

PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO – FUNDAP

BEATRICE INGRID MACENTE

TRATAMENTO CONSERVATIVO DE PIOMETRA EM CADELA COM ANTIPROGESTÁGENO – RELATO DE CASO

Orientador: Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional /CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no **Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP - Jaboticabal.**

JABOTICABAL - SP
2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: TRATAMENTO CONSERVATIVO DE PIOMETRA EM CADELA COM UM ANTIPROGESTAGENO - RELATO DE CASO

AUTOR: Beatrice Ingrid Macente

ORIENTADOR: Prof. Dr. Wilter Ricardo R. Vicente

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Certificado de Conclusão do **Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública**, pela Banca Examinadora:

Prof. Dr. **Wilter Ricardo Russiano Vicente**
Orientador (Presidente)

Luciana C. Padilha
Luciana C. Padilha

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária
FCAV/Unesp

Caio F. Tiosso
Caio F. Tiosso

Mestrando do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária
FCAV/Unesp

Data da realização: 24/01/2012

Wilter Ricardo Russiano Vicente
Presidente da Banca Examinadora
Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente



Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel"

Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal - SP - Brasil - www.fcav.unesp.br
tel (16)3209-2626 - ramal 526 ou 595 - fone/fax (16)3203-1226 - e-mail: hvgjn@fcav.unesp.br

**“Só as crianças e os bem velhinhos
conhecem a volúpia de viver dia a dia a dia,
hora a hora,
e suas esperanças são breves.”**

Mário Quintana

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a meu orientador, Prof^a Wilter Ricardo Russiano Vicente, por toda dedicação, paciência e amizade que me possibilitaram realizar este trabalho de conclusão, bem como durante toda a residência.

A FUNDAP pela concessão da bolsa.

Aos Pós-Graduandos Luciana Cristina Padilha e Caio de Faria Tiosso, pela valiosa participação na banca examinadora e fechando um ciclo de auxílio, orientação, companheirismo e amizade que me prestaram durante toda a residência.

Aos professores Mirela Tinucci e Gilson Hélio Toniollo, que tanta dedicação e presteza nos ofereceram durante toda a execução deste programa de aprimoramento.

Aos demais Pós-Graduando do setor de Obstetrícia e Reprodução Animal, Giuliano, Maricy, Tathiana, Paula Andressa (Paulinha), Aracelle, Eliandra, Fabiana, Ricardo, Felipe, Pedro Paulo, Marco Augusto e Alexandre, por todos os ensinamentos e auxílios durante os atendimentos dos casos da rotina da residência.

Aos funcionários do Hospital Veterinário Governador Lauda Natel, Isilda, Anésia e Arnildo, pelo apoio, companhia e amizade, durante os longos dias de atendimento na residência.

A minha companheira de Residência Raquel Ribeiro Gutierrez, pelo companheirismo e amizade durante toda a residência e na execução deste trabalho. Também aos demais residentes Reinaldo (Super), Marcelo (Pará), Fabrício, Vera (Verinha), Michele (Mi), Dárcio, Cíntia, Mayara, Fernanda, Felipe, Ana Paula, Carol, Luciana, Mônica, Pedro, Juliana (Jú) e principalmente a “nossa R1”, Adriana Rossi, por tantas experiências trocadas, ensinamentos na interdisciplinaridade e amizade dedicada.

A minha amiga Cíntia Bassoli, pela companhia, apoio e carinho que sempre me ofereceu, mesmo um pouco distante. Espero ter feito recíproco.

Aos meus pais e ao meu namorado Cleber que sempre me apoiaram em minhas decisões; por terem me dado carinho, confiança e motivação.

A Deus e São Francisco de Assis, por iluminarem meu caminho.

Muito Obrigada!

SUMÁRIO

	Pág
I INTRODUÇÃO.....	01
Justificativa.....	02
II REVISÃO DE LITERATURA.....	03
2.1 Anatomia do trato reprodutor da fêmea canina.....	03
2.2 Piometra.....	04
2.2.1 Fisiopatologia do Complexo piometra.....	04
2.2.2 Etiologia e Epidemiologia.....	05
2.2.3 Manifestações clínicas.....	06
2.2.4 Diagnóstico.....	07
2.2.5 Possibilidades de tratamento.....	08
2.3 Aglepristone.....	10
III MATERIAL E MÉTODOS.....	13
IV. RESULTADOS.....	16
V. DISCUSSÃO.....	18
VI. CONCLUSÕES.....	21
VII. REFERÊNCIAS.....	22

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Imagem ultrassonográfica da cavidade abdominal da fêmea canina, posicionada em posição dorso-ventral, sendo possível visualizar aumento de volume uterino com conteúdo anecóico em seu lúmen (setas) nas regiões ventral e cranial a bexiga (Foto: Setor de Obstetrícia Veterinária e Reprodução Animal/ Unesp, Jaboticabal, 2011).	14
Figura 2: Foto demonstrando fêmea canina durante recuperação pós-operatório da cesariana. (Foto: Setor de Obstetrícia Veterinária e Reprodução Animal/ Unesp, Jaboticabal, 2011).	17

LISTA DE ABREVIATURAS

- ALT - Alanina aminotransferase
- BID - duas vezes ao dia
- cm - Centímetros
- FA - Fosfatase alcalina
- FSH – Hormônio Folículo Estimulante
- HEC - Hiperplasia Endometrial Cística
- Kg - Kilograma
- LPS - Lipopolissacarídeo
- mL - Mililitros
- ng - Nanogramas
- OH - Ovariohisterectomia
- PGF 2 α – Prostaglandina F2 α
- \leq - menor ou igual
- $<$ - menor
- % - porcentagem
- ® - marca registrada

Resumo

A piometra é patologia de grande importância na rotina das clínicas veterinárias de pequenos animais. Pode ocorrer em qualquer fase do ciclo estral das cadelas, porém uma maior incidência entre 4 semanas a 4 meses após o estro. O tratamento de eleição é o cirúrgico, com a ovariectomia. No entanto, com a intenção de preservar a funcionalidade reprodutiva das cadelas e evitar os riscos de uma intervenção cirúrgica e protocolos anestésicos, as terapêuticas conservativas estão sendo pesquisadas. Entre as possibilidades medicamentosas disponíveis estão as prostaglandinas e seus análogos, os agonistas da dopamina e mais recentemente os antiprogesterágenos. No grupo destes últimos estão o aglepristone, um esteroide sintético que compete com a progesterona pelos seus receptores, inibindo a atuação dessa. Pode ser considerado, portanto, uma excelente opção para o tratamento de patologias progesterona-dependentes. O objetivo deste relato é documentar um caso de piometra em uma cadela de 2 anos de idade, reprodutora e em bom estado clínico, que foi submetida ao tratamento conservativo com o antiprogesterágeno, aglepristone, obtendo-se sucesso no tratamento, dentro do prazo do protocolo pré-estabelecido, e com preservação da capacidade reprodutiva. Esta fêmea veio a desenvolver nova prenhez logo no estro subsequente, sem sinais de recidiva da piometra mesmo após um ano do tratamento.

Palavras-chave: aglepristone, cães, fêmeas.

Abstract

The pathology pyometra is of great importance to the lives of small animal veterinary clinics. It can occur at any stage of the estrous cycle of bitches, but a higher incidence between 4 weeks to 4 months after estrus. The preferred treatment is surgery, with ovariectomy. However, with the intention to preserve the reproductive function of dogs and avoid the risks of surgery and anesthetic protocols, conservative therapies are being researched. Among the possibilities are prostaglandins available drug and its analogs, dopamine agonists and more recently antiprogéstágens. In the latter group are the aglepristone, a synthetic steroid that competes with progesterone for its receptor, inhibiting the action of this. Can be considered, therefore, an excellent option for the treatment of progesterone-dependent diseases. The objective of this report is to document a case of pyometra in a bitch 2 years of age, breeding and good clinical status, which was submitted to conservative treatment with antiprogéstagens, aglepristone, resulting in successful treatment, within the protocol pre-established, and with preservation of reproductive capacity. This female came to develop new pregnancy as early as the subsequent estrus, no signs of recurrence of pyometra even after one year of treatment.

Keywords: aglepristone, dogs, female.

I. INTRODUÇÃO

A piometra canina é patologia de grande importância na rotina dos médicos veterinários de pequenos animais. Desenvolve-se no útero de cadelas em idade reprodutiva, com dados de literatura apontando a maior incidência em fêmeas com mais de quatro anos de idade (CHAISTEIN *et al.*, 1999). Esta patologia pode ocorrer em qualquer fase do ciclo estral das cadelas, no entanto, há uma maior prevalência entre 4 semanas a 4 meses depois do estro (SMITH, 2006). A piometra geralmente inicia-se com sinais clínicos brandos, como apatia e hiporexia, sendo percebido pelos proprietários apenas quando a doença já se apresenta em estágios bem avançados. Portanto, a piometra deve ser incluída no diagnóstico diferencial nos atendimentos a qualquer cadela intacta (SMITH, 2006).

Cadelas com piometra podem apresentar corrimento vaginal quando tal patologia cursa com o relaxamento da cérvix; ou sem descarga vaginal, nos casos de cervix fechada. Esta última situação é considerada emergência médica e requer rápida intervenção na tentativa de evitar o agravamento do quadro clínico do animal (SMITH, 2006; PRETZER, 2008).

O tratamento de eleição da piometra por muitos anos foi a intervenção cirúrgica, com a realização da ovário-histerectomia (OH). Entretanto, por se tratar de procedimento radical que impossibilita a continuidade da vida reprodutiva do animal, novas estratégias de tratamento conservador têm sido desenvolvidas. Entre as possibilidades medicamentosas para o tratamento da piometra estão o uso de prostaglandinas, análogos da prostaglandina, agonistas da dopamina, e antiprogestágenos (CORRADA *et al.*, 2006).

Quanto a estas possibilidades de medicamentos, o aglepristone, um anti-progestágeno, tem demonstrado boa ação na inibição da ação da progesterona, sendo empregado inicialmente para os casos de necessidade de interrupção da gestação, causando abertura cervical e indução do parto prematuro. Portanto, como os casos de piometra cursam com a influência direta da progesterona, o uso do aglepristone tem apresentado grande eficiência no tratamento das infecções uterinas, além de

apresentar baixa incidência de efeitos colaterais (TRASCH *et al.*, 2007). Todavia, apenas é indicado o tratamento conservativo das cadelas que demonstrem um bom estado clínico geral, sem alterações hematológicas que indiquem elevada neutrofilia com desvio à esquerda, ausência de distúrbios renais e hepáticos e quando realmente há o interesse reprodutivo, ou ainda, quando não há possibilidades de realização cirúrgica (JOHNSTON *et al.*, 2001).

O objetivo deste relato foi documentar um caso de piometra em uma cadela de 2 anos de idade, cuja proprietária tinha interesse em utilizá-la como reprodutora, expondo uma possibilidade de protocolo terapêutico, com o uso de um antiprogestágeno, o aglepristone, demonstrando a evolução do quadro até o desenvolvimento de uma nova gestação, onde se obteve sucesso.

Justificativa

A possibilidade de tratamento de uma fêmea canina com piometra por meio da administração de aglepristone, um antagonista da progesterona, se justifica por ser uma alternativa de tratamento conservativo de fácil execução, com grandes índices de sucesso e baixos riscos de efeitos colaterais, tendo por intuito auxiliar médicos veterinários quanto à terapêutica conservativa para piometra.

II REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia do trato reprodutor da fêmea canina

O trato reprodutor das fêmeas caninas é formado por um par de ovários, um par de tubas uterinas, útero, vagina e mais externamente a vulva ou lábios vulvares (KÖNIG & LIEBICH, 2004).

Os ovários são órgãos pequenos (1 a 2 cm de diâmetro) e ovalados, localizados caudalmente aos rins. Eles são fixos às paredes dorsolaterais da cavidade abdominal e à parede lateral da cavidade pélvica por meio dos ligamentos suspensores dos ovários e largos (direito e esquerdo) respectivamente. Sua irrigação é proveniente do complexo arteriovenoso ovariano, sendo que a artéria ovariana direita provém da artéria renal e a esquerda da aorta abdominal. Estas gônadas são responsáveis pela produção dos hormônios estrógeno e progesterona (FINGLAND, 1996; KÖNIG & LIEBICH, 2004).

As tubas uterinas são o ponto de intersecção entre os ovários e os cornos uterinos. São órgãos pequenos (5 a 8 cm de comprimento), aos pares e sustentados pela mesossalpinge. Elas se dividem em fímbrias, infundíbulo, ampola e istmo. Sua função principal é capturar e transportar os óvulos em direção ao útero (KÖNIG & LIEBICH, 2004).

O útero nas espécies caninas é bicórnico, dividindo-se nas seguintes regiões: cornos uterinos e corpo do útero. É fixo às laterais da cavidade abdominal pelo ligamento largo, o qual é dividido em mesovário, mesossalpinge e mesométrio. Nas cadelas, a mucosa do útero contém longas glândulas uterinas e criptas tubulares curtas, responsáveis pela nutrição e fixação dos óvulos fertilizados. Sua comunicação com a porção vaginal é delimitada pela cérvix (DYCE *et al.*, 1997).

A vagina é a porção do trato reprodutivo da fêmea constituída por uma túnica muscular espessa de fibras circulares e túnica mucosa de pregas longitudinais. Está relacionada ventralmente com a vesícula urinária e uretra e dorsalmente com o reto. Suas funções são de órgão copulador e canal do parto. Em uma continuação íntima, a vagina comunica-se diretamente com a vulva, a porção mais externa da genitália

feminina. Esta última é composta por dois lábios espessos em formato de triângulo invertido e a junção destes lábios forma o orifício urogenital externo. Situa-se na posição ventral ao solo da pelve, com tamanho variando de acordo com a raça e fase do ciclo estral (KÖNIG & LIEBICH, 2004).

2.2 Piometra

As cadelas possuem uma particularidade em seu ciclo estral. Durante a fase de diestro, independente de ocorrer o desenvolvimento de uma gestação ou não, há a elevação da progesterona para picos de até 90 mg/dL (FELDMAN & NELSON, 1996). O efeito deste hormônio sobre o útero é promover um preparo para uma possível gestação, reduzindo as defesas celulares, bloqueando a contratilidade, estimulando as glândulas endometriais a secretarem o “leite uterino” e o fechamento da cérvix (JOHNSTON *et al.*, 2001).

A piometra (pio= pus; metra= útero) é uma patologia endócrino-hormonal, na qual a progesterona é responsável por tornar o útero susceptível a um processo inflamatório decorrente da infecção por bactérias, muitas vezes da própria microbiota presente na vagina das cadelas. A secreção uterina torna-se então um exsudato mucopurulento ou purulento, podendo extravasar por todo canal vaginal ou ainda, em casos de grande distensão uterina, pode ocorrer à drenagem de secreção pelo infundíbulo (GRUNERT *et al.*, 2005).

2.2.1 Fisiopatologia do Complexo Piometra

A fisiopatologia da piometra é descrita como uma interação entre bactérias patogênicas e o endométrio uterino sob influência hormonal da progesterona. Sabe-se que a progesterona atua sobre as glândulas endometriais, estimulando seu crescimento e a produção de secreções uterinas. O excesso de estimulação resulta na permanência destas alterações, causando a Hiperplasia Endometrial Cística (HEC). Estas secreções represadas no lúmen uterino tendem a aumentar a cada ciclo estral e pelo efeito inibidor

da contração do miométrio realizado pela progesterona, permanecem sobre efeitos cumulativos (NELSON & COUTO, 2003; SUGIURA *et al.*, 2004).

A fase lútea do ciclo estral das cadelas é a de maior concentração de progesterona (níveis $\leq 40\text{ng/mL}$), sendo a fase de maior ocorrência da HEC. Efeitos semelhantes podem ocorrer quando há administração de progestágenos exógenos (SMITH, 2006). Os níveis altos de progesterona causam uma grande inibição leucocitária, facilitando a contaminação bacteriana das secreções acumuladas no útero na HEC (SUGIURA *et al.*, 2004).

Outro hormônio reprodutivo pode estar envolvido na formação da HEC. A estimulação estrogênica excessiva e prolongada em algumas espécies, como nas cadelas, causa estímulos semelhantes aos da progesterona sobre o endométrio uterino. Os estrógenos podem decorrer de fontes exógenas ou mesmo serem produzidos por tumores ovarianos, como os tumores das células da granulosa (SCHLAFER & MILLER, 2007).

Contudo, a HEC nem sempre progride para uma piometra uma vez que esta é uma alteração comum nas cadelas de idade avançada. Também, a piometra pode ocorrer em cadelas jovens, sem evidências de concomitância com a HEC (VERSTEGEN, 2008). Nestes casos, as causas mais comuns são a administração de progestágenos como anticoncepcionais ou estrogênios para a indução de estro (VERSTEGEN, 2008). Considera-se também como fator desencadeante da infecção uterina, a simples contaminação ascendente da própria microbiota vaginal no período de estro (FELDMAN & NELSON, 2004).

2.2.2 Etiologia e Epidemiologia

Dentre as bactérias que normalmente promovem a piometra, a mais comumente isolada é a *E. coli*, podendo estar associada a outras bactérias ou ocorrer isoladamente. (COGGAN *et al.*, 2008). Acredita-se que a *E. coli* acometa o útero via ascendente pela vagina quando há a abertura da cérvix no período de proestro e estro do ciclo estral das cadelas, uma vez que é normalmente encontrada como parte natural da microbiota vaginal (FALDYNA *et al.*, 2001).

Na membrana celular das bactérias existem inúmeras endotoxinas lipopolissacarídicas (LPS), que são liberadas quando da sua morte. Este fato é reponsável pela endotoxemia clínica apresentada pelas cadelas com piometra, que demonstram sinais clínicos de hipotermia, desorientação e choque séptico. Um agravamento da endotoxemia pode ocorrer com a administração de antibióticos, uma vez que supostamente são bactericidas (FELDMAN & NELSON, 2004).

Outros gêneros de bactérias podem ser isolados em menor frequência nas cadelas com piometra como: *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp, *Proteus* sp, *Klebsiella* sp, *Salmonella* sp e *Pseudomonas* sp (BIGLIARDI *et al*, 2004).

Frequentemente a piometra acomete cadelas adultas com uma idade média de 7,25 anos, entretanto, as idades encontradas para cadelas diagnosticadas com piometra podem variar entre quatro meses e dezesseis anos de idade (JOHNSTON *et al.*, 2001).

NISKANEN e THURFIELD (1998) referem que as cadelas sem raça definida e as da raça Teckel apresentam uma menor predisposição a piometra, enquanto outros autores relatam uma predisposição maior nas seguintes raças: Golden Retriever, Schnauzer miniatura, Terrier Escocês, São Bernardo, Airedale Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Collie, Rottweiler e Cão da Montanha de Berna (SMITH, 2006).

2.2.3 Manifestações clínicas

Clinicamente, as cadelas com piometra podem apresentar sinais de inapetência, depressão, êmese, diarréia, polidipsia, poliúria, letargia e distensão abdominal, com ou sem secreção vaginal. Algumas podem se encontrar sem febre e na maioria dos casos com elevada contagem de células leucocitárias (neutrofilia com presença de neutrófilos bastonetes) e quando em toxemia podem apresentar hipotermia (JOHNSTON *et al.*, 2001). A severidade destes sinais é dependente da condição da cérvix, do estágio do ciclo estral, do tempo do início até o diagnóstico da enfermidade e do comprometimento de outros órgãos (HARDY & OSBORNE, 1974).

A presença da descarga vaginal é dependente da abertura cervical no decorrer da doença. Em cadelas nas quais a cérvix se encontra fechada quando da presença da

piometra, a intervenção médica é uma emergência e necessita que seja rápida para prevenir ou minimizar os danos causados pela septicemia e o risco potencial de morte do animal (SMITH, 2006).

As lesões renais são decorrentes da formação de imunocomplexos, na tentativa da defesa corporal contra a infecção, que se depositam nos glomérulos levando a falência destas mesmas estruturas. Alguns casos podem ocorrer azotemia pré-renal acompanhada de uma desidratação decorrente de hiperproteinemia e hiperglobulinemia (JOHNSTON *et al.*, 2001).

2.2.4 Diagnóstico

Para o diagnóstico da piometra, dados de anamnese e exame físico são extremamente importantes. Normalmente são correspondentes os casos de cadelas idosas, com último cio há 30 dias e presença de secreção vaginal purulenta, associados à poliúria e polidipsia. Eventualmente, há relatos de uso de contraceptivos, normalmente relacionados a casos de piometra em cadelas jovens. Durante exame físico pode ser confirmada a presença de secreção vaginal e a distensão abdominal. A palpação trans-abdominal deve ser cuidadosa a fim de evitar ruptura uterina (JOHNSTON *et al.*, 2001).

Os exames complementares de maior importância na detecção da piometra incluem: hemograma completo, perfil bioquímico renal (dosagem de creatinina principalmente) e hepático, urinálise e avaliação radiográfica e ultrassonográfica.

No hemograma, os quadros mais comuns são: presença de leucocitose com ou sem desvio a esquerda, anemia normocítica normocrômica, diminuição do hematócrito, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia. No perfil bioquímico, o mais comum são os aumentos da fosfatase alcalina (FA), da uréia e da creatinina (BARROS *et al.*, 2005).

As principais alterações encontradas na urinálise nos casos de piometra são diminuição da densidade (< 1.030) e proteinúria (relevantes nos casos de coleta urinária por cistocentese) (JOHNSTON *et al.*, 2001).

As radiografias são eficientes, sendo consideradas algumas associações de imagens para confirmar o aumento uterino, como a elevação do cólon descendente, o

deslocamento de vísceras abdominais e a visualização de saculações uterinas. As projeções latero-laterais demonstraram-se mais eficazes do que as ventro-dorsais. Porém, as radiografias demonstraram-se inferiores à ultrassonografias, quanto ao diagnóstico, pois estas últimas possibilitam uma melhor avaliação pré-cirúrgica, com visualização de forma, tamanho, textura e conformação de órgãos e tecidos, sem sofrer interferências quando na presença de líquido abdominal livre. Além disso, é mais seguro para os pacientes e para o clínico, por não utilizar radiação ionizante (TELLO *et al.*, 1996; Martins, 2007).

2.2.5 Possibilidades de tratamento

A escolha do tratamento ideal para as cadelas com piometra depende primeiramente do quadro clínico apresentado. Outras condições são o grau de dilatação da cérvis, o grau de distensão do útero e por último o interesse do proprietário no uso reprodutivo do animal. Com base nestas informações, pode-se realizar o tratamento cirúrgico ou o tratamento conservativo, porém qualquer que seja o tratamento eleito, este deve ser imediato e eficaz (JOHNSTON *et al.*, 2001).

Entre as possibilidades de tratamento cirúrgico, podemos citar a ovariectomia, a colocação do cateter de Foley intrauterino e a OH por laparoscopia, contudo, o método ainda mais eficiente e utilizado é a OH por celiotomia (JOHNSTON *et al.*, 2001).

A técnica cirúrgica de OH para as cadelas com piometra é a mesma para as cadelas submetidas à OH eletiva, entretanto o manuseio do útero deve ser cuidadoso, pois dependendo do grau de distensão e friabilidade, pode ocorrer a ruptura com facilidade. Em caso de ruptura já presente ou ocorrida no trans-operatório, a cavidade abdominal deve ser lavada consistentemente, com solução de cloreto de sódio 0,9% previamente aquecida (GILBERT, 1992). Associado a correção cirúrgica, deve ser instituído o tratamento suporte de antibioticoterapia de amplo espectro além de fluidoterapia intravenosa intensa (NELSON & FELDMAN, 1996).

Estudos descrevem índices de sucesso do tratamento da piometra com a OH variando entre 83% a 100%, não sendo comuns os casos de complicações pós-operatórias (EWALD, 1961; FAZALE *et al.*, 1995).

O tratamento conservativo medicamentoso da piometra é uma possibilidade que deve ser instituída quando o paciente atende a alguns critérios, como: animais em idade reprodutiva, utilizados como reprodutores, apresentando sinais clínicos e laboratoriais brandos, ausência de endotoxemia e de preferência com a cérvix aberta (secreção vaginal com boa drenagem). Segundo JOHNSTON et al. (2001), caso estes critérios não sejam atendidos, deve-se optar pelo tratamento cirúrgico.

Vários protocolos têm sido testados para o tratamento conservativo da piometra, como a antibioticoterapia, a administração de estrógenos, testosterona, ocitocina, alcalóides de ergot, prostaglandinas e mais recentemente, os análogos da prostaglandinas, antagonistas da dopamina e os antiprogestágenos (TRASCH et al., 2007).

O emprego de antibioticoterapia sistêmica isoladamente já foi descrito, porém sabe-se que as chances de cura são baixas, podendo ocorrer o simples prolongamento da doença e não a resolução. (THRELFALL, 1995).

O estrógeno se demonstrou eficiente por promover o relaxamento da cérvix e elevar o tônus muscular, contudo pode provocar o aumento da sensibilidade do endométrio à ação da progesterona, além dos riscos de efeitos colaterais por supressão medular. Semelhante ao estrógeno, a testosterona tem seu emprego desencorajado pelos efeitos colaterais que podem ocorrer (HARDY & OSBORNE, 1974).

A ocitocina e os alcalóides de Ergot foram amplamente utilizados por anos para promover a contratilidade uterina, porém não apresentaram-se efetivos na ação de abertura da cérvix, o que pode ocasionar a ruptura uterina. Além disso, apresentam graves efeitos colaterais (FELDMAN & NELSON, 1989).

A prostaglandina (PGF₂α) é o medicamento mais empregado atualmente para o tratamento da piometra em cadelas e gatas com cérvix aberta. Esse medicamento causa a contratilidade uterina e incremento do relaxamento cervical, acarretando o extravasamento do conteúdo uterino. Contudo, a dilatação da cervix pode não ocorrer em compasso às contrações levando a ruptura uterina (NELSON & COUTO, 2003; SMITH, 2006). Outro ponto desfavorável ao uso da prostaglandina é a possibilidade de ocorrer efeitos adversos como salivação excessiva, vômitos, tenesmo, diarreia, piroxia, dispnéia e em casos extremos causar choque e óbito (VERSTEGEN, 2008).

Especialmente em gatas, pode causar lambeduras constantes e vocalização excessiva (NELSON & COUTO, 2003).

Aproveitando os bons resultados, atualmente tem sido empregado o uso dos análogos da prostaglandina, como exemplo o cloprostenol e alfaprostol. Possuem a vantagem de atuarem especificamente sobre a musculatura lisa, o que reduz as possibilidades de alguns efeitos colaterais. Entretanto, estes efeitos não estão completamente ausentes, podendo ocorrer inquietação, ofegação, vômitos, taquicardia, febre e diarreia (WIEBE & HOWARD, 2009).

Uma outra opção de tratamento medicamentoso para a piometra é a administração de agonistas da dopamina. Sua atuação é inibir a prolactina, que é luteotrófica, e em doses repetidas acarreta a diminuição secundária da progesterona (ENGLAND *et al.*, 2007). ENGLAND *et al.* (2007) obtiveram sucesso com o uso dos antagonistas da dopamina associado a doses inferiores as normalmente utilizadas de prostaglandina no tratamento de 22 cadelas com piometra. A vantagem da associação destes medicamentos deve-se a redução da dose de prostaglandina levando a redução dos possíveis efeitos adversos (NELSON & COUTO, 2003).

Recentemente, tem sido introduzido no país o emprego de drogas anti-progestágenas para o tratamento de piometra, obtendo-se bons resultados, mesmo em casos de cérvix fechada. Como exemplo destes medicamentos podemos citar o mifepristona e o aglepristona, com mecanismos de ação relacionados ao fato de se ligarem aos receptores da progesterona, bloqueando-os por completo. Logo, a ausência de estímulos sobre os receptores leva a efeitos semelhantes aos observados quando ocorre a luteólise do corpo lúteo, causando a contração uterina e o relaxamento da cérvix (VERSTEGEN, 2008).

2.3 Aglepristone

O aglepristone é antagonista específico da progesterona, disponível para utilização em medicina veterinária. Este medicamento é um esteróide sintético que compete com a progesterona na ligação aos receptores de atuação, apresentando uma afinidade três vezes maior do que a progesterona, porém sem o poder de atuação

desta. Este efeito pobre apresentado pelo aglepristone no útero de uma cadela gestante é insuficiente para estimular a manutenção da gestação, resultando na morte fetal com reabsorção ou expulsão (PHILIBERT, 1994; VERSTEGEN, 2008).

A utilização inicial desta droga, portanto, foi voltado para a realização de abortos em cadelas e gatas, apresentando excelentes resultados e com ausência de efeitos colaterais. Contudo, seu emprego no tratamento de doenças progesterona-dependentes tem sido altamente pesquisado, sendo que a indicação deste agente farmacêutico em ginecologia e obstetrícia de pequenos animais está constantemente ampliando-se (WIEBE & HOWARD, 2009). Outras indicações terapêuticas incluem o sucesso no tratamento de piometras (BLENDINGER *et al.*, 1997; BREITKOPF *et al.*, 1997; HECKER *et al.*, 2000; HOFFMANN & SCHULER, 2000; FIENE *et al.*, 2001a); prevenção da implantação do embrião (HUBLER & ARNOLD, 2000); no tratamento de fibroadenomatose (WEHREND *et al.*, 2001) e na indução do trabalho de parto (RIESENBECK *et al.*, 1999; FIENI *et al.*, 2001b).

O tratamento de cadelas com piometra de cérvix aberta ou fechada foi demonstrado como efetivo por alguns estudos com uso apenas do aglepristone. No entanto, outros estudos afirmam que melhores resultados podem ser obtidos com a associação do aglepristone ao cloprostenol (GOBELLO *et al.*, 2005; FIENE, 2006).

A taxa de recorrência da piometra nos animais tratados com aglepristone ainda é discutível. Em um estudo com 10 gatas tratadas para piometra com o aglepristone, não foram observadas recidivas após dois anos do tratamento (NAK *et al.*, 2004). BARSANTI (2006) acompanhou durante quatorze meses vinte e uma cadelas que haviam sido tratadas para piometra com o aglepristone, sendo verificado recidiva em apenas uma fêmea. São expostas duas justificativas para os casos de recorrências, sendo elas a persistência de cistos ovarianos ou a presença de hiperplasia endometrial cística (LEMMER, 1999).

Um estudo prospectivo realizado por Jurka *et al.* (2008) sobre prenhez em quatorze cadelas com média de cinco anos de idade, que foram submetidas a tratamento para piometra com aglepristone, sendo que oito destas fêmeas conseguiram reproduzir com sucesso. A única alteração encontrada que pode afetar a vida reprodutiva das cadelas é a possibilidade de um encurtamento da duração do diestro e

do anestro após tratamento com aglepristone, decorrente da estimulação deste sobre o eixo hipotálamo-pituitária-ovário, ocasionando a liberação do Hormônio Folículo Estimulante (FSH), que por sua vez, leva a formação de uma nova onda folicular (FIENI et al., 1996; GALAC *et al.*, 2000).

Levando em consideração todos os benefícios da utilização do aglepristone, as barreiras para sua ampla utilização são a sua baixa disponibilidade no mercado (apenas na Europa e em alguns países das Américas) e seu alto custo. Entretanto, a divulgação de seus benefícios e a ampliação de suas aplicabilidades, pode fazer com que se torne uma ferramenta valiosa no tratamento de doenças em obstetrícia e reprodução de animais de companhia (WIEBE & HOWARD, 2009).

III. MATERIAL E MÉTODO

Foi atendida no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da FCAV/Unesp câmpus de Jaboticabal, no Setor de Obstetrícia Veterinária e Reprodução Animal, uma fêmea canina, com 2 anos de idade, da raça Teckel, utilizada como reprodutora. Na anamnese a proprietária relatou que havia adquirido a cadela de outro criador há doze dias, com histórico de uma única cria no segundo estro, sem complicações durante a gestação e no parto. Referia que quando recebeu o animal, o mesmo estava em cio há quatro dias, sendo aproveitada a demonstração de estro para a cruza. Foram realizadas três cruzas consecutivas. Contudo, a proprietária descreveu que, desde então, a fêmea apresentou mudança da secreção sanguinolenta, normal do cio, para purulenta, além de ter demonstrado apatia e hiporexia.

Ao exame físico foram constatadas normalidades de todos os parâmetros vitais, evidenciando apenas reatividade dos linfonodos poplíteos e presença de secreção vaginal mucopurulenta, em pequena quantidade. Nos exames hematológicos não foram verificadas alterações, tanto no hemograma, quanto nas dosagens bioquímicas de creatinina e ALT. Contudo, na avaliação ultrassonográfica abdominal, foi possível verificar a imagem de formações anecóicas em topografia de útero, com diâmetro variando entre 0,5 a 0,8 cm, sem espessamento de parede, caracterizando o acúmulo de secreção uterina em quantidade moderada (Figura 1).

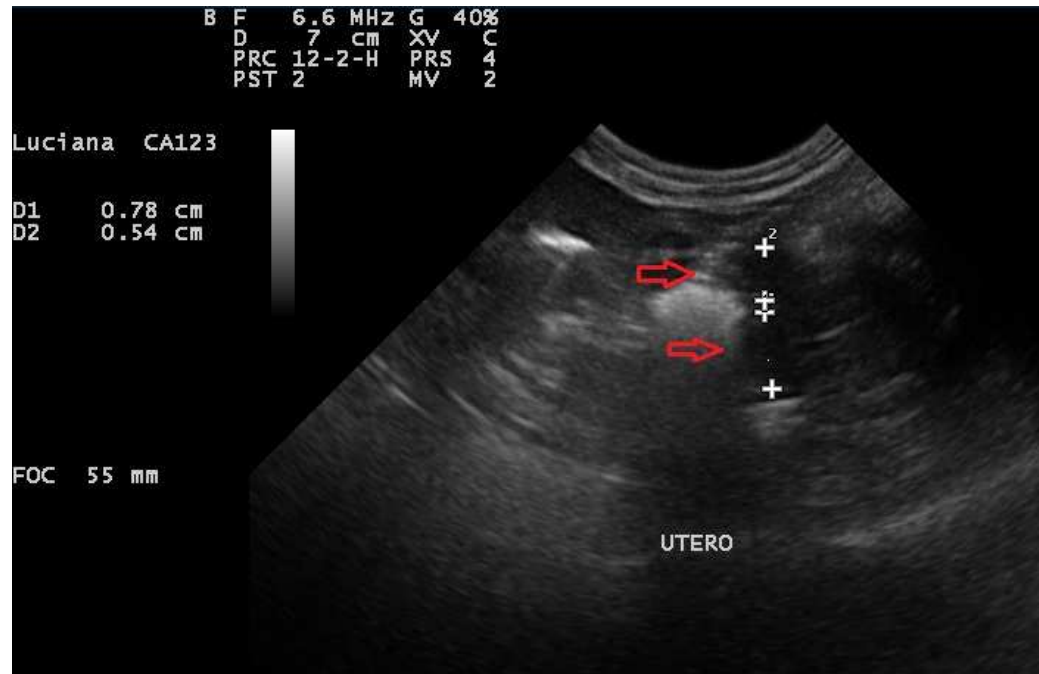


Figura 1: Imagem ultrassonográfica da cavidade abdominal da fêmea canina, posicionada em posição dorso-ventral, sendo possível visualizar aumento de volume uterino com conteúdo anecóico em seu lúmen (setas vermelhas) nas regiões ventral e cranial a bexiga. (Foto: Setor de Obstetria Veterinária e Reprodução Animal/ Unesp, Jaboticabal, 2011).

Diante dos resultados obtidos com os exames complementares e dados de anamnese e exame físico, foi possível determinar o diagnóstico de piometra.

Devido ao fato de ser uma fêmea em que a proprietária demonstrava interesses reprodutivos, foi discutida a possibilidade de tratamento conservativo. Esta possibilidade só foi indicada, pois se tratava de uma cadela jovem, com drenagem da secreção purulenta (cérvix aberta) e em bom estado clínico geral.

Instituiu-se como tratamento conservativo, a administração do aglepristone (Alizin®, Virbac) na dose de 0,33 mL/Kg, por via subcutânea (JURKA *et al.*, 2008). O protocolo estabelecido foi uma adaptação ao proposto por Lennoz-Roland (2005), sendo programada a administração do aglepristone nos dias 1, 2, 8 e se houvesse a necessidade, uma penúltima aplicação no dia 15 e ainda uma última no dia 30. Concomitante, também foi iniciada a terapia de suporte com administração de

fluidoterapia intravenosa no dia 1 como preventivo de lesões renais, e o antibiótico amoxicilina, um bactericida eficaz contra gram-positivas e gram-negativas na dose de 20mg/Kg/BID durante todo o período de tratamento do animal, de modo a conter a infecção presente no útero.

IV. RESULTADOS

Ao ser iniciado o tratamento conservativo do animal, em cada retorno eram realizados anamnese e exame físico completo, além do acompanhamento criterioso após cada administração do aglepristone para verificar possíveis reações adversas. Durante cada retorno para reavaliação do animal e administração do aglepristone, realizou-se uma ultrassonografia controle no animal. Desta maneira, foi possível acompanhar toda a evolução de expulsão da secreção e regressão uterina, sendo verificado que no dia 15 do protocolo, a cadela já apresentava uma grande regressão do lúmen uterino (diâmetro variando de 0,4 a 0,5 cm). Já a avaliação hematológica só foi repetida no retorno do dia 8 do tratamento, onde se observou manutenção da ausência de alterações no hemograma e no perfil bioquímico (creatinina e ALT).

No retorno no dia 30, a proprietária relatou a manutenção do bom estado geral do animal e ausência de secreção vaginal. Ao exame ultrassonográfico, pode ser confirmada a ausência de conteúdo no lúmen uterino; assim como ao exame hematológico foram mantidas as normalidades no hemograma e perfil bioquímico (creatinina e ALT). Neste dia foi suspenso o tratamento com o aglepristone, bem como a administração da amoxicilina e, dado a alta do animal.

Em três meses do final do tratamento, o animal foi atendido novamente no mesmo setor, com relatos da proprietária de que a cadela apresentou novo estro aproximadamente um mês após o término do tratamento, sendo colocada para cruza. Após o exame clínico do animal e a avaliação ultrassonográfica, foi confirmada a gestação de 04 fetos com aproximados 40 dias. Devido ao quadro de distocia por atonia uterina, foi necessária a realização de cesariana para retirada de dois fetos, sendo que um já estava morto (Figura 2). Uma nova avaliação desta fêmea foi realizada após um ano da cesariana, sendo confirmado pelo proprietário na anamnese e também durante avaliação ultrassonográfica, não recidiva da piometra.



Figura 2 – Foto demonstrando fêmea canina durante recuperação pós-operatória da cesariana. (Setor de Obstetrícia Veterinária e Reprodução Animal/ Unesp, Jaboticabal, 2011).

V. DISCUSSÃO

A idade apresentada pela fêmea canina deste relato, apenas 2 anos, destoa da média de idade (7,25 anos) apresentada pela maioria das fêmeas com piometra. No entanto, ainda se enquadra na faixa de idade descrita por Johnston *et al.* (2001), que referem variar entre quatro meses e dezesseis anos.

Uma das explicativas para o desenvolvimento da piometra é a contaminação ascendente de bactérias da própria microbiota vaginal facilitada pelo coito, assim como referido por Faldyna *et al.* (2001). Não foi verificada a concomitância de HEC com a piometra instalada, como sendo uma possibilidade de causa inicial, corroborando para as afirmativas de Verstegen (2008), em que a piometra possa ocorrer em cadelas jovens sem associação a HEC.

Os sinais clínicos apresentados pela fêmea durante o primeiro atendimento eram brandos, apenas hiporexia, apatia e secreção vaginal muco-purulenta em pequena quantidade. Este fato pode ser justificado devido a fêmea ter sido submetida ao atendimento veterinário logo no início do desenvolvimento da patologia, assim como descrito por Hardy e Osborne (1974).

A presença de secreção vaginal leva a determinação de que a cérvix apresentava-se aberta, colaborando também para a não severidade da doença, ao contrário do que pode acontecer quando a mesma se encontra fechada como avaliado por Smith (2006), onde os riscos de septicemia e morte são altos.

As mesmas justificativas para as manifestações clínicas podem ser utilizadas para esclarecer a ausência de alterações nos resultados do hemograma completo e dosagens de creatinina e ALT, não se equiparando aos quadros mais comumente encontrados como os observados por Barros *et al.* (2005), nos quais a doença cursa com leucocitose e anemias normocítica normocrômica.

Como auxílio diagnóstico, optou-se pela realização direta da ultrassonografia, de modo a agilizar a detecção das alterações uterinas como descrito por Tello *et al.* (1996) e Martins (2007), sendo possível avaliar a forma, tamanho e conteúdo uterino, confirmando a presença de secreção no lúmen uterino em toda sua extensão. Somado aos achados de anamnese e exame físico foi possível diagnosticar a piometra.

A escolha por realizar o tratamento conservativo para o animal deste relato foi baseada no perfil adequado do animal para tal procedimento, bem como o proposto por Johnston *et al.* (2001). O fato de se tratar de uma cadela jovem, apresentando secreção vaginal (cérvix aberta), em bom estado clínico e ser um animal de interesse reprodutivo, possibilitou a realização de um tratamento medicamentoso. É de consenso entre os médicos veterinários do setor de Obstetrícia Veterinária a não realização de tratamento conservativo em fêmeas que apresentem piometra de cérvix fechada, devido aos riscos de ruptura uterina caso ocorra uma assincronia entre o estímulo de contração e a abertura cervical.

A escolha do aglepristone para o tratamento do animal, foi baseado na descrição dos bons resultados obtidos por alguns autores como Verstegen (2008), com ausência de efeitos colaterais, além da disponibilidade do medicamento no próprio setor de obstetrícia do Hospital Veterinário.

O protocolo estabelecido para administração nos dias 1, 2, 8 e se necessário nos dias 15 e 30 foi baseado nas convenções empregadas pelo Setor de Obstetrícia Veterinária e Reprodução Animal, adaptado de Lennoz-Roland (2005) com base em experiências no tratamento de piometra com este tipo de medicamento na Universidade de Liegè na Bélgica.

O tratamento de suporte com fluidoterapia e antibioticoterapia foi realizado como preventivo de lesões renais e controle da infecção bacteriana, assim como proposto por Nelson e Feldman (1989) para o tratamento cirúrgico, mesmo sem o animal apresentar alterações no perfil hematológico, como método preventivo.

O tratamento com o aglepristone foi efetivo para as nossas intenções. Não foram verificadas, durante o tratamento, alterações no exames de hemograma, perfil renal e bioquímico, bem como não foi observado nenhum tipo de reação adversa à administração do mesmo. A recuperação praticamente completa já a partir do dia 15 do tratamento também estava dentro do esperado para o protocolo estabelecido.

Assim como descrito por Fieni *et al.*, (1996) e Galac *et al.* (2000), houve um encurtamento na duração do diestro e anestro da fêmea em questão, devido o estímulo hipotalâmico causado pelo aglepristone, desencadeando a liberação do FSH e o

desenvolvimento de um novo estro fértil em aproximadamente um mês, sendo possível a cruza e o desenvolvimento de uma nova gestação.

O fato de a cadela ter apresentado distocia durante o parto por atonia uterina é um ponto que cabe ser mais bem avaliado em novas pesquisas. Determinar assim, se há relação entre o uso do aglepristone para tratamento da piometra, com a ocorrência de distocia, uma vez que os dados de literatura existentes não justificam esta alteração.

VI. CONCLUSÕES

A piometra é patologia constante nas clínicas veterinárias acometendo fêmeas caninas e por isto, é crescente a busca por novas possibilidades de tratamento que tornem desnecessários os procedimentos cirúrgicos, mais radicais e de alto risco para alguns animais, pela necessidade da anestesia geral.

O tratamento conservativo para a piometra em cadelas que atendam os pré-requisitos de: animais em idade reprodutiva, que sejam utilizados como reprodutores, com a presença da cérvix aberta e, principalmente, apresentando um bom estado clínico geral, é uma opção muito favorável e com grandes chances de sucesso.

O aglepristone demonstrou ser uma opção segura e eficiente para o tratamento de piometra em cadelas com o protocolo de administração nos dias 1, 2, 8 e 15. A manutenção da eficiência reprodutiva do animal e a ausência de recidiva são outros pontos importantíssimos para atestar a viabilidade do medicamento.

Contudo, mais estudos precisam ser feitos quanto ao emprego do aglepristone, para o tratamento de piometras, para que se possam estabelecer melhores protocolos de administração, assim como estabelecer novas associações medicamentosas que venham a aumentar a eficiência do produto. A ampla utilização também tende a aumentar a disponibilidade deste medicamento no mercado mundial, além de diminuir seus custos.

VII. REFERÊNCIAS

- BARSANTI, J.A. Genitourinary infections. In: GREENE, C.E. (Ed) **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 6.ed., St. Louis: Elsevier, 2006. p.958-959.
- BARROS, N.U.M.; SILVA, U.R.C.F.; STELLING, W.; VILAR, T.D.; MORAES, G.J.A. Achados sanguíneos em cadelas com piometra aberta. **Revista da Universidade Rural, Serviço Ciências Vida**, v.25, p.143-144, 2005.
- BIGLIARDI, E.; PARMIGIANI, E.; CAVIRANI, S.; LUPPI, A.; BONATI, L.; CORRADI, A. Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **Reproduction Domestic Animal**, v.39, p.136-140, 2004.
- BLEDINGER, K.; BOSTEDT, H.; HOFFMANN, B. Hormonal state and effects of the use of an antiprogestin in bitches with an antiprogestin. **Journal Reproductive Fertility Supplement**, v.51, p.327-331, 1997.
- BREITKOPF, M.; HOFFMANN, B.; BOSTEDT, H. Treatment of pyometra (cystic endometrial hyperplasia) in bitches with an antiprogestin. **Journal Reproductive Fertility Supplement**, v.51, p.327-331, 1997.
- CHAISTEIN, C.B.; PANCIERA, D.; WATERS, C. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. **Small Animal Endocrinology**, v.9, p.8, 1999.
- COGGAN, J.A., MELVILLE, P.A., OLIVEIRA, C.M.; MORENO, A.M.; BENITES, N.R. Microbiological and histopathological aspects of canine pyometra. **Brazilian Journal of Microbiology**, 3.ed., v.39, p.477-483, 2008.

CORRADA, Y.; ARIAS, D.; RODRÍGUEZ, R. TORTORA, M.; GOBELLO, C.
Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. **Theriogenology**, v.66, p.1557-1559, 2006.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G.O aparelho urogenital. In: DYCE, K.M. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, cap. 5, p.133-164.

ENGLAND, G.C.W.; FREEMAN, S.L.; RUSSO, M. Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and clorprostenol. **Veterinary Record**, v.160, p.293-296, 2007.

EWALD, B.H. A survey of the cystic hyperplasia-piometra complex in the bitch. **Small Animal Clinic**, v.1, p.383-386, 1961.

FALDYNA, M.; LAZNICKA, A.; TOMAN, M. Immunosuppression in bitches with pyometra. **Journal of Small Animal Practice**, v.42, p.5-10, 2001.

FAZALE, A.; IQBAL, M.; KHAN, M.A. Comparative efficacy of hormonal and surgical tratment for pyometra in the dog. **International Journal Animal Sciences**, v.10, p.129-131, 1995.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Diagnosis and treatment alternatives for piometra in dogs and cats. **Current Veterinary Therapy Small Animal Practice**, v.10, p.1305-1310, 1989.

FIENE, F.; TAINTURIER, D.; BRUYAS, J.F.; BADINAND, F.; BERTHELOT, X.; RONSIN, P. Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne: l'aglepristone. **Rec Med Vet**, v.172, p.359-367, 1996.

- FIENE, F.; MARTAL, J.; MARNET, P.G.; SILIART, B.; BERNARD F.; RIOU, M.
Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU534). **Journal Reproductive Fertility Supplement**, v.57, p.243-248, 2001a.
- FIENE, F.; MARNET, P.G.; SILIART, B.; TOUZEAU, J.F.; BRUYAS, J.F.; TAINTURIER, D. Comparison of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU 534) to induce parturition in bitches. **Jounal Reproductive Fertility Supplement**, v.57, p. 237-242, 2001b.
- FIENE, F. Patologia de los ovaries y el utero. In: WANKE, M.M.; GOBELLO, C. (Eds). **Reproducción en caninos y felinos domesticos**. Buenos Aires: Intermédica, 2006. p.75-89.
- FINGLAND, R.B. Ovário-histerectomia. In BOJRAB, M.J. **Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 1996. cap. 29, p.375-380.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Cystic edometrial hiperplasia/ pyometra complex. In: _____. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p. 859-860.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Cystic endometrial hiperplasia/ pyometra complex. In: _____. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p.852-867.
- GALAC, S.; KOOISTRA, H.S.; BUTINAR, J.; BEVERS, M.M.; DIELEMAN, S.J.; VOORHOUT, G. Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. **Theriogenology**, v.53, p. 941-950, 2000.
- GILBERT, R.O. Diagnosis and treatment of pyometra in bitches and queens. The **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian Small Animal**., v.71, n.6, p.777-783, 1992.

GOBELLO, C.; CASTEX, G.; KLIMA, L.; RODRIGUEZ, R.; CORRADA, Y. A study of two protocols combining aglepristone and clorprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. **Theriogenology**, v.60, p. 901-908, 2005.

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

HARDY, R.M.; OSBORNE, C.A. Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extrauterine lesions. **Journal of the American Animal Hospital Association**. V.10, p. 245-268, 1974.

HECKER, B.; WEHREND, A; BOSTEDT, H. Treatment of pyometra in cats with the progesterone-antagonist aglepristone. **Kleintierpraxis**, 11.ed., v.45, p. 845-848, 2000.

HOFFMANN, B.; SCHULER, G. Receptor blockers – general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. **Animal Reproduction Science**, v.60/61, p. 295-312, 2000.

HUBLER, M.; ARNOLD, S. Prevention of pregnancy in bitches with the progesterone antagonist aglepristone (Alizine). **Schweiz Arch Tierheilk**, v. 142, p.381-386, 2000.

JOHNSTON, S.D.; ROOT KUSTRITZ, M.V.; OLSON, P.N.S. **Canine and feline theriogenology**. Philadelphia: Saunders, 2001.

JURKA, P.; MAX, A.; HEWRYNSKA, K.; SNOSHOWSKI, M. Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. **Reproduction Domestic Animal**. v. 45, p. 525-529, 2008.

KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.G. Órgãos genitais femininos. In: KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos Animais Domésticos**. Porto Alegre: Artmed, 2004. cap.11, p.135-151.

LEMMER, W. Untersuchungen zur konservativen Pyometra-behandlung der Hundin mittels eines Antigestagens im Rahmen einer offenen klinischen Studie. **Dissertations of the Medicine Veterinary of Gießen**, 1999.

LENNOZ-ROLAND, M. Practical use of aglepristone – review of experts meeting. **Villefontaine France**. 17.ed., p.7-8, 2005.

MARTINS, D.G. **Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/ Piometra em cadelas: fisiopatogenia, características clínicas, laboratoriais e abordagem terapêutica**. 2007. 54f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

NAK, D.; NAK, Y.; SEYREK-INTAS, K.; KUMRU, I.H. Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with aglepristone. **Aust Veterinary Practice**, v.34, p. 161-162, 2004.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Disorders of the vagina and uterus . In: _____. **Small Animal Internal Medicine**. 3.ed., Mosby, 2003. p. 875-877.

NISKANEN, M.; THURFIELD, M.V. Association between age, parity, hormonal therapy and breed and pyometra in Finnish dogs. **Veterinary Record**., v.143, n.18, p.493-498, 1998.

PHILIBERT, D. RU 46534 Affinité relative de liaison pour les récepteurs stéroïdiens – activité antiprogestérone in vivo. **Rapport d'étude interne Roussel Uclaf**, p.4, 1994.

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

RIESENBECK, A.; KLEIN, R.; HOFFMANN, B.; HOSPES, R. Geburtsinduktion infolge verlängerter Gravidität bei einer Hündin unter Verwendung eines Antigestagens. **Tierärztliche Praxis**. v. 27, p.186-188, 1999.

SCHLAFER, D.H.; MILLER, R.B. Female genital system. In: MAXIE, M.G. (Ed.) **Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2007. cap.3, p.429-564.

SMITH, F. Caine pyometra. **Theriogenology**. v.66, p. 610-612, 2006.

SUGIURA, K.; NISHIKAWA, M.; ISHIGURO, K.; TAJIMA, T.; INABA, M.; TORII, R. Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. **Immunobiology**. v. 209, p. 619-627, 2004.

TELLO, L.; MARTIN, F.; VALDÉS, A.; ALBALA, A. Estudio comparativo de signos ecográficos, radiográficos y postquirúrgicos en 50 perras con piometra. **Archives de Medicine Veterinary**, v.28, n.1, p.137-143, 1996.

THRELFALL, W.R. Diagnosis and medical management of pyometra. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**. n. 10, p. 21-29, 1995.

TRASCH, K. WEHEREND, A. BOSTEDT, H. Ultrasonografic description of canine mastitis. **Veterinary Radiology e Ultrasound**, v.48, p.580-584, 2007.

VERSTEGEN, J.P. Fisiología y endocrinología de la reproducción en la gata. In: SIMPSON, G.M.; ENGLAND, G.C.M.; HARVEY, M.J. (Eds). **Manual de reproducción y neonatología en pequeños animales**. Reino Unido: BSAVA, 2008, p.15-22.

WEHREND, A.; HOSPES, R.; GRUBER, A.D. Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone-antagonist. **Vet Record**, v. 148, p. 346-347, 2001.

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

Acesso: 22/10/2009. Disponível em:

[http://www.tc.umn.edu/~rootk001/repro_pharm\)article.pdf](http://www.tc.umn.edu/~rootk001/repro_pharm)article.pdf).