects of the prostaglandin E analogue misoprostol and follicle-stimulating hormone on cervical penetrability in ewes during the peri-ovulatory period. *Theriogenology*, 67 (4), 767-777.

Leitner, M., Aurich, J. E., Galabova, G., Aurich, C. & Walter, I. (2003). Lectin binding patterns in normal canine endometrium and in bitches with pyometra and cystic endometrial hyperplasia. *Histology and Histopathology*, 18, 787-795.

Lucroy, M. & Madewell, B. (1999). Clinical outcome and associated diseases in dogs with leucocytosis and neutrophilia: 118 cases (1996-1998). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 214 (6), 805-807.

- Luz, M., Bertan, C., Binelli, M. & Lopes, M. (2006). *In vitro* PGF_{2α} production by endometrium and corpus luteum explants from pregnant and nonpregnant diestrus bitches and placental explants from pregnant bitches. *Theriogenology*, 66 (6-7), 1442-1447.
- Maddens, B., Rijsselaere, T., Dewulf, J. & Van Soom, A. (2008). Administration of progestagens to the bitch and the cat: A survey among Flemish small animal veterinary practices. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 77 (6), 421-428.
- Mateus, L., Lopes da Costa, L., Diniz, P. & Ziecik, A. J. (2003). Relationship between endotoxin and prostaglandin (PGE₂ and PGFM) concentrations and ovarian function in dairy cows with puerperal endometritis. *Animal Reproduction Science*, 76 (3-4), 143-154.
- Max, A., & Jurka, P. (2006). Adverse effects after administration of gestagens in dogs and cats. *Medycyna Weterynaryjna*, 62 (5), 508-511.
- Mischke, R., Waterston, M. & Eckersall, P. (2007). Changes in C-reactive protein and haptoglobin in dogs with lymphatic neoplasia. *Veterinary Journal*, 174 (1), 188-92.
- Mitra, A. A., Shahshahan, Z., Azizian, A.R. (2010). Evaluating the correlation of Systemic Inflammatory Response Syndrome with mortality and morbidity in critically ill obstetric patients in ICU. *QOM University of Medical Sciences Journal*, 4 (1), 37-41.
- Moran, C., Bhuienneain, M., Geary, M., Cunningham, S., Mckenna, P. & Gardiner, J. (2001). Myocardial ischaemia in normal patients undergoing elective Caesarean section: a peripartum assessment. *Anaesthesia*, 56, 1051-1058.
- Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno, K., Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2008). C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70 (2), 127-131.
- Nath, K., Tiwari, S. K. & Kalim, M. O. (2009a). Physiological and haematological changes in bitches with pyometra. *Indian Veterinary Journal*, 86, 734-736.
- Nath, K., Tiwari, S. K., Sharda, R., Garg, S. & Kalim, M. O. (2009b). Pyometra induced biochemical changes in bitches. *Indian Veterinary Journal*, 86, 853-855.
- Nelson, O. & Andreasen, C. (2003). The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 830-834.
- Noakes, D. E., Dhaliwal, G. K. & England, G. C. (2001). Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in the dog: a review. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 57, 395-406.
- Nomura, K. (1994). Induction of a deciduoma in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 56 (2), 365-369.
- Nomura, K. (1995a). Histological evaluation of canine deciduoma induced by silk suture. *Journal of Veterinary Medical Science*, 57 (1), 9-16.
- Nomura, K. (1995b). Histological evaluation of the canine decidual reactions induced by intraluminal injection of olive oil. *Journal of Veterinary Medical Science*, 57 (1), 71-74.

- Nomura, K. (1996a). Canine deciduoma induced by intraluminal insertion of uterine grafts. *Journal of Veterinary Medical Science*, 58 (2), 151-155.
- Nomura, K. (1996b). Radiographical and histological evaluation of canine decidual reaction induced by intraluminal injection of bouillon solution mixed with or without barium sulfate. *Journal of Veterinary Medical Science*, 58 (2), 145-149.
- Nomura, K. (1997). Induction of canine deciduoma in some reproductive stages with the different conditions of corpora lutea. *Journal of Veterinary Medical Science*, 59 (3), 185-190.
- Nomura, K. & Makino, T. (1997). Effect of ovariectomy in the early first half of the diestrus on induction or maintenance of canine deciduoma. *Journal of Veterinary Medical Science*, 59 (3), 227-230.
- Nomura, K. & Nishida, A. (1998). Histological variations of canine deciduoma in non pregnant horn at different stages of unilateral pregnancy. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60 (5), 623-626.
- Nomura, K. & Funahashi, H. (1999). Histological characteristics of canine deciduoma induced by intrauterine inoculation of *E. coli* suspension. *Journal of Veterinary Medical Science*, 61 (4), 433-438.
- Novotny, A. R. (2010). Biomarkers in SRIS and sepsis: Quo vadis? *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*, 3 (1), 36-38.
- Nyland, T. G. & Mattoon, J. S. (2002). Ovaries and uterus. In R. Kersey (Ed.), *Small animal diagnostic ultrasound* (2nd ed.) (231-249). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Ohno, K., Yokoyama, Y., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2007). C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 68 (12), 1275-1279.
- Olsson, K., Bergström, A., Kindahl, H. & Lagerstedt, A.-S. (2003). Increased plasma concentrations of vasopressin, oxytocin, cortisol and the prostaglandin F_{2α} metabolite during labour in the dog. *Acta physiologica scandinavica*, 179 (3), 281-287.
- Pelander, L., Hagman, R. & Haggstrom, J. (2008). Concentrations of cardiac troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50 (1), 1-8.
- Pettersson, C. H. & Tidholm, A. (2009). Safety and efficacy of mid-term pregnancy termination using aglepristone in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50 (3), 120-123.
- Pietrantonio, C., Minai, O. A., Yu, N. C., Maurer, J. R., Haug, M. T., Mehta, A. C. & Arroliga, A. C. (2003). Respiratory failure and sepsis are the mayor causes of ICU admissions and mortality in survivors of lung transplants. *Chest*, 123 (2), 504-509.
- Pomeroy, M. J., & Robertson, J. L. (2004). The relationship of age, sex, and glomerular location to the development of spontaneous lesions in the canine kidney: analysis of a life-span study. *Toxicologic Pathology*, 32 (2), 237-242.

- Pretzer, S. D. (2008). Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. *Theriogenology*, 70 (3), 359-363.
- Prondzinsky, R., Lemm, H., Swyter, M., Wegener, N. M., Unverzagt, S., Carter, J., Russ, M., Schlitt, A., Buerke, U., Christoph, A., Schmidt, H., Winkler, M., Thiery, J., Werdan, K., Buerke, M. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Critical Care Medicine*, 38 (1), 152-160.
- Ragni, R. A. (2005). Pyometra in a bitch following unusual sterilisation. *Journal of Small animal Practice*, 46 (1), 39-40.
- Ribeiro, M. G., Costa, E. O., Leite, D. S., Langoni, H., Garino Jr., F., Victória, C. & Listoni, F. J. P. (2006). Fatores de virulência em linhagens de *Escherichia coli* isoladas de mastite bovina. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 58, 724-731.
- Robertson, J. & Seguin, M. A. (2006). *Renal Disease: case based approach to acute renal failure, chronic renal failure and protein-losing nephropathy*. Obtido de <http://www.idexx.com>.
- Rocca, B. & FitzGerald, G. A. (2002). Cyclooxygenases and prostaglandins: shaping up the immune response. *International Immunopharmacology*, 2 (5), 603-630.
- Salyers, A. A. & Whitt, D. D. (2002). How bacteria become resistente to antibiotics. In *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach* (168-184). Washington: ASM Press.
- Sandholm, M. Vasenius, H., & Kivisto, A. (1975). Pathogenesis of canine pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167, 1006-1010.
- Sasdia, R. & Schein, M. (1999). Multiple organ failure: How valid is the "two hit" model? *Journal of Accident & Emergency Medicine*, 16, 163-167.
- Schalm, O. W., Jain, N. C. & Carroll, D. E. (1991). In *Veterinary Haematology* (4th ed.) (1051). Philadelphia: Lea and Febiger.
- Schiffrin, E. L., Lipman, M. L. & Mann, J. F. (2007). Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 116 (1), 85-97.
- Schlafer, D. H. & Gifford, A. T. (2008). Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology*, 70 (3), 349-358.
- Schmitz, T., Levine, B. A. & Nathanielsz, P. W. (2006). Location and steroid regulation of prostaglandin E2 receptor protein expression in ovine cervix. *Reproduction*, 131 (4), 743-750.
- Schober, K. E., Cornand, C., Kirbach, B., Aupperle, H. & Oechtering, G. (2002). Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (3), 381-388.
- Schober, K. E. (2005). Biochemical Markers of Cardiovascular Disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Edits.), *Veterinary Internal Medicine* (6th ed.) (942). Philadelphia: Elsevier.

- Sevelius, E., Tidholm, A. & Thoren-Tolling, K. (1990). Pyometra in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26 (1), 33-38.
- Silva, L. B., Castro Jr., I. F., Cunha, A. P., Mota, R. A., Silva, K. P. & Pinheiro Jr., J. W. (2004). Estudo etiológico e terapêutico da piómetra em cadelas na região metropolitana de Recife-PE, Brasil. *Hora Veterinária*, 139, 37-39.
- Silva, E., Leitão, S., Ferreira-Dias, G., Lopes da Costa, L. & Mateus, L. (2009). Prostaglandin synthesis genes are differentially transcribed in normal and pyometra endometria of bitches. *Reproduction in Domestic Animals*, 44 (2), 200-203.
- Siqueira, A. K., Ribeiro, M. G., Salermo, T., Takahira, R. K., Lopes, M. D., Prestes, N. C. & Silva, A. V. (2008). Perfil de sensibilidade e multirresistência em linhagens de *Escherichia coli* isoladas de infecção do trato urinário, de piómetra e de fezes de cão. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 60 (5), 1263-1266.
- Sleeper, M. M., Clifford, C. A. & Laster, L. L. (2001). Cardiac troponin I in the normal dog and cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15 (5), 501-503.
- Smith, F. O. (2006). Canine pyometra. *Theriogenology*, 66, 610-612.
- Stone, E. A. (2003a). Ovary and uterus. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3rd ed.) (1487-1502). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Stone, E. A. (2003b). Pyometra. In D. H. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3rd ed.) (1489-1493). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Sugiura, K., Nishikawa, M., Ishiguro, K., Tajima, T., Inaba, M., Torii, R., Hatoya, S., Wijewardana, V., Kamagai, D., Tamada, H., Sawada, T., Ykehara, S. & Inaba, T. (2004). Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. *Immunobiology*, 209 (8), 619-627.
- Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D. & Elliott, J. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20 (3), 528-535.
- Tamada, H., Tominaga, M., Kida, K., Kawate, N., Inaba, T., Matsuyama, S. & Sawada, T. (2005). Detection of transforming growth factor- α and epidermal growth factor mRNA and immunohistochemical localization of the canine uterus during the estrous cycle. *Histology and Histopathology*, 20 (5), 817-824.
- Tanja, P., Barbara, C., Kristina, D., Pečar, J., Alenka, N. & Butinar, J. (2006). Haemostasis impairment in bitches with pyometra. *Acta Veterinaria Beograd*, 5-6, 529-540.
- Tatematsu, S., Wakino, S., Kanda, T., Homma, K., Yoshioka, K., Hasegawa, K., Sugano, N., Kimoto, M., Saruta, T. & Hayashi, K. (2007). Role of nitric oxide producing and degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18, 741-749.
- Taylor, F. B. (2001). Response of anticoagulant pathways in disseminated intravascular coagulation. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 27 (6), 619-631.

- Thilagar, S., Vinita, W. P., Heng, H. G., Aisah, A. & Khairani-Bejo, S. (2006). What is your diagnosis? *Journal of Small Animal Practice*, 47 (11), 687-688.
- Tillet, W. & Francis, T. (1930). Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The journal of experimental medicine*, 52 (4), 561-571.
- Tizard, I. R. (2004). Neutrophils and their products. In *Veterinary Immunology* (7th ed.) (24-34). China: Elsevier.
- Trasch, K., Wehrend, A. & Bostedt, H. (2006). Follow up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 50 (7), 375-379.
- Trasch, K., Wehrend, A. & Bostedt, H. (2006). Follow up investigation of treatment of canine pyometra with antigestagens. *Praktische Tierarzt*, 87 (1), 174-180.
- Troxel, M., Cornetta, A., Pastor, K., Hartzband, L. & Besancon, M. (2002). Severe hematometra in a dog with cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38, 85-89.
- Tsuchiya, R., Kyotani, K., Scott, M. A., Nishizono, K., Ashida, Y. T., Moshizuki, T., Kitao, S., Yamada, T. & Kobayashi, K. (1999). Role of platelet activating factor in development of thrombocytopenia and neutropenia in dogs with endotoxemia. *American Journal of Veterinary Research*, 60 (2), 216-221.
- Tsumagari, S., Ishinazaka, T., Kamata, H., Ohba, S., Tanaka, S., Ishii, M. & Memon, M. A. (2005). Induction of canine pyometra by inoculation of *Escherichia coli* into the uterus and its relationship to reproductive features. *Animal Reproduction Science*, 87 (3-4), 301-308.
- Uçmak, M. & Tek, C. (2008). Comparison of the efficacy of different methods on the medical treatment of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in bitches. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 52 (2), 231-234 .
- Vaden, S. L., Pressler, B. M., Lappin, M. R. & Jensen, W. A. (2004). Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. *Veterinary Clinical Pathology*, 33 (1), 14-19.
- Vaden, S. L. (2005). Glomerular diseases. In E. C. Feldman, & R. W. Nelson (Edits.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (3rd ed.) (1786-1799). New York: Elsevier.
- Valocký, I. & Mojžišová, J. (2006). Glandular cystic hyperplasia of endometrium/pyometra complex. *Medycyna Weterynaryjna*, 62 (4), 363-365.
- Veronesi, M. C., Battocchio, M., Marinelli, L., Faustini, M., Kindahl, H. & Cairoli, F. (2002). Correlations among body temperature, plasma progesterone, cortisol and prostaglandin F2alpha of the periparturient bitch. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 49 (5), 264-268.
- Verstegen, J. & Verstegen-Onclin, K. (2006). Pyometra in the bitch and queen. In *Proceedings of the NAVC Conference, NAVC, IVIS, Ithaca, N. Y.*

Verstegen, J., Dhaliwal, G. & Verstegen-Onclin, K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, 70 (3), 364-374.

Ververidis, H. N., Boscós, C. M., Stefanakis, A., Saratsis, P., Stamou, A. I. & Krambovitis, E. (2004). Serum estradio-17 beta, progesterone and respective uterine cytosol receptor concentrations in bitches with spontaneous pyometra. *Theriogenology*, 62 (3-4), 614-623.

Wanke, M. M. & Gobello, C. (2006). *Reproduction en Caninos y Felinos Domesticos* (309). Buenos Aires: Inter.-Medica editorial.

Wehrend, K., Träsch, K. & Bostedt, H. (2003). Treatment of the closed type of pyometra by the antigestagen, aglepristone, in bitch. *Kleintierpraxis*, 48, 679-683.

Wehrend, A. & Georgiev, P. (2006). Experience with the use of the progesterone antagonist aglepriston in bitches and queens. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, 34 (6), 409-414 .

Whitehead, M. L. (2008). Risk of pyometra in bitches treated for mismating with low doses of oestradiol benzoate. *The Veterinary Record*, 162 (23), 746-749.

Wiebe, V. J. & Howard, J. P. (2009). Pharmacological advances in canine and feline reproduction. *Theriogenology*, 24 (2), 71-99.

Wittayarat, M., Glangosol, P., Rongdech, P., Swangchan-Uthai, T., Suvarnavibhaja, S. & Sirivaidyapong, S. (2008). The study of pH, pCO₂ and blood gas and blood pressure in pre and post operation of ovariohysterectomy in female dogs with pyometra. In *Proceedings of the Seventh Annual Conference of the Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Bangkok*.

Wray, C. & Woodward, M. J. (1997). *Escherichia coli* infections in farm animals. In M. Sussman (Ed.), *Escherichia coli: Mechanisms of Virulence* (49-84). United Kingdom: Cambridge University Press.

Yaguchi, A., Lobo, F. L., Vincent, J. L. & Pradier, O. (2004). Platelet function in sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2 (12), 2096-2102.

Zaragoza, C., Barrera, R., Centeno, E., Tapia, J. A. & Mane, M. C. (2004). Canine pyometra: a study of the urinary proteins by SDS-PAGE and Western blot. *Theriogenology*, 61, 1259-1272.

Zduńczyk, S., Janowski, T. & Borkowska, I. (2006). Vaginal and uterine bacterial flora in bitches with physiological and inflammatory conditions. *Medycyna Weterynaryjna*, 62 (10), 1116-1119.

Anexo 1 - Classificação histomorfométrica de De Bosschere *et al.* (2001) para o complexo HQE-piômetra.

Grupo	Reacção inflamatória	Área alterada (%)	Presença de quistos	Endométrio/ Mesométrio	Proliferação de fibroblastos
Normal	Negativo	< 25	Nenhum quisto	Valor de referência=0.78	Negativo
HQE ligeira	Negativo	<25	Poucos/ Pequenos quistos	Aumentado	Negativo
HQE grave	Negativo	>25	Muitos/ Qistos grandes	Aumentado	Negativo
Mucómetra	Negativo	<10	Nenhum quisto	Muito diminuído	Negativo
Endometrite	Ligeira	<25	Nenhum/ Raros quistos pequenos	Aumentado	Ligeira
Piômetra hiperplásica	Grave	>25	Muitos/ Qistos grandes	Aumentado	Moderado
Piômetra atrófica	Grave	<10	Nenhum quisto	Muito diminuído	Negativo

Anexo 2 - Resultados das correlações entre vários parâmetros clínicos e os parâmetros indicadores de gravidade da doença.

	ano	dim	pd	dia	cop	vóm	feb	hip	leu	neu	bas	pla	Ht	ALT	FA	cre	alb	mor
ano	1,000	,182*	,188*	,119	,123	,148	-,087	,156*	-,120	-,126	-,084	,005	,053	-,017	-,020	,004	,046	,085
dim	,182*	1,000	-,461**	-,125	,363**	,045	-,029	,253**	-,168*	-,135	-,089	-,179*	,063	,190*	,103	,056	,199**	,289**
Pd	,188*	-,461**	1,000	,260**	-,155*	,159*	-,025	-,141	,030	,002	,175*	,035	-,071	-,315**	,013	,039	-,222**	-,093
dia	,119	-,125	,260**	1,000	-,410**	,216**	,056	-,141	-,131	-,115	,036	-,019	,042	-,099	,025	-,010	-,103	-,025
cop	,123	,363**	-,155*	-,410**	1,000	,132	-,158*	,272**	,058	,054	,041	-,114	,056	,054	,118	,144	,040	,041
vóm	,148	,045	,159*	,216**	,132	1,000	,016	,135	,038	,012	,067	-,005	-,034	,064	,047	-,027	,017	,062
feb	-,087	-,029	-,025	,056	-,158*	,016	1,000	-,335**	-,030	,001	-,023	-,069	,000	-,053	-,018	-,097	-,033	,161*
hip	,156*	,253**	-,141	-,141	,272**	,135	-,335**	1,000	,055	,036	,041	-,038	-,076	,030	,107	,007	-,042	,118
leu	-,120	-,168*	,030	-,131	,058	,038	-,030	,055	1,000	,983**	,628**	-,157*	-,333**	-,169*	,188*	,321**	-,281**	,108
neu	-,126	-,135	,002	-,115	,054	,012	,001	,036	,983**	1,000	,613**	-,160*	-,376**	-,127	,221**	,336**	-,275**	,151
bas	-,084	-,089	,175*	,036	,041	,067	-,023	,041	,628**	,613**	1,000	-,360**	-,372**	-,370**	,286**	,304**	-,392**	,271**
pla	,005	-,179*	,035	-,019	-,114	-,005	-,069	-,038	-,157*	-,160*	-,360**	1,000	,076	,121	-,211**	-,254**	,105	-,065
Ht	,053	,063	-,071	,042	,056	-,034	,000	-,076	-,333**	-,376**	-,372**	,076	1,000	-,024	-,103	-,161*	,423**	-,166*
ALT	-,017	,190*	-,315**	-,099	,054	,064	-,053	,030	-,169*	-,127	-,370**	,121	-,024	1,000	,124	-,075	,389**	,022
FA	-,020	,103	,013	,025	,118	,047	-,018	,107	,188*	,221**	,286**	-,211**	-,103	,124	1,000	,078	-,088	,066
cre	,004	,056	,039	-,010	,144	-,027	-,097	,007	,321**	,336**	,304**	-,254**	-,161*	-,075	,078	1,000	-,245**	,195*
alb	,046	,199**	-,222**	-,103	,040	,017	-,033	-,042	-,281**	-,275**	-,392**	,105	,423**	,389**	-,088	-,245**	1,000	-,061
mor	,085	,289**	-,093	-,025	,041	,062	,161*	,118	,108	,151	,271**	-,065	-,166*	,022	,066	,195*	-,061	1,000

Anexo 2 - Continuação.

	n ^{os}	ins	pf	SRIS	ida	feb	hip	leu	neu	bas	pla	Ht	ALT	FA	cre	alb	mor
n ^{os}	1,000	-,026	,022	-,048	-,011	-,088	,155*	-,101	-,115	,068	-,075	,036	-,066	,087	,055	-,049	,120
ins	-,026	1,000	-,105	,237*	-,050	,053	-,075	,453**	,461**	,602**	-,202**	-,484**	-,120	,150	,267**	-,359**	,162*
pf	,022	-,105	1,000	,303**	,104	-,063	,072	,311**	,300**	,249**	-,029	,073	-,140	,041	,183*	-,008	,324**
SRIS	-,048	,237*	,303**	1,000	,018	,408**	,213*	,313**	,313**	,243*	-,111	-,095	-,038	,183	,002	-,098	,316**
ida	-,011	-,050	,104	,018	1,000	,084	-,031	,039	,068	-,051	,163*	,014	,146	,046	,056	,156*	,174*

Nota: ano – anorexia ou diminuição do apetite; dim – diminuição da ingestão de água; pd – polidipsia; dia – diarreia; cop – coprostase; vóm – vômito; feb – febre; hip – hipotermia; leu – contagem de leucócitos; neu – contagem de neutrófilos; bas – contagem de bastonetes; pla – contagem de plaquetas; Ht – hematócrito; ALT – actividade sérica da ALT; FA – actividade sérica da FA; cre – creatinina sérica; alb – albumina sérica; mor – mortalidade; n^{os} – número de sinais; ins – início dos sinais; pf – piómetra fechada; SRIS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistémica; id – idade; * representa p<0,05; ** representa p<0,01.