



**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Dissertação

**Piómtra em cadelas: estudo retrospectivo de 58 casos**

**Bruno Fernando Navega Cerqueira**

Orientador(es) | Rita Payan-Carreira  
Juliana Manuel do Couto Moreira

Évora 2024





**Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia**

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Dissertação

**Piómetra em cadelas: estudo retrospectivo de 58 casos**

**Bruno Fernando Navega Cerqueira**

Orientador(es) | Rita Payan-Carreira

Juliana Manuel do Couto Moreira

Évora 2024

---

---

---

---



A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Ricardo Jorge Romão (Universidade de Évora)

Vogais | Luísa Maria Freire Leal Mateus (Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária) (Arguente)  
Rita Payan-Carreira (Universidade de Évora) (Orientador)

## AGRADECIMENTOS

Após todos estes anos a lutar por um sonho que me acompanha, desde que me lembro, chegado aqui, nem consigo bem expressar os sentimentos que me ocorrem neste momento.

Antes de mais tenho de agradecer á minha família, especialmente aos meus pais e á minha irmã, que sem eles de certeza que não teria concretizado este sonho. Foram eles que me mantiveram neste trilho feito de muitos sacrifícios, de muitas dores de cabeça, de muitos momentos angustiantes que desde os primeiros anos enquanto estudante, estiveram presentes. Sem eles, certamente não teria tido a força necessária para vencer esta batalha.

À Professora Rita, agradeço toda a sua disponibilidade e paciência que não só durante a elaboração da dissertação como também durante o curso, teve para comigo. É uma pessoa que terei sempre como exemplo, no desempenho da profissão de médico veterinário, e certamente no tipo de pessoa que é, que apesar de ser detentora de um enorme conhecimento, os valores que transmite aos seus alunos são uma das qualidades que mais aprecio.

À Dr. Juliana, que desde sempre me recebeu tão bem no Breed - Hospital Veterinário de Paredes, na realização do estágio e que também foi essencial na elaboração da dissertação. Permitiu contactar com uma equipa fantástica, em todas as suas vertentes/posições, sempre pronta a ensinar, a incentivar a aprender, a querer fazer sempre melhor. Apesar de não identificar cada um dos membros do Hospital, vocês sabem que todos foram importantes.

À Universidade de Évora que me acolheu, aqui incluindo a Residência Universitária António Gedeão, onde residi durante todo o percurso académico, e conheci pessoas fantásticas que fizeram com que um curso de mestrado integrado, passasse muito rápido, com tantos bons momentos vividos e presenciados. Foram a minha segunda família nestes anos. De entre um enorme grupo de pessoas que levarei comigo para o resto da vida, deixo um especial agradecimento aos meus comparsas Margarida Boto, Miguel Ângelo, Joana Avila, Cláudia Paieta, Erica Carina, e à Caniche, Daniela Nascimento, Filipa Valente e Inês Valente. Obrigado por me deixarem com saudades desses anos fantásticos.

## RESUMO

A piómetra é uma doença uterina comum em cadelas adultas inteiras, que pode apresentar envolvimento sistémico, atribuindo a esta doença um carácter de emergência médica, potencialmente fatal. Se diagnosticada precocemente e submetida a um tratamento apropriado, o risco de desenvolver complicações sistémicas é minimizado, e consequentemente o prognóstico clínico é mais favorável.

Esta dissertação faz uma análise retrospectiva de 58 casos diagnosticados como piómetra, no Breed - Hospital Veterinário de Paredes no ano de 2021, procurando estabelecer relações entre as variáveis clínicas e dados recolhidos em exames complementares com o tipo de piómetra (aberta vs fechada), a duração do internamento ou a sobrevivência do animal. A apresentação de prostração, vómitos, febre, taquipneia e eosinofilia foram associadas ao tipo de piómetra evidenciado pelas cadelas, sendo alterações mais frequentes em cadelas com piómetra fechada. Nenhum dos parâmetros obtidos em exames complementares evidenciou valor preditivo, não sendo por isso fator de prognóstico, para o período de hospitalização.

Palavras-chave: Piómetra, Cadela, Diagnóstico, Ovariohisterectomia, Prognóstico.

## Pyometra in bitches: retrospective study of 58 cases

### ABSTRACT

Pyometra is a common uterine disease in intact adult female dogs that may present systemic involvement, giving this disease the characteristics of a potentially fatal medical emergency. If diagnosed early and treated appropriately, the risk of developing systemic complications is reduced, and as a result, the clinical prognosis is better.

This dissertation includes a retrospective study based on a sample of 58 female dogs diagnosed with pyometra, presented at *Breed - Hospital Veterinário de Paredes* during the year 2021, and attempts to establish a relationship between clinical variables and data collected in complementary exams with the type of pyometra (open vs. closed), the duration of hospitalization or animal survival. Prostration, vomiting, fever, tachypnea, and eosinophilia were associated with the type of pyometra recorded in the clinical files, the changes being significantly more frequent in bitches with closed pyometra. None of the parameters obtained by complementary exams identified in this study reached predictive value for the period of hospitalization.

Keywords: Pyometra, Bitch, Diagnosis, Ovariohysterectomy, Prognosis.

## ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS .....	i
RESUMO .....	ii
ABSTRACT .....	iii
ÍNDICE GERAL .....	iv
ÍNDICE DE TABELAS .....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	viii
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS .....	ix
INTRODUÇÃO .....	1
<b>I. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>2</b>
1. Breve revisão da fisiologia reprodutiva e do ciclo éstrico da cadela.....	2
1.1. Proestro .....	2
1.2. Estro .....	3
1.3. Diestro .....	4
1.4. Anestro .....	4
2. Epidemiologia da Piómetra .....	5
3. Etiologia e Patogenia .....	5
3.1. Fatores predisponentes de piómetra.....	7
3.1.1. Fatores hormonais.....	7
3.1.2. Fatores Infeciosos .....	8
3.1.3. Outros fatores etiológicos.....	9
3.2. Imunossupressão .....	10
3.3. Indução de inflamação .....	11
3.4. Alteração da homeostasia.....	12
3.4.1. Identificação da síndrome da resposta inflamatória sistémica.....	14
4. Sinais clínicos e apresentação clínica.....	15
5. Diagnóstico.....	16
5.1. Diagnósticos diferenciais.....	17
5.2. História clínica e exame físico.....	18

5.3.	Hematologia e Bioquímica sérica .....	20
5.4.	Urianálise.....	22
5.5.	Perfil de Coagulação .....	23
5.6.	Exames imagiológicos.....	24
5.6.1.	Ecografia .....	24
5.6.2.	Exame Radiográfico .....	26
5.7.	Citologia vaginal e vaginoscopia .....	27
5.8.	Exame histopatológico .....	28
6.	Opções Terapêuticas .....	29
6.1.	Abordagem médica .....	31
6.1.1.	Estabilização do paciente.....	32
6.1.2.	Antibioterapia.....	32
6.1.3.	Agonistas da dopamina .....	33
6.1.4.	Antagonistas dos recetores de progesterona .....	33
6.1.5.	Prostaglandinas.....	36
6.1.6.	Prostaglandinas e antagonistas dos recetores da progesterona .....	39
6.1.7.	Prostaglandinas e agonistas da dopamina .....	40
6.1.8.	Medidas complementares .....	41
6.2.	Abordagem cirúrgica .....	43
6.2.1.	Considerações pré-operatórias e anestésicas .....	43
6.2.2.	Ovariohisterectomia.....	45
6.2.3.	Ovariohisterectomia assistida por laparoscopia.....	46
6.2.4.	Pós-operatório .....	47
6.2.5.	Complicações .....	48
7.	Prognóstico.....	49
<b>II.</b>	<b>Estudo Retrospetivo de 58 casos de piómetra canina.....</b>	<b>51</b>
1.	Objetivos do estudo.....	51
2.	Material e métodos .....	51
2.1.	Procedimentos clínicos registados em situação de piómetra .....	52
2.2.	Análise estatística.....	53

2.	Resultados.....	54
3.1.	Caracterização da amostra .....	54
3.2.	Sinais clínicos .....	58
3.3.	Exame físico .....	61
3.4.	O Hemograma em situação de piómetra .....	63
3.5.	Bioquímica sérica .....	67
4.6.	Ecografia abdominal.....	70
4.7.	Duração do período de hospitalização.....	72
4.8.	Prevalência de SRIS .....	73
4.9.	Fatores de prognóstico associados com a hospitalização prolongada.....	74
4.10.	Complicações pós-operatórias.....	78
4.11.	Mortalidade .....	78
5.	Discussão .....	78
6.	Limitações do estudo .....	85
7.	Conclusão.....	86
8.	Anexos.....	88
	Referências bibliográficas .....	89

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Espécies bacterianas isoladas em úteros de cadelas com piómetra.....	8
<b>Tabela 2</b> - Protocolos de tratamento medico de cadelas com piómetra, com aglepristona.....	35
<b>Tabela 3</b> - Protocolos alternativos para tratamento médico de piómetra, com prostaglandina natural.....	38
<b>Tabela 4</b> - Protocolos de tratamento médico de cadelas com piómetra combinando de antagonistas dos recetores da progesterona e cloprostenol .....	39
<b>Tabela 5</b> - Protocolos de tratamento médico de piómetras em cadelas, com a combinação de prostaglandinas e agonistas da dopamina.....	41
<b>Tabela 6</b> - Critérios para o diagnóstico clínico de SRIS .....	52
<b>Tabela 7</b> - Descritivos da idade e peso das cadelas com piómetra .....	55
<b>Tabela 8</b> - Sinais clínicos apresentados pelas cadelas com piómetra .....	59
<b>Tabela 9</b> - Sinais clínicos por tipo de piómetra.....	60
<b>Tabela 10</b> - Frequência de alterações registadas ao exame físico .....	62
<b>Tabela 11</b> - Alterações ao exame físico por tipo de piómetra .....	63
<b>Tabela 12</b> - Resultados médios dos parâmetros do leucograma .....	64
<b>Tabela 13</b> - Resultados dos parâmetros do leucograma em função dos valores de referência	64
<b>Tabela 14</b> - Resultados médios dos parâmetros do eritrograma e plaquetograma .....	65
<b>Tabela 15</b> - Resultados dos parâmetros do plaquetograma em função dos valores de referência .....	65
<b>Tabela 16</b> - Parâmetros de hemograma por tipo de piómetra.....	66
<b>Tabela 17</b> - Distribuição de frequências da presença de anemia por tipo de piometra .....	66
<b>Tabela 18</b> - Resultados médios dos parâmetros bioquímicos séricos .....	67
<b>Tabela 19</b> - Resultados dos parâmetros bioquímicos séricos em função dos seus valores de referência.....	68
<b>Tabela 20</b> - Parâmetros de bioquímica sérica por tipo de piómetra.....	70
<b>Tabela 21</b> - Resultados dos parâmetros da ecografia abdominal .....	71
<b>Tabela 22</b> - Presença de distensão uterina acentuada por tipo de piómetra.....	71
<b>Tabela 23</b> - Presença de um espessamento da parede uterina por tipo de piómetra .....	72
<b>Tabela 24</b> - Duração do período de hospitalização .....	73
<b>Tabela 25</b> - Período de internamento por tipo de piómetra e idade .....	74
<b>Tabela 26</b> - Total de sinais clínicos e alterações ao exame físico por hospitalização .....	76
<b>Tabela 27</b> - Associação entre vários parâmetros clinicos e uma hospitalização prolongada ....	77

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Esquema geral do equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias em caso de infeção.....	13
<b>Figura 2</b> - Corrimento vulvar purulento apresentado por cadela em consulta.....	19
<b>Figura 3</b> - Imagens ecográficas de uma cadela com piómetra, diagnosticada no Hospital Veterinário de Paredes.....	25
<b>Figura 4</b> - Exame histopatológico de um útero de uma cadela com piómetra.....	29
<b>Figura 5</b> - Ovariohisterectomia em cadelas com piómetra. Breed- Hospital Veterinário de Paredes.....	46
<b>Figura 6</b> - Ovariohisterectomia laparoscópica em cadelas no tratamento de piómetra canina, com recurso á técnica de porta de luva.....	47

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Distribuição das cadelas pelas diferentes raças presentes na amostra (n=58) .....	55
<b>Gráfico 2</b> - Diagrama de extremos e quartis para a idade (esquerda) e peso das cadelas (direita) .....	56
<b>Gráfico 3</b> - Intervalo de tempo entre o cio e o diagnóstico de piómetra na população estudada .....	56
<b>Gráfico 4</b> - Intervalo de tempo entre o cio e o diagnóstico de piómetra segundo o tipo de piómetra registado na ficha clínica .....	57
<b>Gráfico 5</b> - Distribuição das cadelas pelo tipo de piómetra (esquerda) e distribuição das cadelas, com piómetra aberta ou fechada, em função da sua raça (direita) .....	57
<b>Gráfico 6</b> - Distribuição das cadelas por número de sinais clínicos apresentados no momento da consulta .....	58
<b>Gráfico 7</b> – Distribuição da amostra de acordo com o total de alterações registadas no exame físico de cada cadela (n=58) .....	61
<b>Gráfico 8</b> - Distribuição das cadelas com e sem SRIS, em função do tipo de piómetra .....	73
<b>Gráfico 9</b> - Distribuição das cadelas (cujos sinais clínicos foram conhecidos) em função do número de sinais clínicos evidenciados, por período de hospitalização; .....	75
<b>Gráfico 10</b> - Distribuição das cadelas (cujas informações do exame físico foram conhecidas) em função do número de alterações evidenciadas no exame físico, por período de hospitalização; .....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- ADH** - Hormona antidiurética
- ALT** - Alanina aminotransferase
- APPs** - Proteínas de fase aguda
- AT-III** - Antitrombina III
- BID** - Duas vezes por dia
- BUN** - Azoto ureico
- CID** - Coagulação intravascular disseminada
- DD** - D-dímero
- ECG** - Eletrocardiograma
- E. coli*** - *Escherichia coli*
- FA** - Fosfatase alcalina
- FBG** - Fibrinogénio
- fimH** - Adesina fimbrial de tipo 1
- FSH** - Hormona folículo-estimulante
- GGTu** - Gama-glutamil transferase urinária
- GnRH** - Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
- HCT** - Hematócrito
- HEP** - Hiperplasia Endometrial Pseudoplacentária
- HGB** - Hemoglobina
- Hp** - Haptoglobina
- HQE** - Hiperplasia Endometrial Quística
- IL-1** - Interleucina 1
- IL-6** - Interleucina 6
- IL-8** - Interleucina 8
- IP** - Índice de pulsatilidade
- IR** - Índice de resistência
- IV** - Intravenoso
- LH** - Hormona Luteinizante
- LPS** - Lipopolissacarídeos

**mL** - Mililitro

**Muc-1** - Mucina de tipo 1

**ng** - Nanogramas

**OVH** - Ovariohisterectomia

**PAF** - Fator ativador de plaquetas

**PAMPs** - Padrões moleculares associados a patógenos

**PCR** - Proteína C reativa

**pg** - Picograma

**PGE<sub>2</sub>** - Prostaglandina E<sub>2</sub>

**PGF<sub>2α</sub>** - Prostaglandina F<sub>2α</sub>

**PGFM** - Metabolito da PGF<sub>2α</sub> (15-keto-13,14-dihydroPGF<sub>2α</sub>)

**PO** - Via oral (per os)

**PT** - Tempo de protrombina

**RBC** - Contagem de glóbulos vermelhos

**RPCu** - relação proteína/creatinina urinária

**SAA** - (proteína) Amilóide sérica A

**SC** - Subcutâneo

**SDMO** - Síndrome de disfunção multiorgânica

**SID** - Uma vez por dia

**SRIS** - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

**TID** - Três vezes por dia

**TLRs** - Recetores do tipo Toll

**TNF $\alpha$**  - Fator de necrose tumoral alfa

**TT** - Tempo de trombina

**TTPA** - Tempo de tromboplastina parcial ativada

**$\mu$ g** - micrograma

**$\mu$ L** - microlitro

## INTRODUÇÃO

A Piómetra é a doença uterina mais comum em cadelas, caracterizada por inflamação endometrial, por vezes estendendo-se ao miométrio, com acúmulo de exsudato purulento no lúmen uterino, associada à infecção bacteriana<sup>1-3</sup>, ocorrendo geralmente durante ou imediatamente após um período de dominância da progesterona<sup>4</sup>. Apesar de ser também observada em várias espécies, é diagnosticada com maior frequência em cadelas domésticas<sup>1, 3, 5</sup>, em estados de gravidade muito diversos. Em casos graves a doença está associada a endotoxemia, septicemia e morte<sup>6</sup>.

O tema da presente dissertação, elaborada após a realização do estágio curricular no Breed- Hospital Veterinário de Paredes, de duração de cinco meses, de cinco de Abril a três de Setembro de 2021, completando um total de 864 horas, foi escolhido devido ao interesse do autor na área de reprodução em pequenos animais. Para além disso, é uma doença comum na prática clínica, e com a qual o autor irá certamente contactar no futuro, no desempenho do seu trabalho. Por último, apesar de ser uma afeção submetida a um intenso e duradouro escrutínio na medicina veterinária existem ainda aos dias de hoje, muitas questões por responder acerca desta doença, suscitando um interesse acrescido para a sua investigação.

Esta dissertação encontra-se dividida em duas partes, onde numa primeira fase foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a doença. Uma vez que se trata de uma doença frequentemente associada a diversas complicações sistémicas, muitas das vezes graves, podendo inclusive resultar no óbito das cadelas, na ausência do seu diagnóstico numa fase precoce e/ou de corretos cuidados médico-veterinários, procedeu-se, durante a revisão bibliográfica, a uma ampla pesquisa sobre a interferência desta doença sobre os diferentes órgãos da cadela. Por último foi realizado um estudo retrospectivo das piómetras caninas diagnosticadas e tratadas no Breed - Hospital Veterinário de Paredes durante o ano de 2021.

Ao longo da elaboração desta dissertação, houve o interesse de abordar, sempre que possível, as mais recentes perspetivas sobre as diversas componentes da doença, que vão surgindo, à medida que aumenta o conhecimento e antigos paradigmas sobre a doença são reformulados.

# I. REVISÃO DA LITERATURA

## 1. Breve revisão da fisiologia reprodutiva e do ciclo éstrico da cadela

As cadelas são animais tipicamente não sazonais (i.e., podem apresentar ciclos éstricos de forma independente do fotoperíodo ao longo do ano), embora um estudo tenha demonstrado alguma sazonalidade dependente da exposição à luz natural e temperatura<sup>7</sup>; são monoéstricas (ou seja, exibem apenas um único ciclo éstrico completo por cada época reprodutiva), múltiparas e de ovulação espontânea<sup>3, 8-10</sup>.

A puberdade, definida como o primeiro sinal evidente de ciclos (primeiro proestro óbvio), ocorre em média entre os seis a 14 meses de idade<sup>7-9</sup>, embora possa ocorrer a partir dos quatro meses de idade e em alguns casos depois dos dois anos, variando com a raça, tamanho/porte da cadela<sup>7-10</sup>. Raças de pequeno porte tendem a ter puberdade mais cedo do que raças de maior porte<sup>7, 10</sup>. O intervalo interéstrico, geralmente muito consistente ao longo da vida da cadela<sup>11</sup>, é variável entre cadelas, parecendo depender da raça e de predisposições genéticas<sup>9, 10, 12</sup>. Tem geralmente uma duração de seis a sete meses, podendo variar entre cinco a 12 meses de duração<sup>8, 9, 13</sup>. Raças como o Rottweiler e o Pastor Alemão podem apresentar um intervalo interéstrico significativamente mais curto do que a maiorias das outras raças<sup>7, 9, 11, 12</sup>.

O ciclo éstrico da cadela é classicamente dividido em quatro estádios: proestro (que marca o início do ciclo éstrico), estro, diestro e anestro<sup>8-10, 12</sup>.

### 1.1. Proestro

O proestro apresenta uma duração média de nove dias<sup>8</sup>; contudo, em algumas cadelas, pode ter uma duração de apenas dois a três dias, ou estender-se até 21 dias<sup>7, 10</sup>. Esta fase caracteriza-se por um aumento das concentrações de estrogénio, que sobem de 5 a 10 pg/mL<sup>10</sup> para valores entre 40 a 120 pg/mL<sup>8</sup> (concentrações pré-ovulatórias)<sup>7, 10</sup>, e por concentrações baixas de progesterona<sup>14</sup>. Em resposta aos valores crescentes de estrogénios observa-se um aumento do tamanho e edema vulvar, da proliferação<sup>7</sup> e cornificação do epitélio vaginal, edema da vagina e corrimento vulvar serossanguinolento (causado por diapedese endometrial)<sup>7-11</sup>, mas que pode passar despercebido devido a limpeza do períneo por parte da cadela<sup>13</sup>.

Nesta fase, na citologia vaginal observa-se um grande número de eritrócitos<sup>12, 13</sup> e uma mudança quantitativa e qualitativa no perfil das células epiteliais<sup>15</sup>. Em resultado das crescentes concentrações de estrogénio as células epiteliais da vagina são estimuladas a proliferar, observando-se um espessamento do epitélio com conseqüente afastamento de células epiteliais

da membrana basal<sup>7, 15</sup>, que favorece a morte celular, evidenciado pela queratinização celular, que altera qualitativamente o aspeto das células do epitélio vaginal na citologia<sup>15</sup>; de uma dominância de células parabasais (presente no final do anestro) observa-se uma transição para o predomínio gradual e sucessivo de células intermedias pequenas, células intermedias grandes, e finalmente, células queratinizadas<sup>9, 14</sup>, na quase totalidade do esfregaço (98-100%)<sup>7-9, 11, 14</sup>. Ao longo desta fase do ciclo éstrico, em resultado do espessamento crescente do epitélio vaginal, o número de neutrófilos, observados diminui progressivamente, por incapacidade de estes atravessarem o epitélio<sup>7-9, 11, 14</sup>.

No final do proestro, a concentração de estrogénio começa a diminuir<sup>10</sup>. O proestro termina com o início do comportamento recetivo da fêmea para com o macho, que ocorre tipicamente de doze horas a três dias após o pico de estrogénio e um dia após o pico pré-ovulatório de hormona luteinizante (LH)<sup>8, 10</sup>. Endocrinologicamente, o proestro termina com o pico pré-ovulatório de LH<sup>8</sup>. Para ocorrer o pico de LH, para além da redução do estrogénio, é necessário que ocorra também um aumento da concentração de progesterona<sup>10</sup> o que é possível pela luteinização pré-ovulatória do folículo<sup>16</sup>.

## 1.2. Estro

Com o pico de LH inicia-se uma nova fase do ciclo éstrico denominada estro<sup>10</sup>. A duração do estro varia entre três a 21 dias<sup>7</sup>; contudo em média, a sua duração é de nove dias<sup>7, 8</sup>. Do ponto de vista comportamental, o estro caracteriza-se pela aceitação da monta por parte da cadela<sup>8-11</sup>. Nesta fase a concentração de estrogénio continua a diminuir progressivamente, atingindo valores intermédios<sup>8</sup>; Em simultâneo, os valores séricos de progesterona continuam a aumentar, pela crescente luteinização pré-ovulatória das células da granulosa murais, e no final desta fase atingem valores entre 10 e 25 ng/mL<sup>7, 8, 10, 11</sup>. Esta diminuição da relação estrogénio:progesterona, responsável pelo comportamento de estro, é essencial para ocorrer a ovulação<sup>8, 10</sup>. A ovulação é espontânea e ocorre entre 24 e 36 horas após o pico de LH<sup>13, 15</sup>, formando-se o corpo lúteo<sup>7, 10</sup>.

Nesta fase do ciclo éstrico da cadela, na citologia vaginal, presença de células epiteliais queratinizadas ultrapassa os 90%, sendo no geral pelo menos 50% destas células anucleadas<sup>7, 11, 12</sup>. Nesta fase, em condições normais, não se encontram neutrófilos, podendo existir um número variável de eritrócitos e bactérias<sup>7, 11</sup>. As bactérias geralmente aderem à superfície das células cornificadas<sup>11</sup>.

Um ciclo fértil com comportamento de estro, geralmente termina seis dias após o pico de LH<sup>9</sup>, em resultado do encerramento da cérvix que se observa nesta altura<sup>17</sup>. Endocrinologicamente, o estro termina quando os níveis de estrogénio diminuem abaixo de 15 pg/mL e o ciclo se torna fortemente dominado pela progesterona (fase lútea)<sup>10</sup>.

### 1.3. Diestro

Por definição, o diestro é a fase do ciclo éstrico dominada pela secreção de progesterona<sup>10, 11</sup>. Em termos comportamentais, o diestro começa com o fim da aceitação da monta pela fêmea<sup>8-10</sup>.

Os corpos lúteos formam-se nos locais de ovulação, e constituem a única fonte de progesterona em cadelas gestantes e não gestantes<sup>8, 9</sup>. Nesta fase do ciclo, a progesterona sérica aumenta progressivamente até atingir o seu pico de produção, entre o 20-35 dia do ciclo, diminuindo lentamente daqui em diante, até ao final do diestro<sup>8, 9</sup>. A concentração de estrogénio nesta fase é variável, mantendo-se em valores intermédios de 15–30 pg/mL<sup>8</sup>.

Ao contrário do que ocorre na maioria das outras espécies, em que o corpo lúteo involui ainda antes do momento da implantação caso não seja ativado o mecanismo de reconhecimento materno da gestação se a fêmea estiver gestante, com conseqüente diminuição substancial da secreção de progesterona, nas cadelas o corpo lúteo é de longa duração. Ou seja, a atividade funcional do corpo lúteo prolonga-se, tanto nos ciclos com gestação como nos não gestantes, geralmente por pelo menos 60 dias, com produção significativa de progesterona<sup>7-11, 13</sup>, mantendo-se a influência da progesterona por nove a 12 semanas<sup>3, 12</sup>. Considera-se que o diestro (seja gestante ou não gestacional) termina pelo declínio da progesterona para valores entre 1 a 2 ng/mL. A duração média do diestro gestacional em cadelas é de 62-64 dias contados a partir da ovulação, e está associado a um declínio abrupto da concentração de progesterona no momento do parto, com cessação da secreção de progesterona em 24 a 36 horas<sup>12</sup>. Por oposição, em cadelas não gestantes, o diestro pode ter uma duração mais variável, entre 49 a 79 dias a partir da ovulação<sup>3, 7, 13</sup>, devido ao declínio mais gradual nas concentrações séricas de progesterona<sup>7</sup>.

No início do diestro, as camadas de células queratinizadas desaparecem de forma brusca da citologia vaginal<sup>11</sup>, pelo que as células epiteliais intermédias e as células epiteliais parabasais voltam a ser o elemento mais representativo<sup>7, 11, 12</sup>. No diestro, é ainda possível encontrar neutrófilos na citologia<sup>7, 11</sup>. O diestro termina quando os níveis periféricos de progesterona decrescem para valores basais, inferiores a 1 ng/mL. Começa então a fase de anestro<sup>8, 10</sup>.

### 1.4. Anestro

O anestro é fase de quiescência (repouso) obrigatória do ciclo reprodutivo das cadelas<sup>10, 13</sup>. Em termos comportamentais estas duas fases (diestro e anestro) não diferem<sup>12</sup>. Este período, onde ocorre involução uterina e regeneração endometrial<sup>14</sup>, tem uma duração média de 18 a 20 semanas (entre 120 e 150 dias em cadelas não gestantes e gestantes, respetivamente)<sup>8, 9</sup>, mas a sua extensão pode variar de dois a 10 meses<sup>10, 13</sup>. O anestro é um período de inatividade sexual<sup>11</sup>. Durante o anestro, a concentração da progesterona encontra-se em valores basais

(inferiores a 1 ng/mL)<sup>8, 9, 12</sup> tal como acontece com a concentração sérica de estradiol, que se mantém entre 5 e 10 pg/mL<sup>8, 9</sup>.

Durante o anestro, na citologia vaginal, são observadas poucas células epiteliais vaginais, predominando as células parabasais, embora se possa observar algumas células intermédias<sup>13</sup> e um número variável, mas modesto, de neutrófilos<sup>8, 11, 13</sup>.

O anestro termina com um aumento da pulsatilidade (em frequência e amplitude) da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), da hormona folículo-estimulante (FSH) e da LH<sup>10</sup>, que induzem um aumento das concentrações de estrogénio, necessários para o crescimento folicular e conseqüente início do próximo proestro<sup>7, 9</sup>.

## 2. Epidemiologia da Piómetra

Em cadelas, a prevalência de piómetra é particularmente elevada em países onde a esterilização eletiva é pouco realizada<sup>1, 18</sup>, com alguns estudos a sugerirem que entre 15-24% das cadelas inteiras desenvolvem piómetra ao longo da sua vida<sup>19</sup>. Esta afeção é reconhecida como uma das principais causas de doença e morte nesta espécie<sup>20, 21</sup>. Alguns trabalhos realizados na Suécia, com uma amostra de mais de 200 mil cadelas, reportam uma incidência da doença antes dos 10 anos de 19%<sup>22</sup> a 25%<sup>23</sup>, registando-se uma tendência para este valor aumentar com o envelhecimento da fêmea<sup>18, 23, 24</sup>. Ainda assim, a incidência de piómetras antes dos 10 anos de idade pode aumentar em algumas raças ou linhas genéticas, podendo em algumas situações atingir os 50%<sup>12, 24, 25</sup>.

A doença afeta geralmente cadelas com idades compreendidas entre 6,5 a 10,4 anos<sup>23</sup>, embora existam relatos de piómetra em cadelas com idades compreendidas entre os quatro meses<sup>24</sup> e os 19 anos de idade<sup>1, 12, 23, 24, 26</sup>.

## 3. Etiologia e Patogenia

Considera-se que a piómetra tem uma patogenia complexa e multifatorial, que ainda não está completamente esclarecida. Do que se sabe, o seu desenvolvimento envolve a interação de fatores hormonais, bacterianos<sup>1, 2, 20</sup> e a integridade dos mecanismos de defesa local<sup>23</sup>.

Dow foi dos primeiros investigadores a reconhecer que a piómetra em cadelas se encontra frequentemente associada à hiperplasia endometrial quística (HQE)<sup>3, 12, 27</sup>, situação em que é designada de complexo hiperplasia endometrial quística-piómetra<sup>3, 27</sup>. No entanto, existem evidências que sustentam a noção de que a HQE e a piómetra não são condições necessariamente relacionadas, e de que o desenvolvimento espontâneo da piómetra poderá ser

independente da ocorrência prévia de HQE<sup>2, 27, 28</sup>. Todas as cadelas desenvolvem algum grau de HQE com a idade (é um processo degenerativo do endométrio), mas apenas uma parte destas fêmeas desenvolve piómetra<sup>29</sup>. Por outro lado, a piómetra tem sido descrita até em cadelas jovens sem evidências clínicas ou anátomo-patológicas da existência de HQE<sup>29, 30</sup>. Alguns estudos sugerem ainda que a influência de progesterona classicamente associada ao desenvolvimento de HQE, e subsequentemente, ao desenvolvimento de piómetra poderá não ser exata, e ainda que a sequência pode ser revertida, podendo os agentes bacterianos atuar como fator desencadeante de piómetra<sup>29</sup>.

Na maioria das vezes, as cadelas com piómetra não evidenciam concentrações de estrogênio e de progesterona anormalmente elevadas, sendo com frequência os valores circulantes destas hormonas comparáveis às concentrações em cadelas saudáveis<sup>1, 12, 18</sup>. Uma resposta amplificada a concentrações normais de estrogênios e progesterona, derivada de um aumento do número ou da sensibilidade dos recetores hormonais do endométrio, assim como o desequilíbrio hormonal primário, pode estar subjacente à patogénese da piómetra<sup>12, 31, 32</sup>.

Num estudo recente, Santana e colaboradores<sup>27</sup>, em cadelas, não conseguiram encontrar uma associação significativa entre a HQE na ausência de reação decidual e a piómetra espontânea embora tenham encontrado uma associação significativa entre o que os autores designaram de hiperplasia endometrial pseudoplacentária (HEP) e piómetra<sup>27</sup>. A HEP, que os autores consideram uma alteração uterina hiperplástica distinta da HQE, possui uma patogénese e relação causa-efeito com a piómetra ainda desconhecidas<sup>3, 27</sup>. Os autores propõem que a reação decidual exerça um estímulo irritativo sobre o endométrio que favorece a inflamação, se bem que esta hipótese não tenha sido confirmada<sup>27</sup>. É possível que a HEP tenha vindo a ser erroneamente diagnosticada como HQE desde Dow (1959), pois só em 2008 Schlafer e Gifford<sup>33</sup> descrevem com mais precisão esta condição<sup>3, 27</sup>. Entretanto Santana e colaboradores<sup>27</sup> mencionam que, em condições naturais, a HEP ocorre com mais frequência do que a HQE<sup>27</sup>. Tal como a HQE, a HEP ocorre durante o diestro<sup>3</sup>, mas poderá estar associada a níveis aumentados de prolactina e em alguns casos está associada à manifestação clínica de pseudogestação<sup>3, 27</sup>. No entanto esta opinião não é consensual<sup>34</sup>. Na maior parte das descrições a classificação assenta na análise histopatológica do material excisado e em muitos dos estudos a informação respeitante aos níveis hormonais não está disponível, condicionando a qualidade das ilações possíveis<sup>34</sup>. Um trabalho mais recente, de Marino e colaboradores<sup>34</sup>, defende que as duas designações podem constituir duas faces (ou dois desfechos) da mesma afeção.

## 3.1. Fatores predisponentes de piómetra

### 3.1.1. Fatores hormonais

A patogénese da piómetra está associada aos efeitos prolongados no tempo da progesterona num útero previamente sensibilizado pelos estrogénios<sup>20, 35</sup>. Durante o proestro e estro, o estrogénio, que por si só não causa piómetra, contribui indiretamente para o seu desenvolvimento ao aumentar a disponibilidade dos recetores para a progesterona<sup>36</sup> e, por consequência, a sensibilidade uterina para a ação da progesterona, bem como aumentando o risco de contaminação bacteriana uterina por relaxamento da cérvix<sup>20, 35, 37, 38</sup>. O fluido uterino é, pela sua constituição, um meio excelente para o crescimento bacteriano<sup>26, 39</sup>.

Durante o diestro, o ambiente uterino é adequado para apoiar uma eventual gestação, mas também favorece o crescimento microbiano<sup>1, 12, 40</sup>. A progesterona estimula o desenvolvimento e a atividade secretora das glândulas endometriais, promove a quiescência do miométrio e o encerramento da cérvix<sup>1, 20, 31, 32, 39</sup>. Esses efeitos são cumulativos, podendo a alteração uterina agravar-se a cada ciclo éstrico<sup>20, 26, 41</sup>. A progesterona causa ainda a diminuição do fluxo sanguíneo uterino, diminui a imunidade local no útero<sup>3, 12</sup> (imunidade inata) e favorece a expressão de recetores endometriais favoráveis à adesão de bactérias<sup>9, 20</sup>. Todas estas alterações favorecem a colonização bacteriana do útero nesta fase<sup>1, 20, 32, 42</sup>.

Uma estimulação excessiva ou prolongada com esteroides sexuais, seja ela endógena ou exógena (por exemplo, pela administração de estrogénios para interrupção da gestação ou progestagénios para supressão de ciclos), induz alterações endometriais na cadela<sup>43</sup> aumentando o risco de doença<sup>1, 5, 35, 44, 45</sup>. Estas terapias hormonais podem explicar algumas situações de piómetra em cadelas jovens<sup>4, 24, 38</sup>. Whitehead<sup>38</sup> verificou que cadelas jovens tratadas com estrogénios para interrupção da gestação apresentam um risco acrescido de desenvolverem piómetra que é ainda assim menor do que o registado em cadelas mais velhas.

A HQE constitui o fator predisponente mais importante da piómetra<sup>46</sup>; e geralmente precede a piómetra em cadelas com mais de seis anos<sup>26, 30</sup>. É uma condição degenerativa, progesterona-dependente<sup>42</sup>, decorrente de uma resposta exagerada do útero à progesterona circulante<sup>4, 12, 19, 43</sup>. Esta resposta anómala poderá estar associada à expressão de recetores de estrogénio ou progesterona alterados<sup>26</sup>, favorecendo a proliferação e secreção<sup>42</sup> glandular do endométrio<sup>47</sup>, com subsequente espessamento endometrial<sup>12</sup> e acumulação de fluido no interior das glândulas e por fim no lúmen uterino<sup>43, 44</sup>. As cadelas com hiperplasia endometrial apresentam uma perfusão uterina comprometida e uma eliminação retardada do fluido uterino em consequência da redução das contrações uterinas e da falta de permeabilidade cervical durante o diestro<sup>48</sup>. Estas duas condições potenciam a ocorrência de uma infeção uterina bacteriana<sup>48</sup>.

### 3.1.2. Fatores Infeciosos

A piómetra é geralmente causada por bactérias Gram-negativas<sup>49</sup>. A bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*) tem sido o agente isolado com mais frequência de úteros de cadelas com piómetra (até 90% dos casos)<sup>1, 2, 12, 21, 41</sup>. Contudo, não é o único organismo isolado, tendo sido encontrados vários outros microrganismos em casos de piómetra<sup>40</sup> (Tabela 1). Além disso, na ocorrência de piómetra podem estar envolvidas mais do que uma espécie de bactérias<sup>1, 23, 31</sup>.

**Tabela 1** - Espécies bacterianas isoladas em úteros de cadelas com piómetra. Adaptado de Hagman, 2018<sup>1</sup>

Organismo	Proporção (%)
<i>E. coli</i>	65–90
<i>Staphylococcus spp</i>	2–15
<i>Streptococcus spp</i>	4–23
<i>Pseudomonas spp</i>	1–8
<i>Proteus spp</i>	1–4
<i>Enterobacter spp</i>	1–3
<i>Nocardia spp</i>	1
<i>Pasteurella spp</i>	1–2
<i>Klebsiella spp</i>	2–14
<i>Cultura mista</i>	4–16
<i>Cultura sem crescimento</i>	10–26
<i>Outros agentes *</i>	<1

\* *Ex, Mycoplasma spp, Enterococcus spp, Clostridium perfringens, Corynebacterium spp, Citrobacter spp, Moraxella spp, Edwardsiella spp*

A contaminação uterina ocorre sobretudo durante o proestro e estro, quando a cérvix se encontra aberta<sup>4</sup>, por ascensão de bactérias oportunistas patogênicas facultativas que participam da biota vaginal e vulvar<sup>12, 20, 23</sup>; embora menos frequente, pode também ocorrer disseminação hematogênica<sup>1, 42</sup>. As infecções primárias do trato urinário podem também estar na origem das bactérias responsáveis pelo desenvolvimento da piómetra<sup>41</sup>. A falha em eliminar os agentes bacterianos transitórios do útero após o estro que pode ocorrer em cadelas com HQE, incapazes de eliminar bactérias que podem sobreviver no conteúdo quístico, pode culminar em piómetra<sup>21, 42</sup>.

Algumas das estirpes bacterianas que estão presentes na microbiota de cada cadela, e que têm sido associadas a piómetra, apresentam maior patogenicidade pela expressão de determinados fatores de virulência que aumentam a capacidade de induzir piómetra<sup>18</sup>. As bactérias *E. coli*, vulgarmente associadas a sinais sistêmicos graves e a uma situação potencialmente fatal<sup>23, 50</sup>, têm certos atributos de virulência, frequentemente compartilhados entre as estirpes uropatogênicas<sup>41, 50</sup>, que lhes permitem ultrapassar a barreira epitelial<sup>23</sup>, contribuindo para o estabelecimento da infecção uterina<sup>51</sup>. Entre os múltiplos fatores de virulência frequentemente

presentes nestas estirpes, assumem particular relevo as citotoxinas  $\alpha$ -hemolisina e fator necrosante citotóxico-1, bem como a aerobactina (sideróforo)<sup>23, 52</sup>. Esta última provoca um aumento na absorção de ferro do meio circulante, dando a estas bactérias uma vantagem em termos de sobrevivência e replicação<sup>52</sup>. Ambas as citotoxinas,  $\alpha$ -hemolisina e fator necrosante citotóxico-1, promovem a permeabilização e destruição das células hospedeiras, como sejam os eritrócitos, leucócitos, células epiteliais endoteliais e renais<sup>23, 52, 53</sup>. Esta capacidade de invasão celular permite-lhes escapar à vigilância imunológica e conseqüentemente favorece a persistência da infecção<sup>2</sup>.

Para além dos fatores de virulência já referidos, as bactérias Gram-negativas como a *E. coli* possuem a faculdade de produzir endotoxinas na sua parede celular, nomeadamente lipopolissacarídeos (LPS)<sup>23, 54</sup>. A libertação destas endotoxinas na corrente sanguínea, que pode ocorrer em resultado do crescimento bacteriano ou da desintegração da célula bacteriana, está na origem e agravamento dos sintomas da septicemia, observados com frequência em situações de piómetra<sup>1, 12, 49, 54, 55</sup>.

Para além de terem uma elevada capacidade de adesão celular durante o diestro, o que é facilitado por uma redução da espessura das mucinas induzida pela progesterona<sup>1, 9, 51</sup>, estas bactérias também possuem adesinas<sup>23</sup>, como a adesina fimbrial tipo 1 (FimH), que facilitam a sua ligação ao endométrio<sup>39</sup>. E de acordo com Lopes et al.<sup>2</sup>, a maioria das estirpes de *E. coli* clinicamente relevantes isoladas de cadelas com piómetra são capazes de produzir biofilme.

Mais raramente, o útero pode ser colonizado por bactérias produtoras de gás, capazes de originar uma piómetra enfisematosa potencialmente fatal<sup>40</sup>. Os agentes já isolados em casos de piómetra enfisematosa foram *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter diversus*, *Clostridium perfringens* e *Enterococcus avium*<sup>40</sup>.

### 3.1.3. Outros fatores etiológicos

A idade, paridade, raça, a existência de irregularidades do ciclo éstrico<sup>56</sup> ou de anomalias anatómicas do trato genital que possam condicionar a drenagem de fluidos do trato reprodutivo, como sejam a estenose e o septo vaginal ou vestibular, são alguns dos outros fatores predisponentes da doença<sup>4, 20, 42</sup>. Tumores uterinos podem, por vezes, predispor ao desenvolvimento de piómetra, por obstrução à eliminação de secreções uterinas<sup>57</sup>.

Também as biópsias uterinas, escarificação e irritantes uterinos, como material de sutura podem predispor ao desenvolvimento de piómetra<sup>9, 20</sup>. O traumatismo endometrial pode modificar a estrutura do endométrio e as características dos recetores de progesterona<sup>36</sup>.

O risco de desenvolver piómetra tem sido associado à atuação de fatores genéticos<sup>44, 46</sup>, já que a sua incidência é superior em certas raças<sup>3, 22, 23, 41, 44</sup>, onde geralmente este problema ocorre em idades mais precoces<sup>58</sup>. Apesar de não existir consenso sobre que raças estão mais

predispostas ao aparecimento da piómetra, é notória a maior ocorrência de piómetra nas raças Rough Collie, Rottweiler, Cavalier King Charles Spaniel e Golden Retriever<sup>3, 24</sup>. Enquanto que os animais sem raça definida, e animais das raças Drovers, German Shepherd, Dachshund e Swedish Hounds parecem apresentar menor incidência desta doença<sup>4, 24</sup>. Um estudo recente<sup>59</sup>, em Golden Retrievers, recorrendo a estudos de associação genómica, identificou a existência de alterações associadas ao gene codificando para um recetor transmembranar importante na via de sinalização das prostaglandinas [ATP-binding cassette transporter 4 (ABCC4)] em cadelas diagnosticadas com piómetra que poderá explicar em parte esta suscetibilidade racial.

A piómetra afeta em particular cadelas de meia-idade a geriátricas<sup>26</sup>. O facto de estes animais não apresentarem no diestro níveis de progesterona diferentes dos apresentados por cadelas saudáveis na mesma fase<sup>3, 27</sup>, aliado ao conhecimento de que alguns efeitos hormonais são cumulativos, decorrendo da sucessão de ciclos éstricos, justifica possivelmente uma maior incidência de piómetra, nesta faixa etária<sup>26, 37, 60</sup>.

Alguns autores consideram ainda, que cadelas nulíparas apresentam um risco mais elevado de desenvolver HQE e/ou piómetra<sup>41, 56</sup>. Estas cadelas, em alguns, estudos contribuíram com aproximadamente 75% de todos os casos de piómetra<sup>19, 20, 41</sup>.

### 3.2. Imunossupressão

O sistema genital feminino possui mecanismos imunológicos apropriados que lhe permitem prevenir a invasão por agentes patogénicos<sup>9</sup>. A resposta uterina à infeção inclui mecanismos de defesa imunitária inata e adquiridos, também eles modulados pela dinâmica de esteroides ovários<sup>61</sup>. Na presença de bactérias, a resposta imunitária local é amplamente baseada na imunidade inata<sup>9, 31</sup>. Os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) sintetizados por microrganismos, como os LPS das bactérias Gram-negativas, são reconhecidos por recetores do tipo Toll (TLRs). Estes recetores são expressos em numerosas células mieloides (como macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células T e B) e em células não-mieloides (como por exemplo células epiteliais e fibroblastos)<sup>62</sup>, iniciando toda uma cadeia de reações que resultam na produção de diversos agentes indutores de inflamação, responsáveis pelo desenvolvimento de uma resposta imunitária completa<sup>9, 31</sup>.

Com frequência, o início da piómetra em cadelas ocorre na primeira metade da fase de diestro, período em que a concentração sanguínea de progesterona atinge valores máximos, e a concentração de estrogénios regressou a valores basais<sup>63</sup>. O domínio de progesterona reflete-se negativamente na eficiência do sistema imunitário local, facilitando o desenvolvimento de doença inflamatória<sup>3</sup>. Assim, o desenvolvimento de piómetra está associado a uma marcada supressão da atividade do sistema imunitário<sup>56</sup>.

Nesta fase observa-se uma diminuição da transcrição e expressão dos TLRs, favorável à implantação e desenvolvimento de potenciais embriões, mas também facilitando a persistência de uma possível infecção<sup>31, 39, 63</sup>.

O aumento das concentrações uterinas de prostaglandinas, principalmente as prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e as prostaglandinas F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) devido à ação estimuladora das endotoxinas, nomeadamente os LPS, sobre a síntese de prostaglandinas, parece também contribuir para a diminuição da imunidade celular descrita no diestro<sup>50, 64</sup>. Os efeitos imunossupressores da PGE<sub>2</sub> foram observados em linfócitos, monócitos, macrófagos e neutrófilos<sup>50</sup>.

A progesterona inibe também a produção de quimiocinas (citocinas quimiotáticas com alta capacidade de estimular a migração leucocitária)<sup>65</sup> no útero, interferindo com o influxo de neutrófilos e monócitos<sup>63</sup>, comprometendo assim a atividade leucocitária no endométrio<sup>3, 12</sup>.

De entre os diversos mecanismos usados pelo sistema imunológico uterino, o muco produzido pelo trato reprodutivo constitui o componente mais relevante<sup>66</sup>. O muco uterino contém mucinas capazes de se ligarem a patógenos e facultarem a sua expulsão<sup>66</sup>. Estas mucinas, principalmente as mucinas de tipo 1 (Muc-1), cobrem o epitélio superficial do endométrio, contrariando a adesão e conseqüente multiplicação bacteriana<sup>3, 67</sup>. Durante o período do diestro em que ocorre a implantação do concepto (sensivelmente o primeiro terço da gestação, na cadela), em conseqüência da alta concentração da progesterona, observa-se uma redução substancial de Muc-1<sup>68</sup>. Em paralelo, as lactoferrinas (glicoproteínas de ligação ao ferro da família das transferrinas), encontram-se também drasticamente diminuídas nesta fase<sup>69</sup>. Estas glicoproteínas constituem um componente importante da imunidade inata na superfície da mucosa e em neutrófilos<sup>69</sup>. Possuem atividade bacteriostática e bactericida, sendo esta última especialmente potente para *E. coli*, já que indisponibiliza o ferro, elemento essencial para ligação da lactoferrina a componentes bacterianos<sup>69</sup>.

Esta diminuição da imunidade local, em conjunto com uma reduzida imunidade celular, contribuem para criar um ambiente uterino favorável à ocorrência de infecção uterina por microrganismos patogênicos<sup>3, 46, 68, 69</sup>. Tsumagari et al.<sup>68</sup>, usando modelos experimentais de indução de piómetra pela inoculação intrauterina de *E. coli* em 60 cadelas clinicamente saudáveis em diferentes fases do ciclo, demonstraram que o útero é bastante mais suscetível à *E. coli* inoculada nos primeiros 20 dias de diestro, com ocorrência de piómetra em aproximadamente 83 % das cadelas inoculadas neste período.

### 3.3. Indução de inflamação

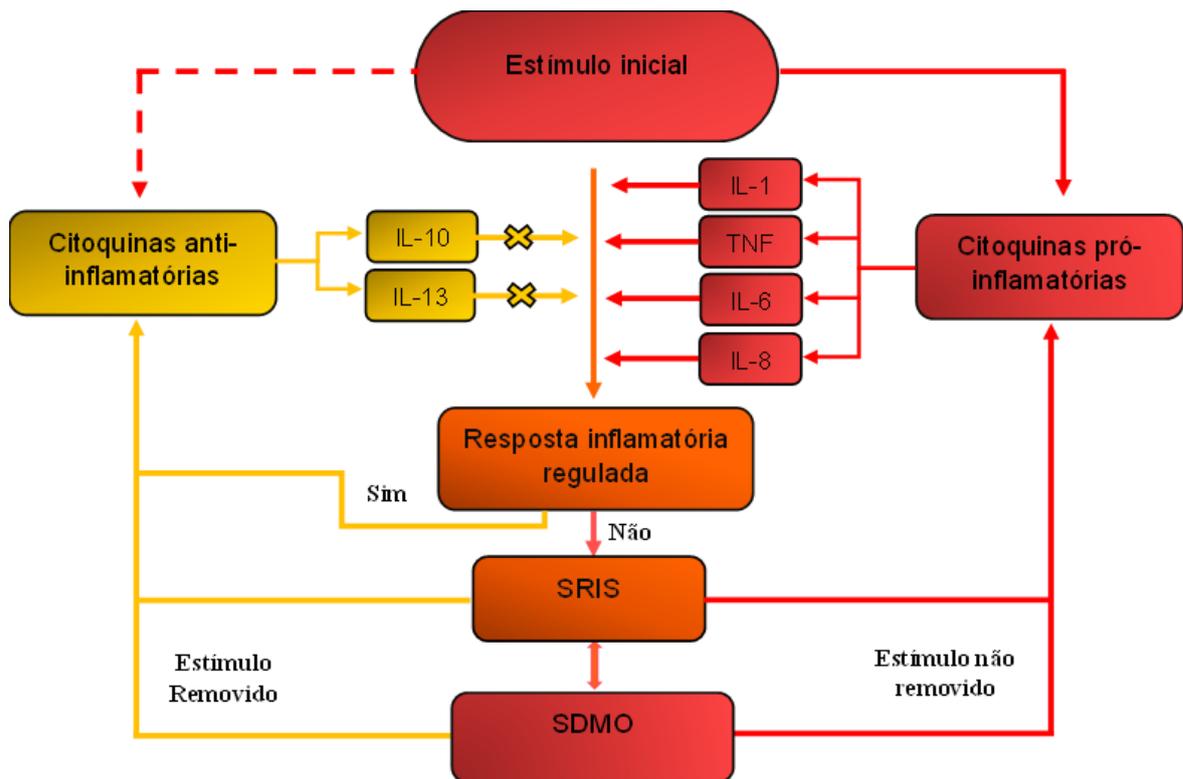
A infecção desencadeia respostas imunológicas locais e sistêmicas<sup>70</sup>. Com a colonização uterina por bactérias Gram-negativas, como a *E. coli*, são libertadas endotoxinas que originam um aumento na produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6), 8 (IL-8) e o fator de necrose tumoral alfa (TNFα), para além de outros mediadores

inflamatórios secundários<sup>9, 20, 54, 71</sup>. As citocinas pró-inflamatórias e as endotoxinas induzem a biossíntese de proteínas de fase aguda (APPs) nos hepatócitos e tecidos periféricos para regular a resposta inflamatória e a síntese endometrial de prostaglandinas<sup>3, 20, 41, 71</sup>, que atuam como mediadores inflamatórios<sup>20</sup>. Os mediadores inflamatórios estão envolvidos na regulação da resposta imunitária, na inflamação e na proteção contra a infecção, e ainda na reparação e recuperação do tecido danificado<sup>20, 72</sup>.

A resposta de fase aguda é uma reação inflamatória inespecífica, imediata e complexa do hospedeiro, e que ocorre após qualquer lesão tecidual<sup>73</sup>. É considerada como parte integrante do sistema de defesa inato que precede a resposta imunitária adquirida<sup>71, 72</sup>, podendo mesmo desenvolver-se antes do início dos sinais clínicos<sup>72</sup>. Durante essa resposta, as citocinas pró-inflamatórias, libertadas no local da inflamação, estimulam a produção de APPs positivas, como a proteína C reativa (PCR), a amilóide sérica A (SAA), e a haptoglobina (Hp), levando ao aumento da sua concentração plasmática, enquanto que diminuem a concentração de APPs negativas<sup>71, 73</sup>, como é o caso da albumina<sup>20</sup>.

#### 3.4. Alteração da homeostasia

Para além da libertação de citocinas pró-inflamatórias que acompanha a infecção uterina, ocorre ainda a produção de mediadores anti-inflamatórios cuja função é equilibrar e controlar a inflamação<sup>74</sup> (Figura 1). A infecção bacteriana do útero é geralmente acompanhada por uma endotoxemia progressiva<sup>55, 58, 70</sup>, capaz de provocar um descontrolo na resposta inflamatória e consequente síndrome da resposta inflamatória sistémica (SRIS) (manifestação clínica da resposta do organismo a um estímulo inicial, suficientemente grave para levar à libertação sistémica de mediadores inflamatórios)<sup>20, 74, 75</sup>, comumente definida como sepsis ou septicemia quando iniciada por infecção<sup>3, 58, 76</sup>. A SRIS, presente na maioria das cadelas com piómetra<sup>1, 75, 77</sup>, principalmente em cadelas com piómetra fechada, é associada a um pior prognóstico e a um período de hospitalização mais prolongado<sup>6, 41, 51, 58</sup>. Qualquer cadela com SRIS pode progredir para o síndrome de disfunção multiorgânica (SDMO), que contrariamente ao SRIS está associado a uma taxa de mortalidade elevada<sup>75, 78</sup>. Uma simples infecção no local do cateter pode resultar em uma reativação da resposta inflamatória e consequente SDMO<sup>75</sup>. Esta progressão da SRIS para SDMO provavelmente ocorre em consequência do desequilíbrio da resposta imune às citocinas pró-inflamatórias<sup>75</sup>.



**Figura 1** – Esquema geral do equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias em caso de infecção. IL-10 – Interleucina 10; IL-13 -Interleucina 13; TNF - Fator de necrose tumoral (adaptado de Jaffer et al, 2010<sup>76</sup>)

A endotoxemia e/ou septicemia que frequentemente acompanham a piômetra em cadelas podem prejudicar diferentes sistemas e funções de órgãos<sup>1, 25, 37, 77</sup>, comprometendo a hemostasia<sup>54</sup>. Em animais afetados por piômetra, a liberação de grandes quantidades de mediadores inflamatórios em consequência da endotoxemia progressiva afeta gravemente os parâmetros hemostáticos, bem como a ativação plaquetária e leucocitária<sup>55</sup>. Para além de as endotoxinas bacterianas comprometerem a integridade da estrutura e funções do endotélio vascular<sup>49, 55</sup>, as citocinas pró-inflamatórias interferem com os mecanismos anticoagulantes e estimulam a produção de fatores pró-coagulantes, como o fator ativador de plaquetas (PAF), desequilibrando os mecanismos pró- e anti-coagulantes<sup>54, 55, 79, 80</sup>. Em paralelo, o aumento da atividade da coagulação reforça os efeitos pró-inflamatórios<sup>79-81</sup>. A liberação de PAF por leucócitos, trombócitos e células endoteliais aumenta a permeabilidade vascular e provoca a ativação e agregação de plaquetas, podendo originar coagulação intravascular disseminada (CID)<sup>49</sup>, bem como a ativação, agregação e quimiotaxia dos neutrófilos<sup>54, 55, 79</sup>. Desta forma desempenham um papel muito importante no desenvolvimento de trombocitopenia e neutropenia em animais infectados por bactérias Gram-negativas<sup>54, 55, 79</sup>. A CID, comumente encontrada em pacientes com septicemia grave, pode contribuir para o desenvolvimento de SDMO ao promover a oclusão trombótica de pequenos vasos sanguíneos<sup>51, 81</sup>. O consumo de fatores de coagulação e

plaquetas pode ocasionar as situações trombóticas e hemorrágicas que se pode observar em cadelas com CID<sup>79, 81</sup>.

De entre as várias alterações que as cadelas com piômetra podem desenvolver devido à endotoxemia e/ou septicemia, destacam-se as alterações hepáticas, renais e no sistema cardiovascular<sup>12, 37, 82</sup>. Em cadelas com septicemia grave ocorre perda do equilíbrio homeostático normal entre vasoconstritores e vasodilatadores endógenos, provocando uma desregulação do tônus vasomotor, com ocorrência de vasodilatação sistêmica, diminuição do retorno venoso e hipotensão arterial, sendo alterações que contribuem para o desenvolvimento de colapso cardiovascular e falência de múltiplos órgãos<sup>37, 74, 80</sup>.

As endotoxinas, quando presentes na circulação, podem ser diretamente responsáveis por lesões hepáticas, pois constituem agentes hepatotóxicos<sup>83</sup>. Em resultado da diminuição da circulação hepática e da hipoxia celular que se observam na septicemia, ocorrem danos no fígado, resultando em necrose hepatocelular, inibição da gliconeogênese<sup>55, 74, 83</sup> e colestase intra-hepática<sup>54</sup>. Uma vez que no fígado ocorre a produção da maioria dos fatores de coagulação, o comprometimento da sua função reflete-se também na hemostasia da cadela<sup>55</sup>.

A disfunção renal é um dos efeitos secundários mais frequentemente associados à piômetra em cadelas<sup>29, 51, 84, 85</sup>, podendo chegar a uma incidência de 75%<sup>37</sup>. Esta doença afeta tanto a função glomerular como tubular, seja de uma forma aguda ou subaguda<sup>1, 12, 44, 86, 87</sup>. Na maior parte das situações de piômetra por *E. coli* trata-se de uma alteração temporária<sup>86</sup>, sendo as lesões renais revertidas após o tratamento da piômetra<sup>88, 89</sup>. No entanto, em algumas situações, e uma vez que a disfunção renal é gradual<sup>84</sup>, as cadelas podem desenvolver alterações renais persistentes<sup>84, 89</sup>. As endotoxinas bacterianas prejudicam a capacidade da ansa de Henle de reabsorver sódio e cloro<sup>12, 29</sup>. As endotoxinas de *E. coli* também têm a capacidade de causar insensibilidade tubular à hormona antidiurética (ADH), induzindo uma situação de diabetes insípido nefrogênico secundário, levando à perda adicional da capacidade de concentração urinária, e culminando em poliúria, um dos sinais clínicos reportados com mais frequência nas situações de piômetra em cães<sup>4, 12, 29, 37</sup>.

#### 3.4.1. Identificação da síndrome da resposta inflamatória sistêmica

A avaliação da SRIS é importante para determinar a gravidade da doença, otimizar o tratamento e prevenir desfechos fatais, especialmente em pacientes com elevado risco de desenvolver choque séptico ou SDMO<sup>12, 90, 91</sup>. A SRIS pode ser clinicamente identificada com base em certos parâmetros clínicos vitais, como a frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e concentração total de leucócitos no sangue<sup>12, 41</sup>. Contudo em medicina veterinária, ainda não há total consenso nos limites exatos destes critérios clínicos em cães<sup>75</sup>. De entre os vários limites propostos, têm sido apontadas diferenças significativas na sensibilidade e especificidade<sup>75</sup>. Atualmente a identificação de animais SRIS positivos é realizada recorrendo

sobretudo aos limites sugeridos por Hauptman et al<sup>92</sup>, que apesar de terem uma baixa especificidade (64%), apresentam uma elevada sensibilidade (97%)<sup>90, 92</sup>. Segundo Hauptman et al<sup>92</sup>, considera-se que uma cadela apresenta SIRS quando apresenta pelo menos dois dos seguintes quatro critérios:

- Frequência cardíaca superior a 120 batimentos por minuto;
- Frequência respiratória superior a 20 respirações por minuto;
- Temperatura inferior a 38,1°C ou superior a 39,2°C;
- Contagem leucócitos inferior a 6.000/ $\mu$ L ou superior a 16.000/ $\mu$ L, e/ou percentagem de neutrófilos em banda superior a 3%;

#### 4. Sinais clínicos e apresentação clínica

Os sinais clínicos refletem a gravidade da doença<sup>23, 93</sup>. Normalmente o aparecimento dos sinais clínicos é gradual e insidioso<sup>29, 41</sup>. Numa fase inicial, estes podem ser relativamente inespecíficos, pelo que o quadro clínico das fêmeas não deve excluir as doenças uterinas dos diagnósticos diferenciais<sup>28</sup>.

Os sinais clínicos refletem de uma maneira geral a ação de endotoxinas bacterianas, e a permeabilidade da cérvix, que se suficientemente "aberta" permite a drenagem do conteúdo uterino purulento, contribuindo para uma progressão mais lenta da doença, além de que chama a atenção do detentor do animal, que procura atendimento veterinário mais rapidamente ao observar um corrimento vaginal, mesmo se os sinais clínicos forem menos exuberantes<sup>12</sup>. Os sinais clínicos de piómetra são observados quando a quantidade de endotoxinas na corrente sanguínea excede a capacidade de neutralização e de desintoxicação do sistema reticuloendotelial, no fígado<sup>12, 54, 55, 64</sup>.

A classificação da piómetra em aberta ou fechada é clinicamente relevante<sup>3</sup>. A piómetra diz-se aberta (com corrimento vulvar) ou fechada (sem corrimento vulvar), consoante o canal cervical permite ou não a eliminação conteúdo uterino<sup>5, 77</sup>. Em situações de piómetra aberta, o conteúdo uterino é drenado através da cérvix resultando num corrimento vulvar (fétido ou sem qualquer odor particular)<sup>9</sup>, sanguíneo a mucopurulento, contínuo ou intermitente, que pode ser detetado pelo tutor<sup>3, 5, 9, 31, 94</sup>. Estas secreções, que constituem o sinal clínico mais comum em cadelas com piómetra aberta<sup>4</sup>, podem ser observadas em 80% das cadelas com suspeita de piometra<sup>1, 20</sup>. Às vezes, a quantidade de corrimento é muito reduzida e uma limpeza meticulosa/*grooming* da cadela dificulta a sua deteção<sup>29</sup>. As cadelas com piómetra aberta exibem geralmente sinais clínicos mais leves do que cadelas com piómetra fechada, e no início do curso da doença podem mesmo não apresentar sinais clínicos para além de corrimento vulvar<sup>4, 5, 19</sup>.

Os sinais sistêmicos encontrados com maior frequência em animais com piômetra incluem a hiporexia, anorexia, depressão ou letargia e poliúria/polidipsia<sup>1, 9, 41, 82</sup>. A polidipsia observada em cadelas com piômetra é um mecanismo compensatório para repor a água perdida pelos rins devido à perda da capacidade de contração urinária<sup>12</sup>. A febre, desidratação, vômito, dor abdominal à palpação, alterações da marcha e diarreia estão presentes em cerca de 15% a 30% das cadelas com piômetra<sup>1, 82</sup>. Os vômitos são mais comuns em pacientes mais gravemente afetados<sup>29</sup> e a desidratação pode estar presente em casos mais avançados<sup>29</sup>. Entre os sinais clínicos descritos de forma mais esporádica encontramos alguns que poderão estar associados a resposta imunitária e à deposição de complexos antigénio-anticorpo, tais como a claudicação associada a artrite ou a uveíte<sup>12, 82</sup>.

Nos casos de piômetra fechada, em que o material purulento é retido no útero<sup>1, 3, 5, 12, 77</sup>, os sinais clínicos de doença tendem a ser mais graves em comparação com os de piômetra aberta<sup>77</sup>. Muitas cadelas com piômetra sem corrimento vulvar evidente, são apresentadas ao veterinário num estadio mais avançado da doença, e com um quadro clínico mais grave<sup>29</sup>, talvez pela ausência de sinais clínicos óbvios que os proprietários possam reconhecer numa fase mais precoce da doença<sup>37</sup>. Cadelas com piômetra fechada apresentam-se, regra geral, muito doentes - letárgicas, anoréxicas, exibindo poliúria e polidipsia, com vômitos, dor abdominal, e podem apresentar também distensão abdominal<sup>4, 12, 44, 77</sup>. Apresentam-se também, com frequência, desidratadas e em septicemia, toxemia ou em choque<sup>4, 19</sup>.

## 5. Diagnóstico

A piômetra é considerada uma emergência médica, com alto índice de complicações associadas, pelo que deve ser diagnosticada tão precocemente quanto possível<sup>39, 41</sup>. No entanto, em algumas situações o diagnóstico é feito tardiamente no processo da doença<sup>23</sup>, pois em estadios iniciais as alterações são subtis<sup>41, 45</sup>.

O diagnóstico de piômetra é realizado de forma integrada com base na história clínica, exame físico, indícios laboratoriais e citologia do corrimento vaginal, combinados frequentemente com a radiografia e/ou ecografia do útero e ovários<sup>1, 20, 82, 95</sup>. Em animais submetidos a ovariohisterectomia, o exame macroscópico pós-operatório em combinação com o exame histopatológico do útero e ovários e/ou a cultura bacteriológica do conteúdo uterino fornecem o diagnóstico definitivo<sup>1, 20, 51</sup>. A cultura bacteriológica do corrimento vaginal não é útil para o diagnóstico de piômetra dado que, normalmente, os agentes causadores de piômetra estão também presentes na vagina de cadelas saudáveis<sup>1</sup>.

A doença é fácil de reconhecer em casos clássicos, em que existe corrimento vulvar e a história e quadro clínico são típicos de piómetra permitindo regra geral um diagnóstico direto; porém no caso de piómetras fechadas, ou perante uma história e quadro clínico obscuros, o diagnóstico pode representar um desafio<sup>1, 41</sup>.

### 5.1. Diagnósticos diferenciais

A piómetra deve ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer cadela inteira, independentemente dos sinais apresentados e da fase do ciclo éstrico em que a cadela se encontra, devido ao potencial de constituir uma doença com risco de vida<sup>1, 4, 45</sup>.

Numa situação de piómetra, um diagnóstico baseado unicamente nos sinais clínicos, que podem ser diversificados, pode levar a erros graves<sup>28</sup>. Uma piómetra acompanhada por sinais como insónia, depressão, perda de apetite, poliúria, polidipsia e vômitos, pode ser facilmente confundida com lesão renal, doença hepática, diabetes ou insuficiência adrenal<sup>28</sup>.

A mucómetra e a hidrometra constituem diagnósticos diferenciais de piómetra, uma vez que podem ter apresentação clínica e imagens ecográficas similares<sup>1, 3, 12, 42</sup>. Tal como acontece com a piómetra, estas alterações podem estar ou não associadas a HQE<sup>51</sup>. O tipo de fluido presente no útero e o grau de hidratação da mucina distinguem as situações de mucómetra e hidrometra de piómetra<sup>51</sup>. Na mucómetra, o conteúdo uterino é sero-mucoide a mucoide; na hidrometra o conteúdo é seroso/aquoso<sup>4, 51</sup>. Todas estas entidades podem causar aumento uterino palpável associado à acumulação de líquido<sup>4</sup>. Ao contrario do que acontece na piómetra, nestas afeções e na HQE não há envolvimento bacteriano, sendo o conteúdo uterino estéril; por isso mesmo os seus sinais clínicos, quando presentes, são regra geral mais leves<sup>1, 3, 4, 41, 51</sup>, podendo em algumas situações estarem limitados ao corrimento vulvar<sup>12</sup>. Em contrapartida, em cadelas com piómetra o estado de saúde encontra-se comprometido<sup>1, 19</sup>. A diferenciação de mucómetra, hidrometra e piómetra pode ser feita com base no exame citológico, hemograma completo, análises bioquímicas, exame de urina e ultrassonografia<sup>4</sup>. Mais de 3 sinais clínicos de doença e uma resposta inflamatória mais pronunciada são indicativos de piómetra em oposição a mucómetra/hidrometra<sup>1</sup>. Devido às complicações potencialmente fatais que podem surgir em cadelas com piómetra em consequência da infeção bacteriana, a diferenciação entre estas afeções é importante para a otimização do tratamento<sup>3, 51</sup>.

Se os sinais clínicos incluem corrimento vulvar, entre os diagnósticos diferenciais a considerar devem incluir-se trombocitopenia imunomediada, metrite, vaginite e estro<sup>45</sup>.

Uma vez que a piómetra ocorre na maior parte das vezes durante o mesmo período que a gestação, deve sempre proceder-se à realização de radiografia e principalmente de ecografia abdominal, para excluir o diagnóstico de gestação como causa do aumento das dimensões uterinas. O diagnóstico de gestação com ecografia abdominal é definitivo a qualquer momento após o dia 24 pós-ovulação<sup>96</sup>. Antes deste período, a distinção entre uma piómetra e uma

gestação não pode ser realizada com grau de certeza; contudo, apesar de cadelas gestantes poderem ficar inapetentes por volta da terceira semana de gestação, estas não devem apresentar febre nem corrimento vulvar<sup>11</sup>.

## 5.2. História clínica e exame físico

A obtenção da história pregressa reprodutiva e clínica é importante no diagnóstico preliminar de piômetra. Tipicamente, a história pregressa configura uma cadela de meia idade a velha, geralmente em diestro, com história de ter exibido vários sinais clínicos associados ao trato genital, como corrimento vulvar, e/ou a sinais de doença sistêmica<sup>1, 25, 41</sup>. É importante recolher na anamnese de uma cadela inteira em diestro ou anestro dados sobre a existência de tratamento anterior com estrogénios ou progestagénios, história de parto e data do último ciclo éstrico<sup>4</sup>.

A maioria das cadelas com piômetra é apresentada a consulta quatro semanas a quatro meses após o estro, sendo o diestro o período em que com maior frequência as cadelas evidenciam sinais de piômetra<sup>4, 9, 12, 31, 38, 45</sup>. Ainda que mais frequente no diestro, a piômetra pode ocorrer em qualquer estadio do ciclo éstrico e pode mesmo coexistir com uma gestação<sup>4, 94</sup>. Frequentemente, há uma história de que as cadelas nunca foram beneficiadas<sup>20</sup>. Na recolha de história clínica, são frequentemente relatados pelos tutores sinais clínicos como letargia, diminuição do apetite, poliúria, polidipsia, vômitos, inapetência e a presença de corrimento vulvar sero-sanguinolento a mucopurulento<sup>20, 42, 51</sup>. Se, durante a recolha da anamnese de um animal com apresentação clínica sugestiva de piômetra, se obtiver a informação de que o animal já foi submetido a castração no passado<sup>12</sup> e apresenta ciclicamente sinais de “cio”/estro, deve-se proceder a realização de ecografia abdominal de modo a descartar a existência de piômetra de coto uterino<sup>12, 97</sup>.

Em consulta, é importante identificar os animais que necessitam de monitorização e cuidados intensivos para sobreviver<sup>3, 51</sup>. A piômetra pode complicar-se com endotoxemia, septicemia, torção uterina<sup>12</sup>, rutura uterina e peritonite, transformando uma piômetra clinicamente estável e até discreta numa emergência num curto período de tempo<sup>1, 3, 12, 51, 98</sup>.

Os sinais encontrados durante o exame clínico dependem da permeabilidade do canal cervical<sup>20</sup>. No exame físico, o corrimento vulvar mucopurulento a hemorrágico costuma ser o sinal mais óbvio<sup>37, 42</sup> e, em algumas cadelas pode constituir o único sinal físico de doença<sup>42</sup>. Na ausência de corrimento vulvar, pode ser mais difícil reconhecer a doença num estadio inicial em que a maioria dos sinais da doença são inespecíficos<sup>37, 77</sup>.



**Figura 2** - Corrimento vulvar purulento em cadela, evidenciado durante a consulta sem que o tutor se tivesse apercebido da sua existência. Breed-Hospital Veterinário de Paredes, Arquivo pessoal, 2021.

Durante o exame físico de cadelas com piómetra, os sinais encontrados com alguma frequência incluem: pirexia, desidratação, distensão abdominal, desconforto ou dor à palpação abdominal, útero aumentado à palpação, mucosas de coloração alterada (hiperémicas ou pálidas)<sup>82</sup>. Pode-se ainda encontrar taquicardia e taquipneia<sup>9, 41</sup>. A palpação abdominal pode não ser esclarecedora, uma vez que a dilatação uterina é variável entre os tipos de piómetra e entre cadelas<sup>12</sup>, e ainda porque a consistência do útero, o tamanho do animal e o grau de relaxamento abdominal influenciam significativamente a capacidade de palpação de um útero aumentado<sup>37</sup>. A palpação abdominal deve ser realizada de forma cuidadosa, de modo a prevenir a ocorrência de rutura uterina iatrogénica<sup>4, 12, 37</sup>. Na piómetra, o tamanho do útero é inversamente proporcional ao grau de abertura do canal cervical<sup>4</sup>. O aumento das dimensões uterinas pode ser demonstrado de forma mais segura e confiável com a ecografia<sup>29</sup>. Devido à gravidade da inflamação e da endotoxémia, algumas cadelas mostram-se gravemente doentes, apesar de terem um útero relativamente pequeno ou ligeiramente distendido<sup>12</sup>.

A temperatura corporal de cadelas com piómetra depende da gravidade da infeção uterina<sup>32</sup>. Normalmente, a cadela apresenta uma temperatura dentro dos valores de referência, em particular se a piómetra está a evoluir numa forma aberta<sup>37, 45</sup>. A febre pode estar presente como resultado de inflamação uterina, infeção bacteriana secundária e septicemia<sup>37</sup>. Em situações que evoluem com choque séptico descompensado, podem ser observadas hipotensão, hipotermia, taquicardia, mucosas pálidas e tempo de enchimento capilar prolongado<sup>37</sup>.

### 5.3. Hematologia e Bioquímica sérica

A maioria das cadelas com piómetra apresenta alterações no hemograma que se correlacionam com a existência de infecção grave e/ou inflamação crônica<sup>12, 99</sup>. Assim, com frequência os casos de piómetra são acompanhados por marcada leucocitose, caracterizada por neutrofilia com desvio à esquerda e granulações tóxicas nos neutrófilos, monocitose e linfopenia<sup>29, 41, 51, 82</sup>. A leucocitose está relacionada com a gravidade da inflamação e a natureza supurativa da doença<sup>32, 44</sup>, apresentando-se frequentemente mais elevada em piómetras fechadas<sup>12, 20, 77</sup>. No entanto, em até 25 % dos casos de piómetra, os leucogramas apresentam-se normais<sup>29</sup>. A ocorrência de neutrofilia com desvio à esquerda deve-se à retenção do conteúdo purulento no útero, que exerce um efeito quimiotático sobre os neutrófilos, culminando numa acelerada granulopoiese<sup>32, 100</sup>. Ocasionalmente, em casos mais graves está presente leucopenia<sup>3, 51</sup>, que pode ser causada por depressão da medula óssea induzida por endotoxinas em combinação com doença inflamatória crônica e perda de leucócitos para o lúmen uterino<sup>12, 57, 82</sup>. Para além da diminuição da quantidade de leucócitos, em cadelas com piómetra, a sua função (capacidade fagocítica e proliferação de linfócitos impulsionada por mitógenos) está também comprometida<sup>82</sup>. A linfocitopenia, observada em cadelas afetadas com piómetra pode ocorrer pelo aumento absoluto na contagem de neutrófilos devido à inflamação supurativa grave em curso no útero<sup>32, 56</sup>. O aumento na contagem total de leucócitos e uma diminuição na contagem de linfócitos é diretamente proporcional à gravidade da doença em cadelas com piómetra<sup>44, 56</sup>.

A anemia é um achado comum nestas cadelas<sup>85</sup>, estando reportada em cerca de 70% dos casos<sup>12, 37, 101</sup>. A anemia é geralmente de tipo não regenerativo, normocítica e normocrômica, mas pode progredir para uma anemia microcítica e hipocrômica, sobretudo quando há perda de sangue concomitante<sup>37</sup>. Acredita-se que uma anemia normocítica normocrômica reflita a cronicidade da doença<sup>58, 95</sup>, a diminuição da eritropoese devido aos efeitos supressores da toxemia e da septicemia<sup>85</sup> na medula óssea, a falta de ferro disponível, uma diapedese eritrocitária para o lúmen uterino e uma diminuição do tempo de vida dos eritrócitos<sup>102, 46, 54, 99</sup>. A desidratação concomitante pode dificultar a avaliação da anemia<sup>29, 58</sup>.

A diminuição da contagem de plaquetas (trombocitopenia) observada com alguma frequência em cadelas com piometra<sup>101</sup> pode ser resultado do aumento da destruição e do consumo plaquetário (por CID ou hemorragia endometrial), da diminuição da sua produção na medula óssea, ou da mediação das endotoxinas através da produção de PAF<sup>16, 54, 55</sup>.

Também nas análises de bioquímica sanguínea se podem encontrar reflexos da ocorrência de piómetra. Num animal desidratado, a disfunção renal e a lesão hepatocelular causadas pela septicemia ou pela redução da circulação hepática e hipoxia celular podem provocar alterações em vários parâmetros bioquímicos séricos<sup>49</sup>. As evidências mais consistentes na piómetra são os níveis elevados de fosfatase alcalina (FA), que podem ser encontrados em 50% a 75% dos casos<sup>20, 95</sup>, atingindo mesmo valores três a quatro vezes superiores ao normal<sup>32</sup>. A FA elevada

está associada a um pior prognóstico do animal<sup>101</sup> pois, tal como as concentrações de azoto ureico (BUN) e creatinina, estão positivamente correlacionados com a concentração de endotoxinas em circulação<sup>37, 49, 58</sup>. Por vezes, as concentrações séricas de alanina aminotransferase (ALT) estão também ligeiramente elevadas<sup>29</sup>, refletindo a gravidade da lesão hepatocelular em resposta à toxemia ou hipovolemia provocada pela desidratação<sup>20, 29, 37</sup>. Concentrações elevadas de FA, de bilirrubina (hiperbilirrubinemia) e de colesterol (hipercolesterolemia) resultam provavelmente da colestase intra-hepática<sup>12, 20, 58</sup>, um achado comum na piómetra canina<sup>51</sup>, e também associada à endotoxemia<sup>12</sup>. A azotemia é outra alteração frequente, relatada em 12% a 37% dos animais com piómetra, e pode ser de origem pré-renal ou renal<sup>37</sup>. Geralmente a existência de azotemia está associada a sinais clínicos mais graves<sup>29</sup>. A azotemia pré-renal ocorre na consequência da desidratação, e é encontrada com frequência em cadelas com piómetra<sup>103</sup>. A azotemia renal pode provir de dano tubular reversível<sup>12, 45</sup>. As concentrações de ureia e de creatinina, indicadores específicos da função renal mas de baixa sensibilidade (pois as suas concentrações só aumentam após perda de função de mais de 60 % dos seus nefrónios), aumentam de acordo com a gravidade da infeção<sup>5, 43, 100, 101</sup>. Uma diminuição, induzida pelo stresse, do fluxo sanguíneo aos rins, o choque, desidratação e nefropatia resultante da toxemia devido à acumulação de material purulento no lúmen uterino pode causar lesão renal, com consequente diminuição da eliminação de ureia e creatinina<sup>93</sup>. No momento da apresentação de um caso de piómetra, um aumento substancial na ureia e creatinina plasmática sugere um mau prognóstico<sup>91, 93, 104</sup>.

A existência de hiperproteinemia e hipoalbuminemia é frequente nas análises de bioquímica sérica<sup>58</sup>. A hiperproteinemia pode estar presente devido à desidratação e à estimulação antigénica crónica do sistema imunológico, que leva à produção de globulinas (hiperglobulinemia) e de APPs positivas<sup>29, 32, 43, 100, 101</sup>. Para além do aumento da permeabilidade vascular associada à endotoxémia e septicemia induzir a perda de albumina pelos rins<sup>32, 37, 54, 58</sup>, a hipoalbuminemia pode ocorrer ainda devido a uma diminuição da síntese de albumina em resposta ao aumento da produção de APPs positivas e de globulinas<sup>105</sup>.

A hiperglicemia pode ser observada inicialmente em cadelas com piómetra, por causa da libertação de catecolaminas e pela resistência periférica à insulina<sup>37, 57</sup>, mas à medida que a septicemia progride, a diminuição da gliconeogénese, a depleção das reservas de glicogénio e o aumento do uso de glicose podem culminar em hipoglicemia<sup>37, 57</sup>. A hipoglicemia, observada com frequência em cadelas com piómetra<sup>57</sup>, pode agravar-se devido a anorexia, vômito, diarreia, bacteremia, toxemia e leucocitose<sup>12</sup>.

As concentrações dos mediadores inflamatórios em circulação, incluindo as prostaglandinas e as APPs (PCR, SAA e Hp), encontram-se geralmente aumentadas em cadelas com piómetra, embora a sua quantificação não seja uma técnica disponível para ser usada de forma rotineira na prática clínica<sup>1, 20, 51</sup>. A sua determinação no sangue é particularmente útil para o prognóstico

da doença<sup>20</sup>. A liberação sistêmica de prostaglandinas pode ser avaliada medindo seu principal metabolito circulante mais estável na circulação periférica, o 15-keto-13,14-dihydroPGF<sub>2α</sub> (PGFM)<sup>20, 41, 64</sup>. Ambos têm valor prognóstico<sup>20, 51, 73</sup> em termos de progressão e término da doença<sup>20, 70, 73</sup>. As concentrações de PCR, SAA e Hp, são consideradas biomarcadores de inflamação altamente sensíveis<sup>20, 70, 71, 73</sup>, se bem que não sejam específicos para a piómetra. Em conjunto com o PGFM permitem prever a septicemia e, uma vez que a sua concentração reflete a intensidade da infecção ou inflamação<sup>20</sup>, permite também o diagnóstico diferencial entre a piómetra e condições como a HQE, mucómetra e hidrometra<sup>12, 41, 51</sup>. Segundo Santos et al.<sup>38</sup>, com base na PCR, SAA e Hp é possível diferenciar o tipo de piómetra que a cadela apresenta. As concentrações sanguíneas destas APPs e do PGFM encontram-se substancialmente mais elevadas em cadelas SRIS positivas, comparativamente a cadelas SRIS negativas, e os seus níveis associados à morbidade, medida pelo tempo de hospitalização<sup>3, 23, 41, 51, 58</sup>.

#### 5.4. Urianálise

Cadelas com piómetra podem evidenciar diversas alterações na urianálise, decorrentes dos efeitos secundários da infecção uterina na função renal, com possível desenvolvimento de lesões renais, incluindo insuficiência renal<sup>4</sup>. No entanto, a urianálise raramente é realizada nestas cadelas<sup>11</sup>. Quando a recolha de urina é realizada de forma livre (diretamente recolhida do chão, micção natural ou compressão vesical), a amostra de urina poderá ser adulterada por contaminação com secreções vaginais<sup>29</sup>. Por outro lado, a realização de cistocentese está contraindicada em cadelas com suspeita de piómetra pelo elevado risco de perfuração de um útero com conteúdo purulento<sup>12, 29</sup> e consequente contaminação abdominal<sup>57</sup>. Apenas no intraoperatório, e de forma controlada, a cistocentese poderá ser realizada<sup>12, 37</sup>. Dado que as cadelas com piómetra frequentemente apresentam também infecção do trato urinário<sup>12</sup>, a realização de cistocentese, no intraoperatório quando a bexiga está exposta, para urocultura e antibiograma deverá ser ponderada<sup>74</sup>. Deve-se suspeitar de infecção urinária se se observar piúria, hematúria ou proteinúria na urianálise<sup>29, 37</sup>. Frequentemente, quando as cadelas apresentam estas duas comorbidades, o agente infeccioso é o mesmo<sup>29</sup>. A presença de infecção do trato urinário nestas cadelas, pode também levar à observação de proteinúria em cadelas com piómetra, em consequência da presença de proteínas bacterianas e leucócitos na urina<sup>78</sup>. Após a correção cirúrgica da piómetra, a infecção do trato urinário é geralmente autolimitante<sup>12</sup>.

O diagnóstico de lesão renal pode ser baseado na proteinúria, alteração observada em algumas cadelas com piómetra, sugestiva de lesão glomerular imunomediada, em consequência da deposição de complexos antígeno-anticorpo nos glomérulos<sup>88, 89</sup> e na ausência de capacidade de concentração urinária numa cadela desidratada, sugerindo a existência de uma lesão tubular distal<sup>87</sup>. Algumas cadelas com piómetra e proteinúria grave evoluem para insuficiência renal<sup>88</sup>.

A densidade urinária, tal como a azotemia, é variável, e depende da existência de endotoxemia, do estado de hidratação do animal, dos efeitos da *E. coli* na ação da ADH a nível renal e da

presença de infecção do trato urinário<sup>12</sup>. A densidade urinária nos estádios iniciais da doença pode ser hiperestenúrica como resultado da desidratação, mas torna-se frequentemente isostenúrica ou hipostenúrica<sup>37</sup>. A isostenúria pode ocorrer em animais submetidos a fluidoterapia e em animais que perderam a capacidade de concentrar a urina<sup>84</sup>. Apesar de a hipostenúria, quando presente nestas cadelas, poder indicar que estas ainda mantêm a capacidade de diluir a urina; a hipostenúria pode ocorrer também em consequência da insensibilização tubular à hormona antidiurética (ADH)<sup>84, 89</sup>.

Concentrações elevadas de gama-glutamil transferase urinária (GGTu), a relação proteína/creatinina urinária (RPCu) e o fósforo sérico constituem marcadores mais precoces de lesão renal do que as concentrações elevadas de creatinina e ureia sérica e devem ser usados para avaliar cadelas com piómetra para determinar a existência de possível lesão renal aguda<sup>84, 103</sup>. A proporção de proteína e creatinina na urina superior a 1,0 indica lesão renal<sup>93</sup>.

### 5.5. Perfil de Coagulação

A piómetra em cadelas pode induzir alterações hematológicas característicos de CID<sup>54, 55</sup>. Em situações crônicas, estas alterações podem não ser acompanhadas de sinais clínicos<sup>55</sup>, pelo que as análises da coagulação sanguínea e a determinação de parâmetros fibrinolíticos podem ajudar no diagnóstico de piómetra e na seleção do tratamento<sup>55</sup>. Em cadelas em estado crítico, o perfil de coagulação [composto pelo tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de trombina (TT), concentração de fibrinogénio (FBG), concentração de D-dímero (DD), atividade da antitrombina III (AT-III)], e a contagem de plaquetas no sangue devem ser realizados antes de se proceder ao tratamento, pois a presença de CID pode dificultar o tratamento e colocar em risco a vida do paciente<sup>54, 55</sup>. Radwińska et al.<sup>55</sup> reportaram a existência de diferenças nos perfis de coagulação entre cadelas com piómetra e cadelas saudáveis: as fêmeas com piómetra apresentam valores significativamente mais elevados de PT, TTPA e TT, um aumento nas concentrações de FBG e DD e uma diminuição da atividade da AT-III e na contagem de plaquetas<sup>55</sup>. Todas estas alterações no perfil de coagulação são consideradas características de CID, com exceção da concentração de FBG, que apesar de geralmente se apresentar aumentada (hiperfibrinogenemia) em situações de CID<sup>55</sup>, quando a CID é de natureza aguda pode-se apresentar diminuída (hipofibrinogenemia)<sup>54, 55</sup>. A concentração de FBG poderá estar aumentada em cadelas com piómetra por ser uma proteína de fase aguda positiva, pela possível coexistência de CID e a uma maior concentração de prostaglandinas que estas cadelas tendem a apresentar<sup>55</sup>. Produtos da degradação da fibrina e do fibrinogénio, incluindo DD, também contribuem para um aumento nas concentrações de FBG<sup>55</sup>. O aumento das concentrações de DD, observado com frequência em cadelas com piómetra, é um dos principais indicadores de CID<sup>54, 55</sup>.

## 5.6. Exames imagiológicos

Os métodos imagiológicos usados com mais frequência para apoio diagnóstico em situação de piómetra são a ecografia e a radiografia abdominal<sup>12</sup>. Embora a tomografia computadorizada e ressonância magnética possam ser usadas, elas raramente são necessárias<sup>1, 12, 94</sup>.

### 5.6.1. Ecografia

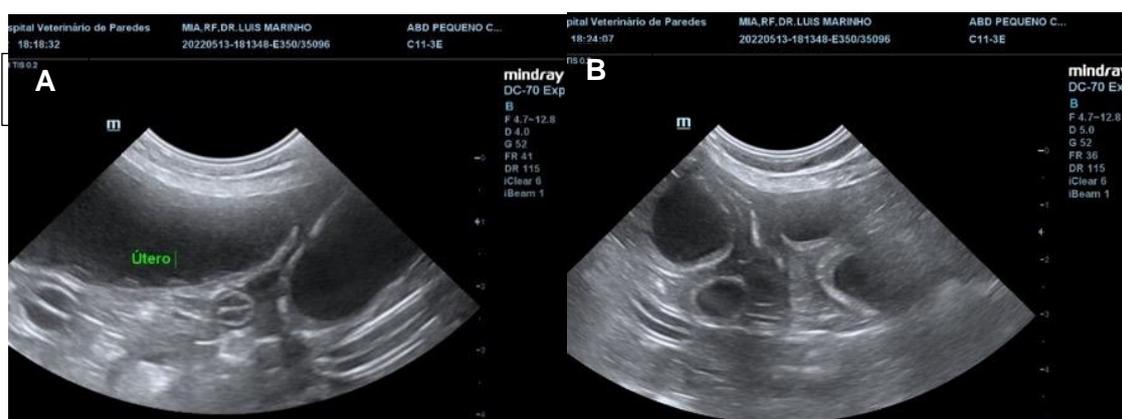
A ecografia é o método de eleição para diagnosticar piómetra<sup>18, 30, 51</sup>. Ecograficamente o útero normal não gestante é discreto, sendo muitas vezes difícil de identificar em cadelas<sup>97</sup>. No abdômem caudal, região onde mais facilmente é visualizado, aparece como uma estrutura tubular limitada ventralmente pela bexiga e dorsalmente pelo colon descendente<sup>30, 97</sup>. O seu tamanho e aparência dependem do tamanho do animal, da existência de gestações prévias, do estadio do ciclo éstrico em que a cadela se encontra e da existência de doença<sup>30, 97</sup>. Os cornos uterinos às vezes são vistos cranialmente, depois da área de ramificação do corpo uterino, mas podem ser difíceis de identificar a menos que estejam aumentados devido a gestação ou doença<sup>30</sup>.

A avaliação ecográfica do útero fornece informações importantes sobre a espessura e morfologia da parede uterina, o tamanho uterino, características do conteúdo luminal, simetria e posição geral do órgão, permitindo a diferenciação entre gestação, HQE, piómetra e mucómetra<sup>18, 29, 42, 47</sup>.

Em cadelas com piómetra, o útero, incluindo os seus cornos uterinos, encontram-se aumentados de volume, sendo este aumento com frequência simétrico; porém podem ocorrer alterações segmentares ou focais<sup>30</sup>, podendo inclusive apresentar um corno uterino afetado, com ou sem gestação viável no corno uterino contralateral<sup>42</sup>. O aumento pode ser mínimo ou significativo<sup>30</sup>. Quando presente, o conteúdo luminal é facilmente visualizado na ecografia<sup>97</sup>. Regra geral, o conteúdo luminal é homoganeamente hipocóico ou anecóico, contudo o conteúdo luminal também pode ser ecodenso, apresentando uma ecogenicidade mista, onde é possível observar algum movimento, caracterizado por padrões lentos e circulares<sup>4, 20, 30, 106</sup>. Mesmo quando o diâmetro uterino não está alterado, a ecografia permite detetar conteúdo uterino e fazer a sua caracterização<sup>1, 51, 107</sup>. Existem algumas características do conteúdo luminal que podem permitir a diferenciação entre mucómetra, hidrómetra ou piómetra<sup>3, 30, 97</sup>. No entanto, não são parâmetros definitivos para o diagnóstico<sup>3</sup>.

Em cadelas com piómetra, a parede uterina pode apresentar espessura variável, podendo mostrar-se espessada, com ou sem variações segmentares e alterações quísticas, ou de espessura diminuída<sup>30</sup>. Em piómetras abertas, a espessura da parede uterina poderá ser usada como indicador de gravidade da infeção; no estudo de Sakthivel e colaboradores<sup>43</sup> foi demonstrado que parâmetros bioquímicos como BUN, creatinina, globulina e níveis de proteínas totais aumentam numa relação diretamente proporcional com o aumento da espessura uterina.

No entanto, não existe informação disponível para confirmar se uma associação similar se poderá verificar no caso de piómetra fechada, em que geralmente se observa uma redução acentuada da espessura da parede uterina<sup>107</sup>, uma vez que naquele trabalho foram usadas cadelas com piómetra, que evidenciaram corrimento vaginal purulento<sup>43</sup>. A parede uterina pode ser mais ecogénica do que o conteúdo uterino ou ser relativamente hipoeogénica<sup>30</sup>. Por vezes, no endométrio espessado observam-se focos anecogénicos que podem representar glândulas quísticas dilatadas ou ductos glandulares tortuosos e estruturas vasculares, sugestivas da coexistência de HQE<sup>30</sup>. Quando se identifica uma distensão uterina maciça, a parede uterina é regra geral fina, independentemente do tipo de fluido<sup>3, 30</sup>.



**Figura 3** - Imagens ecográficas de uma cadela com piómetra, diagnosticada no Hospital Veterinário de Paredes. **A.** - Visualização do útero com um aumento acentuado das suas dimensões e uma parede uterina espessada e irregular. Lúmen uterino com conteúdo hipoeicoico. **B.** – Visualização dos cornos uterinos em corte transversal, distendidos e espessados.

Esporadicamente, o lúmen uterino de cadelas com piómetra pode estar preenchido com gás<sup>41</sup>. Na ecografia, a visualização de um órgão oco cheio de gás com parede fina e uniformemente hipoeicoica, sem as camadas intestinais típicas e movimentos peristálticos, deve levantar a suspeita de piómetra enfisematosa<sup>40</sup>. Apesar de a ecografia fornecer informações limitadas quando uma grande quantidade de gás está presente no órgão investigado, a parede uterina de um útero enfisematoso pode ser avaliada com clareza, permitindo obter informações valiosas. A parede uterina, é caracterizada pela ausência de um padrão de camadas, sendo homogeneamente hipoeicoica em condições normais, enquanto a parede intestinal, na ecografia, manifesta camadas hiper- e hipoeicoicas alternadas, e peristaltismo<sup>30, 40</sup>. Para a obtenção de um diagnóstico definitivo de piómetra enfisematosa, é necessária a observação de uma nítida conexão, da estrutura tubular dilatada cheia de gás com o ovário e/ou com o corno uterino<sup>40</sup>.

A ecografia *Doppler* tem vindo a ser usada para completar o diagnóstico de piómetra<sup>47</sup>. Durante a resposta inflamatória observa-se um aumento do fluxo sanguíneo uterino, vasodilatação e angiogénese<sup>99</sup>. A piómetra está associada a um aumento do fluxo sanguíneo da artéria uterina (maior velocidade diastólica final, maior velocidade sistólica de pico), a uma diminuição da

resistência vascular (menor índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP) em comparação com cadelas com hiperplasia endometrial com ou sem mucómetra, que também apresentam um fluxo uterino elevado, ou com cadelas saudáveis em diestro<sup>3, 20, 25, 47, 99</sup>. Recentemente Uçmak et al.<sup>99</sup> encontraram uma correlação positiva forte entre alguns parâmetros hemodinâmicos (como o IP e IR) e alguns dos índices hematológicos testados, como a contagem de glóbulos vermelhos (RBC), a hemoglobina (HGB) e o hematócrito (HCT), bem como uma correlação negativa entre estes índices hemodinâmicos (IP e IR) e as concentrações de leucócitos (WBC), neutrófilos (NEU), o diâmetro uterino e espessura da parede dos cornos uterinos<sup>99</sup>. O diâmetro da artéria uterina é maior em cadelas com piómetra do que em cadelas saudáveis<sup>99</sup>, e por isso os autores defendem que os parâmetros hemodinâmicos poderão constituir-se como marcadores de interesse potenciais para diferenciar doenças uterinas<sup>99</sup>.

No que respeita à piómetra do coto uterino, esta observa-se na ecografia como uma bolsa com extremidade cega, cheia de líquido, entre a bexiga e o cólon descendente<sup>97</sup>. Em situações normais, o coto uterino raramente é visualizado na imagem ecográfica<sup>108</sup>. Apesar de que a piómetra de coto sugere a existência de tecido ovárico remanescente, a identificação ecográfica dos ovários pode ser difícil, a menos se encontrem alterados ou estejam presentes folículos<sup>97</sup>. Na maior parte das situações, o tecido ovárico residual encontra-se em posição anatómica normal<sup>97</sup>, devendo ser pesquisada toda a área, desde os polos caudais dos rins até à bexiga, na eventualidade de o tecido ovárico ter assumido uma posição ectópica<sup>97</sup>.

A ecografia abdominal, permite ainda a identificação de anomalias ováricas e uterinas coexistentes (por exemplo: quistos ováricos ou HQE), ou a presença de sinais indicativos de peritonite, capazes de afetar negativamente o resultado do tratamento médico ou o desfecho da situação clínica<sup>1, 51, 107</sup>.

### 5.6.2. Exame Radiográfico

Na cadela, um útero normal não é radiograficamente visualizado, pelo que os exames radiográficos estão limitados à gestação e às alterações que determinem um aumento do tamanho uterino<sup>108</sup>. A incapacidade de identificar o útero nas radiografias não exclui a piómetra, uma vez que em piómetras abertas ou em casos de rutura uterina<sup>57</sup>, pode não ocorrer uma distensão uterina apreciável<sup>37</sup>. Quando ocorre uma rutura uterina, no exame radiográfico pode ser observada a perda de detalhes abdominais<sup>37</sup>.

Embora a radiografia possa ser usada como meio auxiliar no diagnóstico de piómetra em cadelas, geralmente o exame radiográfico é inconclusivo<sup>4, 20, 93</sup>. O grau de distensão uterina generalizada, observada em afeções como piómetra, mucómetra ou hidrometra, depende da patência da cérvis<sup>108</sup>. De qualquer forma, estas afeções, tal como torções uterinas e úteros em fase inicial de gestação apresentam características radiográficas semelhantes. Nestas condições

observa-se uma estrutura tubular, de radiopacidade de tecidos moles no abdómen caudoventral<sup>108</sup>. Radiograficamente, até ocorrer mineralização fetal, que se verifica a partir do 43º dia de gestação, um útero gravídico não difere de um útero com piómetra<sup>36, 108</sup>.

Em projeção lateral, o aumento do corpo uterino é visualizado como uma estrutura de radiopacidade de tecido mole situada entre a bexiga e o cólon descendente, provocando o deslocamento cranial do intestino delgado e o deslocamento dorsal do cólon<sup>1, 20, 42, 45, 108</sup>. No entanto, nem sempre estas alterações são fáceis de identificar<sup>108</sup>. Em projeção ventrodorsal, a distensão uterina aparecerá como uma estrutura tubular de radiopacidade de tecido mole lateral ao cólon descendente à esquerda e ao longo da parede abdominal direita<sup>108</sup>.

Em casos de piómetra enfisematosa, os achados radiográficos incluem estruturas tubulares contendo gás ou uma mistura de gás e tecido mole/fluido, que tem de ser diferenciado do gás oriundo do intestino delgado, observado por exemplo em caso de íleo do intestino delgado<sup>40</sup>. Na presença de uma estrutura tubular bifurcada preenchida por gás, por envolvimento bilateral dos cornos uterinos, ou de uma distensão muito severa, provavelmente estamos perante útero e não de uma ansa intestinal<sup>40</sup>. Contudo, os cornos uterinos podem ser afetados assimetricamente<sup>40</sup>, o que dificulta o diagnóstico. A realização de radiografia de contraste do trato gastrointestinal superior e de enema de bário auxiliam na diferenciação dos dois órgãos<sup>40</sup>.

### 5.7. Citologia vaginal e vaginoscopia

O exame vaginal em cadelas, permite excluir doenças vaginais como por exemplo neoplasias como causa de corrimento vulvar<sup>12</sup>. Se houver corrimento vulvar, pode ser recolhida uma amostra para citologia, antes de se instituir antibioterapia. Se o corrimento vulvar não for evidente, pode recorrer-se a uma zaragatoa estéril para recolher uma amostra do corrimento, o mais cranial possível na vagina<sup>96</sup>. Ainda assim, a recolha de material na vagina é passível de contaminação e não corresponder às bactérias encontradas no útero, pelo que o recurso à cultura microbiana não é realizada por rotina nestas situações<sup>12</sup>.

O exame citológico do corrimento vaginal é um meio de diagnóstico inicial muito útil no diagnóstico de piómetra e na diferenciação de piómetra aberta de mucómetra e hidrómetra<sup>4</sup>. A citologia vaginal pode não se afastar da considerada normal, para a fase do ciclo éstrico em que a cadela se encontra, em situações de piómetra fechada, na mucómetra e na hidrometra<sup>51</sup>. No exame citológico do corrimento vaginal em cadelas com piómetra aberta, é frequentemente observada a presença de um número elevado de neutrófilos<sup>23</sup> exibindo sinais de degenerescência pronunciada, e até alguns macrófagos, plasmócitos e linfócitos; e podem ainda estar presentes bactérias<sup>1, 4, 19, 37, 46, 95</sup>. Em cadelas com mucómetra, a citologia pode revelar um pequeno número de neutrófilos, com ou sem alterações degenerativas, eritrócitos, células endometriais e quantidades variáveis de detritos celulares amorfos. Na hidrometra, o número de

eritrócitos e leucócitos é reduzido, as células endometriais estão presentes em quantidade moderada e a quantidade de muco e detritos celulares amorfos é reduzida<sup>4</sup>.

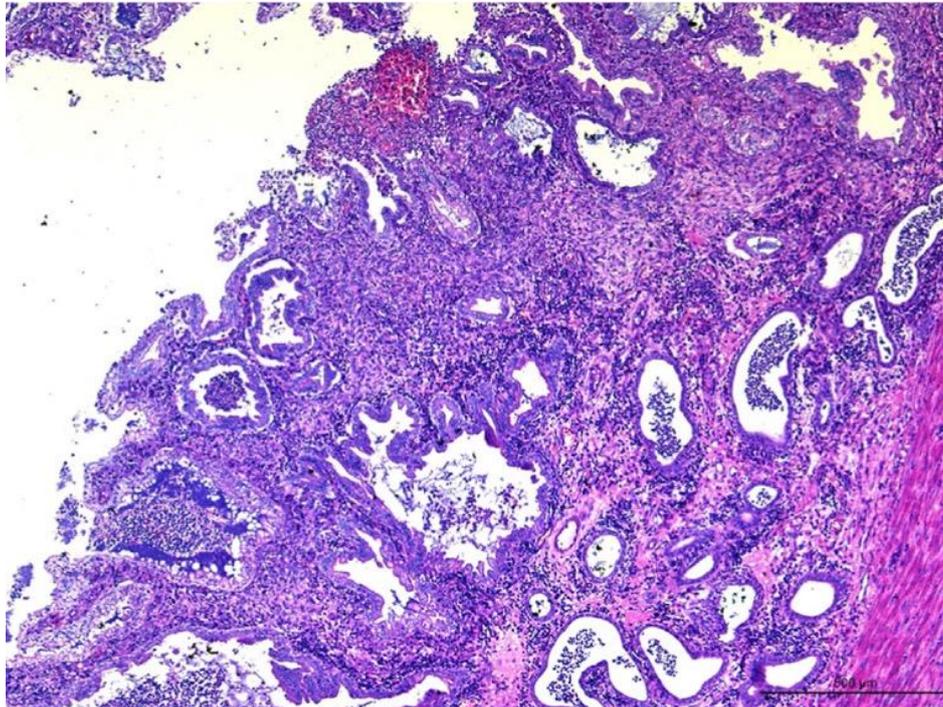
A vaginoscopia com recurso a endoscópio pode ser útil para determinar a origem do corrimento vulvar e desta forma excluir alterações, como anomalias vaginais ou a presença de corpos estranhos na cavidade vaginal, como estando na origem do corrimento; no entanto, não é um procedimento realizado por rotina em contexto de emergência<sup>1, 37, 74</sup>. O exame vaginoscópico, assim como o exame citológico, em cadelas com suspeita de piómetra e sem corrimento vulvar aparente, pode revelar a presença de um exsudato purulento discreto na vagina cranial<sup>29</sup>.

### 5.8. Exame histopatológico

O exame histopatológico é o exame de referência no diagnóstico de piómetra<sup>25, 95</sup>, apesar de ser realizado apenas após a excisão do útero, limitando a sua utilidade no diagnóstico clínico<sup>1</sup>. Só ele, no entanto, permite distinguir os diferentes problemas uterinos e excluir a existência de uma lesão primária co-existente<sup>25</sup>. As alterações histológicas associadas à infeção variam com a o tipo de bactéria e o tempo de infeção<sup>95</sup>. As cadelas com piómetra, podem apresentar lesões inflamatórias graves no exame histopatológico, associadas ou não a hiperplasia endometrial, glândulas endometriais aumentadas em tamanho e número<sup>28, 95</sup>, afluxo de células inflamatórias às áreas glandulares e lúminais uterinas e colónias bacterianas<sup>9, 95</sup>.

Em alguns casos, é possível observar uma extensão da reação inflamatória ao miométrio e, ocasionalmente ao perimetrio<sup>27, 28</sup>. As células inflamatórias observadas incluem neutrófilos, macrófagos e linfócitos<sup>9, 20</sup>. O estroma endometrial apresenta um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e neutrofilico abundante, podendo-se observar também congestão vascular<sup>95</sup>, e a acumulação de neutrófilos no lúmen uterino e glandular, frequentemente misturado com detritos necróticos e muco; em casos avançados de piómetra, pode ainda observar-se um exsudato fibrinoso amorfo eosinofílico<sup>3, 27</sup>. Nesta situação, as células endometriais apresentam sinais de degenerescência, evidenciadas pela existência de vacúolos citoplasmáticos grandes que conferem às células um aspeto “espumoso” (*foamy aspect*)<sup>9, 95</sup>, com células de pequenas dimensões e uma morfologia degenerativa do núcleo<sup>20</sup>.

Em situações de piómetra fechada, observa-se geralmente uma atrofia da parede uterina com decréscimo da espessura do miométrio, uma redução do número de elementos glandulares; com frequência observam-se úlceras à superfície do endométrio<sup>109</sup>.



**Figura 4** - Exame histopatológico de um útero de uma cadela com piómetra. O endométrio apresenta um intenso infiltrado de células inflamatórias (linfócitos, plasmócitos e neutrófilos) dispersos no estroma. No lúmen glandular e uterino observa-se uma marcada acumulação de neutrófilos. Adaptado de Santana et al.<sup>27</sup>.

## 6. Opções Terapêuticas

A piómetra, e em particular a piómetra fechada, é uma doença potencialmente fatal<sup>18, 44</sup> considerada como uma emergência médica, que requer intervenção rápida para prevenir complicações subsequentes graves como endotoxemia, septicemia, choque séptico, rutura uterina, peritonite, hemorragia, infecção bacteriana disseminada, disfunção multiorgânica e morte<sup>16, 18, 23, 44, 49</sup>. As cadelas com piómetra devem ser tratadas como pacientes imunocomprometidos<sup>56</sup>.

A abordagem terapêutica deve ser escolhida sempre em função da condição clínica do paciente<sup>55</sup>. A ovariectomia (OVH) é o tratamento de eleição para cadelas com piómetra<sup>12, 32</sup>, com ou sem peritonite ou alterações sistêmicas importantes<sup>1, 22</sup>, como por exemplo insuficiência renal<sup>96</sup>. Recomenda-se ainda a OVH em cadelas que, mesmo não apresentando sinais clínicos de piómetra, evidenciem alterações uterinas ou ováricas (como HQE ou quistos ováricos), pois apresentam maior risco de virem a desenvolver piómetra<sup>36</sup>. Quando corretamente realizada, a OVH exclui qualquer risco de recorrência de piómetra<sup>29</sup>, uma vez que para o seu desenvolvimento são necessários esteroides ováricos<sup>12</sup>.

Contudo, a anestesia e a cirurgia de um paciente com piómetra acarretam riscos, principalmente em animais com doença sistêmica grave e/ou mau funcionamento dos órgãos<sup>20, 31, 41, 82</sup>. Na ausência de sinais de risco de vida, o tratamento médico pode ser uma alternativa em animais com alto valor reprodutivo<sup>3, 32, 41</sup>, animais que apresentam contraindicações à anestesia e cirurgia ou animais jovens saudáveis com a cérvix aberta e sem outras alterações uterinas ou ovaricas<sup>1, 5, 41</sup>. Porém os protocolos de tratamento disponíveis atualmente para o manejo médico são dispendiosos e demorados, exigindo por vezes, um longo período de hospitalização devido aos efeitos colaterais e elevada frequência de tratamentos, e não são isentos de riscos<sup>110</sup>.

Antes de ser recomendado o tratamento médico, os tutores devem ser informados do risco aumentado de os descendentes da cadela submetida a tratamento médico poderem, em algumas raças, desenvolverem também piómetra<sup>12, 22</sup>, da possibilidade de a cadela não recuperar a fertilidade (por exemplo: infertilidade crônica devido a HQE subjacente)<sup>42</sup>, de existir a possibilidade de o tratamento médico escolhido não ser bem sucedido<sup>110</sup>, e ainda do risco de recorrência da doença, após tratamento médico<sup>22</sup>. Uma vez que a fonte da inflamação não é completamente removida<sup>41</sup>, o risco de recorrência de piómetra nos ciclos subsequentes é elevado<sup>110</sup>, em particular em cadelas com idade igual ou superior a cinco anos<sup>22</sup> e em cadelas com doença ovárica e uterina concomitante<sup>12, 29, 51</sup>. O risco de recorrência pode chegar a 86% em cadelas com mais de cinco anos submetidas a tratamento médico<sup>22</sup>. A probabilidade de a cadela ter gestações subsequentes a tratamento médico é superior em cadelas que, no momento do tratamento, tenham menos de cinco anos<sup>4</sup>.

Ambas as abordagens podem vir a ser implementadas no mesmo animal. Por exemplo, em cadelas em que se optou por abordagem cirúrgica, o tratamento médico pode ser usado para estabilizar/melhorar o estado geral da cadela antes de a submeter a cirurgia<sup>29, 31</sup>; também em animais submetidos inicialmente à abordagem médica, caso surjam complicações ou se o estado geral do animal se deteriorar ou ainda se este se for refratário ao tratamento, a abordagem cirúrgica assume-se como indispensável para a resolução da situação clínica<sup>1</sup>.

Para além do tratamento médico e cirúrgico, deve-se ponderar a necessidade de implementar uma terapia de suporte, como a fluidoterapia<sup>86</sup>, antibioterapia, ou a suplementação oral com antioxidantes<sup>20</sup>. A fluidoterapia é essencial para corrigir a desidratação<sup>20</sup> e prevenir a mortalidade associada à endotoxemia e lesão renal aguda<sup>12, 85, 86</sup>. Deve prestar-se atenção aos níveis de eletrólitos plasmáticos e ao estado acidobásico do animal, uma vez que é comum encontrarem-se complicações associadas à septicemia, bacteremia e uremia<sup>20</sup>.

O tratamento da piómetra inclui tipicamente o início imediato da terapia antibacteriana<sup>111</sup> para prevenir ou tratar a septicemia<sup>39</sup>. Para uma antibioterapia adequada é recomendado realizar cultura bacteriana e antibiograma<sup>39</sup> do corrimento recolhido da vagina cranial<sup>20, 29, 60</sup> ou do conteúdo uterino, no pós-operatório<sup>1, 39</sup>. A sua não realização compromete o sucesso terapêutico, podendo inclusivamente resultar em morte<sup>39</sup>. Apesar desta recomendação, a realização de

cultura bacteriana e antibiograma é ainda um procedimento infrequente na prática clínica, o que poderá ser explicado, pelo menos em parte, pelo facto de os resultados das culturas bacterianas demoram pelo menos 48 horas a serem conhecidos<sup>109</sup>. Animais com sinais clínicos de bacteremia ou septicemia devem ser submetidos a uma terapia antibacteriana empírica de quatro quadrantes, isto é, eficaz contra bactérias gram-negativas, gram-positivas, aeróbicas e anaeróbicas, e necessariamente capaz de atuar com alta eficácia sobre a *E. coli* até se estar na posse dos resultados da cultura bacteriana e do antibiograma<sup>12, 42, 111</sup>. A cefazolina, cefoxitina, enrofloxacin, ampicilina, e amoxicilina e ácido clavulânico constituem escolhas válidas para terapia antibiótica empírica<sup>29, 42, 57, 96</sup>. Assim que os resultados da cultura bacteriana e do antibiograma estiverem disponíveis, a terapia antibacteriana, caso os resultados assim o exijam, deve ser ajustada para uma alternativa mais eficaz, de espectro mais restrito<sup>1, 94</sup>. O uso de antibacterianos isoladamente para tratamento da piómetra, pode resultar numa redução da doença e prevenção da sua progressão, mas com frequência não consegue resolver a infeção<sup>1, 31, 42</sup>. O uso de antibióticos na piómetra será discutido mais adiante.

## 6.1. Abordagem médica

O tratamento médico para piómetra apenas está recomendado para cadelas reprodutoras jovens e estáveis, sem sinais de endotoxemia, septicemia, hipotermia, ou febre<sup>1, 12</sup>. A abordagem médica à piómetra está contraindicada em cadelas com disfunção hepática ou renal<sup>12, 31</sup>, bem como em situação de peritonite<sup>36</sup>.

A seleção cuidadosa do tratamento médico a aplicar é importante<sup>31</sup>. Os medicamentos usados com mais frequência no tratamento médico da piómetra, em combinação com antimicrobianos, são os bloqueadores dos recetores de progesterona, as prostaglandinas e os agonistas da dopamina<sup>1, 22</sup>. A sua combinação pode ser usada para aumentar a eficácia do tratamento médico<sup>20</sup>.

No geral, os protocolos de abordagem médica objetivam:

- (i) Bloquear os efeitos da progesterona, bloqueando os recetores de progesterona ou promovendo a luteólise<sup>29, 112</sup>. A luteólise pode ser alcançada atuando diretamente sobre o corpo lúteo com prostaglandinas em doses altas (se administradas na primeira metade do diestro), ou por via indireta usando agonistas da dopamina (em particular na segunda metade do diestro)<sup>29, 112, 113</sup>. O bloqueio dos recetores da progesterona é possível pela administração de um antagonista específico como a aglepristona<sup>29, 112</sup>.
- (ii) Estimular a drenagem do conteúdo uterino através do relaxamento da cérvix (por exemplo através de antagonistas do recetor de progesterona) e da indução de contrações uterinas com prostaglandinas<sup>29</sup>.

- (iii) Inibir o crescimento e desenvolvimento bacteriano através do uso de antibióticos de largo espectro ou selecionados de acordo com os resultado da cultura e antibiograma do conteúdo uterino<sup>29</sup>.
- (iv) Facilitar a regeneração uterina nas cadelas com sinais evidentes de degenerescência uterina, algo que pode ser conseguido pelo prolongamento do anestro. Para este objetivo, pode recorrer-se quer ao agonista dos recetores de androgénio, mibolerona<sup>29</sup>, quer ao tratamento continuado com antagonistas da progesterona (Alizin)<sup>22</sup>.

### 6.1.1. Estabilização do paciente

Na submissão das fêmeas a tratamento médico, é importante que estas se encontrem estáveis, já que o efeito do tratamento com alguns medicamentos pode demorar até 48 horas a manifestar-se<sup>1</sup>. Antes de ser submetida a qualquer tratamento para a piómetra, e em particular em casos mais graves, o animal pode requerer fluidoterapia, ou correção da acidose, de distúrbios eletrolíticos, da hipoglicemia, da hipotensão, choque e de disfunções orgânicas, de forma a melhorar o prognóstico do tratamento<sup>12</sup>.

### 6.1.2. Antibioterapia

Os protocolos de tratamento médico disponíveis incluem terapia antibacteriana sistémica<sup>1</sup>, que deve ser continuada por um período de 10 a 14 dias após a reversão completa da piómetra<sup>36</sup>, avaliada por ecografia, exame físico e exames hematológicos<sup>29, 36</sup>. Esta terapia deve assentar na administração de antibióticos de largo espectro<sup>36</sup>, não nefrotóxicos como por exemplo: cefalosporinas, enrofloxacina e amoxicilina e ácido clavulânico<sup>31</sup>. A combinação de enrofloxacina com amoxicilina e ácido clavulânico amplia o espectro de atividade antibiótica a fim de prevenir o desenvolvimento de superinfecção ou a persistência de bactérias que podem ser resistentes a uma das duas classes de antibióticos utilizadas. Além disso, as fluoroquinolonas em geral, e a enrofloxacina, em particular, atingem boas concentrações no útero dos cães, com concentrações de fluido uterino excedendo as plasmáticas. Melandri e colaboradores<sup>111</sup> reportaram concentrações uterinas de 2,2 µg/mL uma hora após uma dose oral de 2,5 mg/kg de enrofloxacina, superando a concentração sérica de 1,2 µg/mL observada uma hora após a administração oral de 5 mg/kg de enrofloxacina.

Decorridas duas a três semanas sobre a conclusão da terapia médica, a cadela deve ser reavaliada; caso se observe a existência de corrimento vulvar, febre ou neutrofilia, deve ser iniciado um segundo ciclo prolongado de antibioterapia<sup>29</sup>.

### 6.1.3. Agonistas da dopamina

Os agonistas da dopamina (bromocriptina, cabergolina) reduzem a concentração plasmática de progesterona<sup>1, 12, 20, 29</sup> decorrente da luteólise provocada, indiretamente, pelo bloqueio do suporte luteotrófico fornecido pela prolactina, a hormona luteotrófica mais importante na segunda metade do diestro da cadela<sup>113</sup>.

A cabergolina é um antiprolactínico potente e seguro<sup>114</sup>, que para além de ter poucos ou nenhum efeito colateral, para além de sinais gastrointestinais ligeiros (como náusea)<sup>96</sup>, tem também a vantagem de poder ser administrado uma vez ao dia, enquanto que a bromocriptina, pode causar náuseas, vômitos, sedação, fadiga e hipotensão<sup>115</sup> e precisa de ser administrada duas a três vezes por dia<sup>1, 29</sup>.

A bromocriptina (20 µg/kg) ou a cabergolina (5 µg/kg) podem ser usadas isoladamente ou em combinação com prostaglandinas naturais ou sintéticas<sup>20, 29</sup>. Atualmente são mais frequentemente usadas em combinação com prostaglandinas, que estimulam a contratilidade uterina, ajudando no esvaziamento do órgão<sup>29</sup>.

### 6.1.4. Antagonistas dos recetores de progesterona

Existem dois antagonistas do recetor de progesterona para utilização em cadelas: a aglepristona e a mifepristona<sup>29</sup>, mas esta última não está registada para uso veterinário<sup>116</sup>.

A aglepristona é um esteroide sintético, antagonista competitivo da progesterona<sup>25</sup>. Tem a capacidade de se ligar aos recetores da progesterona com afinidade três vezes maior que a própria hormona, o que prolonga o seu efeito no tempo. Em consequência, não só bloqueia os recetores livres como também mobiliza a progesterona já ligada aos recetores, bloqueando assim a atividade biológica da progesterona<sup>1, 20, 32, 111</sup>. Ao anular os efeitos da progesterona, favorece o relaxamento da cérvix<sup>29</sup>. O tratamento com aglepristona só é útil quando as concentrações séricas de progesterona são suprabasais, i.e., superiores a 1-2ng/mL<sup>36</sup>. Esta molécula tem sido usada no tratamento de metrites e piómetras<sup>5, 31</sup>, na interrupção da gestação<sup>12</sup> e na indução do parto<sup>117</sup>. O seu uso, no tratamento de piómetra, visa bloquear os efeitos da progesterona e, nos casos de piómetra fechada, promover o relaxamento e a abertura cervical<sup>117</sup>.

Apesar de o tratamento isolado de aglepristona ter demonstrado ser eficaz na resolução de piómetra aberta ou fechada, com indução da abertura cervical em apenas quatro a 48 horas após a sua administração<sup>1, 31</sup>, o uso exclusivo de aglepristona no tratamento de piómetra permanece controverso, uma vez que este não possui um efeito uterotónico direto<sup>29</sup>. A contratilidade do miométrio pós-administração de aglepristona poderá ser secundária à secreção local de PGF<sub>2α</sub> endógena subsequente ao processo inflamatório associado à piómetra<sup>20, 29, 112</sup>. Ainda assim, para garantir que a contratilidade do miométrio ocorre, a aglepristona é frequentemente associada com prostaglandinas<sup>118</sup>.

A aglepristona apresenta baixa incidência de efeitos colaterais<sup>5</sup>, que incluem ansiedade, anorexia, respiração ofegante, diarreia, cólicas abdominais e polidipsia<sup>12, 22</sup>. A sua administração está contraindicada em cadelas com disfunção hepática e renal, diabetes mellitus e insuficiência adrenal<sup>25</sup>. O intervalo interéstrico subsequente tende a ser influenciado com o seu uso<sup>117</sup>.

Em cadelas com piómetra fechada, em que a OVH tenha sido a abordagem escolhida, a aglepristona pode também ser administrada antes da cirurgia, em simultâneo com a fluidoterapia, de modo a induzir a abertura cervical e consequente eliminação do conteúdo uterino, que está associada a uma melhoria imediata do estado geral<sup>111, 118</sup>. Num estudo de Fieni (2006), em 18 cadelas com piómetra fechada a quem foi administrada aglepristona, observou-se um relaxamento da cérvix em todas as cadelas, no espaço de até 48 horas após a primeira administração<sup>118</sup>.

Na tabela 2, sumarizam-se alguns dos protocolos testados para a aplicação de aglepristona no tratamento de piómetra em cadelas.

**Tabela 2** - Protocolos de tratamento médico de cadelas com piômetra, com aglepristona<sup>22, 112,</sup>

118, 119

Nº de animais	Aglepristona: Protocolo e Dosagem	Fluidoterapia	Antibioterapia	Tx.	Tx. Gestação	Seguimento
				Sucesso		
6 Piômetras abertas & 14 Piômetras fechadas	10mg/kg/ SID, por via SC, nos dias 1,2,8; se necessário repetir nos dias 14 e 28	Sim, se necessário, durante o primeiro dia, Lactato de Ringer	Amoxicilina e Ácido Clavulânico (24 mg/kg/SID), nos primeiros 5 dias	0,6	NA	3 meses <sup>118</sup>
				0		
28 Piômetras abertas	10mg/kg/SID, por via SC nos dias 1,2, 7-8 e 14-15, e depois a cada 7 a 8 dias até ao final do tratamento	NA	Diversa (a Enrofloxacina foi usada em 82% dos casos) durante todo o período de tratamento, com exceção de duas cadelas). Duração média do tratamento de 23 dias	0,75	0,69 (9/13)	6 anos <sup>22</sup>
				0,48		
12 Piômetras aberta & 14 Piômetras fechadas	10mg/kg/SID por via SC, nos dias 1,2,7 e se necessário, no dia 15	Solução de Lactato de Ringer (4-10mL/kg/hora nos primeiros 2-3 dias de tratamento)	Amoxicilina e Ácido Clavulânico (20 mg/kg/SID), nos primeiros 5 dias	0,885	0,857 (6/7)	2 anos <sup>112</sup>
				0,174		
20 Piômetras aberta & 27 Piômetras fechadas	10mg/kg/SID, por via SC, nos dias 1, 3, 6 e 9	Solução de Lactato de Ringer (4-10mL/kg/hora nos primeiros 2-3 dias de tratamento)	Amoxicilina e Ácido Clavulânico (20 mg/kg/SID), por via IV, nos primeiros 5 dias	1	0,826 (19/23)	2 anos <sup>112</sup>
				0		
44 Piômetras aberta & 8 Piômetras fechadas	10 mg/kg/SID, por via SC nos dias 1,2 e 7	NA	Amoxicilina e Ácido Clavulânico ou Enrofloxacina por pelo menos 7 dias	0,928	0,833 (5/6)	1 ano <sup>119</sup>
				0,098 (4/41 nos primeiros 3 meses)		

**NA.-** Sem Dados; **SC.-** Via subcutânea; **IV.-** Via intravenosa; **Tx. Sucesso:** - Número de cadelas submetidas a tratamento, de acordo com o protocolo, que recuperaram / Número de cadelas avaliadas;

**Tx. Gestação:** - Número de cadelas que ficaram gestantes / Número de cadelas inseminadas;

O tratamento com aglepristona parece não afetar a fertilidade das cadelas<sup>31, 112, 117</sup>. A taxa de fertilidade após o tratamento com aglepristona é maior em cadelas mais jovens (com idade inferior a cinco anos) e em cadelas que não têm outra doença uterina ou ovárica<sup>1</sup>. A taxa de recidiva de piómetra após tratamento com aglepristona é significativamente superior em cadelas com mais de cinco anos, comparativamente a cadelas mais jovens (86% vs. 29%)<sup>22</sup>. No estudo de Ros et al.<sup>22</sup> observou-se que o tempo médio até a recidiva é de 10,5 meses, ou seja, um período que é superior ao monitorizado por alguns dos outros trabalhos relativos ao tratamento médico da piómetra.

### 6.1.5. Prostaglandinas

As prostaglandinas estimulam o relaxamento (abertura) da cérvix e aumentam a contratilidade do miométrio, favorecendo a eliminação do conteúdo uterino<sup>12, 45</sup>. Depois de administrar prostaglandinas de forma repetida, ocorre a lise dos corpos lúteos<sup>12, 45</sup>. Os corpos lúteos são a única fonte de progesterona na cadela; por isso, à medida que ocorre a luteólise, as concentrações de progesterona diminuem para níveis basais (similares aos do anestro)<sup>12</sup>.

O sucesso do tratamento da piómetra com prostaglandinas resulta do seu efeito cumulativo no miométrio, cérvix e corpo lúteo<sup>42</sup>. As prostaglandinas têm propriedades luteolíticas e uterotônicas<sup>1, 20, 31</sup>, sendo indicadas para tratamento de metrite ou de piómetra aberta em cadelas jovens (<5 anos)<sup>42</sup>, que apresentem função renal, hepática e cardíaca normais<sup>118</sup>, na ausência de distensão uterina<sup>25, 31</sup>. O uso de prostaglandinas está contraindicado em piómetras fechadas<sup>20, 31, 41, 112</sup>. As PGF<sub>2α</sub> induzem contrações do miométrio, que aumentam a pressão intrauterina potenciando, em cadelas com piómetra fechada, a ocorrência de complicações como rutura uterina, expulsão retrograda de exsudato para a cavidade abdominal<sup>37</sup> e peritonite<sup>20, 31, 41, 42, 112</sup>. Porque as prostaglandinas induzem broncospasmo, elas estão também contraindicadas em raças braquicefálicas<sup>1</sup>.

Outras contraindicações potenciais para o uso de prostaglandinas incluem a coexistência de gestação viável, septicemia, peritonite, doença orgânica significativa ou a presença de fetos mumificados<sup>42</sup>. A presença de fetos vivos deve ser descartada por ecografia antes da administração de prostaglandinas, devido ao potencial abortivo da droga<sup>42</sup>. A terapia com prostaglandinas não deve ser usada em animais criticamente doentes, uma vez que, a drenagem uterina não é imediata nem completa<sup>57</sup>.

As prostaglandinas sintéticas, como o cloprostenol, estão associadas a uma dosagem notavelmente inferior, a uma semivida mais longa e a uma afinidade muito maior para os receptores de prostaglandinas do músculo liso uterino e por conseguinte a menos efeitos colaterais sistêmicos (essencialmente êmese)<sup>42, 111</sup>. No entanto, elas estão também associadas a uma menor capacidade de induzir contrações uterinas, pelo que a evacuação uterina é mais

demorada com o uso destas prostaglandinas, comparativamente com o uso de prostaglandinas naturais<sup>12, 29</sup>.

As prostaglandinas, principalmente as PGF<sub>2α</sub> naturais, produzem efeitos adversos substanciais na saúde e na vida do animal<sup>32</sup>. Os efeitos colaterais, como inquietação, respiração ofegante, diarreia ocasional, salivação, vômitos<sup>45</sup>, febre<sup>29</sup>, tenesmo, micção, midriase<sup>12, 42</sup>, depressão ou excitação com tremores, decorrentes da ação da PGF<sub>2α</sub> na musculatura lisa, são comuns e dependentes da dose<sup>42</sup>. O uso de doses elevadas pode causar ataxia, colapso, choque hipovolêmico, dificuldade respiratória ou morte<sup>1, 29, 57</sup>. Os efeitos colaterais, observados 15 a 45 minutos após a sua administração, podem prevalecer durante uma hora<sup>1, 25, 31, 45</sup>. Estas reações adversas decrescem em gravidade e duração com cada dose subsequente<sup>25, 42, 45</sup>.

Durante o tratamento a cadela deve ficar hospitalizada<sup>118</sup>, pelo menos durante as primeiras quatro a seis horas após tratamento<sup>31</sup>, para ser devidamente monitorizada; caso se observem efeitos secundários graves, deverá ser intervencionada de imediato<sup>29</sup>. O índice terapêutico das prostaglandinas é relativamente pequeno<sup>1, 29</sup>, observando-se efeitos colaterais graves quando são usadas doses superiores a 100 µg/kg<sup>29</sup>.

De modo a diminuir a ocorrência e a intensidade dos efeitos colaterais associados à administração de prostaglandinas, genericamente podemos:

- Usar doses iniciais mais baixas, e ir aumentando de forma gradual as doses subsequentes, se forem usadas prostaglandinas naturais<sup>12</sup>;
- Administrar as prostaglandinas temporalmente afastadas da alimentação<sup>1, 12</sup>;
- Usar preferencialmente PGF<sub>2α</sub> sintéticas (ex: cloprostenol)<sup>31</sup> e em associação com outros medicamentos que permitam reduzir a dose terapêutica de prostaglandinas a utilizar<sup>1, 25</sup>;
- Administrar um pré-tratamento (atropina, brometo de pirifínio, metopimazina, metoclopramida) 15 minutos antes das prostaglandinas<sup>31</sup>;
- Passear a cadela durante 10 ou 15 minutos após a administração de prostaglandinas<sup>42</sup>.

#### 6.1.5.1. Protocolos de tratamento médico de piómetra canina com prostaglandinas

No tratamento de piómetras abertas com o uso individual de prostaglandinas naturais, como dinoprost trometamina, as doses recomendadas variam entre 100 µg/kg a 250 µg/kg, por via subcutânea, a cada 12 a 24 horas, durante cinco a sete dias. Frequentemente, uma vez que os efeitos colaterais são dose-dependentes<sup>31</sup>, inicia-se com a administração de 100 µg/kg, de forma a avaliar a resposta do animal e, se necessário, procede-se ao aumento da dose<sup>20, 31, 37</sup>. A eficácia do tratamento é verificada 10 a 14 dias após o primeiro tratamento e, se for necessário, poderá ser implementado um segundo tratamento<sup>31</sup>. A eficácia do tratamento foi relatada como sendo de 75%-90%<sup>20, 31</sup>. No entanto, mesmo usando a dose mais baixa, isto é, 100 µg/kg, a cada 24 horas, continuam a ocorrer muitos efeitos colaterais indesejados<sup>20</sup>, pelo que têm sido cada vez

mais usados outros protocolos de prostaglandinas, em doses mais baixas e de maior frequência de administração, ou protocolos com prostaglandinas, a baixas doses, associadas a antagonistas dos recetores de progesterona (aglepristona), ou a agonistas da dopamina(ex: cabergolina)<sup>1, 25</sup>. Na tabela 3 estão apresentados, de forma muito sucinta, dois protocolos alternativos, onde os efeitos colaterais foram relatados com uma frequência substancialmente menor.

**Tabela 3** - Protocolos alternativos para tratamento médico de piómetra, com prostaglandina natural

Protocolo e Dosagem	Efeitos colaterais
Dinoprost: 1º dia - 10 µg/kg por via SC ou IM 2º dia - 25 µg/kg por via SC ou IM 3º dia - 50 µg/kg por via SC ou IM Até ao fim do tratamento (geralmente até o 7º dia), 3 a 5 vezes por dia 	Incomuns: observados em menos de 15 % das cadelas <sup>29</sup>
Dinoprost *: 0,15 mg/kg, por infusão intravaginal, a cada 12 a 24 horas, durante 3 a 12 dias + Amoxicilina (15mg/kg/a cada 48 horas) e/ou Gentamicina (4 mg/kg/SID) por via IM, durante 4 a 12 dias	Sem efeitos colaterais observados <sup>120</sup> **

SC.- Via subcutânea; IM.- Via intramuscular;

\* Este protocolo de tratamento médico ainda precisa de validação<sup>20, 29</sup>, \*\* efeitos colaterais avaliados em 11 cadelas com piómetra;

O análogo sintético da PGF<sub>2α</sub>, cloprostenol, é administrado a doses notoriamente mais baixas que a PGF<sub>2α</sub> natural<sup>1</sup>. A sua administração é realizada por via SC a uma dosagem de 1 a 3 µg/kg, a cada 12 a 24 horas<sup>1, 42</sup>.

Animais tratados com PGF<sub>2α</sub> devem ser avaliados novamente duas semanas após o término do tratamento<sup>37</sup>. A resolução dos sinais de piómetra deve ser evidente na conclusão do tratamento com prostaglandinas<sup>42</sup>. A presença de corrimento purulento, febre, neutrofilia ou aumento do útero é uma indicação para um segundo ciclo de tratamento. Estudos retrospectivos revelam que cerca de 64% das cadelas com piómetra aberta têm um bom resultado após um único curso de terapia, e que 93% dos das fêmeas tem uma boa resposta após um segundo curso de tratamento de cinco dias<sup>37</sup>. Sinais persistentes de taquicardia, taquipneia, febre, hipotermia, depressão mental, dor abdominal e vômitos sugerem a possibilidade de rutura uterina ou peritonite<sup>37</sup>.

### 6.1.6. Prostaglandinas e antagonistas dos recetores da progesterona

A combinação de antagonistas dos recetores da progesterona e cloprostenol é eficaz no tratamento de piómetra aberta e fechada, com restabelecimento subsequente da fertilidade<sup>32, 41, 111</sup>. Estas moléculas têm ação sinérgica no tratamento de piómetras<sup>111</sup>. Enquanto a aglepristona atua competitivamente nos recetores de progesterona, as prostaglandinas têm alguma ação luteolítica, diminuindo diretamente a concentração de progesterona, e ação uterotónica<sup>29, 111</sup>. A sua combinação permite uma diminuição mais rápida do diâmetro luminal e da concentração da progesterona, e por conseguinte uma reversão mais rápida dos sinais clínicos de piómetra e das alterações uterinas, em comparação com os protocolos de aglepristona usada isoladamente<sup>25, 36</sup>; permite ainda reduzir os efeitos colaterais que cada uma das moléculas apresenta quando usadas em separado<sup>12</sup>.

Na tabela 4, são apresentados dois protocolos de tratamento médico realizado com recurso à combinação de antagonistas dos recetores da progesterona e prostaglandinas.

**Tabela 4** - Protocolos de tratamento médico de cadelas com piómetra combinando antagonistas dos recetores da progesterona e cloprostenol<sup>111, 118</sup>

Nº animais	Protocolo e Dosagem	Fluidoterapia	Antibioterapia	Tx. Sucesso	Tx. Gestação	Seguimento
				Recidiva		
174 Piómetras	Aglepristona: 10 mg/kg/SID, por via SC nos dias: 1,2,8 e depois a cada 7 dias até resolução da doença; + Cloprostenol: 1 µg/kg/SID, por via SC, nos dias 3 a 5	Se necessário	Amoxicilina e Ácido Clavulânico (12,5 mg/kg/BID) e Enrofloxacina (5 mg/kg/SID) durante pelo menos 14 dias	1	0,921 (129/140)	3 anos <sup>111</sup>
				0,086		
22 Piómetras abertas & 10 Piómetras fechadas	Aglepristona: 10 mg/kg/SID, por via SC, nos dias 1,2,8 e, caso a piómetra não tenha resolvido, nos dias 14 e 28 + Cloprostenol :1 µg/kg/SID, por via SC, nos dias 3 a 7	Se necessário*, durante o primeiro dia, infusão IV de Lactato de Ringer	Se necessário*, Amoxicilina e Ácido Clavulânico (24 mg/kg/SID), nos primeiros 5 dias	0,844	NA	3 meses <sup>118</sup>
				0		

\*. Apenas perante a presença de hipertermia ou desidratação e em todas as piómetras fechadas. **SC**.- Via

subcutânea; **IV**.- Via intravenosa; **Tx. Sucesso**: - Nº cadelas submetidas a tratamento, de acordo com o protocolo, que recuperaram / Nº de cadelas avaliadas; **Tx. Gestação**: - Número de cadelas que ficaram gestantes / Nº de cadelas inseminadas;

No estudo de Melandri et al.<sup>111</sup>, realizado em 174 cadelas, observou-se que os tamanhos das ninhadas, após o tratamento médico bem-sucedido com aglepristona e cloprostenol, não foi inferior ao esperado para as diversas raças presentes no estudo, ou seja, a prolificidade das cadelas foi preservada<sup>111</sup>.

#### 6.1.7. Prostaglandinas e agonistas da dopamina

A combinação de agonista dopaminérgico e uma prostaglandina, usada com frequência no tratamento médico da piómetra<sup>1</sup>, potencializa os efeitos luteolíticos de cada medicamento, já que têm uma ação sinérgica<sup>20</sup>, resultando numa luteólise mais rápida<sup>29</sup>. A combinação destas drogas permite usar doses menores de PGF<sub>2α</sub>, e conseqüentemente permite a redução dos seus efeitos colaterais<sup>113, 114</sup>.

Quando esta combinação é usada, as concentrações de progesterona sérica diminuem em menos de 48 horas, enquanto que quando são usadas doses baixas de prostaglandinas, de forma isolada, os seus efeitos sobre a concentração da progesterona, só são exercidos passados três a quatro dias após o início da administração<sup>29</sup>. Com esta associação, a abertura cervical é geralmente observada no espaço de 24 a 48 horas, levando vários dias quando a PGF<sub>2α</sub> é usada sozinha<sup>29, 113</sup>.

England et al.<sup>121</sup> e Corrada et al.<sup>114</sup> desenvolveram dois protocolos, com a combinação de cabergolina e cloprostenol, para tratamento da piómetra canina (Tabela 5).

**Tabela 5** - Protocolos de tratamento médico de piômetras em cadelas, com a combinação de prostaglandinas e agonistas da dopamina.

Nº animais	Protocolo e Dosagem	Fluidoterapia	Antibioterapia	Tx. Sucesso	Tx. Gestação
				Recidiva	
19 Piômetras abertas & 3 Piômetras fechadas	Cabergolina: 5 µg/kg/SID por via oral (PO), pelo menos durante 10 dias, em caso de necessidade até o 13º dia  + Cloprostenol: 5 µg/kg/SID por via SC, nos dias 3,6,9, e se necessário ao 12º dia	Não, salvo um animal que recebeu por via IV solução de Hartmann (20 mL/kg/hora por seis horas)	Sulfonamida potencializada, BID, por via PO, durante o tratamento	0,954	0,636* (7/11) <sup>121</sup>
				0,182	
29 Piômetras abertas	Cabergolina: 5 µg/kg/SID, por via PO, durante 7 dias  + Cloprostenol: 1 µg/kg/SID, por via SC, durante 7-14 dias	Sim, se necessário	Amoxicilina e Ácido Clavulânico: 12,5 mg/kg/BID, por via PO, durante todo o tratamento	0,83	0,5 <sup>114</sup> (1/2)
				0,207	

**Nota:** O período em que as cadelas foram acompanhadas após a sua recuperação, não foi especificado com exatidão nos dois estudos referidos na tabela, havendo somente a menção de que a informação sobre a recorrência de piômetra nestas cadelas, foi obtida no primeiro ciclo éstrico procedente ao tratamento médico das piômetras

**SC.-** Via subcutânea; **IV.-** Via intravenosa; **PO.-** Via oral(per os); **Tx. Sucesso:** - Nº cadelas submetidas a tratamento, de acordo com o protocolo, que recuperaram / Nº de cadelas avaliadas; **Tx. Gestação:** - Número de cadelas que ficaram gestantes / Nº de cadelas inseminadas;

\*: As taxa de gestação e de prolificidade das cadelas do estudo de England et al.<sup>121</sup>, foram inferiores às consideradas normais para as respetivas raças presentes no estudo;

Quando as prostaglandinas naturais são usadas em combinação com agonistas da dopamina, as doses e protocolos são semelhantes, seja com a cabergolina a 5 µg/kg/SID por via oral durante sete dias, ou com bromocriptina na dose de 25 µg/kg/TID por via oral, durante sete dias<sup>29</sup>.

### 6.1.8. Medidas complementares

Após tratamento médico bem sucedido, independentemente do protocolo, as cadelas devem ser beneficiadas logo no primeiro estro, de forma a maximizar o potencial reprodutivo e, sobretudo a prevenir a recorrência da doença<sup>31, 36, 37, 42, 45</sup>, que é substancialmente maior em animais que não obtêm gestação após o tratamento<sup>111</sup>. Antes de se beneficiar a cadela, deverá ser realizada uma cultura bacteriana do conteúdo vaginal de forma a instituir uma antibioterapia apropriada para a cadela, de modo a evitar recorrência de piômetra<sup>96</sup>. Se a reprodução no primeiro estro após o

tratamento médico não for possível, a cadela deve ser monitorizada de perto, durante a fase lútea de forma a detetar precocemente quaisquer alterações<sup>1</sup>. Bloqueadores do recetor de progesterona ou prostaglandinas podem prevenir o desenvolvimento de piómetra em pacientes de alto risco<sup>1</sup>.

Durante o tratamento médico, podem ocorrer efeitos adversos aos medicamentos, peritonite, septicemia e endotoxémia, que podem transformar rapidamente uma piómetra clinicamente estável numa emergência<sup>1, 12</sup>. O estado geral das cadelas submetidas a tratamento médico pode piorar em consequência do aumento da contratilidade uterina, que para além de aumentar o risco de rutura uterina, também potencia a reabsorção de toxinas bacterianas<sup>29</sup>. O próprio tratamento bacteriano, em alguns casos, pode agravar a endotoxémia devido a libertação de endotoxinas com a morte bacteriana<sup>12</sup>. Por conseguinte, é de extrema importância o animal ficar hospitalizado durante o tratamento médico, para uma monitorização “apertada”<sup>29, 31</sup>, tratamentos de suporte e ainda para ser possível, em caso de necessidade, intervir rapidamente<sup>1</sup>. Os tratamentos de suporte adicionais devem ser implementados com base no exame físico e nos resultados dos testes laboratoriais<sup>1</sup> e, devem ser capazes de corrigir qualquer desequilíbrio hidroelétrico que esteja presente<sup>36, 117</sup>.

Quando o tratamento médico é realizado com recurso a prostaglandinas, isoladamente ou em associação com aglepristona ou antiprolactínicos, a condição dos animais tende a melhorar nas primeiras 48 horas<sup>31, 37</sup> após o início de tratamento, com a eliminação intensa do conteúdo uterino, que se verifica neste período de tempo<sup>29</sup>. Este aumento na quantidade de exsudato está associado a uma diminuição das concentrações plasmáticas de progesterona ou à inibição da sua atividade<sup>29</sup>. O corrimento muda de purulento ou sero-sanguinolento para seroso, e a sua cessação ocorre na maioria dos casos, em quatro a sete dias<sup>29</sup>.

Para o tratamento médico ser considerado eficaz deve-se verificar a melhoria do bem estar geral da cadela em 48 horas, uma redução de pelo menos 50% do diâmetro do lúmen uterino ao oitavo dia de tratamento e uma diminuição significativa da contagem de leucócitos durante a primeira semana de tratamento<sup>36</sup>. Se após cinco dias de tratamento médico, ainda não for observada uma resposta positiva dos animais, com melhoria do seu estado geral, deve ser recomendado ao dono a OVH<sup>12</sup>, uma vez que a estes animais foi associado uma maior probabilidade de recorrência<sup>29</sup>.

Durante o tratamento médico o animal deve usar um colar isabelino de forma a evitar a ingestão do corrimento vulvar<sup>31</sup>.

## 6.2. Abordagem cirúrgica

A OVH constitui o tratamento mais seguro e eficaz, pela remoção da fonte de infecção e dos produtos de origem bacteriana<sup>12, 41</sup>; a OVH para além de ser curativa, também é preventiva de recorrência desta alteração<sup>1, 31</sup>. Ao contrário da abordagem médica, a OVH não só apresenta resultados mais consistentes, mas permite uma resolução dos sinais clínicos e consequente recuperação das cadelas afetadas, num período de tempo mais curto<sup>5, 9</sup>. Contudo a OVH representa uma forma radical de tratamento, impedindo a utilização do animal em reprodução<sup>118</sup>.

Não está recomendada a drenagem cirúrgica do útero sem OVH<sup>57</sup>. Ainda assim, alguns estudos reportam resultados favoráveis na realização de lavagem cirúrgica intrauterina sem OVH, com recurso a soluções antissépticas<sup>57</sup>. Cramer<sup>122</sup> verificou que todas as oito cadelas submetidas a este tratamento recuperaram num curto período de tempo e sem alterações aparentes na sua fertilidade. Contudo, são necessários estudos adicionais para determinar se este tratamento oferece vantagens em relação à OVH tradicional, para além das imputáveis à utilização do animal como reprodutor<sup>122</sup>.

### 6.2.1. Considerações pré-operatórias e anestésicas

A realização de uma estabilização adequada e rápida do estado geral sistémico da cadela antes da realização da OVH pode garantir uma redução importante na morbilidade e mortalidade associadas à piómetra<sup>3, 44</sup>. Pela natureza insidiosa da doença e porque os seus sinais clínicos às vezes são ambíguos, os pacientes apresentam-se com frequência em más condições para anestesia e cirurgia<sup>29</sup>. Embora o tratamento não deva ser indevidamente atrasado<sup>29, 57</sup>, os pacientes devem ser estabilizados antes da cirurgia<sup>12</sup>, com administração de fluidoterapia e antibióticos de largo espectro<sup>29, 45</sup>. A cirurgia não deve ser adiada mais do que algumas horas enquanto a fluidoterapia é instituída, especialmente em pacientes com piómetra fechada<sup>57</sup>.

A administração de uma fluidoterapia intravenosa adequada, muitas das vezes agressiva, é essencial para a correção de hipotensão, hipoperfusão, choque, desidratação, desequilíbrios ácido-base<sup>123</sup>, como a acidose metabólica ou respiratória<sup>4, 123</sup>, e eletrolíticos, distúrbios de coagulação, hipo- ou hiperglicemia e disfunções orgânicas<sup>1, 37, 124</sup>. Os cristaloides, como a solução de lactato de Ringer, são inicialmente uma boa escolha; poderão ser complementados com soluções coloidais, como o *hetastarch*, caso se observe hipoalbuminemia ou uma diminuição da pressão oncótica. A solução salina hipertónica também pode ser benéfica em pacientes com choque séptico<sup>37</sup>. Animais com rutura uterina, podem não ser responsivos à fluidoterapia, devido à septicemia e à grave hipotensão, alterações frequentes nestes animais, sendo que nestes casos pode ser necessário recorrer a inotrópicos positivos e/ou vasoconstritores<sup>124</sup>. Em cadelas com piómetra aberta e indícios de azotemia pode-se proceder ao tratamento da azotemia antes de se submeter o animal a cirurgia, para melhorar o prognóstico

pós-cirúrgico<sup>57, 85</sup>. Assim que o animal estiver relativamente estabilizado, deve ser realizada a cirurgia<sup>12, 37, 58</sup>.

Em cadelas com piómetra criticamente doentes, para além da avaliação pré-operatória dos perfis hematológico e bioquímico, deverá ser avaliado o seu perfil hemostático, pois podem apresentar um sistema hemostático já de si debilitado, devido a trombocitopenia, trombocitopatia e CID, e qualquer distúrbio adicional pode causar hemorragia local ou difusa<sup>54</sup>. O tratamento cirúrgico de animais em que CID coexiste com a piómetra apresenta um elevado risco de morte<sup>55</sup>. Perante a suspeita ou confirmação da presença de CID em cadelas com piómetra, pode-se fazer a administração de sangue fresco, plasma fresco ou congelado, ou de heparina<sup>54</sup>. Em pacientes gravemente anémicos está recomendada a realização de transfusão de sangue total ou concentrado de eritrócitos<sup>54, 124</sup>.

Na avaliação pré-operatória de cadelas idosas e em cadelas com piómetra fechada, a realização de um eletrocardiograma (ECG) permite minimizar o risco de complicações cirúrgicas e reduzir a mortalidade e morbidade cirúrgica<sup>44</sup>. É frequente observarem-se, em situações de piómetra fechada, arritmias cardíacas, como a taquicardia sinusal, e anomalias no ECG<sup>44</sup>. Este exame poderá ainda permitir evidenciar a existência de alterações nos eletrólitos (cálcio e potássio) e do estado de oxigenação do miocárdio associados à piómetra<sup>44</sup>. Ocasionalmente, poderá ser necessária a administração de antiarrítmicos<sup>57</sup>.

Ainda no período pré-cirúrgico, pode ser pertinente a administração de aglepristona, sobretudo em cadelas com piómetra fechada, pois permite uma melhoria do estado geral da cadela e, facilita a cirurgia, em consequência da diminuição do volume do útero a ser removido<sup>36</sup>.

A escolha dos agentes anestésicos depende da gravidade da condição sistémica do paciente<sup>124</sup>. Em animais com situação clínica leve, pode ser usado um protocolo semelhante ao usado para uma OVH eletiva<sup>124</sup>. Porém o uso de agentes depressores do sistema cardiovascular deve ser ponderado com especial precaução nestes animais<sup>124</sup>. Os estímulos associados ao traumatismo cirúrgico podem induzir inflamação sistémica adicional<sup>18</sup>. O protocolo de analgesia e anestesia deve ser adaptado para manter a inflamação (induzida pela doença e traumatismo cirúrgico) sob controlo, especialmente em animais com alto risco de septicemia, de forma a precaver complicações como CID, disfunções multiorgânicas, choque e morte<sup>18</sup>. Antes de se realizar a indução anestésica, o animal deve ser submetido a pré-oxigenação, por meio de uma máscara facial, durante três a cinco minutos<sup>124</sup>.

Em animais exibindo uma situação clínica grave a crítica, não é necessária qualquer pré-medicação<sup>12, 124</sup>; a indução da anestesia poderá ser realizada com a combinação de um opioide (metadona 0,3-0,5 mg/kg, hidromorfona 0,05-0,1 mg/kg ou fentanil 5-10 µg/kg, todos IV) com um benzodiazepínico (midazolam ou diazepam 0,2–0,5 mg/kg IV)<sup>124</sup>. O uso de benzodiazepínico ou fentanil, permite reduzir a dose do agente de indução de forma a diminuir a

sua ação sobre o sistema cardiovascular<sup>124</sup>. Se a intubação endotraqueal não for possível com esta combinação, pode ser administrada uma pequena dose de um agente anestésico intravenoso (propofol 0,5–1 mg/kg, alfaxalona 0,25–0,5 mg/kg ou cetamina 0,5–1 mg/kg). Para manutenção, podem ser usadas infusões intravenosas de um opioide (fentanil ou remifentanil 10–40 µg/kg/h), um benzodiazepínico (midazolam 0,1–0,2 mg/kg/h), cetamina (5–10 µg/kg/min) e/ou lidocaína (bólus de 2 mg/kg seguido de 16,6–50 µg/kg/min), para diminuir a necessidade de agentes anestésicos voláteis. Se já tiver sido administrada uma dose alta de um opioide de ação mais prolongada, como metadona ou hidromorfona, a analgesia fornecida pode durar toda a cirurgia<sup>124</sup>.

Durante a cirurgia, é necessária a monitorização intensiva dos sistemas respiratório e cardiovascular destas cadelas, através de capnografia, oximetria de pulso, pressão arterial (idealmente por medição invasiva em casos críticos) e ECG<sup>124</sup>.

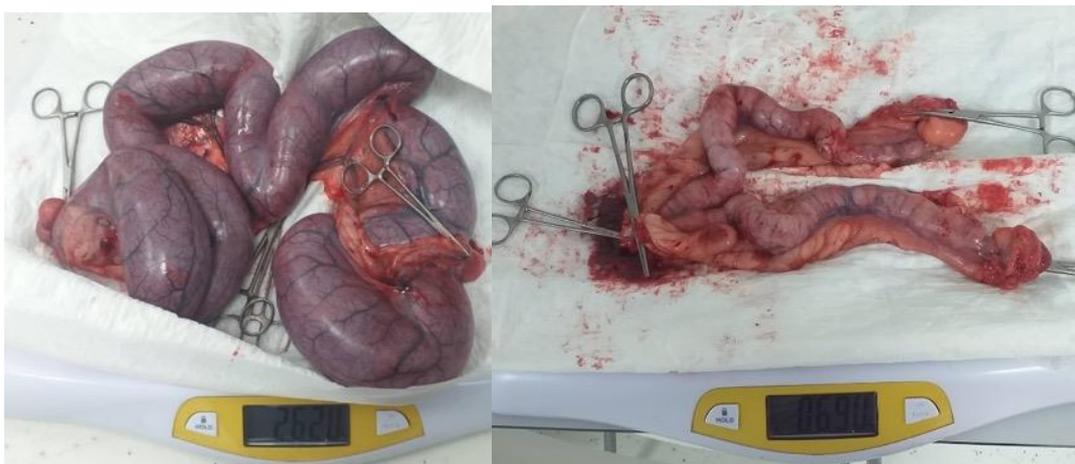
A antibioterapia, com antibióticos de largo espectro eficazes contra *E. coli* deve ser instituída, por via intravenosa, ainda antes da cirurgia, e continuada por sete a 10 dias após a OVH<sup>29, 37, 96</sup>. Perante peritonite com risco de vida, septicemia grave ou choque séptico, está recomendada uma combinação de antibióticos, de forma a cobrir uma gama mais ampla de agentes patogénicos<sup>1</sup>.

### 6.2.2. Ovariohisterectomia

O tratamento cirúrgico através da remoção dos ovários e do útero (OVH) continua a ser a base terapêutica desta patologia<sup>125</sup>. Nestas cadelas, introduzem-se algumas modificações à técnica de OVH padrão<sup>1</sup>. A exposição abdominal é realizada através de uma incisão na linha média ventral, com cerca de dois a três centímetros. Esta incisão deve ser realizada com extrema precaução de forma a evitar a laceração do útero que tende a apresentar-se friável e de dimensões aumentadas<sup>37</sup>. Na exploração abdominal, para além de se localizar o útero distendido, também devem ser pesquisadas evidências de peritonite (por exemplo, inflamação da serosa, aumento do líquido abdominal, a existência de petéquias). Deve ainda ser realizada a recolha de amostras de líquido abdominal e de urina, por cistocentese, para realização de cultura e análises, caso não tenham sido realizadas previamente<sup>1, 57</sup>. A exteriorização do útero deve ser realizada com cuidado, sem aplicar pressão ou tração excessiva<sup>1, 57</sup>. Se presente uma torção uterina, esta não deve ser corrigida de forma a não libertar bactérias e toxinas<sup>1, 57</sup>. O útero deve ser isolado do abdómen com panos estéreis ou compressas/esponjas de laparotomia e, em seguida, removido com recurso à técnica de pinça tripla<sup>37</sup>. O coto uterino não deve ser suturado, pois isso pode aumentar o risco de abscedação ao "isolar" uma parte do coto infetado<sup>37</sup>. Em vez disso, o coto deve ser cuidadosamente limpo e lavado de forma a remover por completo o seu conteúdo purulento<sup>1, 37, 57</sup>. Antes de se proceder ao fechamento da incisão da parede abdominal, deve-se efetuar a substituição dos instrumentos, luvas e panos de campo<sup>57</sup>. Em cadelas com abdómen contaminado e/ou sinais de peritonite, antes de se iniciar o

encerramento do abdómen, deve-se proceder à lavagem da cavidade abdominal com solução fisiológica estéril aquecida<sup>1, 37</sup>. Nestes animais, parte da incisão abdominal pode ficar aberta para drenagem ou, em alternativa, antes de a incisão abdominal ser totalmente fechada procede-se à colocação de dreno/s de sucção<sup>1, 37, 57</sup>. A sobrevivência após lavagem peritoneal aberta e drenagem por sucção fechada é de 70% na peritonite séptica em cães<sup>12</sup>.

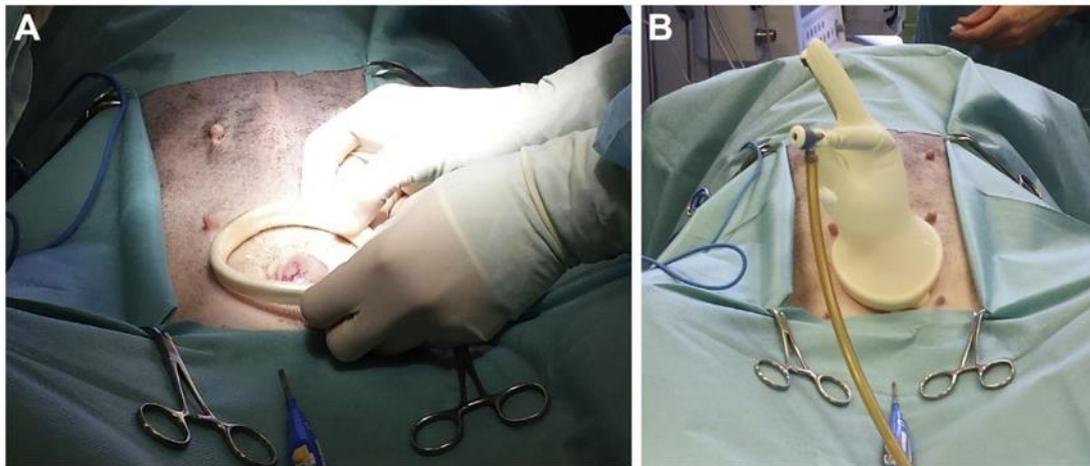
No fim da cirurgia o tecido removido pode ser enviado para avaliação histopatológica (Figura 5)<sup>57</sup>.



**Figura 5** – Ovariohisterectomia em cadelas com piómetra. Breed- Hospital Veterinário de Paredes. Arquivo pessoal, 2021.

### 6.2.3. Ovariohisterectomia assistida por laparoscopia

A ovariohisterectomia assistida por laparoscopia tem-se mostrado exequível em algumas situações cuidadosamente selecionadas<sup>18, 57, 126</sup>. Em cadelas com piómetra com até sete centímetros de diâmetro uterino no exame ecográfico pré-operatório, e estáveis do ponto de vista hemodinâmico, a ovariohisterectomia assistida por laparoscopia demonstrou ser eficaz no tratamento desta doença<sup>125</sup>. É uma opção de tratamento cirúrgico minimamente invasivo que apresenta vários benefícios em casos mais leves de piómetra, tais como um menor traumatismo cirúrgico e menos aderências pós-operatórias, melhor visualização das estruturas abdominais, menor dor pós-operatória, pelo que se observa um retorno mais rápido da cadela à sua atividade normal e menor tempo de hospitalização<sup>18, 125, 126</sup>. Atualmente existem várias técnicas de OVH assistida por laparoscopia, que diferem sobretudo no número de portais utilizados<sup>125</sup>. Em caso de rutura uterina este procedimento laparoscópico deve ser convertido de imediato para uma abordagem aberta para completar a OVH<sup>126</sup>.



**Figura 6** - Ovariohisterectomia laparoscópica em cadelas, no tratamento de piómetra canina, com recurso à técnica de porta de luva (Retirado de Becher-Deichsel et al<sup>125</sup>).

#### 6.2.4. Pós-operatório

Após a realização da cirurgia, os animais devem ficar sob intensa monitorização durante pelo menos um a dois dias<sup>1</sup>, para despiste de septicemia e choque, desidratação e desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base<sup>57</sup>. Em casos não complicados, este período de tempo de internamento costuma ser suficiente<sup>94</sup>. Nestes dias de hospitalização, a avaliação da necessidade de cuidados de suporte contínuos e da antibioterapia é realizada várias vezes ao dia, caso a caso<sup>1</sup>. A fluidoterapia deve ser continuada no período pós-operatório, até que os pacientes possam manter seu equilíbrio hídrico com a ingestão oral<sup>124</sup>. Em pacientes anoréticos pode ser necessária a colocação de um tubo de alimentação por esofagostomia<sup>124</sup>. Deve ainda ser recolhido sangue periodicamente para avaliar a progressão dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, e orientar as intervenções<sup>124</sup>. Uma hipoproteinemia grave ou uma anemia podem exigir transfusões de plasma ou sangue, respetivamente<sup>57</sup>. Após a cirurgia, é necessária a monitorização contínua da função renal<sup>3, 84</sup>, com recurso a urianálise e medição do débito urinário e das concentrações séricas de ureia e creatinina<sup>124</sup>, de forma a detetar qualquer lesão renal e a instituir o tratamento adequado<sup>85</sup>. Em animais com indícios de azotemia já no pré-operatório, o tratamento da mesma deve-se estender ao pós-operatório, apesar da causa primaria ter sido removida<sup>85</sup>. A azotemia pré-renal, corrige-se imediatamente após fluidoterapia, anestesia e cirurgia<sup>29</sup>, refletindo-se na diminuição dos níveis de ureia e creatinina imediatamente após a fluidoterapia<sup>37</sup>. Embora a proteinúria geralmente se resolva com a remoção do útero, algumas cadelas continuam a apresentar proteinúria por algum tempo<sup>4, 12, 84, 88</sup>. Após a cirurgia, animais que tenham uma proteinúria grave, têm predisposição a desenvolvimento de lesão renal<sup>1, 29, 88</sup>. No pós-operatório tardio estas cadelas devem ser avaliadas quanto à sua função renal<sup>84</sup>. A administração de diuréticos pode ser indicada em animais com reduzido débito urinário<sup>57</sup>.

### 6.2.5. Complicações

A anestesia e o procedimento cirúrgico podem ter efeitos perigosos em cadelas que sofram de disfunção orgânica grave<sup>20</sup>. O metabolismo dos agentes anestésicos, a hipotermia por perda de sangue e a manipulação dos tecidos durante a cirurgia são fatores que resultam em dano oxidativo adicional no organismo, tornando estes animais, já naturalmente imunocomprometidos, ainda mais suscetíveis a complicações<sup>20</sup>. Nestes animais, foram descritas as seguintes complicações após realização de OVH: septicemia, choque séptico, peritonite, infecção bacteriana disseminada<sup>20</sup>, infecção do trato urinário, infecção da ferida operatória, uveíte, arritmias cardíacas<sup>82</sup>, disfunção multiorgânica, doença tromboembólica, osteomielite bacteriana, pericardite, miocardite e artrite séptica<sup>1, 57</sup>. Tanto a piómetra como as complicações cirúrgicas e/ou anestésicas que podem surgir no seu tratamento, são capazes de causar lesão renal temporária ou permanente<sup>84</sup>. A abordagem cirúrgica também pode provocar lesão miocárdica, ou agravar lesões miocárdicas pré-existentes<sup>44</sup>.

As complicações relacionadas com a cirurgia são as mesmas que podem acontecer com a realização de uma OVH eletiva<sup>57</sup>. Em ambas as situações pode ocorrer hemorragia, ligação/traumatismo do ureter com subsequente hidronefrose, trajetos fistulosos e granulomas em consequência de uso de material de sutura inadequado, ou síndrome do ovário remanescente<sup>12</sup>, piómetra do coto uterino e incontinência urinária<sup>1</sup>, principalmente em cadelas com peso corporal superior a 15 kg<sup>57</sup>, que tanto pode surgir imediatamente após a OVH, como também pode demorar vários anos após cirurgia para serem diagnosticados<sup>125</sup>.

A piómetra de coto uterino ocorre quando a piómetra se desenvolve no tecido uterino residual em cadelas previamente submetidas a esterilização, por persistência de atividade ovarica<sup>57, 74</sup>. A manutenção da atividade ovárica pode-se dever a remoção cirúrgica malsucedida de todo o tecido ovárico, mas também pode ocorrer, mais raramente, como consequência da existência de tecido ovárico ectópico<sup>57, 74</sup>. Para o tratamento desta condição o coto uterino deve ser extirpado e o tecido ovárico residual removido, em combinação com tratamentos de suporte e antibioterapia<sup>57, 74</sup>.

Embora menos frequentes, podem ainda observa-se as seguintes complicações da OVH: autotraumatismo, edema incisional, seroma, cicatrização retardada, deiscência da sutura, traumatismo do intestino ou baço, alopecia endócrina, obstrução colónica, alterações comportamentais e síndrome eunucóide<sup>57</sup>.

## 7. Prognóstico

Na ausência de tratamento, médico e/ou cirúrgico, a doença é geralmente fatal<sup>57, 82</sup>. Ainda assim, a taxa de mortalidade pode rondar os 1% após o tratamento cirúrgico, ou atingir os três a 10%, se forem incluídos também os casos de eutanásia<sup>18, 23, 41, 77</sup>. Apesar disso, o prognóstico é surpreendentemente favorável considerando a gravidade da doença, que afeta sobretudo indivíduos de meia-idade a idosos com maior probabilidade de sofrer de doenças comcomitantes<sup>18</sup>. Um prognóstico favorável depende do tipo de piómetra que o animal apresenta (cadelas com piómetra fechada apresentam um prognóstico mais reservado do que as piómetras abertas<sup>1, 3, 5, 41</sup>), da identificação precoce da doença, do tratamento a que o animal é submetido<sup>18, 55, 73, 101</sup>, bem como da rapidez com que a cadela é submetida a tratamento<sup>12</sup>.

Cerca de 20% dos pacientes com piómetra desenvolvem complicações<sup>1</sup>. As presença de complicações secundárias graves associadas a esta doença (tais como a septicemia, SIRS, choque séptico, peritonite, torção uterina<sup>57</sup>, infecções sistêmicas secundárias<sup>41</sup>, infecção bacteriana disseminada e disfunção multiorgânica<sup>51</sup>) agravam bastante o prognóstico<sup>73</sup>. A peritonite é a complicação mais comum, e está associada a elevadas taxas de mortalidade<sup>1, 18, 41</sup>.

A morte no período intraoperatório e pós-operatório imediato ocorre em cerca de 5 a 8% das situações, mas nos casos em que exista rutura uterina, a mortalidade aumenta para 50%. Também as cadelas com azotemia grave apresentam um prognóstico desfavorável<sup>101</sup>. Küplülü et al.<sup>127</sup> observou que altas concentrações pré-cirúrgicas de ureia e creatinina sérica estão associadas a maiores taxas de mortalidade pós-operatória. O prognóstico da doença após a cirurgia é favorável se a contaminação abdominal for evitada, o choque e a septicemia forem controlados, o dano renal for revertido por fluidoterapia e se houver a eliminação dos antigénios bacterianos<sup>12, 57, 85</sup>. Se após o tratamento da piómetra se observar o aumento dos níveis de ureia no sangue<sup>16</sup>, aumento da relação proteína/creatinina urinária e/ou proteinúria persistente<sup>51</sup>, o prognóstico é mau, uma vez que estas alterações sugerem a existência de lesão renal<sup>16, 51</sup>.

Jitpean et al.(2017) verificou que, apesar de as cadelas com piómetra fechada se apresentarem com uma doença mais grave no momento de admissão, não estão necessariamente associadas a um pior prognóstico, dado que o tempo de hospitalização pós-operatória e a incidência de complicações nestas cadelas, quando submetidas a OVH, não diferem do observado em cadelas com piómetra aberta<sup>77</sup>. Em caso de desenvolvimento de peritonite generalizada grave decorrente de rutura uterina, o prognóstico é reservado<sup>37</sup>.

A idade por si só não é fator de risco para o tratamento cirúrgico da piómetra<sup>82</sup>. Dentro de uma semana após um procedimento cirúrgico bem sucedido e terapia antimicrobiana<sup>101</sup>, o estado geral e a maioria das alterações laboratoriais melhoram rapidamente e, em regra, normalizam-se no espaço de duas semanas<sup>1</sup>. A capacidade de concentração urinária geralmente retorna ao

normal duas a oito semanas após a OVH<sup>57</sup>. A anemia não regenerativa resolve-se espontaneamente, normalmente algumas semanas após a OVH<sup>57</sup>.

As concentrações pós-operatórias das APPs (PCR, SAA e Hp) e do PGFM podem ser usadas para avaliar a recuperação e a presença de complicações com um componente inflamatório durante o período pós-operatório<sup>12, 23, 41, 51, 128</sup>. A inexistência de decréscimo gradual das concentrações de APPs durante a recuperação pós-operatória sugere a ocorrência de complicações com componente inflamatória<sup>1, 23</sup>.

Após o tratamento médico em animais estáveis sem sinais de septicemia, endotoxemia, hipotermia ou febre, o prognóstico é bom e as hipóteses de recuperação da fertilidade são consideradas boas, especialmente em animais mais jovens<sup>12</sup>.

Suspeita-se que a lesão miocárdica secundária à inflamação, endotoxemia, infecção bacteriana disseminada ou enfartes sejam fatores potenciais para as mortes imprevistas<sup>29, 41, 44</sup>. A lesão renal e a disfunção cardíaca em estadios terminal contribuem também para a morte nos casos de piômetra<sup>41</sup>. O prognóstico é grave quando a anemia é recorrente e o processo de coagulação do sangue está gravemente comprometido pela CID juntamente com trombocitopenia<sup>41</sup>.

Em caso de gestação concomitante com piômetra, a situação clínica da cadela apresenta um mau prognóstico, pois o tratamento está limitado clinicamente a antibióticos, e a morte fetal intrauterina e o trabalho de parto prematuro são as consequências mais comuns<sup>42</sup>.

Alguns parâmetros clínicos, avaliados por rotina na prática clínica, foram associados a um risco aumentado de peritonite e a uma hospitalização pós-operatória prolongada<sup>82</sup>. A leucopenia, e a febre ou hipotermia foram associadas a um risco aumentado de peritonite (18 e três vezes, respectivamente)<sup>82</sup>. Relativamente ao período de hospitalização pós-operatória, cadelas com leucopenia, depressão moderada a severa do estado geral e com membranas mucosas pálidas foram associadas a um risco aumentado (sete vezes, três vezes e de 3,5 vezes, respectivamente) de hospitalização pós-operatória prolongada (i.e., por período superior a três dias)<sup>82</sup>.

## II. Estudo Retrospectivo de 58 casos de piómetra canina

### 1. Objetivos do estudo

Neste trabalho, propomo-nos fazer a análise retrospectiva dos casos de piómetra em cadelas assistidos no Breed - Hospital Veterinário de Paredes, durante o ano de 2021. Para isso foram analisados os registos clínicos das cadelas, procurando-se:

- ✓ Caracterizar a amostra de cadelas diagnosticadas com piómetra no hospital e no período de tempo considerado;
- ✓ Identificar os principais sinais clínicos registados;
- ✓ Identificar as principais alterações registadas ao exame físico;
- ✓ Identificar as principais alterações hematológicas, bioquímicas e ecográficas representadas nos exames complementares realizados;
- ✓ Comparar os sinais clínicos, e as alterações observadas no exame físico, resultados laboratoriais e ecográficos entre os diferentes tipos de piómetra (piómetra aberta vs. fechada);
- ✓ Comparar o tempo de hospitalização em função do tipo de piómetra, idade e principais sinais clínicos e alterações evidenciadas nos exames de diagnóstico;
- ✓ Determinar a prevalência de SRIS e a taxa de mortalidade registada na população de animais usada neste estudo;
- ✓ Identificar eventuais fatores de prognóstico para piómetra canina;

### 2. Material e métodos

Para o presente estudo foram usados dados de 58 animais diagnosticados com piómetra no Breed- Hospital Veterinário de Paredes durante o ano de 2021; parte dos dados utilizados foram recolhidos durante o período de estágio curricular que decorreu entre 5 de Maio e 5 de Setembro de 2021. Os dados recolhidos dos registos clínicos dos animais incluem a raça, idade, intervalo de tempo entre o último cio e o diagnóstico de piómetra, história pregressa, sinais clínicos evidenciados, os dados do exame físico, meios de diagnóstico usados, tratamentos instituídos a cada cadela, duração de internamento da cadela e desfecho da situação, essencialmente durante o período de internamento. Para a maioria dos animais não havia registo em ficha clínica dos dados relacionados com a função reprodutiva nomeadamente a relativa à paridade, regularidade do ciclo éstrico ou utilização de contraceção, pelo que estas informações não foram utilizadas neste estudo.

Para diagnóstico de SRIS recorreu-se aos critérios propostos por Hauptman et al<sup>92</sup>, e uma cadela era considerada positiva quando pelo menos dois dos critérios estavam presentes (Tabela 6).

**Tabela 6** - Critérios para o diagnóstico clínico de SRIS

<b>Critérios</b>	<b>Limites</b>
Frequência cardíaca	> a 120 bpm.
Frequência respiratória	> a 20 rpm.
Temperatura	< 38,1°C ou > 39,2°C
Contagem de leucócitos	< 6.000 células/μL ou > 16.000 células/μL

**bpm.**- batimentos por minuto; **rpm.** - respirações por minuto;

### 2.1. Procedimentos clínicos registados em situação de piómetra

Para este trabalho, com base nos registos foram recolhidos dados relativos ao exame físico (temperatura corporal, frequência respiratória, frequência cardíaca, coloração das mucosas, linfonodos, palpação abdominal e hidratação), ao exame dirigido às estruturas reprodutivas (inspeção da vulva para despistar a existência de corrimento, dermatite e edema). Uma vez que para este estudo foram usados registos de animais observados no hospital por um período superior ao do estágio, e ainda pela elevada casuística observada no hospital, em algumas fichas clínicas alguns destes parâmetros não foram registados, ou era dada a interpretação do dado recolhido (ex: febre, taquipneia, taquicardia) e não o valor exato do parâmetro, impedindo por vezes, a sua utilização na análise estatística.

Segundo os registos clínicos do hospital, das 58 cadelas incluídas no estudo, 56 foram submetidas à realização do hemograma completo, com recurso ao aparelho Mindray BC30-VET, e a análises de bioquímica séricas, recorrendo ao analisador de química seca da Fujifilm (DRI-CHEM NX500i). No que respeita às análises clínicas, houve duas cadelas, reencaminhadas para o hospital, cuja informação do hemograma ou bioquímicas séricas, realizados no local anterior não foram incluídas no estudo por terem sido realizadas em condições significativamente diferentes das realizadas no hospital. Para a realização do hemograma completo e de análises bioquímicas séricas, as amostras de sangue eram recolhidas de forma asséptica da veia jugular com recurso a uma seringa de 2 mL acoplada regra geral a uma agulha de 23 gauge. Para o hemograma, parte da amostra de sangue recolhido era transferido para um tubo com EDTA, enquanto para a análise de bioquímica sérica, o sangue era vertido num tubo sem anticoagulante e submetido depois a centrifugação. Ambos os exames foram sempre realizados durante a primeira hora após a recolha. Por norma, para as cadelas com suspeita de piómetra eram pedidos, pelo menos, os seguintes parâmetros bioquímicos: ALP, ALT, creatinina, glucose e albumina. A avaliação de parâmetros adicionais foi realizada com alguma frequência no hospital,

sempre que se considerou adequado e essencial para garantir o melhor tratamento para o animal, e após obter o consentimento dos tutores. A todas as cadelas foi realizada ecografia abdominal para confirmação da existência de alterações uterinas. Algumas cadelas, foram ainda submetidas a radiografia abdominal durante a marcha diagnóstica.

Para a seleção da abordagem terapêutica era considerada a situação clínica da cadela, a vontade do tutor, que era informado da gravidade do estado da cadela e esclarecido sobre as abordagens terapêuticas disponíveis para aquela situação específica, sendo apresentada a recomendação do médico veterinário responsável pelo caso. O tratamento a adotar era decidido em conjunto. Todas as 58 cadelas incluídas no estudo foram submetidas a tratamento cirúrgico. Antes da realização da ovariectomia, os animais eram devidamente estabilizados, de acordo com a sua condição, de forma a prevenir possíveis complicações cirúrgicas e anestésicas. Foi realizada antibioterapia (pré-, intra- e pós-operatória) em todas estas cadelas.

Após o procedimento cirúrgico, sempre que necessário e possível, eram realizadas novas análises hematológicas, e ainda ecografias abdominais quando necessárias para eventuais ajustes no tratamento. Regra geral, os animais com situações clínicas mais ligeiras, que não evidenciaram alterações significativas no hemograma e na bioquímica sérica, ou alterações relevantes para além das observadas no útero por ecografia, tiveram alta ainda antes de perfazerem 48 horas desde a ovariectomia. Às cadelas com quadros clínicos mais graves era dada alta assim que reunissem condições suficientes para prosseguirem a recuperação em casa.

Para todos os animais, era calendarizada uma consulta de reavaliação sete a oito dias da cirurgia, para avaliar o estado geral da cadela e a cicatrização da área de sutura. Durante este intervalo era recomendado o uso de pelo menos um colar isabelino e a permanência do animal num local vigiado, limpo e seco. O uso de um body era sugerido nas situações em que a cadela tinha contacto com o meio exterior.

## 2.2. Análise estatística

Os dados recolhidos foram introduzidos inicialmente no programa Excel (Microsoft Office versão 16), de forma a desenvolver uma base de dados. Posteriormente, a análise dos dados recolhidos foi realizada com recurso ao programa estatístico IBM® SPSS® V.28 com realização de análises de estatística descritiva e inferencial. Na análise estatística descritiva, das variáveis qualitativas nominais e ordinais, realizaram-se análises de frequências absolutas e relativas. Para as variáveis quantitativas analisaram-se medidas de tendência central - média, moda, mediana e não central – percentis -, e de dispersão - desvio padrão e mínimo-máximo. A apresentação de resultados foi efetuada sob a forma de tabelas e gráficos.

A análise inferencial foi realizada com recurso a implementação de testes de hipótese não paramétricos. Para a testagem de igualdade de distribuição entre categorias numa amostra foi

utilizado o teste de ajustamento do qui-quadrado, e para a testagem de relação entre duas variáveis de tipo qualitativo, foi utilizado o teste de associação/independência do qui-quadrado. Para o efeito, foram validados os pressupostos para a sua utilização, nomeadamente a inexistência de frequências esperadas inferiores a 1 e de menos de 20% de frequências esperadas inferiores a 5. Quando estes pressupostos não foram cumpridos, foi utilizado o teste exato de Fisher. Na existência de associações significativas, tomaram-se os residuais ajustados superiores a 1,96 na identificação das categorias associadas com tendências significativas.

Na comparação de 2 grupos independentes relativamente a uma variável dependente quantitativa foi usado o teste não paramétrico de Mann-Whitney como alternativa ao teste paramétrico T para amostras independentes, por incumprimento do pressuposto de normalidade de distribuição por grupo. A normalidade de distribuições foi validada através do teste de Shapiro-Wilk, na medida em que as amostras apresentaram dimensões inferiores a 50 casos (Anexo 1).

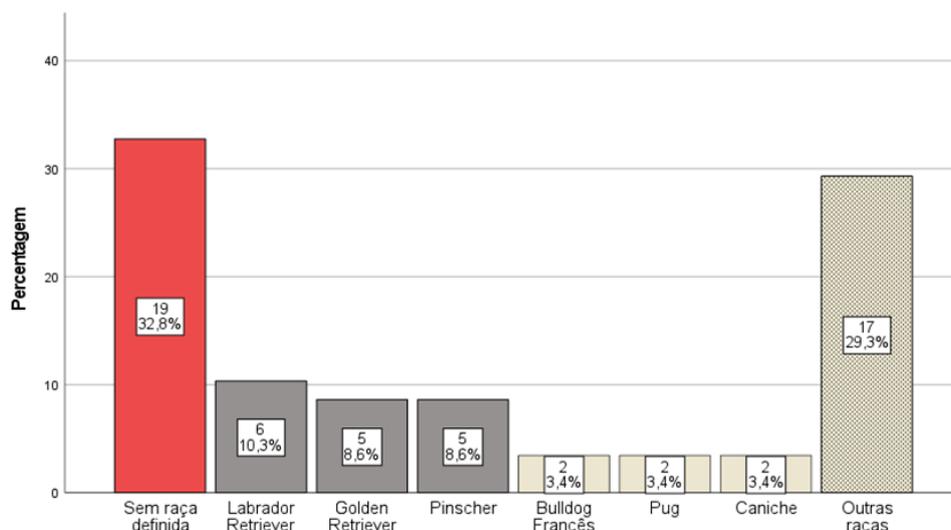
Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## 2. Resultados

### 3.1. Caracterização da amostra

#### 3.1.1. Raça

Da amostra de 58 cadelas usadas no estudo, 19 (32,8% da amostra) eram de raça indefinida. Relativamente às cadelas com raça definida, as mais representadas neste estudo foram as raças Labrador Retriever (n=6; 10,3%), Golden Retriever e Pinscher [cada uma representada por 5 animais (8,6%)]. Entre as raças com menos representação no estudo, as raças Bouledog Francês, Pug e Caniche encontraram-se representadas cada uma, por duas cadelas (3,4 %). Nesta amostra, 17 raças diferentes (American Pit Bull Terrier, Basset Hound, Boxer, Braco Alemão, Bullmastif, Cão da Serra de Aires, Cão de Serra da Estrela, Chihuahua, Chow-chow, Jack Russel Terrier, Pastor Alemão, Pastor Belga, Pequinês, Rottweiler, São Bernardo, Schnauzer Miniatura, e Yorkshire Terrier) estiveram representadas apenas por um exemplar, perfazendo no total 29,3 % da amostra (Gráfico 1). Nesta amostra de 58 cadelas, estiveram presentes 23 raças diferentes.



**Gráfico 1** - Distribuição das cadelas pelas diferentes raças presentes na amostra (n=58)

### 3.1.2. Idade e peso das cadelas no momento do diagnóstico de piómetra

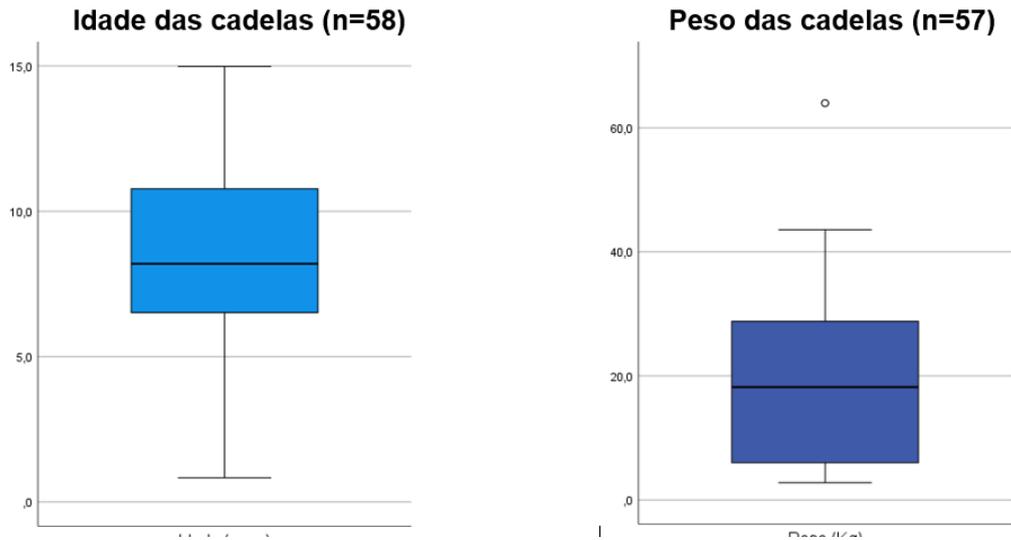
As 58 cadelas com piómetra que integraram a amostra em estudo, apresentaram idades ao diagnóstico compreendidas entre 10 meses e 15 anos, sendo a média de idades destes animais de  $8,3 \pm 3,1$  anos. Um quarto das cadelas tinha até 6,5 anos de idade, 50% até 8,2 anos e 75% até 10,8 anos (Tabela 7; Gráfico 2).

Apenas se dispõe de dados relativos ao peso para 57 cadelas; estes animais pesavam entre 2,8 e 64,0 Kg. A cadela que regista 64,0 Kg é de raça Bull Mastif, apresentando um peso díspar face às restantes cadelas (*outlier*). A média de peso da amostra é de 18,7 Kg, sendo que este valor se encontra sobrestimado, decorrente do peso da cadela Bull Mastif. Sem este animal, o peso das cadelas oscilaria entre 2,8 e 43,6 Kg. Um quarto das cadelas apresenta até 5,9 Kg, 50% até 18,2 Kg e 75% até 29 Kg no momento do diagnóstico (Tabela 7; Gráfico 2).

**Tabela 7** - Descritivos da idade e peso das cadelas com piómetra

Estatística	Idade (anos)	Peso (Kg)
N	58	57
Média	8,3	18,7
IC (95%) Média	7,5-9,1	15,1-22,3
Desvio padrão	3,1	13,6
Mediana	8,2	18,2
Min-Max	0,8-15	2,8-64,0
P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub>	6,5-10,8	5,9-29,0

**Min.-** Mínimo; **Máx.-** Máximo; **IC.-** Intervalo de confiança;

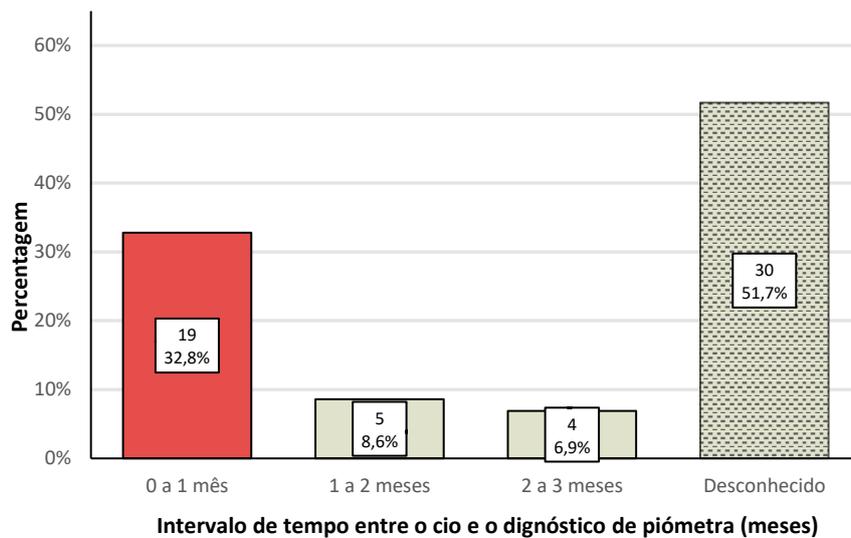


**Gráfico 2** - Diagrama de extremos e quartis para a idade (esquerda) e peso das cadelas (direita)

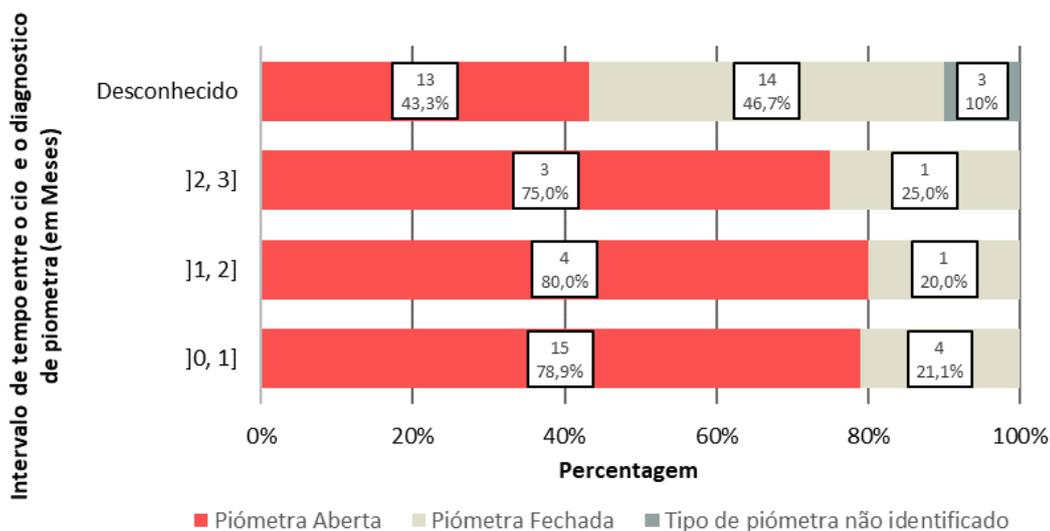
### 3.1.3. Intervalo entre o último cio e o diagnóstico da afeção

Não foi possível determinar o intervalo de tempo que mediou entre o último cio e o diagnóstico de piómetra para 30 cadelas da amostra (51,7%). Para o subgrupo em que esta informação foi obtida, a situação mais comum e detetada em 32,8% das cadelas, foi o cio ter ocorrido um mês antes do diagnóstico da afeção. Somente 8,6% e 6,9% das cadelas apresentaram piómetra no segundo e terceiro mês, respetivamente, após terem estado em cio (Gráfico 3).

Comparativamente, o tipo de piómetra não influenciou/influenciou o tempo decorrido entre o cio e o diagnóstico da afeção (Gráfico 4).



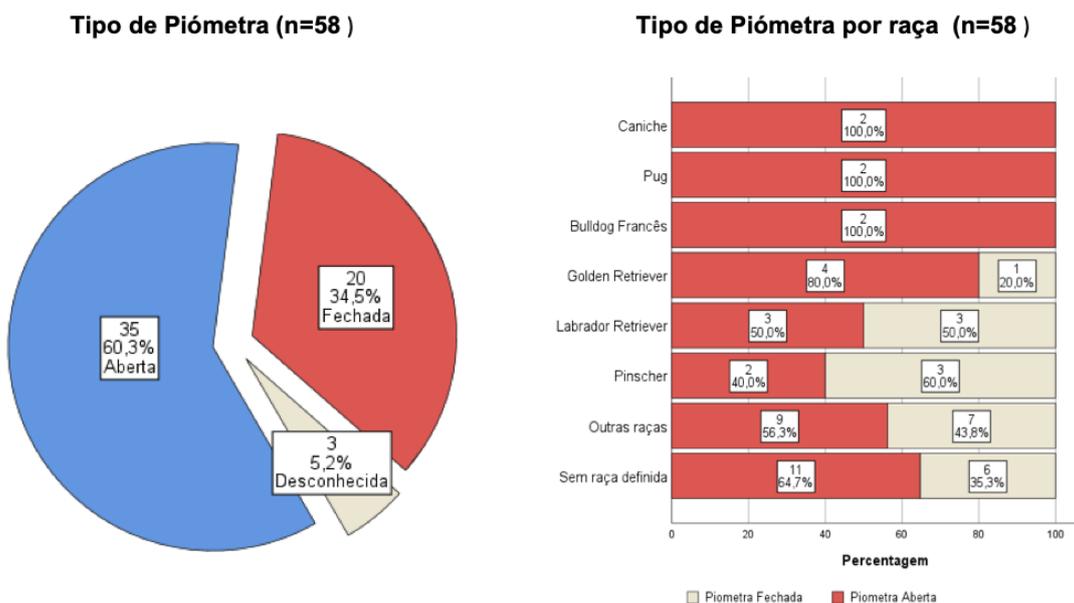
**Gráfico 3** - Intervalo de tempo entre o cio e o diagnóstico de piómetra na população estudada



**Gráfico 4** - Intervalo de tempo entre o cio e o diagnóstico de piómetra segundo o tipo de piómetra registrado na ficha clínica

### 3.1.4. Tipo de piómetra

Na consulta inicial, das 58 cadelas avaliadas, a maioria (n=35; 60,3%) manifestavam sinais clínicos de piómetra aberta, enquanto 34,5% (20 cadelas) apresentavam sinais clínicos de piómetra fechada (Gráfico 5). Não foi registrado o tipo de piómetra de 3 cadelas, que representam 5,2% dos casos.

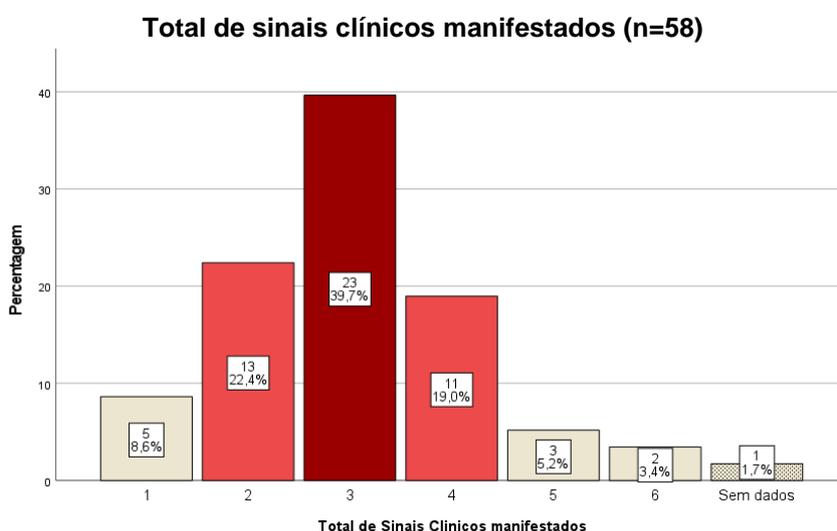


**Gráfico 5** - Distribuição das cadelas pelo tipo de piómetra (esquerda) e distribuição das cadelas, com piómetra aberta ou fechada, em função da sua raça (direita)

Da análise da dispersão da raça pelo tipo de piómetra apresentada (Gráfico 5), verifica-se que as duas cadelas das raças Caniche, Pug e Bouledog Francês, apresentaram piómetra aberta, enquanto nas restantes raças representadas por mais do que um elemento, se encontraram tanto cadelas com piómetra aberta como cadelas com piómetra fechada. Nas raças Pinscher a frequência de piómetra fechada foi superior à da piómetra aberta, sendo esta proporção invertida para as cadelas sem raça definida. No caso da raça Labrador Retriever os dois tipos de piómetra estavam igualmente representados. Em termos estatísticos não se observou qualquer relação entre a raça da cadela e o tipo de piómetra apresentada ( $X^2_{(7)}=5,050$ ;  $p=0,698$ ).

### 3.2. Sinais clínicos

Uma vez que algumas cadelas foram apresentadas várias vezes a consulta, antes de serem internadas, para a realização de uma análise estatística, nestes casos, apenas os sinais clínicos da consulta que originou o internamento foram incluídos. Das 58 cadelas da amostra, no que respeita à manifestação de sinais clínicos, a situação mais frequente foi a identificação de 3 sinais clínicos, o que ocorreu em 39,7% das cadelas. De realçar ainda que 22,4% das cadelas apresentaram 2 sinais clínicos e 19,9% das cadelas apresentaram 4 sinais clínicos. Somente 8,6% das cadelas apresentaram um só sinal clínico, e apenas 8,6% das cadelas apresentaram mais do que quatro sinais clínicos. Não se dispôs de dados de sinais clínicos de uma das cadelas (Gráfico 6).



**Gráfico 6** - Distribuição das cadelas por número de sinais clínicos apresentados no momento da consulta

O sinal clínico de piômetra registado com maior frequência (75,4% das cadelas) foi a hiporexia ou anorexia. O corrimento vulvar foi registado também com elevada frequência (64,9% das cadelas) sendo a prostração outro sinal clínico frequente (63,2% das fêmeas). Com menor frequência, mas ainda assim observado em mais de um terço dos casos (35,1%), foi registado o vômito.

Os sinais menos frequentes, mas ainda assim presentes em várias cadelas, incluíram a fraqueza na locomoção/clauidicação (9 cadelas; 15,8%), a diarreia (8 cadelas; 14,0%), a poliúria e polidipsia (7 cadelas; 12,3%), e o edema perivulvar (4 cadelas; 7,0%); a polidipsia não acompanhada de poliúria ocorreu em somente 3 cadelas (5,3%). Sinais de poliúria sem polidipsia, de diminuição de ingestão de água, de dermatite perivulvar, de dificuldade em urinar e galactorreia foram sinais clínicos esporádicos, apresentados somente em uma ocasião (1,8%) (Tabela 8).

**Tabela 8** - Sinais clínicos apresentados pelas cadelas com piômetra (n=57)

Sinais clínicos	n	%
Hiporexia/Anorexia	43	75,4
Corrimento vulvar	37	64,9
Prostração	36	63,2
Vômitos	20	35,1
Fraqueza na locomoção/ claudicação	9	15,8
Diarreia	8	14,0
Poliúria/polidipsia	7	12,3
Edema vulvar	4	7,0
Polidipsia	3	5,3
Poliúria	1	1,8
Diminuição de ingestão de água	1	1,8
Dermatite perivulvar	1	1,8
Dificuldade em urinar	1	1,8
Galactorreia	1	1,8

### 3.2.1. Relação entre o tipo de piômetra e os sinais clínicos apresentados

Na tabela 9 são apresentadas as distribuições dos sinais clínicos mais frequentemente manifestados pelas cadelas deste estudo, em função do tipo de piômetra apresentado. A análise da sua relação com o tipo de piômetra apresentada mostra que apenas os sinais clínicos de prostração e vômitos apresentaram uma associação significativa com o tipo de piômetra ( $p < 0,05$ ), tendo ocorrido com uma frequência significativamente superior em cadelas com piômetra fechada (88,9% e 66,7%, respectivamente) em comparação com as cadelas com piômetra aberta.

Não foi encontrada associação estatística entre os outros sinais clínicos mais frequentes e o tipo de piômetra ( $p > 0,05$ ). Embora sem significância estatística, constatou-se que nas cadelas com piômetra fechada foram mais frequentes a hiporexia/anorexia e fraqueza na locomoção/clauidicação, em comparação com cadelas com piômetra aberta, que exibiram mais frequentemente sinais clínicos como diarreia e poliúria/polidipsia.

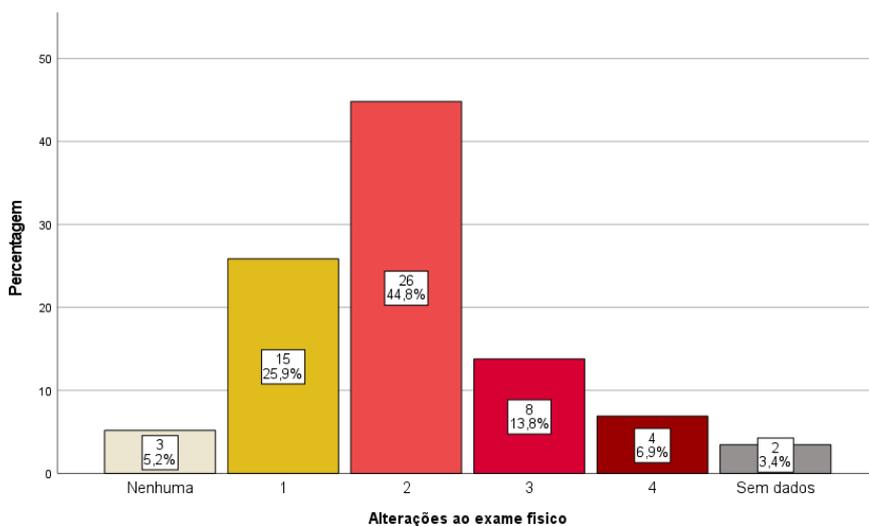
**Tabela 9** - Sinais clínicos por tipo de piômetra. Distribuição de frequências e teste do qui-quadrado

Sinal clínico por tipo de piômetra	n	Observado		$\chi^2$	P	Res <sub>Ajust.</sub>		
		Não					Sim	
		n	%				n	%
<b>Hiporexia/ Anorexia</b>								
Aberta	35	10	28,6	25	71,4	0,910 0,504		
Fechada	18	3	16,7	15	83,3			
<b>Prostração</b>								
Aberta	35	<b>18</b>	<b>51,4<sup>2</sup></b>	17	48,6	8,224 <b>0,004</b> 2,9 <sup>2</sup>		
Fechada	18	2	11,1	<b>16</b>	<b>88,9<sup>2</sup></b>			
<b>Vômito</b>								
Aberta	35	<b>28</b>	<b>80,0<sup>3</sup></b>	7	20,0	11,256 <b>&lt;0,001</b> 3,4 <sup>3</sup>		
Fechada	18	6	33,3	<b>12</b>	<b>66,7<sup>3</sup></b>			
<b>Fraqueza na locomoção/ Claudicação</b>								
Aberta	35	30	85,7	5	14,3	0,406 0,704		
Fechada	19	15	78,9	4	21,1			
<b>Diarreia</b>								
Aberta	35	30	85,7	5	14,3	0,105 1,000		
Fechada	18	16	88,9	2	11,1			
<b>Poliúria/polidipsia</b>								
Aberta	35	29	82,9	6	17,1	1,392 0,401		
Fechada	18	17	94,4	1	5,6			

Res<sub>Ajust.</sub>: Resíduos ajustados

### 3.3. Exame físico

A análise conjunta das alterações ao exame físico, permite verificar que das 58 cadelas com piómetra somente 5,17% das cadelas não apresentaram qualquer alteração ao exame de estado geral. 44,8% das cadelas apresentou uma combinação de duas alterações detetadas no exame físico, e 25,9% apresentou apenas uma alteração; 13,8% das fêmeas apresentaram 3 alterações ao exame físico e 6,9% apresentaram 4 alterações. Sobre duas das cadelas (3,4%) não havia informações sobre o exame físico registadas na ficha clínica (Gráfico 7).



**Gráfico 7** – Distribuição da amostra de acordo com o total de alterações registadas no exame físico de cada cadela (n=58)

Das 56 cadelas com piómetra de que se dispôs de dados de exame físico, as alterações registadas, por ordem decrescente de frequência, foram dor/desconforto abdominal (76,8% das cadelas), distensão abdominal (32,1%) e a febre (23,2%). Com menor frequência, foram registadas a hipotermia e a taquicardia, cada uma em 12,5% das cadelas; a taquipneica em 10,7%; as mucosas congestionadas em 8,9%; e desidratação em 7,1% das cadelas. As mucosas pálidas foi a alteração menos verificada, tendo sido registada em somente 5,4% das cadelas com piómetra. De assinalar que 5,2% das cadelas não apresentaram nenhuma alteração (Tabela 10).

**Tabela 10** - Frequência de alterações registadas ao exame físico (n=56)

<b>Alterações ao exame físico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Dor/desconforto abdominal	44	78,6
Distensão abdominal	18	32,1
Febre	13	23,2
Hipotermia	7	12,5
Taquicardia	7	12,5
Taquipneia	6	10,7
Mucosas Congestionadas	5	8,9
Desidratação	4	7,1
Mucosas Pálidas	3	5,4
Assintomático	3	5,4

### 3.3.1. Relação entre o tipo de piómetra e as alterações registadas ao exame físico

Comparando os dois tipos de piómetra, verificou-se que existiram diferenças estatisticamente significativas entre a presença de febre/hipertermia e a taquipneia em função do tipo de piómetra apresentada pela cadela ( $p < 0,05$ ), sendo estas alterações observadas com mais frequência nas situações de piómetra fechada (Tabela 11). Nas restantes alterações registadas quanto ao exame físico, não existiu uma diferença significativa entre os tipos de piómetra ( $p > 0,05$ ). Todavia, cadelas com piómetra fechada apresentaram com maior frequência distensão abdominal, taquicardia, e alterações na coloração das mucosas.

**Tabela 11** - Alterações ao exame físico por tipo de piómetra

Alteração ao exame físico por tipo de piómetra	Observada ao exame físico						X <sup>2</sup>	p	Res <sub>Ajust.</sub>
	Não		Sim		n	%			
	n	n	n	%					
<b>Dor/desconforto abdominal</b>									
Aberta	35	7	20,0	28	80,0	0,411	0,730		
Fechada	18	5	27,8	13	72,2				
<b>Distensão abdominal</b>									
Aberta	35	26	74,3	9	25,7	1,914	0,218		
Fechada	18	10	55,6	8	44,4				
<b>Febre</b>									
Aberta	35	30	<b>85,7</b>	5	14,3	4,108	<b>0,049</b>	<b>2,0<sup>a</sup></b>	
Fechada	18	11	61,1	7	<b>38,9<sup>a</sup></b>				
<b>Hipotermia</b>									
Aberta	35	31	88,6	4	11,4	0,001	1,000		
Fechada	18	16	88,9	2	11,1				
<b>Taquicardia</b>									
Aberta	35	31	88,6	4	11,4	0,285	0,678		
Fechada	18	15	83,3	3	16,7				
<b>Taquipneia</b>									
Aberta	35	34	<b>97,1</b>	1	2,9	7,353	<b>0,014</b>	<b>2,7<sup>b</sup></b>	
Fechada	18	13	72,2	5	<b>27,8<sup>b</sup></b>				
<b>Mucosas congestionadas</b>									
Aberta	35	33	94,3	2	5,7	0,496	0,598		
Fechada	18	16	88,9	2	11,1				
<b>Desidratação</b>									
Aberta	35	33	94,3	2	5,7	0,001	1,000		
Fechada	18	17	94,4	1	5,6				
<b>Mucosas pálidas</b>									
Aberta	35	34	97,1	1	2,9	1,517	0,263		
Fechada	18	16	88,9	2	11,1				

Res<sub>Ajust.</sub>: Resíduos ajustados

### 3.4. O Hemograma em situação de piómetra

- Alterações registadas no Leucograma

Na tabela 12, são apresentados os resultados médios das análises das cadelas, em cinco parâmetros do leucograma: leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos. Da sua leitura, observa-se que, em média, nenhum dos parâmetros se apresentou dentro dos seus valores de referência; de um modo geral, todos estes parâmetros apresentaram as suas médias acima do limite superior dos seus respetivos intervalos de referência.

**Tabela 12** - Resultados médios dos parâmetros do leucograma

Leucograma	n	Mínimo - Máximo	Media ± Desvio padrão	Valores de Referência	Unidades
Leucócitos	53	2,89 - 118,78	32,80 ± 24,57	6,0 - 17,0	10 <sup>3</sup> /μL
Neutrófilos	51	0,83 - 68,42	25,23 ± 18,20	3,2 - 12,3	10 <sup>3</sup> /μL
Eosinófilos	49	0,03 - 12,12	1,57 ± 2,06	0 - 1,5	10 <sup>3</sup> /μL
Linfócitos	51	0,12 - 99,00	6,34 ± 13,96	0,8 - 5,3	10 <sup>3</sup> /μL
Monócitos	52	0,21 - 11,40	2,44 ± 2,11	0 - 1,5	10 <sup>3</sup> /μL

Uma análise dos parâmetros do leucograma em função dos valores de referência (Tabela 13), permite verificar que ao nível da contagem leucocitária, 5,4% das cadelas apresentaram leucopenia, 25% das cadelas não apresentaram alterações na contagem leucocitária e a maioria das cadelas (69,6%) apresentaram leucocitose.

De entre os vários tipos de leucócitos avaliados no hemograma, observa-se que a maioria das cadelas para as quais existe informação de hemograma disponível apresentou neutrofilia (n=35; 68,6%), e monocitose (n= 31; 56,6%). Nos restantes tipos de leucócitos avaliados, apesar de a maioria das cadelas apresentar os seus valores compreendidos nos valores de referência, 16 cadelas (32,7%) exibiram eosinofilia e 18 cadelas (32,1%) linfocitose. Por fim, quer a neutropenia quer a linfopenia foram registadas cada uma, em três ocasiões.

**Tabela 13** - Resultados dos parâmetros do leucograma em função dos valores de referência

Parâmetros	Resultado	n	%
Leucócitos	Leucopénia (<6,0 x 10 <sup>3</sup> /μL)	3	5,4
	Normal (6-0 - 17,0 x 10 <sup>3</sup> /μL)	14	25,0
	Leucocitose (>17,0 x 10 <sup>3</sup> /μL)	39	69,6
Neutrófilos	Neutropénia (<3,2 x 10 <sup>3</sup> /μL)	3	5,9
	Normal (3,2 - 12,3 x 10 <sup>3</sup> /μL)	13	25,5
	Neutrofilia (>12,3 x 10 <sup>3</sup> /μL)	35	68,6
Eosinófilos	Normal (0 - 1,5 x 10 <sup>3</sup> /μL)	33	67,3
	Eosinofilia (>1,5 x 10 <sup>3</sup> /μL)	16	32,7
Linfócitos	Linfopenia (<0,8 x 10 <sup>3</sup> /μL)	3	5,4
	Normal (0,8 - 5,3 x 10 <sup>3</sup> /μL)	35	62,5
	Linfocitose (>5,3 x 10 <sup>3</sup> /μL)	18	32,1
Monócitos	Normal (0 - 1,5 x 10 <sup>3</sup> /μL)	21	40,4
	Monocitose (>1,5 x 10 <sup>3</sup> /μL)	31	56,6

- **Alterações encontradas no Eritrograma e Plaquetograma**

No eritrograma, todos os parâmetros avaliados [HCT, contagem de eritrócitos (RBC), HGB, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), amplitude de distribuição dos eritrócitos, quer como coeficiente de variação (RDW-CV) ou como desvio padrão (RDW-SD)] apresentaram-se, em média, dentro dos seus intervalos de referência. O mesmo se verificava no plaquetograma, com a contagem de plaquetas (PLT) e o volume plaquetário médio (VPM) (Tabela 14).

**Tabela 14** - Resultados médios dos parâmetros do eritrograma e plaquetograma

Parâmetro	N	Min-Máx	Média ± Desvio Padrão	Valores de Referência
HCT (%)	50	18,0 - 61,0	38,31 ± 8,75	32,5 - 58
RBC (10 <sup>12</sup> /L)	50	2,47 - 8,35	5,73 ± 1,26	5,1 - 8,5
HGB (g/L)	50	64 - 217	137,30 ± 30,02	110 - 195
VCM (fL)	50	57,4 - 73,5	67,19 ± 3,28	60 - 76
HCM (pg)	50	20,7 - 26,2	24,03 ± 1,18	20 - 27
CHCM (g/L)	50	334 - 376	357,76 ± 9,19	300 - 380
RDW-CV (%)	49	0,117 - 0,177	0,143 ± 0,011	0,108 - 0,172
RDW-SD (fL)	49	32,9 - 43,2	37,5 ± 2,6	29,1 - 46,3
PLT (10 <sup>3</sup> /μL)	51	12 - 773	211,52 ± 148,66	117-490
VPM (fL)	50	7,8 - 111,0	13,00 ± 14,25	7,6-14,1

Min.- Mínimo; Máx.- Máximo

Em relação aos resultados do eritrograma, obtido em 50 das cadelas com piómetra, 11 animais (22%) apresentaram anemia, sendo esta sempre normocítica e normocrômica.

De entre as 53 cadelas cujo plaquetograma foi registado, 16 cadelas (30,2%) apresentaram trombocitopenia, e duas cadelas (3,8%) apresentaram trombocitose; as restantes 35 cadelas apresentaram uma contagem plaquetária normal (Tabela 15).

**Tabela 15** - Resultados dos parâmetros do plaquetograma em função dos valores de referência

Plaquetograma	Resultado	n	%
Contagem de plaquetas (PLT)	Trombocitopenia (<117 x 10 <sup>3</sup> /μL)	16	30,2
	Normal (117- 490 x 10 <sup>3</sup> /μL)	35	66,0
	Trombocitose (>490 x 10 <sup>3</sup> /μL)	2	3,8
Volume plaquetário médio (VMP)	Normal (7,6-14,1 fL)	45	90,0
	Superior (>14,1 fL)	5	10,0

### 3.4.1. Relação entre o tipo de piómetra e as alterações no hemograma

Na tabela 16 estão apresentadas as distribuições de vários parâmetros do hemograma em função do tipo de piómetra. Para esta análise apenas foram considerados os dados das cadelas cujo tipo de piómetra era conhecido (n=55).

A contagem total de leucócitos, nos hemogramas estudados, não apresentou qualquer relação com o tipo de piómetra que as cadelas evidenciaram ( $X^2_{(2)} = 1,395$ ;  $p = 0,627$ ). Em qualquer um dos tipos de piómetra, a maior parte das cadelas apresentava leucocitose no momento do diagnóstico. De entre os vários tipos de leucócitos avaliados no hemograma, os eosinófilos foram os únicos que apresentaram uma relação estatisticamente significativa para com o tipo de piómetra que as cadelas apresentaram ( $X^2=6,451$ ;  $p=0,011$ ). Das 46 cadelas cujos valores de eosinófilos são conhecidos, verificou-se que, cadelas com piómetra fechada apresentaram

eosinofilia com frequência consideravelmente superior (52,9%) às cadelas com piómetra aberta (17,2%); estas últimas apresentaram, na sua maioria (82,8%), um número de eosinófilos dentro dos valores considerados normais. Apesar de os neutrófilos, monócitos ou linfócitos estarem com maior frequência aumentados em cadelas com piómetra fechada, não foi encontrada uma relação significativa com o tipo de piómetra existente.

A nível plaquetário, apesar de as cadelas com piómetra fechada terem apresentado, com maior frequência, trombocitopenia, não foi observada qualquer relação entre a contagem de plaquetas e o tipo de piómetra.

**Tabela 16** - Parâmetros de hemograma por tipo de piómetra. Distribuição de frequências e teste do qui-quadrado

Parâmetros do Hemograma/Tipo piómetra	Resultado						X <sup>2</sup>	p	Res <sub>Ajust.</sub>
	Diminuído		Normal		Aumentado				
	n	n %	n	%	n	%			
<b>Leucócitos</b>									
Aberta	34	3 8,8	8 23,5	23	<b>67,6</b>	1,395	0,627	---	
Fechada	18	0 0,0	5 26,3	14	<b>73,7</b>				
<b>Neutrófilos</b>									
Aberta	31	3 9,7	7 22,6	21	<b>67,7</b>	1,496	0,544	---	
Fechada	17	0 0,0	5 29,4	12	<b>70,6</b>				
<b>Eosinófilos</b>									
Aberta	29		24 <b>82,8<sup>1</sup></b>	5	17,2	6,451	<b>0,011</b>	2,5 <sup>1</sup>	
Fechada	17		8 47,1	9	<b>52,9<sup>1</sup></b>				
<b>Linfócitos</b>									
Aberta	34	1 2,9	23 <b>67,6</b>	10	29,4	0,921	0,693	---	
Fechada	19	1 5,3	11 <b>57,9</b>	7	36,6				
<b>Monócitos</b>									
Aberta	32		15 46,9	17	<b>53,1</b>	1,402	0,236	---	
Fechada	17		5 29,4	12	<b>70,6</b>				
<b>Plaquetas</b>						1,711	0,425		
Aberta	32	8 25,0	23 <b>71,9</b>	1	3,1			---	
Fechada	18	7 38,9	10 <b>55,6</b>	1	5,6				

Res<sub>Ajust.</sub>: Resíduos ajustados

Por fim, nas cadelas cujo tipo de piómetra foi determinado (n=55) não se provou a existência de uma relação entre a presença de anemia e o tipo de piómetra apresentado. Para além disso, aproximadamente ¾ das cadelas não registou a existência de anemia qualquer que fosse o tipo de piómetra (Tabela 17).

**Tabela 17** - Distribuição de frequências da presença de anemia por tipo de piómetra (teste do qui-quadrado)

Alteração/ Tipo de Piómetra	N	Presente				X <sup>2</sup>	p
		Não		Sim			
		n	%	n	%		
<b>Anemia</b>							
Aberta	31	24	77,4	7	22,6	0,006	1,000
Fechada	17	13	76,5	4	23,5		

### 3.5. Bioquímica sérica

Relativamente aos resultados da bioquímica sérica, das 56 cadelas com informação registada, e apesar de a combinação dos parâmetros mensurados ser bastante variável entre casos, observou-se que na sua maioria estes parâmetros se encontravam dentro do seu intervalo de referência. Foram exceção os parâmetros: FA, proteínas totais e globulinas, cujas concentrações se encontraram com maior frequência acima dos seus intervalos de referência, e o rácio Albumina/Globulinas (ALB/GLOB) e eletrólitos sódio e cloro, que se apresentaram com maior frequência abaixo dos seus intervalos de referência (Tabelas 18 e 19). Nenhuma das cadelas apresentou concentrações séricas de FA, proteínas totais e globulinas, inferiores aos seus respetivos valores de referência.

**Tabela 18** - Resultados médios dos parâmetros Bioquímicos séricos

<b>Parâmetros bioquímicos</b>	<b>n</b>	<b>Mín - Máx</b>	<b>Media ± Desvio Padrão</b>	<b>Valores de Referência</b>
FA (U/L)	50	19 - 1183	<b>222,74 ± 232,15</b>	13 - 83
ALT (U/L)	46	7 - 690	57,39 ± 104,11	17 - 78
Proteínas Totais (g/dL)	32	5,0 - 11,0	<b>7,84 ± 1,36</b>	5,0 - 7,2
Creatinina (mg/dL)	45	0,20 - 8,32	1,21 ± 1,62	0,4 - 1,4
Azoto Ureico (mg/dL)	21	6,20 - 140,00	<b>32,32 ± 42,44</b>	9,2 - 29,2
Glucose (mg/dL)	46	75 - 292	123,28 ± 35,54	75 - 128
Albumina (g/dL)	38	2,00 - 5,00	3,11 ± 0,65	2,6 - 4,0
Globulinas (g/dL)	22	2,70 - 7,80	<b>4,92 ± 0,59</b>	1,1 - 3,7
Rácio ALB/GLOB	22	0,4 - 1,02	0,66 ± 0,20	0,7 - 1,9
Rácio BUN/CRE	19	8,67 - 32,22	20,65 ± 5,52	12,5 - 31,8
<b>Ionograma</b>				
Sódio (mEq/l=)	14	122 - 176	139,21 ± 12,31	141 - 152
Cloro (mEq/l)	14	80 - 111	98,29 ± 9,60	102 - 117
Potássio (mEq/l)	13	3,6 - 6,6	4,44 ± 0,84	3,8 - 5,0
Cálcio (mg/dl)	6	9,80 - 11,60	10,85 ± 0,79	9,3 - 12,1

**Min.-** Mínimo **Máx.-** Máximo

Apesar de a média dos restantes parâmetros se encontrar dentro do intervalo de referência, foram encontradas várias alterações. Contrastando com níveis aumentados de FA observados na maioria das cadelas submetidas à avaliação, apenas quatro cadelas (8,5%) evidenciaram concentrações séricas de ALT superiores ao seu intervalo de referência e duas cadelas (4,3%) evidenciaram mesmo baixas concentrações séricas de ALT. A hiperproteinemia foi observada em 22 cadelas. Destas, 13 apresentaram um rácio albumina/globulina diminuído, enquanto quatro apresentaram um rácio normal. Das 46 cadelas avaliadas nos seus níveis de glicemia, 12 animais (n=26,1%) apresentaram hiperglicemia. Nenhuma cadela apresentou hipoglicemia. Foram observadas hipoalbuminemia e hiperalbuminemia em 6 (15,8 %) e 4 cadelas (10,5 %) das 38 cadelas que apresentaram registo deste parâmetro bioquímico. Cinco cadelas evidenciaram ainda um aumento da concentração sanguínea de creatinina e 4 cadelas apresentaram concentrações de azoto ureico elevadas (Tabela 19).

**Tabela 19** - Resultados dos parâmetros bioquímicos séricos em função dos seus valores de referência

<b>Parâmetros Bioquímicos</b>	<b>Resultados</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Creatinina (n=46)</b>	< 0,4 mg/dL	5	10,9
	<b>0,4 - 1,4 mg/dL*</b>	<b>36</b>	<b>78,3</b>
	> 1,4 mg/dL	5	10,9
<b>Azoto Ureico (n=21)</b>	< 9,2 mg/dL	4	19,0
	<b>9,2 - 29,2 mg/dL*</b>	<b>13</b>	<b>61,9</b>
	> 29,2 mg/dL	4	19,0
<b>Rácio BUN/CRE (n=19)</b>	< 12,5	3	15,8
	<b>12,5 - 31,8</b>	<b>15</b>	<b>78,9</b>
	> 31,8	1	5,3
<b>FA (n=53)</b>	< 13 U/L	0	0,0
	<b>13 - 83 U/L*</b>	<b>9</b>	<b>17,0</b>
	> 83 U/L	44	83,0
<b>ALT (n=47)</b>	< 17 U/L	2	4,3
	<b>17 - 78 U/L*</b>	<b>41</b>	<b>87,2</b>
	> 78 U/L	4	8,5
<b>Proteínas Totais (n=33)</b>	< 5 g/dL	0	0,0
	<b>5 - 7,2 g/dL*</b>	<b>11</b>	<b>33,3</b>
	> 7,2 g/dL	22	66,7
<b>Glucose (n=46)</b>	< 75 mg/dL	0	0,0
	<b>75 - 128 mg/dL*</b>	<b>34</b>	<b>73,9</b>
	> 128 mg/dL	12	26,1
<b>Albumina (n=38)</b>	< 2,6 g/dL	6	15,8
	<b>2,6 - 4 g/dL*</b>	<b>28</b>	<b>73,7</b>
	> 4 g/dL	4	10,5
<b>Globulina (n=22)</b>	< 1,1 g/dL	0	0
	<b>1,1 - 3,7 g/dL*</b>	<b>2</b>	<b>9,1</b>
	> 3,7 g/dL	20	90,9
<b>Rácio ALB/GLOB (n=22)</b>	< 0,7	14	63,3
	<b>0,7 - 1,9</b>	<b>8</b>	<b>36,7</b>
	> 1,9	0	0,0
<b>Cálcio (n=6)</b>	< 9,3 mg/dL	0	0,0
	<b>9,3 - 12,1 mg/dL*</b>	<b>6</b>	<b>100,0</b>
	> 12,1 mg/dL	0	0,0
<b>Sódio (n=14)</b>	< 141 mEq/l	9	64,3
	<b>141 - 152 mEq/l*</b>	<b>3</b>	<b>21,4</b>
	> 152 mEq/l	1	7,1
<b>Cloro (n=14)</b>	< 102 mEq/l	9	64,3
	<b>102 - 117 mEq/l*</b>	<b>5</b>	<b>35,7</b>
	> 117 mEq/l	0	0,0
<b>Potássio (n=13)</b>	< 3,8 mEq/l	1	7,7
	<b>3,8 - 5 mEq/l*</b>	<b>10</b>	<b>76,9</b>
	> 5 mEq/l	2	15,4

\* Valor de referência;

Na maior parte das cadelas, a determinação do balanço eletrolítico não evidenciou alterações, com exceção da concentração sanguínea de cloro e sódio (Tabela 19). Em ambos os eletrólitos, 9 (64,3 %) das 14 cadelas avaliadas evidenciavam concentrações inferiores aos valores de referência. Os níveis séricos de potássio foram avaliados em 13 cadelas, das quais duas (15,4 %) apresentavam hipercaliemia e uma com hipocaliemia (7,7 %). Uma cadela apresentou-se ainda com hipernatremia (7,1%; 1/13) (Tabela 19).

#### 4.5.1. Variação nos parâmetros de Bioquímica Sérica com o tipo de piómetra

Não se encontraram associações estatísticas de 8 parâmetros de bioquímica sérica em função do tipo de piómetra (tabela 20). A maior parte das cadelas, qualquer que fosse o tipo de piómetra diagnosticada, evidenciou um aumento da concentração de FA, de proteínas totais e globulinas. Nos restantes parâmetros testados (creatinina, azoto ureico, albumina, globulinas) os valores circulantes encontravam-se maioritariamente dentro de valores considerados normais para esta espécie; apenas o cloro, sódio e o rácio ALB/GLOB se apresentam diminuído na maioria das cadelas, mas sem que houvesse efeito do tipo de piómetra.

**Tabela 20** - Parâmetros de Bioquímica sérica por tipo de piómetra. Distribuição de frequências e teste do qui-quadrado

Parâmetros Bioquímicos/Tipo piómetra	Resultado							X <sup>2</sup>	p
	n	Diminuída		Normal		Aumentada			
		n	%	n	%	n	%		
FA								2,951	0,130
Aberta	32	--		8	25,0	24	<b>75,0</b>		
Fechada	18	--		1	5,6	17	<b>94,4</b>		
Proteínas Totais								0,344	0,708
Aberta	17	--		7	41,2	10	<b>58,8</b>		
Fechada	13	--		4	30,8	9	<b>69,2</b>		
Glucose								0,150	0,719
Aberta	28	--		22	<b>78,6</b>	6	21,4		
Fechada	15	--		11	<b>73,3</b>	4	26,7		
Creatinina								1,774	0,591
Aberta	28	4	14,3	23	<b>82,1</b>	1	3,6		
Fechada	15	1	6,7	12	<b>80,0</b>	2	13,3		
Azoto Ureico								2,004	0,402
Aberta	14	4	28,6	8	<b>57,1</b>	2	14,3		
Fechada	6	0	0,0	5	<b>83,3</b>	1	16,7		
Albumina								0,838	0,832
Aberta	24	4	16,7	19	<b>79,2</b>	1	4,2		
Fechada	11	2	18,2	8	<b>72,7</b>	1	9,1		
Globulinas								0,166	1,000
Aberta	12	--		1	8,3	11	<b>91,7</b>		
Fechada	7	--		1	14,3	6	<b>85,7</b>		
Rácio ALB/GLOB								0,653	0,617
Aberta	12	9	<b>75,0</b>	3	25,0	--	--		
Fechada	7	4	<b>57,1</b>	3	42,9	--	--		
Cloro								0,124	1,000
Aberta	6	4	<b>66,7</b>	2	33,3	--	--		
Fechada	7	4	<b>57,1</b>	3	42,9	--	--		
Sódio								1,023	1,000
Aberta	6	4	<b>66,7</b>	2	33,3	0	0,0		
Fechada	7	4	<b>57,1</b>	2	28,6	1	7,7		

#### 4.6. Ecografia abdominal

Da amostra de 58 cadelas usadas neste estudo, existia informação sobre a ecografia realizada aquando do diagnóstico para 51 cadelas. Na tabela 21 são apresentadas as alterações observadas na ecografia abdominal destas 51 cadelas.

No exame ecográfico a maioria das cadelas (n=49; 96,1%) apresentou distensão uterina e um espessamento das paredes uterinas (n=31; 60,8%), descrito como irregular em 15 cadelas. Em 20 cadelas (39,2%) não havia registo do espessamento da parede uterina. Das cadelas que apresentaram distensão uterina, 25 cadelas (cerca de 51%) foram descritas como tendo uma distensão uterina acentuada. Em termos de caracterização do conteúdo uterino registado para 50 cadelas (98%) ao exame ecográfico verificou-se que o interior do lúmen uterino foi descrito mais frequentemente como apresentando um conteúdo de ecogenicidade hipoecoica (38%),

apesar de um conteúdo uterino de ecogenicidade mista e anecoica ser ainda relatado com alguma frequência (26% e 24%, respectivamente).

Com menos frequência, foi ainda observada a coexistência de HQE (11,8%), de quistos ováricos (n=3; 5,9%), de peritonite (n=2; 3,9%), e a presença de líquido livre no abdômen numa cadela.

**Tabela 21 - Resultados dos parâmetros da ecografia abdominal (n=51)**

Achados ecográficos		n	%
<b>Distensão Uterina</b>	SEM Distensão Uterina	2	3,9
	COM Distensão Uterina	49	96,1
	❖ <i>Distensão Uterina acentuada</i>	25	51
<b>Conteúdo Intra- Luminal</b>	SEM Conteúdo Intra-Luminal	1	2
	COM Conteúdo Intra-Luminal	50	98,0
	❖ <i>Sem informação da Ecogenicidade do CIL</i>	6	12
	❖ <i>Ecogenicidade Mista</i>	13	26
	❖ <i>Ecogenicidade Hipoeicoica</i>	19	38
	❖ <i>Ecogenicidade Anecoica</i>	12	24
<b>Espessamento da Parede Uterina</b>	SEM Registo	20	39,2
	COM Espessamento PU	31	60,8
	❖ <i>Espessamento Irregular</i>	15	48,4
<b>HQE</b>	SEM HQE	45	88,2
	COM HQE	6	11,8
<b>Peritonite</b>	SEM Peritonite	49	96,1
	COM Peritonite	2	3,9
<b>Quistos Ováricos</b>	SEM Quistos ováricos	48	94,1
	COM Quistos ováricos	3	5,9
<b>Líquido Livre no Abdómen</b>	SEM Líquido livre no abdómen	50	98,0
	COM Líquido livre no abdómen	1	2,0

Nas cadelas que apresentaram distensão uterina (n=49), esta foi caracterizada como acentuada em 46,7 % das cadelas com piómetra aberta, enquanto nas cadelas com piómetra do tipo fechada, 56,3 % das cadelas evidenciaram, na ecografia, uma distensão uterina acentuada (tabela 22). Apesar da prevalência de distensão uterina acentuada ser maior em cadelas com piómetra fechada, a diferença não se revelou significativa ( $X^2 = 0,383$ ;  $p=0,758$ ).

**Tabela 22 - Presença de distensão uterina acentuada por tipo de piómetra**

Tipo de Piómetra	N	Distensão uterina		X <sup>2</sup>	P		
		Não acentuada	Acentuada				
	n	%	n	%			
Aberta	30	16	53,3	14	46,7	0,383	0,758
Fechada	16	7	43,8	9	56,3		
Total	46	23	50,0	23	50,0		

Nota: Desconhecido o tipo de piómetra de 3 cadelas que apresentaram distensão uterina

Das 48 cadelas cujo tipo de piómetra foi registado em ficha clínica e em que existia informação sobre a espessura da parede uterina, observou-se que, fosse na piómetra aberta ou fechada, a maioria das cadelas evidenciavam um aumento de espessura da parede uterina (58,1% e 64,7%, respetivamente) (tabela 23). Assim, nesta amostra, não existiu evidência da existência de uma relação entre o tipo de piómetra apresentado e o aumento da espessura da parede uterina.

**Tabela 23** - Presença de um espessamento da parede uterina por tipo de piómetra

Tipo de Piómetra	N	Espessamento da parede uterina				X <sup>2</sup>	p
		Não		Sim			
		n	%	N	%		
Aberta	31	13	41,9	18	<b>58,1</b>	0,806	0,369
Fechada	17	6	35,3	11	<b>64,7</b>		
Total	48	19	39,6	29	<b>60,4</b>		

Nota: Desconhecido o tipo de piómetra de 3 cadelas que apresentaram espessamento da parede uterina

#### 4.7. Duração do período de hospitalização

Na Tabela 24 são apresentados os resultados descritivos da duração do período de internamento das 58 cadelas da amostra. O tempo de internamento foi definido como o número de horas que as cadelas estiveram internadas após a realização da ovariectomia.

A leitura da tabela permite verificar que após a realização da ovariectomia, as cadelas estiveram internadas entre 20 e 264 horas, numa média de 54,62 horas (DP=31,36). Ainda assim, a mediana para a duração do internamento foi de 48 horas.

Uma leitura por agregação de número de horas, permite verificar que quatro das cadelas (6,9%) estiveram internadas durante não mais de 24 horas depois de terem sido submetidas a cirurgia, e que a maioria das cadelas (n=41, 70,7%) precisaram de mais de 24 horas de internamento, tendo tido alta no segundo dia de internamento. Cerca de 22,4% das cadelas estiveram internadas mais de 48 horas, sendo que uma cadela precisou de ficar internada até 264 horas (i.e., 11 dias).

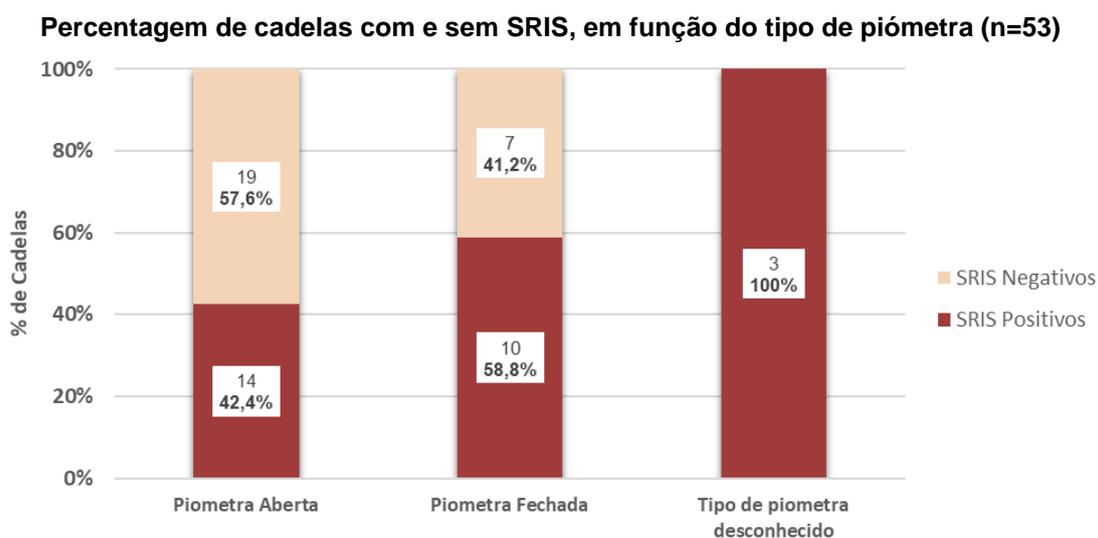
**Tabela 24** - Duração do período de hospitalização

Estatística	Horas	Tempo (em horas)	n	%
Média	54,62	]0h, 24h]	4	6,9
IC [95%] Média	46,38 - 62,87	]24h, 48h]	41	70,7
Desvio padrão	31,36	]48h, 72h]	10	17,2
Mínimo-máximo	20 - 264	]72h, 96h]	2	3,5
Mediana	48,0	>96h	1	1,7
$P_{25}-P_{75}$	48,0 - 48,0	Total	58	100

Tendo em conta estes dados, considerou-se que as cadelas que precisaram de ficar hospitalizadas por mais de 48 horas após ovariectomia experienciaram uma hospitalização prolongada, o que na população estudada representou 22,4% (13:58).

#### 4.8. Prevalência de SRIS

Das 58 cadelas, 27 cadelas foram identificadas como apresentando SRIS no momento de diagnóstico de piómetra. Em cinco cadelas (três com piómetra fechada e duas com piómetra aberta) por ausência de dados, não pôde ser avaliada a presença de SRIS. As restantes 26 cadelas foram identificadas como SRIS negativas. Entre as cadelas avaliadas quanto à presença de SRIS, 58,8% das cadelas com piómetra fechada (10:17) eram SRIS positivas; no grupo de cadelas com piómetra aberta apenas 42,4% (14:33) se apresentaram com SRIS (Gráfico 8). Apesar da diferença na proporção de cadelas com SRIS nos dois grupos, a associação não foi significativa ( $X^2_{(1)}=1,209$ ;  $p=0,272$ ).



**Gráfico 8** - Distribuição das cadelas com e sem SRIS, em função do tipo de piómetra

#### 4.9. Fatores de prognóstico associados com a hospitalização prolongada

- Influência do tipo de piómetra apresentado e da idade na apresentação de um período de hospitalização prolongado

Nas 12 cadelas que necessitaram de uma hospitalização prolongada, e cujo tipo de piómetra foi determinado, o tipo de piómetra não afetou o tempo de hospitalização ( $p > 0,05$ ) (Tabela 25). Em ambos os tipos de piómetra, as cadelas tenderam a apresentar um tempo de hospitalização inferior a 48 horas, com uma frequência muito similar. Da mesma forma, nestas 58 cadelas não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa na apresentação de hospitalização prolongada entre as cadelas mais jovens (com idade inferior a 8,2 anos - mediada das idades das cadelas incluídas no estudo) e as cadelas mais velhas (com idade superior a 8,2 anos). Em ambos os grupos, com frequência muito similar, a maioria das cadelas não necessitaram de ser submetidas a um período de hospitalização prolongado.

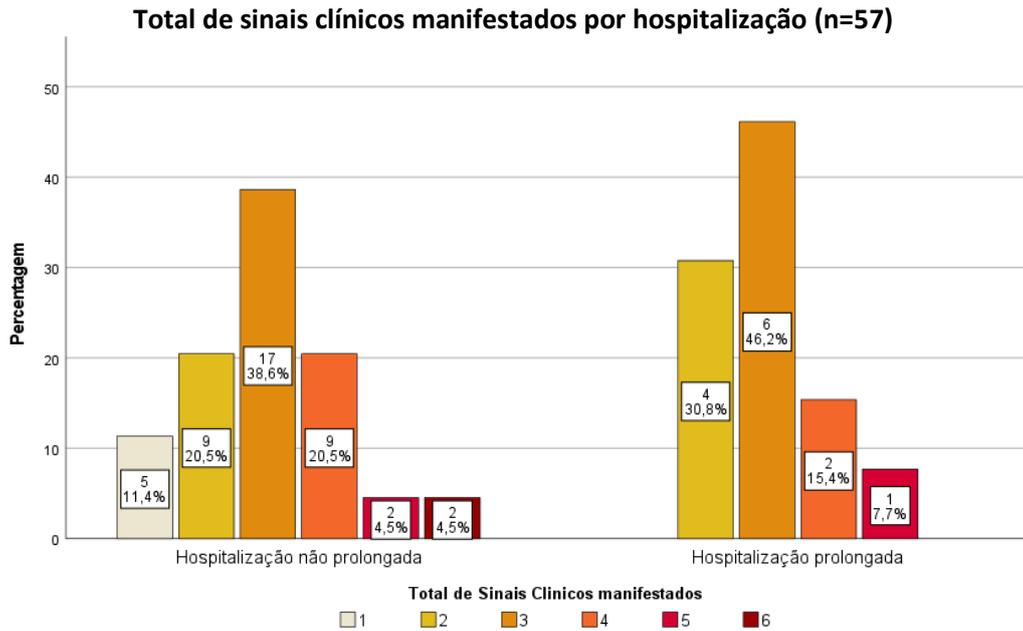
**Tabela 25** - Período de internamento por tipo de piómetra e idade

	n	Hospitalização prolongada				$\chi^2$	p
		Não		Sim			
		n	%	n	%		
Tipo de piómetra					0,061	1,000	
Aberta	35	27	<b>77,1</b>	8	22,9		
Fechada	20	16	<b>80,0</b>	4	20,0		
Idade*					0,001	0,974	
≤ 8,2 anos	31	24	<b>77,4</b>	6	22,6		
> 8,2 anos	27	21	<b>77,8</b>	6	22,2		

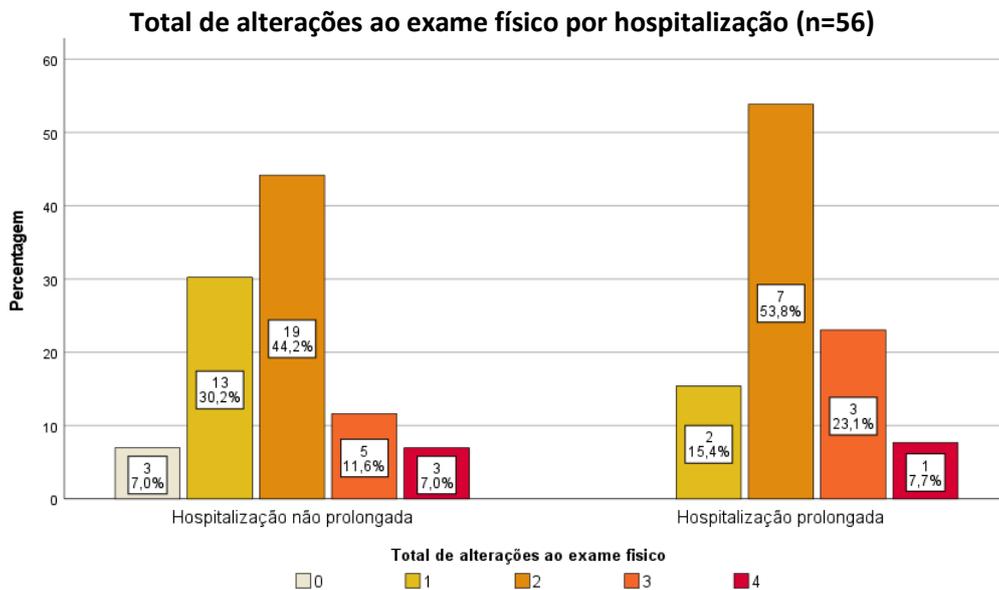
\*O valor limiar usado para categorizar este parâmetro foi obtido pela mediana das idades

- Relação entre o número de sinais clínicos e o número de alterações evidenciadas ao exame físico e a apresentação de um período de hospitalização prolongado

O total de sinais clínicos evidenciados na consulta de diagnóstico (57 cadelas) e alterações registadas no exame físico (de 56 cadelas), não influencia o tipo de hospitalização, prolongada ou não (Gráficos 9 e 10; Tabela 26). No anexo 1 é apresentado o pressuposto de normalidade para o teste paramétrico usado. Da leitura da tabela 26, observa-se que quer as distribuições do total de sinais clínicos apresentados pelas cadelas, quer as distribuições do total de alterações detetadas no exame físico, apresentaram um valor de p superior a 0,05, significando que as distribuições não diferiam entre animais com e sem período de internamento prolongado.



**Gráfico 9** - Distribuição das cadelas (cujos sinais clínicos foram conhecidos) em função do número de sinais clínicos evidenciados, por período de hospitalização;



**Gráfico 10** - Distribuição das cadelas (cujas informações do exame físico foram conhecidas) em função do número de alterações evidenciadas no exame físico, por período de hospitalização;

**Tabela 26** - Total de sinais clínicos e alterações ao exame físico por hospitalização

	<b>n</b>	<b>RM</b>	<b>U - Mann-Whitney</b>	<b>p</b>
<b>Total de sinais clínicos manifestados</b>				
Hospitalização não prolongada	44	29,02	285,000	0,984
Hospitalização prolongada	13	28,92		
<b>Total de alterações ao exame físico</b>				
Hospitalização não prolongada	43	26,83	351,500	0,136
Hospitalização prolongada	13	34,04		

RM. Rank Médio

- [Relação entre alterações observadas nestas cadelas e a hospitalização prolongada](#)

De todas as informações recolhidas no estudo, i.e., dados da história clínica, exame físico, sinais clínicos e análises laboratoriais, foram testados para o seu valor prognóstico os seguintes parâmetros: leucocitose com neutrofilia, leucopenia, linfopenia, linfocitose, monocitose, anemia, trombocitopenia, FA elevada, ALT elevada, hipoalbuminemia, creatinina elevada, BUN elevada, vômitos e febre. Algumas das alterações referidas frequentemente na literatura como fatores ou possíveis fatores de prognóstico desta doença (peritonite, rutura uterina), não puderam ser avaliadas, uma vez que foram observadas com uma frequência muito reduzida, impossibilitando a sua análise estatística. Do grupo de alterações acima referidas, nenhuma se apresentou associada a uma maior ocorrência de hospitalização prolongada ( $p > 0,05$ ). Da mesma forma, nenhuma relação foi observada entre o SRIS a apresentação de um período de hospitalização superior a 48 horas (Tabela 27).

**Tabela 27** - Associação entre vários parâmetros clínicos e uma hospitalização prolongada

		Hospitalização prolongada				$\chi_{(1)}^2$	p	
		Não		Sim				
		n	n	%	n			%
Alterações observadas no Hemograma	<b>Leucocitose com Neutrofilia</b>							
	Sem Leucocitose com Neutrofilia	16	11	<b>68,8</b>	5	31,3	0,407	0,730
	Com leucocitose com Neutrofilia	35	27	<b>77,1</b>	8	22,9		
	<b>Leucopenia</b>							
	Sem Leucopenia	48	36	<b>75,0</b>	12	25,0	0,103	1,000
	Com Leucopenia	3	2	<b>66,7</b>	1	33,3		
	<b>Linfopenia</b>							
	Sem Linfopenia	47	37	<b>78,7</b>	10	21,3	3,185	0,139
	Com Linfopenia	3	1	33,3	2	<b>66,7</b>		
	<b>Linfocitose</b>							
	Sem Linfocitose	13	9	<b>75,0</b>	3	25,0	0,009	1,000
	Com Linfocitose	38	29	<b>76,3</b>	9	23,7		
	<b>Monocitose</b>							
	Sem Monocitose	21	16	<b>76,2</b>	5	23,8	0,027	1,000
Com Monocitose	31	23	<b>74,2</b>	8	25,8			
<b>Anemia</b>								
Sem Anemia	40	32	<b>80,0</b>	8	20,0	1,284	0,262	
Com Anemia	11	7	<b>63,6</b>	4	36,4			
<b>Trombocitopenia</b>								
Sem Trombocitopenia	37	29	<b>78,4</b>	8	21,6	1,062	0,309	
Com Trombocitopenia	14	9	<b>64,3</b>	5	35,7			
Alterações observadas na Bioquímica Sérica	<b>FA Aumentada</b>							
	Sem FA aumentada	9	8	<b>88,9</b>	1	11,1	0,758	0,662
	Com FA aumentada	41	31	<b>75,6</b>	10	24,4		
	<b>ALT aumentada</b>							
	Sem ALT aumentada	42	32	<b>76,2</b>	10	23,8	0,003	1,000
	Com ALT aumentada	4	3	<b>75,0</b>	1	25,0		
<b>Hipoalbuminémia</b>								
Sem Hipoalbuminémia	32	26	<b>81,3</b>	6	18,7	2,929	0,119	
Com Hipoalbuminémia	6	3	<b>50,0</b>	3	50,0			
<b>Creatinina Aumentada</b>								
Sem Creatinina aumentada	40	31	<b>77,5</b>	9	22,5	0,016	1,000	
Com Creatinina aumentada	5	4	<b>80,0</b>	1	20,0			
<b>Azoto Ureico Aumentado</b>								
Sem BUN aumentado	17	16	<b>94,1</b>	1	5,9	1,373	0,352	
Com BUN aumentado	4	3	<b>75,0</b>	1	25,0			
Sinais clínicos	<b>Vômito</b>							
	Sem vômito	36	27	<b>75,0</b>	9	25,0	0,180	0,752
	Com vômito	20	16	<b>80,0</b>	4	20,0		
Alterações observadas no Exame Físico	<b>Febre</b>							
	Sem febre/hipertermia	43	34	<b>79,1</b>	9	20,9	0,542	0,472
	Com febre/hipertermia	13	9	<b>69,2</b>	4	30,8		
	<b>Hipotermia</b>							
Sem hipotermia	49	36	<b>73,5</b>	13	26,5	2,419	0,182	
Com hipotermia	7	7	<b>100</b>	0	0,0			
SIRS								
	Sem SRIS	26	22	<b>84,6</b>	4	15,4	2,305	0,129
	Com SIRS	27	18	<b>66,7</b>	9	33,3		

#### 4.10. Complicações pós-operatórias

Das 58 cadelas submetidas a Ovariohisterectomia, apenas uma cadela apresentou deiscência de sutura. Nas restantes 57 cadelas, nenhuma complicação pós-cirúrgica foi reportada.

#### 4.11. Mortalidade

Entre as 58 cadelas com piómetra incluídas no estudo, duas acabaram por falecer, traduzindo-se numa mortalidade de 3,45%. Uma das cadelas, faleceu no pós-operatório, decorridas 20 horas após a conclusão da cirurgia e, a outra faleceu decorridos 11 dias após ter realizado a OVH e de ter tido alta há oito dias. A causa da morte não foi pesquisada através de necropsia.

### 5. Discussão

Na amostra de 58 cadelas, usada neste estudo, verificou-se um predomínio de cadelas sem raça definida e a presença de uma grande diversidade de raças. Apesar de neste estudo se ter observado que as raças Labrador Retriever, Golden Retriever e Pinsher foram as mais representadas, nenhuma diferença substancial, de incidência entre raças, pôde ser observada com a presença de 23 raças num total de 39 cadelas de raça presentes nesta amostra. Não obstante, neste estudo, a maior representação das raças Labrador Retriever, Golden Retriever e Pinsher pode decorrer da alta prevalência destas raças na área geográfica em que o hospital veterinário se encontra. Assim sendo, e decorrente também do número de casos utilizados no trabalho, não é possível efetuar uma análise comparativa entre as raças presentes para averiguação de uma possível prevalência de piómetra em determinada/s raça/s e ou de predisposição racial para a ocorrência de piómetra.

A média de idade com que as cadelas foram diagnosticadas com piómetra na população utilizada foi de 8,3 anos, apesar de haver uma amplitude de idades relativamente grande, pois foi diagnosticada em cadelas entre os 10 meses até aos 15 anos de idade. Setenta e cinco por cento das cadelas deste estudo apresentaram idade superior a 6,5 anos. Como descrito na literatura, a piómetra pode ocorrer em cadelas adultas de qualquer idade, embora seja geralmente aceite que cadelas mais velhas, que já experienciaram vários ciclos éstricos, apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de piómetra, em resultado dos efeitos acumulativos da progesterona sobre o trato reprodutivo, ao longo dos sucessivos ciclos éstricos<sup>23, 24</sup>. Esta informação suporta os resultados do estudo aqui apresentado.

A maioria das cadelas deste estudo eram de porte pequeno e médio, com apenas 25% das cadelas tratadas apresentando um peso superior a 29 kg. Mais uma vez este registo pode derivar do facto de que existe uma maior procura de cães de baixo e médio porte que tem vindo a

umentar ao longo do tempo, em detrimento de raças de porte grande e gigante que são cada vez menos procuradas.

O intervalo de tempo entre o último cio e o diagnóstico da afeção, conhecido para apenas 28 cadelas, não se estendeu para além dos três meses, sendo que a maioria destas cadelas (n=19), apresentou cio há não mais de um mês aquando do diagnóstico desta afeção, durante a primeira metade da fase de diestro. Esta observação, segundo Sugiura et al.<sup>63</sup>, pode ser explicada pela supressão mais marcada da atividade do sistema imunitário da cadela observada nesta fase do ciclo éstrico, onde a concentração sanguínea de progesterona atinge valores máximos e a concentração de estrogénios diminui significativamente<sup>1, 4, 56, 63</sup>. Ainda assim, este intervalo apresentou alguma amplitude, havendo algumas cadelas a terem o diagnóstico de piómetra aos cerca de 3 meses após o cio, já em anestro. Apesar de a piómetra poder ocorrer em qualquer momento do ciclo éstrico da cadela, sabe-se que é mais frequente durante diestro<sup>94</sup>, o que está de acordo com os resultados obtidos neste estudo.

Tal como é amplamente referido pela literatura<sup>1</sup>, também neste trabalho as cadelas apresentaram com maior frequência piómetra aberta (60,3%) que piómetra fechada (34,5%). Houve ainda três cadelas cujo tipo de piómetra não foi registado na ficha clínica, mas em que nas queixas que originaram a consulta uma delas apresentou dermatite perivulvar; noutra, o tutor refere ter observado alguma conspurcação na região perivulvar; no caso da terceira cadela, que foi diagnosticada com rutura uterina, apresentava-se prostrada, anorética e com diarreia. Apesar de na maioria das vezes a presença de corrimento ser bastante evidente<sup>29</sup>, por várias vezes durante a consulta, os tutores reportaram ter reparado pela primeira vez na presença de corrimento vulvar na cadela. Por vezes, em piómetras abertas, o corrimento vulvar pode não ser muito exuberante, ou ser intermitente, dificultando a sua deteção. Também o *grooming* da cadela, na região perivulvar, pode esconder a presença deste sinal clínico<sup>20, 29</sup>. A apresentação de corrimento vulvar na última consulta, em duas cadelas que foram identificadas com piómetra fechada inicialmente, pode ser ainda explicada por uma exacerbada pressão uterina sobre a cérvix, com consequente abertura cervical e posterior apresentação de corrimento vulvar<sup>91</sup>.

Nesta amostra de 58 cadelas com piómetra, os sinais clínicos mais frequentemente apresentados durante a primeira consulta, foram a hiporexia/anorexia, a apresentação de corrimento vulvar e prostração. Embora a prostração, a diminuição de apetite/anorexia, vômitos e a diarreia integrem os sinais clínicos mais frequentemente reportados pelos tutores na consulta, estes não são sinais específicos da doença<sup>16, 36</sup>. Entre os sinais menos frequentes, mas ainda assim com alguma representatividade, o vômito foi o mais representado, com 20 cadelas (35%) seguido por uma fraqueza na locomoção/clauidicação, diarreia, poliúria/polidipsia e edema vulvar. Sinais como diarreia e poliúria/polidipsia foram observados com uma frequência inferior ao que vem sendo referido pela literatura<sup>1</sup>. Apesar de a clauidicação/fraqueza na locomoção ser descrita como um sinal clínico algo esporádico<sup>17</sup>, neste estudo, assim como foi observado por Jitpean et

al.<sup>82</sup> a claudicação/fraqueza na locomoção não foi um sinal clínico circunstancial, sendo relatado em 15,8 % das cadelas. Segundo Jitpean et al.<sup>82</sup> é possível que a estimulação da resposta imunitária possa desencadear artrite.

Relativamente às cadelas com piómetra fechada, uma vez que o exsudato uterino é retido dentro do útero, tendem a apresentar-se sistemicamente mais doentes, evidenciando sinais clínicos mais graves em comparação com as cadelas com piómetra aberta<sup>77</sup>. Apesar de praticamente todos os sinais clínicos, com exceção da poliúria/polidipsia e da diarreia, estarem presentes com maior frequência em situações de piómetra fechada, a prostração e os vômitos foram os únicos sinais clínicos que apresentaram uma relação estatisticamente significativa com o tipo de piómetra, estando estes presentes com mais frequência na piómetra fechada. De acordo com Verstegen et al.<sup>29</sup> e Thangamani et al.<sup>93</sup>, os vômitos são observados com maior frequência em animais em estado de doença mais grave. Dado que cadelas com piómetra fechada podem passar despercebidas aos olhos dos tutores até que apresentem um quadro clínico mais grave<sup>29</sup>, provavelmente a referência mais frequente a sinais como diarreia e poliúria/polidipsia em cadelas com piómetra aberta, pode-se dever a uma maior atenção dos tutores no período que antecedeu a ida ao veterinário, devido à prévia observação de um corrimento vulvar apesar de a cadela aparentar estar normal.

Ao exame físico, apenas três cadelas não apresentaram alterações, tendo a dor ou desconforto abdominal à palpação e a distensão abdominal sido evidenciados com maior frequência. Com frequência, as cadelas desta amostra apresentaram uma temperatura dentro dos valores de referência. A febre, alteração descrita como sendo pouco comum<sup>36</sup>, esteve presente em praticamente 1/4 das cadelas deste estudo, muito provavelmente como consequência da septicémia<sup>37</sup>. A hipotermia, observada em situações de choque séptico descompensado<sup>37</sup>, foi observado menos frequentemente. Ao contrário do que é referido por Hagman<sup>1</sup>, neste estudo, as alterações na frequência cardíaca e respiratória, ocorreram com reduzida frequência. Não obstante, em algumas cadelas o registo relativo à frequência respiratória e cardíaca foi reduzido e por vezes ausente, o que pode ter contribuído para a reduzida observação destes parâmetros alterados. A desidratação, alteração descrita mais frequentemente em cadelas com estados de doença mais graves<sup>29</sup>, apenas foi registada para quatro cadelas. Estes resultados devem-se, provavelmente facto de o diagnóstico ter sido realizado sobretudo em fases iniciais da doença.

Nestas cadelas, no leucograma, e de forma concordante com a informação disponível, observou-se uma marcada leucocitose com neutrofilia e monocitose. A leucopénia com neutropenia, associada a casos mais graves de doença<sup>12</sup>, teve uma ocorrência esporádica. Contrariamente com o reportado em alguns estudos<sup>102, 127</sup>, a linfopenia não foi uma alteração frequente. Das 56 cadelas que realizaram leucograma, apenas 3 (5,4%) apresentaram linfopenia, enquanto 18 (32,1%) apresentaram linfocitose. Assim como a linfopenia pode estar presente em casos de superinfecções bacterianas, como em piómetra, em consequência da septicemia e endotoxémia,

também a linfocitose pode ocorrer, em consequência da produção linfocitária e hiperplasia linfoide provocada pela estimulação antigénica prolongada, típica de infeções crónicas<sup>129</sup>. A eosinofilia observada nesta amostra, com maior frequência em cadelas com piómetra fechada, pode ocorrer em resposta a condições sépticas, acompanhando a neutrofilia<sup>129</sup>. Neste estudo a anemia ocorreu com baixa frequência quando comparada com o descrito em vários estudos<sup>12, 37, 101</sup>. No entanto este valor pode ter sido algo subestimado uma vez que a desidratação, presente em pelo menos 4 cadelas deste estudo, pode complicar a avaliação da presença de anemia<sup>29, 58</sup>. Neste estudo, a maioria das cadelas não apresentou alterações na contagem plaquetária, apesar de haver um número residual de animais com registo de trombocitose e algumas delas apresentassem trombocitopenia, corroborando assim vários estudos sobre a ação da endotoxémia e/ou septicemia sobre a hemostasia<sup>16, 54, 55</sup>.

Ao contrario do reportado no estudo de Jitpean et al.<sup>77</sup>, nas cadelas do trabalho aqui apresentado não foi observada qualquer relação significativa entre a leucocitose, neutrofilia e monocitose e o tipo de piómetra, embora se observasse uma frequência ligeiramente superior destas alterações em cadelas com piómetra fechada.

Na bioquímica sérica, o aumento da atividade da FA, foi a alteração mais frequentemente observada, o que poderá ser consequência da ação sistémica das endotoxinas, tal como foi já descrito em vários outros estudos sobre esta afeção uterina<sup>20, 95</sup>. Contrastando com as observações de Kaymaz et al<sup>123</sup>, a enzima ALT, sugestiva de lesão hepática, raramente se encontrou alterada nos animais deste estudo. Das 22 cadelas que evidenciaram hiperproteinémia, apenas 4 apresentaram um rácio albumina: globulina dentro dos valores de referência para espécie (com hiperalbuminémia e hiperglobulinémia), enquanto, 13 cadelas apresentaram este rácio diminuído (com hiperglobulinémia). De facto, para além da desidratação e do aumento da produção de APPs, também o aumento da produção de globulinas (hiperglobulinémia) pode contribuir para a hiperproteinémia<sup>29</sup>. A hipoalbuminémia registada em algumas cadelas pode ocorrer não só devido a perda renal da albumina<sup>32</sup>, como também devido a uma diminuição da síntese de albumina para uma maior produção de globulinas e APPs positivas<sup>105</sup>.

Tal como descrito em alguns estudos<sup>29, 36</sup>, o aumento das concentrações de ureia e creatinina tiveram uma representatividade esporádica na população deste estudo. Frequentemente, a azotemia tem uma origem pré-renal, decorrendo da desidratação<sup>29</sup>; também a toxemia presente nestas cadelas pode reduzir a eliminação de BUN e de creatinina, e por conseguinte aumentar as suas concentrações séricas<sup>93</sup>. Surpreendentemente, entre as cadelas cujos níveis séricos de glucose foram analisados, nenhuma apresentou hipoglicemia, e algumas cadelas registaram mesmo a ocorrência de hiperglicemia. Esta observação leva-nos a crer que o diagnóstico da doença, pelo menos nestas 12 cadelas, foi realizada ainda numa fase precoce da doença, pois

se a hiperglicemia pode ser observada inicialmente em casos de piómetra, à medida que a septicemia progride os animais tendem a evoluir para hipoglicemia<sup>37, 57</sup>.

Alguns dos animais apresentaram hipocloremia e hiponatremia, que poderão resultar do comprometimento da capacidade de reabsorção de sódio e cloro, na ansa de Henle associada às endotoxinas<sup>12, 29</sup>, e da apresentação frequente de alterações como o vômito ou diarreia, com subsequente desidratação hipotónica<sup>129</sup>.

Nenhum dos parâmetros avaliados nas análises de bioquímica sérica apresentou uma relação estatisticamente significativa com o tipo de piómetra. Este facto poderá ser explicado, em parte, pelo número limitado de animais abrangidos neste estudo.

A ecografia abdominal, nestas cadelas, permitiu recolher informações sobre a espessura e integridade da parede uterina, tamanho do útero, conteúdo uterino, simetria e posição geral do órgão, que se demonstraram essenciais para a exclusão de diagnósticos diferenciais da piómetra. Na maioria dos animais, os registos clínicos mencionam a existência de alterações como distensão uterina e a presença de conteúdo no lúmen uterino. O conteúdo uterino, no entanto, apresentou padrões de ecogenicidade variáveis, Tal como referido por Mattoon e Nyland<sup>30</sup>, as paredes uterinas das cadelas apresentam uma aparência variável, sendo que algumas cadelas não revelaram alterações na espessura das paredes uterinas em contraste com outras que apresentaram espessamento. A ecogenicidade do conteúdo uterino diferiu entre piómetras, apesar de uma ecogenicidade hipoecoica ser prevalente. Como descrito por Lee et al.<sup>106</sup>, as cadelas com piómetra fechada evidenciaram com maior frequência, a presença de uma distensão uterina acentuada e a presença de um espessamento da parede uterina, ainda que não tenham apresentado uma relação estatisticamente significativa.

A presença de SRIS, identificada nesta amostra com base na frequência cardíaca, respiratória, temperatura corporal e concentração total de leucócitos do sangue, foi avaliada recorrendo aos critérios sugeridos por Hauptman et al.<sup>92</sup>. Neste estudo, um número elevado de cadelas (cerca de 51%) foram identificadas como SRIS positivas. Esta prevalência é concordante com a referida noutro estudo que também aplicou estes critérios<sup>77</sup>. Contudo, como em algumas das cadelas que integraram este trabalho, não houve registo sobre todos os parâmetros (temperatura, frequência respiratória, frequência respiratória e concentração total de leucócitos do sangue), é possível que a prevalência de SRIS nesta população esteja subestimada. Não obstante, uma vez que os parâmetros como a temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória e contagem de leucócitos podem cumprir com os critérios de SRIS devido não só a uma resposta sistémica aos mediadores inflamatórios, como também devido a eventos fisiológicos como o medo e a ansiedade/stress, a sua baixa especificidade pode ter resultado na identificação errónea de algumas cadelas como SRIS positivas (falsos positivos)<sup>75</sup>. Apesar de comprometimento sistémico ser apontado como superior em cadelas com piómetra fechada, e consequentemente a SRIS, referida como sendo mais comum nestas cadelas<sup>4, 77</sup>, neste estudo

não foram observadas diferenças significativas entre o tipo de piómetra e a presença de SRIS, embora tenha sido observada com maior frequência em cadelas com piómetra do tipo fechada (58,8% vs 42,4%).

Tal como referido por Hagman<sup>1</sup>, a maioria das cadelas com piómetra precisaram de ficar hospitalizadas, sob uma apertada monitorização, por apenas um a dois dias após a realização da ovariectomia. Um internamento superior a 48 horas após o tratamento cirúrgico da piómetra geralmente ocorre em consequência de complicações ou da apresentação da cadela num estado de saúde gravemente debilitado<sup>91</sup>.

A existência de complicações pós-cirúrgica foi residual, e limitou-se à deiscência de sutura, contrastando com vários estudos<sup>1, 82</sup> em que para além de estarem identificadas uma percentagem de complicações pós-operatórias superiores, referem também complicações de outro tipo, como peritonite e infeção do trato urinário. Mesmo animais com patologias concomitantes, como obesidade, doença renal crónica, hérnia inguinal, síndrome de Cushing, não apresentaram complicações pós-operatórias.

Na população usada neste trabalho apenas foram registadas duas mortes, o que é concordante com os estudos mais recentes<sup>23, 130</sup>, que vêm indicando uma taxa de mortalidade muito inferior à anteriormente reportada, em consequência do melhor conhecimento da doença e do contínuo aprimoramento dos serviços médico-veterinários e ainda pelo facto de haver uma maior facilidade de acesso dos animais a serviços médico-veterinários, o que favorece o diagnóstico precoce da doença. As duas cadelas cujo óbito se registou apresentavam piómetra fechada e eram SRIS positivas; uma delas, que morreu 20 horas após a cirurgia, foi apresentada no hospital com história clínica de anorexia e vômitos há vários dias, revelando ainda nas análises clínicas, leucocitose, anemia, trombocitopenia, hiperproteinemia, azotemia e hiperglicemia, ou seja, apresentando um quadro clínico grave e de prognóstico reservado. A segunda cadela foi apresentada no hospital no dia em que o tutor notou alterações no seu comportamento, e nas análises clínicas, apresentou leucocitose, hiperproteinemia as enzimas ALP e ALT aumentadas e hiperglicemia. Apesar de a cadela ter permanecido no hospital 3 dias e meio após a realização da ovariectomia, o tutor opôs-se ao prolongamento do internamento por motivos económicos, contrariando a opinião unânime dentro da equipa médica, de que a cadela precisaria de ficar internada por mais tempo. Após alguns dias a cadela foi levada de novo ao hospital, com deiscência parcial da sutura. O defeito foi corrigido e recomendado o internamento do animal por causa dos sinais de atraso na cicatrização da sutura, e para realização de exames complementares adicionais, o que não foi aceite pelo tutor. Apenas foi autorizada a realização de urocultura com antibiograma. A cadela veio a falecer, 8 dias após o fim do internamento pós-cirúrgico. Só depois do óbito a equipa médica recebeu os resultados da urocultura e antibiograma do laboratório reportando o isolamento de *Klebsiella pneumoniae pneumoniae*,

resistente a enrofloxacin, cefazolin e ampicilin, antibióticos que estavam a ser usados no seu tratamento.

Em algumas das 58 cadelas incluídas no estudo, as informações do seu estado geral foram diminutas ou mesmo inexistentes a partir do momento em que lhes foi concedida alta, não tendo sido possível determinar se acaso houve o registo de mortes afastadas do momento da alta.

Dado que, na piómetra, o aparecimento dos sinais clínicos ocorre, regra geral, de forma gradual, refletindo a ação das endotoxinas bacterianas no organismo, cadelas que se apresentam com um maior número de sinais clínicos de doença e de alterações detetadas no exame físico, tendem a apresentar-se numa fase de doença mais severa do que, por exemplo, as cadelas diagnosticadas em fase inicial de doença, manifestando apenas, por exemplo, a presença de corrimento vulvar<sup>12</sup>. Todavia, neste trabalho não foi encontrada qualquer relação entre o número de sinais clínicos e de alterações ao exame físico e a apresentação de um período de hospitalização prolongado. O que sugere que o período de hospitalização de 48h é suficiente para o animal recuperar após a remoção do foco de infeção na maior parte das situações.

Não foi possível identificar qualquer associação entre as alterações apresentadas pelas cadelas no momento do diagnóstico com o período de hospitalização prolongado, e conseqüentemente a um prognóstico pior. Apesar de as cadelas com piómetra fechada se apresentarem geralmente num estado de doença mais grave no momento da admissão, em comparação com as cadelas com piómetra aberta<sup>75</sup>, nem neste trabalho nem no estudo de Jitpean et al.<sup>77</sup>, as cadelas com piómetra fechada necessitaram de um período de hospitalização superior ao de cadelas com piómetra aberta. Uma situação similar foi observada em cadelas com mais idade, e por conseguinte com mais probabilidade de apresentarem outras doenças coexistindo com piómetra<sup>18</sup>, que ainda assim não necessitaram de um período de hospitalização mais prolongado. Visto que o tratamento da doença foi sempre ajustado a cada animal, a condição geral das cadelas com piómetra fechada e/ou mais velhas evoluiu de forma muito similar à dos restantes animais confirmando que, quando corretamente tratadas, estas cadelas apresentam um prognóstico similar ao das restantes cadelas. Nestas cadelas também não se observou, como fora já reportado por Jitpean et al.<sup>77</sup>, a existência de uma associação da septicemia a um pior desfecho, medido pelo período de hospitalização pós-operatória. No entanto, estas observações contrastam com as de Fransson et al.<sup>75</sup>, que também aplicaram os critérios de Hauptman<sup>92</sup>.

Nesta amostra, uma vez que apenas duas cadelas acabaram por falecer, a avaliação da associação de indícios clínicos e/ou laboratoriais para com a mortalidade observada nestas cadelas (possíveis fatores de prognóstico) tornou-se inviável. Ambas as cadelas que faleceram eram SRIS positivas, o que corrobora, ainda que de uma forma muito singela, a maioria da literatura<sup>90, 91</sup>, de que a presença deste síndrome nestas cadelas torna o prognóstico mais reservado. Todavia, contrastando com o estudo de Fransson et al.<sup>75</sup>, nenhuma relação foi observada entre a presença de SRIS e a apresentação de uma hospitalização prolongada. A

reduzida especificidade dos critérios de Hauptman<sup>77</sup>, bem como o número limitado de cadelas que integraram o estudo, pode explicar esta ausência de relação entre a presença de SRIS e a apresentação de uma hospitalização prolongada, apesar de a frequência de cadelas SRIS positivas com internamento prolongado ter sido superior á frequência apresentada pelas cadelas SRIS negativas.

Embora a rutura uterina esteja associada a um pior prognóstico<sup>37</sup>, a única cadela do estudo que a apresentou, sobreviveu, não obstante de ter precisado de um período de hospitalização prolongado de três dias.

## 6. Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo é a sua natureza retrospectiva, baseado essencialmente em informações extraídas das suas fichas clínicas, as quais nem sempre revelaram conter a totalidade da informação necessária. A ausência do registo clínico em algumas cadelas de alguns parâmetros analisados no estudo, ou o seu registo num formato que impediu o seu uso no estudo, reduziram o tamanho da amostra inicial, usada na avaliação estatística, aumentando desta forma, a possibilidade de alguns dos resultados observados não serem totalmente representativos das cadelas diagnosticadas com piómetra que foram incluídas neste estudo. Da mesma forma, alguns variáveis mais raras, como por exemplo a mortalidade e suas possíveis relações com alterações observadas nos exames de diagnóstico realizados, não puderam ser avaliadas, pelo insuficiente número de dados disponíveis para a efetuar uma análise relevante. Pelo que a realização futura deste estudo, numa amostra substancialmente maior, permitiria tirar mais e melhores ilações sobre esta afeção, quer em variáveis que foram analisadas neste trabalho, onde pequenas diferenças nas variáveis entre os tipos de piómetra, puderam não ter sido identificadas, quer sobretudo em variáveis que não puderam ser abordadas no presente trabalho, como fatores de prognóstico associados à mortalidade.

Dado que o preenchimento da ficha clínica de cada cadela não foi efetuado sempre pelo mesmo medico veterinário, apesar de haver locais específicos para registar cada informação, de forma padronizada, para o entendimento de toda a equipa clínica, a subjetividade subjacente ao registo das informações que vieram a ser usadas neste trabalho constitui por si só uma limitação relevante a ter em conta.

Nestas cadelas, apesar de usualmente os donos se comprometerem com a equipa médico-hospitalar, a permitir o internamento das suas cadelas por pelo menos 48 horas, período usualmente recomendado pelo Médico/a Veterinário/a ao tutor na consulta que antecederá ao internamento, por raras vezes, mas suficientes para constituir uma limitação neste estudo, alguns tutores, por falta de disponibilidade económica, não permitiram a extensão do internamento do

seu animal, influenciando desta forma o período de hospitalização e a avaliação da recuperação destas cadelas .

## 7. Conclusão

A piómetra é a doença mais comum do aparelho genital feminino da espécie canina, comumente observada na prática clínica em cadelas que já experienciaram múltiplos ciclos éstricos, e potencialmente fatal. A sua identificação numa fase inicial de doença assim como a caracterização do tipo de piómetra presente, é de extrema importância para evitar que se desenvolvam complicações fatais para a cadela. Da mesma forma, a identificação de fatores de prognóstico, baseados sobretudo, em dados clínicos passíveis de serem recolhidos durante a avaliação clínica da cadela seria de enorme importância para o clínico, uma vez que coadjuvariam na elaboração de um plano de tratamento adequado a cada animal, de forma rápida e eficiente, assim como permitiria informar, junto do tutor, o prognóstico mais provável para a cadela e a progressão esperada do seu estado geral, de forma a evitar desagradáveis desvios no plano de tratamento inicialmente delineado e no prognóstico traçado e o que veio realmente a se verificar com o animal. Decorrente da complexidade da síndrome, em que o início do processo é difícil de determinar, e cuja evolução varia com o animal (decorrendo da sua competência imunitária e da existência de doenças concomitantes) e da pouca especificidade dos sinais clínicos, não é fácil identificar indicadores que possam ser usados como marcadores da recuperação dos animais, a usar em contexto clínico

Relativamente ao estudo de possíveis associações entre sinais clínicos e alterações evidenciadas nos exames de diagnóstico e o tipo de piómetra apresentado, diferenças significativas foram observadas na apresentação de: prostração, vômitos, febre e taquipneia, e o tipo de piómetra identificado. Ainda assim não foi encontrada nenhuma correlação entre o tipo de piómetra evidenciado e a apresentação de um período de hospitalização prolongado, sendo que tantos os animais com piómetra aberta como os animais com piómetra fechada, após tratamento cirúrgico, apresentaram períodos de hospitalização semelhantes. Ademais, de entre as alterações observadas nestas cadelas, que foram avaliadas quanto à existência de uma associação direta com a apresentação de hospitalização prologada, nenhuma se evidenciou, como possível fator de prognóstico da doença; o mesmo foi observado para a idade e apresentação de SRIS.

Embora o estudo tenha as suas limitações, a observação de correlações entre o tipo de piómetra evidenciado e alguns dos seus sinais clínicos e alterações ao exame físico e ainda de algumas tendências, indiciam que a replicação deste estudo numa amostra consideravelmente maior, com registos mais completos e uniformes seria importante não só para discussão dos resultados aqui

obtidos como para a obtenção de novas conclusões sobre a doença, inclusivamente sobre potenciais fatores de prognóstico.

Por fim, apesar de a mortalidade associada a esta doença vir a diminuir ao longo do tempo, a elevada incidência de piómetra em cadelas na prática clínica de qualquer hospital de animais de companhia em Portugal, é importante que, os tutores sejam devidamente alertados para a possibilidade de as suas cadelas inteiras desenvolverem piómetra, dos principais sinais clínicos que a cadela pode vir a evidenciar e das vantagens do diagnóstico e início de tratamento da doença ser efetuado precocemente.

## 8. Anexos

### Anexo 1 - Pressuposto de normalidade para teste paramétrico

	<b>Hospitalização prolongada (&gt;48h)</b>	<b>Tests of Normality Shapiro-Wilk</b>		
		Statistic	df	Sig.
Total de Sinais Clínicos manifestados	Não	,919	44	,004
	Sim	,856	13	,034
Total de alterações ao exame físico	Não	,891	43	<,001
	Sim	,867	13	,048

## Referências bibliográficas

1. Hagman R. (2018) Pyometra in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 48: 639–61.
2. Lopes C.E. De Carli S. Riboldi C.I. De Lorenzo C. Panziera W. Driemeier D. & Siqueira F.M. (2021) Pet pyometra: Correlating bacteria pathogenicity to endometrial histological changes. *Pathogens*, 10: 1–12.
3. Santana C.H. & Santos R.L. (2021) Canine pyometra - an update and revision of diagnostic terminology. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 14: 1–8.
4. Pretzer S.D. (2008) Clinical presentation of canine pyometra and mucometra : A review. *Theriogenology*, 70: 359–63.
5. Lopes T.V. Souza J.G. da S.G. de Santos A.G.M. dos Ferreira E.R.T.G. Souza T. de A. Muniz I.M. Schons S. de V. & Souza F.A. (2021) Hematological and biochemical profile of female dogs with Cystic Endometrial Hyperplasia Complex - Pyometra submitted to treatment with Gentamicin Uterine Infusion. *Research, Society and Development*, 10: 1–7.
6. Volpato R. Rodello L. Abibe R.B. & Lopes M.D. (2012) Lactate in Bitches with Pyometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 47: 335–36.
7. Kustritz R.M. V. (2012) Managing the Reproductive Cycle in the Bitch. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 42: 423–37.
8. Concannon P.W. (2011) Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*, 124: 200–210.
9. Kempisty B. Bukowska D. Piotrowska H. Woźna M. Piotrowska H. Jackowska M. Zuraw A. Ciesiolka S. Antosik P. Maryniak H. Ociepa E. Porowski S.Z. Brüssow K.-P. Jaskowski J.M. & Nowicki M. (2013) Endometritis and pyometra in bitches : A review. *Veterinarni Medicina*, 58: 289–297.
10. Kowalewski M.P. (2018) Selected comparative aspects of canine female reproductive physiology. *Encyclopedia of Reproduction*, 2: 682–91.
11. KUSTRITZ, ROOT M. V. (2006) Clinical Specialist in Small Animal Reproduction University of Minnesota Veterinary Teaching Hospital. In *The Dog Breeder's Guide to Successful Breeding and Health Management* ed. Saunders, St. Paul, Minnesota, pp. 126–34; 241–50.

12. Ettinger J.S. Feldman C.E. & Côté E. (2017) Textbook of Veterinary Internal Medicine. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* ed. Elsevier 8th ed, St. Louis, Missouri, pp. 1492–98, 1614–17, 4459–4549.
13. Robinson B.S. & Noakes D.E. (2018) Reproductive physiology of the female. In *Veterinary Reproduction & Obstetrics* ed. Elsevier Tenth Edit, Elsevier Ltd, Loughborough, United Kingdom, pp. 27–31.
14. Raskin R.E. & Meyer D.J. (2015) Reproductive System. In *Canine and Feline Cytology* ed. Elsevier 3 th, St. Louis, Missouri, pp. 329–33.
15. Alves, I., Mateus, M., Lopes da Costa L. (2002) Monitorização do ciclo éstrico da cadela para inseminação artificial ou cruzamento. *Out*, 1: 177–82.
16. Porowska E. Kulus M. Jankowski M. Kocherova I. Jeseta M. Chamier-Glisczyńska A. Stefańska K. Borowiec B. Bukowska D. Brüssow K.P. Kempisty B. & Antosik P. (2018) Selected aspects of endometritis – Pyometra complex in dogs – Current troubles and treatment perspectives. *Medical Journal of Cell Biology*, 6: 108–13.
17. Silva L.D.M. Onclin K. & Verstegen J.P. (1995) Cervical opening in relation to progesterone and oestradiol during heat in beagle bitches. *Journal of Reproduction and Fertility*, 104: 85–90.
18. Hagman R. (2017) Canine pyometra : What is new ? *Reproduction in Domestic Animals*, 52: 288–92.
19. Sharkey L.C. Radin M.J. & Davis S. (2020) Uterine Cytology. In *Veterinary Cytology* ed. Wiley-Blackwell, pp. 559–81.
20. Rautela R. & Katiyar R. (2019) Review on canine pyometra, oxidative stress and current trends in diagnostics. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 8: 45–55.
21. Coggan J.A. Melville P.A. De Oliveira C.M. Faustino M. Moreno A.M. & Benites N.R. (2008) Microbiological and histopathological aspects of canine pyometra. *Brazilian Journal of Microbiology*, 39: 477–83.
22. Ros L. Holst B.S. & Hagman R. (2014) A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology*, 82: 1281–86.
23. Silva E. Silva M.. Henriques S.C.R. de B. Dinis P. Carneiro C. Costa L.L. & Mateus L. (2020) The Role of Uteropathogenic *Escherichia Coli* in the Development of Canine Pyometra. In *Advances in Animal Health, Medicine and Production* ed. Duarte AF &

- Costa LL da, Springer, Lisbon, pp. 510–21.
24. Olson P. Egenvall A. Hagman R. Bonnett B.N. & Lagerstedt A. (2001) Breed Risk of Pyometra in Insured Dogs in Sweden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15: 530–38.
  25. Filho R.R. da R. Brito M.M. Faustino T.G. de Almeida L.L. Gardés T.P. Leite R.F. & Vannucchi C.I. (2020) Clinical changes and uterine hemodynamic in pyometra medically treated bitches. *Animals*, 10: 1–13.
  26. Hadiya H.D. Patel D.M. Ghodasara D.J. & Bhandari B.B. (2021) Canine Pyometra: Clinico-diagnostic, Microbial, Gross and Histopathological Evaluation. *Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 17: 41–45.
  27. Santana C.H. Santos D.O. Trindade L.M. Moreira L.G.A. Paix T.A. & Santos R.L. (2020) Association of Pseudoplacentational Endometrial Hyperplasia and Pyometra in Dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 180: 79–85.
  28. Woźna-Wysocka M. Rybska M. Błaszak B. Jaśkowski B.M. Kulus M. & Jaśkowski J.M. (2021) Morphological changes in bitches endometrium affected by cystic endometrial hyperplasia - pyometra complex – the value of histopathological examination. *BMC Veterinary Research*, 17: 1–11.
  29. 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: 364–74.
  30. Mattoon J.S. & Nyland T.G. (2014) Ovaries and Uterus. In *Small Animal Diagnostic Ultrasound* ed. Saunders E 3 th, St. Louis, Missouri, pp. 632–49.
  31. Fieni F. Topie E. & Gogny A. (2014) Medical treatment for pyometra in dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 49: 28–32.
  32. Chandrakar U. Tiwari R.P. Poyam M.R. & Mishra G.K. (2021) Efficacy of Progesterone Receptor Antagonist for Treatment of Pyometra in Bitches. *Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 17: 41–45.
  33. 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: 349–58.
  34. Marino G. Sfacteria A. Catone G. Zanghi A. Pecchia F. Difrancesco A. & Russo M.

- (2021) Pseudo-placentational endometrial hyperplasia in the bitch: Case series. *Animals*, 11: 1–10.
35. Prapaiwan N. Manee-in S. Olanratmanee E. & Srisuwatanasagul S. (2017) Expression of oxytocin , progesterone , and estrogen receptors in the reproductive tract of bitches with pyometra. *Theriogenology*, 89: 131–39.
  36. England G.C.W. Heimendahl A. von. & British Small Animal Veterinary Association. (2010) *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology*, 2th ed
  37. Jutkowitz L.A. (2005) Reproductive Emergencies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35: 397–420.
  38. Whitehead M.L. (2008) Risk of pyometra in bitches treated for mismating with low doses of oestradiol benzoate. *Veterinary Record*, 162: 746–49.
  39. Rocha R.A. Ribeiro W.M. de Almeida J.A. Santos A.L. Fernandes M.R. Barbosa M.S. de Moraes Filho A.V. Carneiro L.C. & da Silva C.A. (2021) Detection of resistance genes in pyometra isolated bacteria in bitches. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 58: 1–9.
  40. Mattei C. Fabbi M. & Hansson K. (2018) Radiographic and ultrasonographic findings in a dog with emphysematous pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60: 1–5.
  41. Singh L. Patra M. Narayanan K. Kumar H. Singh S. De U. Saxena A. & Mishra G. (2020) Prospects of diagnostic and prognostic biomarkers of pyometra in canine. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 9: 166–73.
  42. Davidson A.P. (2019) Clinical Conditions of the Bitch and Queen. In *Small Animal Internal Medicine* ed. Nelson RW & Couto CG 6 th, Elsevier Science Health Science, pp. 984–88.
  43. Sakthivel M. Rayappan N.E. Mani S. & A B. (2018) A Comparative Study on Ultrasonographic and Bio-Chemical Changes with Histopathological Changes of Uterus in Pyometra Affected Bitches. *International Journal of Livestock Research*, 8: 188–93.
  44. Pugliese M. Maestra R. La Passantino A. Cristarella S. Majo M. De Biondi V. & Quartuccio M. (2020) Electrocardiographic Findings in Bitches Affected by Closed Cervix Pyometra. *Veterinary Sciences*, 7: 1–9.
  45. Smith F.O. (2006) Canine pyometra. *Theriogenology*, 66: 610–12.

46. Kumar A. & Saxena A. (2018) Canine Pyometra: Current Perspectives on Causes and Management – A Review. *Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 14: 52–56.
47. Batista P.R. Gobello C. Rube A. Corrada Y.A. Tórtora M. & Blanco P.G. (2016) Uterine blood flow evaluation in bitches suffering from cystic endometrial hyperplasia (CEH) and CEH-pyometra complex. *Theriogenology*, 85: 1258–61.
48. England G.C.W. Moxon R. & Freeman S.L. (2012) Delayed uterine fluid clearance and reduced uterine perfusion in bitches with endometrial hyperplasia and clinical management with postmating antibiotic. *Theriogenology*, 78: 1611–17.
49. DEMİREL M.A. VURAL S.A. VURAL R. KUTSAL O. GÜNEN Z. & Küplülü Ş. (2018) Clinical , Bacteriological , and Histopathological Aspects of Endotoxic Pyometra in Bitches. 24: 663–71.
50. Silva E. Leitão S. Henriques S. Kowalewski M.P. Hoffmann B. Ferreira-dias G. Lopes L. & Mateus L. (2010) Gene transcription of TLR2 , TLR4 , LPS ligands and prostaglandin synthesis enzymes are up-regulated in canine uteri with cystic endometrial hyperplasia – pyometra complex. *Journal of Reproductive Immunology*, 84: 66–74.
51. Hagman R. (2014) Diagnostic and Prognostic Markers for Uterine Diseases in Dogs Prognostic Indicators in Pyometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 49: 16–20.
52. Siqueira A.K. Ribeiro M.G. Leite D. da S. Tiba M.R. Moura C. de Lopes M.D. Prestes N.C. Salerno T. & Silva A.V. d. (2009) Virulence factors in *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infection and pyometra cases and from feces of healthy dogs. *Research in Veterinary Science*, 86: 206–10.
53. Ragnarsdóttir B. Lutay N. Grönberg-Hernandez J. Köves B. & Svanborg C. (2011) Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nature Reviews Urology*, 8: 449–68.
54. Plavec T. Celinšek B. Dolinar K. Pečar J. Nemec A. & Butinar J. (2006) Haemostasis impairment in bitches with pyometra. *Acta Veterinaria*, 56: 529–40.
55. Radwińska J. Domośawska A. Pomianowski A. Zarczyńska K. & Jurczak A. (2012) Implications of blood coagulation and fibrinolytic disorders in severe endometritis-pyometra complex in bitches. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 56: 293–97.
56. Faldyna M. Laznicka A. & Toman M. (2001) Immunosuppression in bitches with pyometra. *Journal of Small Animal Practice*, 42: 5–10.

57. MacPhail C. & Fossum T.W. (2018) Surgery of the Reproductive and Genital Systems. In SMALL ANIMAL SURGERY ed. Fossum TW Cho J Dewey CW et al 5 th, Elsevier, Philadelphia, pp. 720–59.
58. Hagman R. (2012) Clinical and Molecular Characteristics of Pyometra in Female Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47: 323–25.
59. Arendt M. Ambrosen A. Fall T. Kierczak M. Tengvall K. Meadows J.R.S. Karlsson Å. Lagerstedt A.S. Bergström T. Andersson G. Lindblad-Toh K. & Hagman R. (2021) The ABCC4 gene is associated with pyometra in golden retriever dogs. *Scientific Reports*, 11: 1–11.
60. Oliveira F.S. Paz L.N. Mota T.M. Oriá A.P. da Silva M.C.A. & Pinna M.H. (2016) PERFIL DE RESISTÊNCIA DE ISOLADOS DE *Escherichia coli* A PARTIR DE PIOMETRA CANINA. *Ciencia Animal Brasileira*, 17: 615–21.
61. Silva E. Henriques S. Brito S. & Mateus L. (2012) Oestrous cycle-related changes in production of Toll-like receptors and prostaglandins in the canine endometrium. *Journal of Reproductive Immunology*, 96: 45–57.
62. Albiger B. Dahlberg S. Henriques-Normark B. & Normark S. (2007) Role of the innate immune system in host defence against bacterial infections: Focus on the Toll-like receptors. *Journal of Internal Medicine*, 261: 511–28.
63. Sugiura K. Nishikawa M. Ishiguro K. Tajima T. Inaba M. Torii R. Hatoya S. Wijewardana V. Kumagai D. Tamada H. Sawada T. Ikehara S. & Inaba T. (2004) Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. *Immunobiology*, 209: 619–27.
64. Hagman R. Kindahl H. & Lagerstedt A.S. (2006) Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F<sub>2α</sub> metabolite levels. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 47: 55–67.
65. Hughes C.E. & Nibbs R.J.B. (2018) A guide to chemokines and their receptors. *The FEBS Journal*, 285: 2944–71.
66. Bukowska D. Kempisty B. Zawierucha P. Ciesiółka S. Piotrowska H. Jopek K. Antosik P. Brüssow K.P. Nowicki M. Bruska M. Zabel M. & Jaśkowski J.M. (2014) Microarray Analysis of Antigen-Dependent B-Cell Activation Gene Expression in Bitches with Pyometra. *European Journal of Inflammation*, 12: 499–505.
67. Ishiguro K. Baba E. Torii R. Tamada H. Kawate N. Hatoya S. Wijewardana V. Kumagai

- D. Sugiura K. Sawada T. & Inaba T. (2007) Reduction of mucin-1 gene expression associated with increased *Escherichia coli* adherence in the canine uterus in the early stage of dioestrus. *The Veterinary Journal*, 173: 325–32.
68. 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: 301–8.
69. Kida K. Baba E. Torii R. Kawate N. Hatoya S. Wijewardana V. Sugiura K. Sawada T. Tamada H. & Inaba T. (2006) Lactoferrin expression in the canine uterus during the estrous cycle and with pyometra. *Theriogenology*, 66: 1325–33.
70. Dabrowski R. Kostro K. & Szczubia M. (2013) Concentrations of C-reactive protein , serum amyloid A , and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra. *Theriogenology*, 80: 494–97.
71. Santos S.E.M. & David E.P. (2015) DISEASES IN SMALL ANIMALS. *Acta Veterinaria*, 65: 149–61.
72. Cerón J.J. Eckersall P.D. & Martínez-Subiela S. (2005) Acute phase proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34: 85–99.
73. Kules J. Horvatic A. Guillemin N. Ferreira R.F. Mischke R. Mrljak V. Chadwick C.C. & Eckersall P.D. (2020) The plasma proteome and the acute phase protein response in canine pyometra. *Journal of Proteomics*, 223: 1–11.
74. Silverstein D.C. & Hopper K. (2014) *Small animal critical care medicine*, second edition,
75. Fransson B.A. Lagerstedt A.S. Bergstrom A. Hagman R. Park J.S. Chew B.P. Evans M.A. & Ragle C.A. (2007) C-reactive protein, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17: 373–81.
76. Jaffer U. Wade R.G. & Gourlay T. (2010) Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia*, 2: 161–75.
77. Jitpean S. Ambrosen A. Emanuelson U. & Hagman R. (2017) Closed cervix is associated with more severe illness in dogs with pyometra. *BMC Veterinary Research*, 13: 7–13.

78. Gasser B. Usategui R.A.R. Maronezi M.C. Pavan L. Simões A.P.R. Martinato F. Silva P. Crivellenti L.Z. & Feliciano M.A.R. (2020) Clinical and ultrasound variables for early diagnosis of septic acute kidney injury in bitches with pyometra. *Scientific Reports*, 10: 1–12.
79. Dorsey T.I. Rozanski E.A. Sharp C.R. Babyak J.M. & Laforcade A.M. (2018) Evaluation of thromboelastography in bitches with pyometra. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 30: 165–68.
80. Conti-Patara, Andreza Araújo Caldeira J. Mattos-Junior E. Carvalho H. da S. Reinoldes A. Pedron B.G. Patara M. Francisco Talib M.S. Faustino M. Oliveira C.M. & Cortopassi S.R.G. (2012) Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22: 409–18.
81. Hopper K. & Bateman S. (2005) An updated view of hemostasis: Mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15: 83–91.
82. Jitpean S. Ström-holst B. Emanuelson U. Höglund O. V Pettersson A. Alneryd-bull C. & Hagman R. (2014) Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases. *BMC Veterinary Research*, 10: 1–12.
83. Schepper J. De Van der Stock J. & Capiou E. (1987) The characteristic pattern of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the bitch with the cystic hyperplasia-pyometra complex: effect of medical or surgical treatment. *Veterinary Research Communications*, 11: 65–75.
84. Figueiredo M. da S. Malm C. Mamão L.D. Oliveira J. de Veado J.C.C. Costa M.P. Valente P.C.L.G. Horta R. dos S. Castro M.L. Castro A.G. de Horta R. dos S. Castro M.L. Castro A.G. de Sbaraini L. & Souza E.M. de (2017) Renal injury in dogs with pyometra. *Ciência Rural*, 47: 1–7.
85. Evangelista L.S. de M. Quessada A.M. Alves R.P.A. Lopes R.R.F.B. & Gonçalves L.M.F. (2010) Renal function in bitches with pyometra before and after ovariohysterectomy. *Acta Veterinaria Brasilica*, 4: 153–61.
86. Maddens B. Daminet S. Smets P. & Meyer E. (2010) *Escherichia coli* Pyometra Induces Transient Glomerular and Tubular Dysfunction in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 1263–70.

87. Zaragoza C. Barrera R. Centeno F. Tapia J.A. & Mañe M.C. (2004) Canine pyometra: A study of the urinary proteins by SDS-PAGE and Western blot. *Theriogenology*, 61: 1259–72.
88. 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: 1–9.
89. Heiene R. van Vonderen I.K. Moe L. Mølmen 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: 404–8.
90. Hagman R. Kindahl H. Fransson B.A. Bergström A. Holst B.S. & Lagerstedt A.S. (2006) Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F2 $\alpha$  metabolite analysis. *Theriogenology*, 66: 198–206.
91. Sant'anna M.C. Giordano L.G.P. Flaiban K.K.M.C. Muller E.E. & Martins M.I.M. (2014) Prognostic markers of canine pyometra. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, 66: 1711–17.
92. 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: 393–97.
93. Thangamani A. Srinivas M. & Prasad B.C. (2018) PYOMETRA IN BITCHES : A CRITICAL ANALYSIS. *International Journal of Science, Environment and Technology*, 7: 1072–78.
94. Hagman R. (2022) Pyometra in Small Animals 2.0. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 52: 631–57.
95. Llazani M. Qoku A. & Dhaskali L. (2021) Laboratory Findings, Vaginal Cytology and Histopathology in Bitches with Cystic Endometrial Hyperplasia – Pyometra Complex. *European Journal of Biology and Biotechnology*, 2: 61–63.
96. Kustritz R.M. V. & Barber J.A. (2003) Uterine Disorders. In *Small Animal Theriogenology* ed. KUSTRITZ, ROOT M V. 1 th, Elsevier - Health Sciences Division, St. Louis, Missouri, pp. 367–94.
97. Pollard R. & Hecht S. (2015) Female Reproductive Tract. In *Atlas of small animal ultrasonography* ed. Penninck D & Anjou M-A 2th ed, Wiley-Blackwell, pp. 403–19.

98. Ahn S. Saralamma V.V.G. Vetrivel P. Han H.J. Park J. Jung D.I. Kim G.S. & Yu D. (2021) Comparative proteomic profile of canine uterus with pyometra. *Journal of Veterinary Clinics*, 38: 21–26.
99. Uçmak Z.G. Kurban İ. & Uçmak M. (2021) Assessment of hematological parameters and uterine hemodynamic indices in bitches with pyometra. *Acta Scientiae Veterinariae*, 49: 1–8.
100. Shah S.A. Sood N.K. Wani B.M. Rather M.A. Beigh A.B. & Amin U. (2017) Haemato-biochemical studies in canine pyometra. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6: 14–17.
101. Santos M. Bittencourt R.F. Emanuel C. Biscarde A. Alves M. Silva D.A. Sateles E. Di L. Maggitti P. Santana L.R. Felix M.D. Bittencourt M.V. & Karina A. (2021) Canine pyometra : interferences of age and type in blood count and serum biochemistry. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, 28: 167–73.
102. Jena B. Sadasiva Rao K. Reddy K.C.S. & Raghavender K.B.P. (2013) Physiological and haematological parameters of bitches affected with pyometra. *Veterinary World*, 6: 409–12.
103. Santos R. V. Merlini N.B. Souza L.P. Machado V.M.V. de Figueiredo Pantoja J.C. & Prestes N.C. (2013) Doppler ultrasonography in the renal evaluation of bitches diagnosed with pyometra before and after treatment with ovariohysterectomy. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 33: 635–42.
104. Pailler S. Slater M.R. Lesnikowski S.M. Gayle J.M. Duvieusart C.B.C.A. Ledesma E.J. Lee M.L. Stevens J.D. & DeClementi C. (2022) Findings and prognostic indicators of outcomes for bitches with pyometra treated surgically in a nonspecialized setting. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260: S49–56.
105. Hagman R. Reezigt B.J. Bergström Ledin H. & Karlstam E. (2009) Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51: 1–9.
106. Lee J.A. Kim I.H. Hwang D.Y. & Kang H.G. (2016) Ultrasonography, affected age, hematology and clinical signs according to open or closed cervix in dogs with pyometra. *Journal of Veterinary Clinics*, 33: 362–67.
107. Bigliardi E. Parmigiani E. Cavarani S. Luppi A. Bonati L. & Corradi A. (2004) Ultrasonography and Cystic Hyperplasia – Pyometra Complex in the Bitch. *Reproduction in Domestic Animals*, 39: 136–40.

108. Jennifer K. & Nelson N. (2018) Uterus, Ovaries, and Testes. In Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology ed. Thrall DE 7 th, Elsevier, St. Louis, Missouri, pp. 880–85.
109. Payan Carreira R. & Pires M.A. (2005) Hiperplasia quística do endométrio em cadelas. *Revista Portuguesa Ciências Veterinárias*, 100: 5–16.
110. Fiamengo T.E. Runcan E.E. Premanandan C. Blawut B. & Coutinho M.A. (2020) Evaluation of Biofilm Production by *Escherichia coli* Isolated From Clinical Cases of Canine Pyometra. *Topics in Companion Animal Medicine*, 39: 1–6.
111. Melandri M. Veronesi M.C. Majolino G. Alonge S. & Pisu M.C. (2019) Fertility outcome after medically treated pyometra in dogs. *Journal of veterinary science*, 20: 1–8.
112. Contri A. Gloria A. Carluccio A. Pantaleo S. & Robbe D. (2015) Effectiveness of a modified administration protocol for the medical treatment of canine pyometra. *Veterinary Research Communications*, 39: 1–5.
113. Jena B. Rao K.S. Reddy K.C.S. & Raghavender K.B.P. (2013) Comparative efficacy of various therapeutic protocols in the treatment of pyometra in bitches. *Veterinarni Medicina*, 58: 271–76.
114. Corrada Y. Arias D. Rodríguez R. Tortora M. & Gobello C. (2006) Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 66: 1557–59.
115. Thomas P.G.A. & Fontbonne A. (2008) Drugs and reproduction. In *Small Animal Clinical Pharmacology* ed. Maddison JE Page SW & Church DB 2 th, Saunders/Elsevier, Edinburgh, pp. 528–38.
116. Jurka P. Max A. Hawryńska K. & Snochowski M. (2010) Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 45: 525–29.
117. Gogny A. & Fiéni F. (2016) Aglepristone: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology*, 85: 555–66.
118. 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: 1550–56.
119. Trasch K. Wehrend A. & Bostedt H. (2003) Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *Journal of*

- Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine, 50: 375–79.
120. Gábor G. Siver L. & Szenci O. (1999) Intravaginal prostaglandin F<sub>2α</sub> for the treatment of metritis and pyometra in the bitch. *Acta Veterinaria Hungarica*, 47: 103–8.
  121. England G.C.W. Freeman S.L. & Russo M. (2007) Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol. *Veterinary Record*, 160: 293–96.
  122. Cramer K.G.M. (2010) Surgical uterine drainage and lavage as treatment for canine pyometra. *Journal of the South African Veterinary Association*, 81: 172–77.
  123. Kaymaz M. Başjan A. Erünal 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: 127–33.
  124. Garcia E.R. (2016) Urogenital disease. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* ed. Duke-Novakovski T Vries M & Seymour C 3<sup>th</sup>, British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, Gloucester, pp. 364–65.
  125. Becher-Deichsel A. Aurich J.E. Schrammel N. & Dupré G. (2016) A surgical glove port technique for laparoscopic-assisted ovariohysterectomy for pyometra in the bitch. *Theriogenology*, 86: 619–25.
  126. Adamovich-Rippe K.N. Mayhew P.D. Runge J.J. Culp W.T.N. Steffey M.A. Mayhew K.N. & Hunt G.B. (2013) Evaluation of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy for treatment of canine pyometra. *Veterinary Surgery*, 42: 572–78.
  127. 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*, 59: 193–204.
  128. Tecles F. Escribano D. Contreras-Aguilar M.D. Rubio C.P. Szczubiał M. Cerón J.J. Dąbrowski R. & Tvarijonavičiute A. (2018) Evaluation of adenosine deaminase in saliva and serum, and salivary α-amylase, in canine pyometra at diagnosis and after ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, 236: 102–10.
  129. Bush B.M. (2004) *Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais*, 1<sup>th</sup>
  130. Turkki O.M. Sunesson K.W. den Hertog E. & Varjonen K. (2023) Postoperative

complications and antibiotic use in dogs with pyometra: a retrospective review of 140 cases (2019). *Acta Veterinaria Scandinavica*, 65: 1–11.