SEÇÃO ESPECIAL

CIRURGIA OBSTÉTRICA E
REPRODUTIVA

Investigação

COLÉGIO
BRASILEIRO
DE CIRURGIA E
ANESTESIOLOGIA
VETERINÁRIAREVISTA OFICIAL
CBCAV

GUIA REVISADO SOBRE O DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA PIOMETRA CANINA

*Revised guide on the diagnosis and prognosis of canine
pyometra*

M.V. Esp. Luiz G. C. Trautwein¹, M.V. Dr. MSc. Marcos C. Sant'Anna¹, M.V. MSc. Rebeca C. Justino¹, M.V. Dra.
MSc. Maria I. M. Martins^{1*}

¹Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil. *E-mail: imartins@uel.br

RESUMO

A piometra é uma doença inflamatória uterina, de caráter emergencial, associada ao acúmulo intrauterino de pus. Novos conceitos acerca de sua patogenia foram propostos nas últimas décadas, incluindo novos métodos de tratamento e estadiamento da doença, visando auxiliar o clínico em sua rotina diária. Este trabalho teve o objetivo de atuar como guia para o diagnóstico da piometra canina, doença de elevada incidência no Brasil.

Palavras-chave: Sepsis, cadela, útero, *E. coli*, tratamento

ABSTRACT

Pyometra is an inflammatory uterine disease, with an emergency character, associated with intrauterine accumulation of pus. New concepts about its pathogenesis have been proposed in the last decades, including new methods of treatment and staging of the disease, aiming to assist the clinician in his daily routine. This work aimed to act as a guide for the diagnosis of canine pyometra, a disease of high incidence in Brazil.

Keywords: Sepsis, bitch, uterus, *E. coli*, treatment

INTRODUÇÃO

A piometra é uma doença inflamatória uterina, de caráter emergencial, associada ao acúmulo intraluminal de pus (BARSANTI, 2012). Apesar de décadas de estudos, a patogenia desta afecção ainda não é completamente compreendida (DOW, 1959; FRANSSON et al., 2007).

O conceito inicial de hiperplasia endometrial cística (HEC) – piometra foi caracterizado por Dow (1959), o qual sugeriu que alterações hormonais levariam à HEC, predispondo o útero a infecções secundárias.

Este conceito tem sido amplamente discutido nos últimos anos, levando a duas situações: HEC e piometra, na qual a HEC poderá predispor à piometra em alguns casos, mas a piometra também poderá ocorrer sem a HEC (DE BOSSCHERE et al., 2001; FRANSSON e RAGLE, 2003), sendo a colonização bacteriana essencial para o desenvolvimento da piometra (DE BOSSCHERE et al., 2001).

A prevalência da piometra em populações hospitalares é variável, com índices variando de 1,9% a 2,2% (EGENVALL et al., 2001; GIBSON et al., 2013; HONÓRIO et al., 2017), sendo influenciada principalmente pela cultura de castração ou não nos diferentes países, podendo acometer até 19% das cadelas não castradas, com menos de 10 anos (JITPEAN et al., 2012). No Brasil este índice pode ser ainda maior, devido ao uso sem controle veterinário de antibióticos e progestágenos.

Visando auxiliar o clínico em seu dia a dia, este trabalho tem o objetivo de atuar como guia para o diagnóstico, terapêutica e prognóstico da piometra canina.

FISIOPATOLOGIA DA PIOMETRA CANINA

O desenvolvimento da piometra canina está relacionado com um complexo conjunto de fatores etiológicos, incluindo a influência hormonal no ambiente uterino, virulência da bactéria infectante, resposta individual no combate à infecção e na sensibilidade aos produtos bacterianos e inflamatórios ligados à doença (HAGMAN e GREKO, 2005).

Componente hormonal

O ciclo reprodutivo da cadela é dividido em quatro fases: o proestro (5 a 20 dias), que representa a fase de crescimento folicular; o estro (5 a 15 dias), que é marcado pelo pico de LH e início da fase luteal; o diestro (50 a 80 dias), continuidade da fase luteal; e o anestro (80 a 240 dias), fase de baixos níveis hormonais; e o início do ciclo seguinte (CONCANNON, 2011).

Durante o diestro, a concentração de progesterona é responsável pela diminuição das defesas imunológicas e fechamento da cérvix visando a manutenção da gestação. Entretanto, durante o diestro não gestacional os níveis elevados de progesterona proporcionam condições para a multiplicação bacteriana, que adentram ao útero durante o estro quando a cérvix está aberta (SUGIURA et al., 2004; VERSTEGEN et al., 2008).

Tsumagari et al. (2005) induziram a piometra em 60 cadelas por meio da inoculação intrauterina de *Escherichia coli* (E. coli) nos períodos de estro e diestro, e obtiveram cerca de 90,9% de incidência de piometra entre 11 e 20 dias após o pico de LH e 78,9% de incidência entre 21 e 30 dias, caracterizando a necessidade de elevada concentração de progesterona sérica para o desenvolvimento da doença.

Componente bacteriano

Diversos autores estudaram os aspectos microbiológicos de cadelas com piometra, sendo estabelecido que a *E. coli* é a bactéria mais encontrada nas culturas de conteúdo intrauterino, com prevalência variando de 52,2% a 96,55%. Ainda assim, outras bactérias também são relatadas, entre elas *Pasteurella multocida*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* (FRANSSON et al., 1997; PEDERSEN et al., 2007; COGGAN et al., 2008; TRAUTWEIN et al., 2012; YU, 2012; SANT'ANNA et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2016).

A maioria dos sinais clínicos da piometra é causada pela liberação de componentes da parede celular e endotoxinas na circulação sanguínea durante a proliferação ou desintegração celular das bactérias Gram negativas, principalmente a *E. coli* (HAGMAN et al., 2006).

SINAIS CLÍNICOS E ACHADOS LABORATORIAIS

A piometra é classificada como aberta ou fechada dependendo da condição da cérvix, resultando em presença de corrimento vulvar ou não. Os sinais clínicos na piometra fechada tendem a ser mais graves pois a secreção uterina não é drenada (JITPEAN et al., 2017).

Ao exame físico, as alterações compatíveis com piometra podem incluir depressão, desidratação, febre, aumento do volume uterino e corrimento vulvar sanguinolento a mucopurulento proveniente do útero. Em casos de septicemia ou toxemia, pode-se constatar tempo de preenchimento capilar prolongado, pulso femoral fraco, taquicardia e hipotermia podendo alcançar quadro

de choque (PRETZER, 2008).

Os sinais clássicos incluem poliúria e polidipsia, que têm origem multifatorial, como decréscimo da resposta ao hormônio anti-diurético (ADH), disfunção glomerular e lesão de células tubulares renais (FRANSSON e RAGLE, 2003). A piometra causada por *E. coli* geralmente está associada à insuficiência renal secundária à glomerulonefrite por depósitos de imunocomplexos na membrana basal glomerular, agravada pela azotemia pré-renal, consequente à desidratação associada à sepse (FIENI, 2006).

Durante a vaginoscopia observa-se pus associado ou não à vaginite e saída da secreção uterina pelo canal cervical. A palpação abdominal deve ser realizada com cuidado, pois em caso de aumento uterino severo poderá facilitar a ruptura. Geralmente, nota-se uma formação tubular e volumosa, cujos contornos são difíceis de serem identificados nos casos de piometra fechada (FIENI, 2006). Deve-se atentar a outros diagnósticos diferenciais para aumento uterino, como mucometra, hidrometra ou gestação, sendo a ultrassonografia importante para o diagnóstico definitivo (BIGLIARDI et al., 2004).

No hemograma, as anormalidades mais consistentes encontradas são leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda, secundária à infecção, e discreta anemia normocítica normocrômica e arregenerativa, devido à doença crônica (PRETZER, 2008; JITPEAN et al., 2017). Embora possa apresentar leucopenia nos casos de sepse, pode haver aumento uterino sem leucocitose nos casos de mucometra ou hidrometra (PRETZER, 2008).

As anormalidades bioquímicas incluem hiperproteinemia, hiperglobulinemia e azotemia.

Ocasionalmente, as atividades da alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina (FA) estão moderadas a intensamente elevadas, em razão da septicemia e hipóxia (JOHNSON, 2006).

Outros órgãos que podem ser comprometidos devido a piometra são a medula óssea, levando à ocorrência de hiperplasia de elementos mielóides; fígado e baço, com o desenvolvimento de mielopoiese extramedular e alterações secundárias à resposta inflamatória (FRANSSON e RAGLE, 2003).

Frequentemente, a morbidade na piometra tem sido associada à Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) (FRANSSON et al., 2007; SANT'ANNA et al., 2014), que ocorre como resposta a mediadores inflamatórios que são produzidos frente a alguma infecção, inflamação, trauma ou neoplasia (HAUPTMAN et al., 1997).

Além dos efeitos da SIRS, outros biomarcadores foram estudados no desenvolvimento da piometra canina, como a Proteína C Reativa, o lactato sanguíneo, fator de necrose tumoral α , interleucina-6 e glicoproteína sérica α -1-ácida (FRANSSON et al., 2007; HAGMAN, 2011; KARLSSON et al., 2012; TRAUTWEIN et al., 2012; SANT'ANNA et al., 2014).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da piometra aberta é estabelecido pela presença de secreção purulenta vulvar proveniente do útero, observada em cadelas em diestro ou no período pós-parto, excluindo causas de origem vaginal (vaginite, neoplasia e corpo estranho). O diagnóstico nos casos de piometra fechada é mais difícil, sendo um importante diferencial para todas as cadelas que apresentam anorexia, poliúria, polidipsia e distensão abdominal (FIENI, 2006; JITPEAN et al., 2017).

O diagnóstico definitivo é realizado pelo histórico de estro, sinais clínicos como distensão abdominal e secreção vaginal,

leucograma com leucocitose com desvio à esquerda ou não; e com base nos exames de imagem, como radiografia e ultrassonografia abdominal.

Como a piometra possui caráter emergencial e necessita de estabilização clínica para elevar a sobrevivência, o diagnóstico definitivo deve ser realizado o mais rápido possível.

Para isso, devem ser estabelecidos critérios diagnósticos baseados na fisiopatogenia da doença que podem ajudar o clínico na agilidade do diagnóstico, utilizando o seguinte roteiro:

1. Idade: Cadelas adultas ou idosas. Embora a prevalência seja maior em cadelas idosas, cadelas jovens que receberam uso de progestágenos têm maior predisposição ao desenvolvimento da piometra (SOUZA et al., 2014).
2. Fase do ciclo estral: Cadelas que se encontram no diestro, fase que se estende até 80 dias após o estro ("cio"), pode ser confirmada por apresentar na citologia vaginal predomínio de células intermediárias e neutrófilos, associada à vaginoscopia, com mucosa lisa e pouco edemaciada (CONCANNON, 2011).
3. Secreção vaginal: presente quando a cérvix se encontra aberta (JITPEAN et al., 2017).
4. Alterações hematológicas: leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda, leucócitos totais normais com presença de bastonetes, leucopenia com presença de bastonetes. Podendo ser observado ainda anemia discreta à moderada, arregenerativa (PRETZER, 2008).
5. Bioquímicos: Hiperproteinemia com hipoalbuminemia, moderada elevação da fosfatase alcalina (FA), graus variáveis de azotemia (FRANSSON e RAGLE, 2003).
6. Diagnóstico por imagem (radiografias ou ultrassonografia). Devem ser solicitados e avaliados após os

critérios supracitados, evitando a interpretação errônea de imagens.

a) Radiografias: aumento de volume uterino com radiopacidade de tecidos moles em região hipogástrica e mesogástrica. Porém, deve-se atentar aos diagnósticos diferenciais, como mucometra e hidrometra. Cadelas com útero grávidico de até 45 dias podem apresentar as mesmas características, já que não há mineralização fetal (LOPATE, 2008).

b) Ultrassonografia: aumento de volume uterino, com cornos uterinos preenchidos com conteúdo anecoico a hipoecoico, homogêneo. Pode-se observar presença de glândulas endometriais em casos de hiperplasia endometrial cística (VOGES e NEUWIRTH, 1996). Em casos de hemometra ou mucometra o conteúdo intrauterino é mais denso, enquanto em casos de hidrometra o conteúdo é completamente anecoico, com graus variáveis de espessamento de parede uterina (VAN HAAFTEN e TAVERNE, 1989; MOXON et al., 2016).

Após o diagnóstico, deve ser instituída uma terapêutica emergencial, visto que a maioria dos pacientes se encontram em SIRS podem evoluir para falência múltipla de órgãos rapidamente.

TRATAMENTO

A piometra deve ser considerada emergência médica, e seu tratamento deverá ser concludente, devido à rápida piora do quadro clínico do animal, resultado da sepse (BARSANTI, 2012). Relata-se uma morbidade de 5% a 8% e mortalidade de 4% a 20%, mesmo quando

instituído tratamento adequado, pois a piometra pode ocasionar várias complicações (JOHNSON, 2006).

O tratamento de escolha para a piometra é a ovariosterectomia (OHE), que resulta em rápida recuperação, reduzindo riscos de afecções ovarianas e uterinas (FRANSSON e RAGLE, 2003).

Cadelas em estado clínico grave deverão ser estabilizadas antes de realizar a cirurgia, com fluidoterapia adequada e antibióticos parenterais de amplo espectro (SMITH, 2006). A fluidoterapia intravenosa é indicada para corrigir déficits eletrolíticos, manter a adequada perfusão tecidual, melhorar a função renal e corrigir a azotemia quando presente. Fluidoterapia intensa é necessária para animais em choque séptico (CONTI-PATARA et al., 2012). Paciente em SIRS deverá receber 60 – 90 mL/Kg/h de solução isotônica até estabilização dos parâmetros, deixando-o apto ao procedimento anestésico/cirúrgico. Paciente em choque deverá ser instituído 60 – 90 mL/Kg/h de solução isotônica associado a 4mL/Kg de solução hipertônica (cloreto de sódio à 7,5%) IV lento. Dentre as soluções isotônicas, deve-se dar prioridade ao Ringer com lactato devido à sua ação alcalinizante, visto que pacientes em sepse podem apresentar acidose metabólica devido à hiperlactatemia (RIBEIRO FILHO et al., 2008; SUETRONG e WALLEY, 2016).

A analgesia deve ser iniciada no período pré-operatório e mantida até a recuperação pós-cirúrgica, evitando medicamentos que causam depressão cardiovascular em pacientes com sinais de choque. Podem ser utilizados os opióides e seus análogos: morfina, meperidina, cloridrato de tramadol, associados com anti-inflamatórios não esteroidais. Importante ressaltar que antes da associação dos anti-inflamatórios deve ser feita avaliação criteriosa da função renal.

Em casos de hipotermia, artefatos para aquecimento devem ser utilizados para a manutenção da temperatura corpórea,

principalmente antes do procedimento cirúrgico, e mantidos no período pós-operatório.

Assim que o paciente for estabilizado, a ovariosterectomia deve ser realizada. É importante que a ligadura dos vasos uterinos seja realizada separadamente, evitando hemorragia quando do início da involução uterina. A transfixação, sutura do coto uterino e omentalização ou fixação do ligamento largo do útero sobre o coto reduzem o risco de peritonite pós-operatória.

Em animais que não estejam sistematicamente doentes e que possuam importante potencial reprodutor, o tratamento conservativo é uma alternativa. Dessa forma, a terapia medicamentosa visa: prevenir os efeitos da progesterona; induzir luteólise ou prevenir a ligação da progesterona aos seus receptores; promover o relaxamento da cérvix em cadelas com cérvix fechada para expulsão do conteúdo intrauterino; indução de contrações uterinas; inibição do crescimento bacteriano; e facilitar a regeneração do endométrio (VERSTEGEN et al., 2008).

Jurka et al. (2010) avaliaram o tratamento de 24 cadelas com piometra com o aglepristone e tiveram sucesso em 21 casos, sendo que três casos em que as cadelas tinham mais de 5 anos observaram recidiva, pois não gestaram no primeiro cio após o tratamento. Verstegen et al. (2008) salientaram que os efeitos colaterais das prostaglandinas são devido às dosagens administradas (> 100 µg/Kg), e que as sintéticas, como o cloprostenol, teriam efeitos colaterais reduzidos. Jena et al. (2013) confirmaram os intensos efeitos colaterais da prostaglandina natural em cadelas com piometra e, embora tenham obtido sucesso de 100% no tratamento, 43% apresentaram recidiva após 4 meses.

Agonistas dopaminérgicos, entre eles a cabergolina, são uma opção de tratamento devido à capacidade de inibição da prolactina e discreto efeito colateral (VERSTEGEN et al., 2008).

O sucesso no tratamento pode ser considerado após evidenciar ausência de conteúdo intrauterino pelo ultrassom, ausência de secreção vaginal purulenta e leucograma normal (BARSANTI, 2012).

Concomitante a qualquer protocolo de tratamento deve ser usado antimicrobiano de amplo espectro, porém, a identificação e sensibilidade microbiana deverão ser realizadas a partir da secreção vulvar antes do início da terapia (VERSTEGEN et al., 2008; BARSANTI, 2012). Quanto à antibioticoterapia, deve-se optar por antibióticos de amplo espectro de ação e por via intravenosa, dentre eles: a cefalotina, cefazolina, amoxicilina, enrofloxacin, ampicilina, sulfonamidas (SANT'ANNA et al., 2014). Antibióticos de segunda escolha devem ser utilizados após resultados de cultura e antibiograma ou em pacientes com peritonite, como: gentamicina, embora seja contraindicada em pacientes com lesão renal, cefalosporinas de segunda e terceira geração e metronidazol. A antibioticoterapia deve ser mantida até que haja remissão dos sinais de infecção, em geral, 7 a 15 dias após o procedimento cirúrgico.

As bactérias podem exibir resistência intrínseca a certos antibióticos, a qual é baseada na ausência ou inacessibilidade do antibiótico em agir no alvo de ação, capacidade bacteriana de produzir enzimas inativantes e/ou promover barreiras de permeabilidade (SCHWARZ et al., 2010).

Sant'Anna et al. (2014) avaliaram 59 isolados de conteúdo intrauterino, destes, 86,4% apresentaram resistência à penicilina, 59,3% à cefalotina, 23,7% à enrofloxacin, 20,3% à ciprofloxacina, 13,6% à norfloxacina, 11,9% à amoxicilina e 10,2% à gentamicina.

É importante frisar que 35,6% dos casos possuíam multirresistência a dois ou mais antibióticos.

AVALIAÇÃO DA SIRS E PROGNÓSTICO

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é uma manifestação clínica do organismo em resposta a um estímulo inicial, capaz de produzir a liberação sistêmica de mediadores inflamatórios. A sepse, é uma doença clínica manifestada pela SIRS, de origem inflamatória infecciosa (TORRENTE et al., 2015), quando há colapso circulatório sobreposto à sepse é determinado de choque séptico (CONTI-PATARA et al., 2012).

O reconhecimento precoce da SIRS ou da sepse é importante para que o tratamento adequado e a monitoração dos pacientes sejam iniciados (GEBHARDT et al., 2009).

A sepse pode ser facilmente diagnosticada em pacientes com sinais específicos como mucosas pálidas, febre, leucocitose e foco de exsudato inflamatório purulento, porém, em casos mais sutis ou de forma precoce o diagnóstico de sepse torna-se mais complexo (HAUPTMAN et al., 1997; CONTI-PATARA et al., 2012; JITPEAN et al., 2017).

Critérios para o diagnóstico de SIRS na medicina veterinária estão sendo propostos de forma a antecipar o agravamento desta síndrome, e novos critérios como marcadores inflamatórios e proteínas de fase aguda estão sendo pesquisadas (HAGMAN, 2011; KARLSSON et al., 2012; DABROWSKI et al., 2013; JITPEAN et al., 2014; SANT'ANNA et al., 2014; TORRENTE et al., 2015).

Os critérios de inclusão comumente usados para o diagnóstico de SIRS em cães são: temperatura retal $< 38,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $> 39,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca $> 120\text{ bpm}$, frequência respiratória $> 20\text{ mpm}$ e contagem de leucócitos totais < 6.000 ou > 16.000 , ou porcentagem de neutrófilos bastonetes $> 3\%$ (HAUPTMAN et al., 1997). Em caso

de dois ou mais critérios positivos, o paciente é classificado como SIRS positivo.

Alguns estudos relacionaram a presença de sepse/SIRS com a mortalidade em animais. Entretanto, como a frequência de óbito na piometra canina possui baixas taxas de mortalidade (6%), é mais interessante relacionar marcadores prognósticos com a morbidade, ou seja, períodos prolongados de hospitalização (OTTO, 2007).

Fransson et al. (2007) estudaram 53 cadelas com piometra e 57% foram positivas para SIRS, destes, 23% necessitaram de período prolongado de internamento (> 3 dias), concluindo que a presença de SIRS está significativamente associada à morbidade em casos de piometra canina. Sant'Anna et al. (2014) estudaram a SIRS em 80 cadelas com piometra, e também concluíram que a SIRS está associada a um maior tempo de hospitalização uma vez que 27% dos pacientes com SIRS necessitaram de internamento superior a 48 horas e/ou vieram à óbito.

Portanto, a identificação da SIRS na admissão do paciente é um método simples, rápido, não oneroso, padronizado e eficaz de identificar pacientes em estado grave e deve ser realizado sempre, tendo enfoque na necessidade ou não de tratamento clínico emergencial antes mesmo do diagnóstico definitivo, o que pode melhorar de forma significativa a sobrevivência desses pacientes.

A identificação de biomarcadores de sepse que possibilitem o acompanhamento da resposta ao tratamento são essenciais para se estabelecer uma classificação clínica de severidade da doença.

MARCADORES DE SEPSE/SIRS NA PIOMETRA

A pesquisa de biomarcadores pode fornecer informações cruciais e colaborar com novas estratégias e terapias para pacientes

portadores de sepse (OTTO, 2007). Na piometra canina, os principais biomarcadores de sepse/SIRS com possível contribuição na avaliação prognóstica estudados são a Proteína C Reativa, fator de necrose tumoral α (FTN- α), interleucina-6 (IL-6), amiloide A sérica (SAA), lactato sanguíneo e glicoproteína ácida α -1 (HAGMAN, 2011; KARLSSON et al., 2012; DABROWSKI et al., 2013; JITPEAN et al., 2014; SANT'ANNA et al., 2014; TORRENTE et al., 2015).

Em cães a Proteína C Reativa (PCR) é a principal proteína de fase aguda, pois possuem baixas concentrações em animais saudáveis, aumentando drasticamente logo após o estímulo em diversas doenças infecciosas e diminuindo rapidamente durante a fase de recuperação (CERON et al., 2005).

Fransson et al. (2007) detectaram que em cadelas com piometra, embora tenha ocorrido variação individual, a PCR foi o único parâmetro relacionado com a presença de SIRS. Além disso, a presença de SIRS, a elevação da PCR e da temperatura corpórea foram associadas com a morbidade (período de hospitalização maior que dois dias).

Dabrowski et al. (2009) afirmaram que a determinação seriada da PCR, da SAA e da haptaglobina em cadelas com piometra tratadas cirurgicamente, demonstraram ser marcadores úteis na detecção precoce de complicações pós-operatórias.

A abordagem correta do paciente com piometra será alcançada somente se o diagnóstico for rápido e preciso, proporcionando intervenção médica baseada em evidências como a SIRS ou biomarcadores de sepse. Para isso deve-se conhecer de forma sistemática

sua fisiopatogenia multifatorial e atentar-se ao seu caráter multissistêmico. Embora o tratamento cirúrgico seja o de eleição, novos protocolos farmacológicos desenvolvidos nos últimos anos têm mostrado bons resultados em animais com importância reprodutiva. Contudo, deve-se sempre escolher o tratamento com enfoque em melhorar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

Barsanti, JA. 2012. Genitourinary infections. In: GREENE, C. E., editor. Infectious diseases of the dog and cat. 4th ed. Georgia: Elsevier; p. 1376.

Bigliardi, E; Parmigiani, E; Cavirani, S. et al. 2004. Ultrasonography and cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*. 39(3):136-140.

Ceron, JJ; Eckersall, PD; Martynez-Subiela, S. 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary clinical pathology*. 34(2):85-99.

Coggan, JA; Melville, PA; de Oliveira, CM. et al. 2008. Microbiological and histopathological aspects of canine pyometra. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*. 39(3):477-483.

Concannon, PW. 2011. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal reproduction science*. 124(3-4):200-210.

Conti-Patara, A; de Araujo Caldeira, J; de Mattos-Junior, E. et al. 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 (San Antonio, Tex. : 2001)*. 22(4):409-418.

Dabrowski, R; Kocki, T; Szczubial, M. et al. 2013. Kynurenic acid in plasma and endometrium in bitches with pyometra. *Inflammation*. 36(1):131-135.

Dabrowski, R; Kostro, K; Lisiecka, U. et al. 2009. Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. *Theriogenology*. 72(4):471-476.

De Bosschere, H; Ducatelle, R; Vermeirsch, H. et al. 2001. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? *Theriogenology*. 55(7):1509-1519.

Dow, C. 1959. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *Journal of Comparative Pathology*. 69:237-250.

Egenvall, A; Hagman, R; Bonnett, BN. et al. 2001. Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal of veterinary internal medicine*. 15(6):530-538.

Fieni, F. 2006. Patologia de los ovaries y el utero. In: WANKE, M. M. e GOBELLO, C., editors. *Reproducción en caninos y felinos domesticos*. Buenos Aires: Intermédica Editorial; p. 75-79.

Fransson, B; Lagerstedt, AS; Hellmen, E. et al. 1997. Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe A*. 44(7):417-426.

Fransson, BA; Lagerstedt, A-S; Bergstrom, A. et al. 2007. C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 17(4):373-381.

Fransson, BA; Ragle, CA. 2003. Canine pyometra: an update on pathogenesis and treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition*. 25(8):602-613.

Gebhardt, C; Hirschberger, J; Rau, S. et al. 2009. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*. 19(5):450-458.

Gibson, A; Dean, R; Yates, D. et al. 2013. A retrospective study of pyometra at five RSPCA hospitals in the UK: 1728 cases from 2006 to 2011. *The Veterinary record*. 173(16):396.

Hagman, R. 2011. Serum alpha-1-acid glycoprotein concentrations in 26 dogs with pyometra. *Veterinary clinical pathology*. 40(1):52-59.

Hagman, R; Greko, C. 2005. Antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from bitches with pyometra and from urine samples from other dogs. *The Veterinary record*. 157(7):193-196.

Hagman, R; Kindahl, H; Fransson, BA. et al. 2006. Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F2alpha metabolite analysis. *Theriogenology*. 66(2):198-206.

Hauptman, JG; Walshaw, R; Olivier, NB. 1997. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Veterinary surgery : VS*. 26(5):393-397.

Honório, TGAF; Fonseca, APB; Araújo, EKD. et al. 2017. Implicações patológicas após o uso de anticoncepcional, em cadelas situadas em Teresina - PI. *Pubvet*. 11(2):176-180.

Jena, B; Rao, KS; Reddy, KCS. et al. 2013. Comparative efficacy of various therapeutic protocols in the treatment of pyometra in bitches. *Veterinarni Medicina*. 58(5):271-276.

Jitpean, S; Ambrosen, A; Emanuelson, U. et al. 2017. Closed cervix is associated with more severe illness in dogs with pyometra. *BMC veterinary research*. 13(1):11.

Jitpean, S; Hagman, R; Strom Holst, B. et al. 2012. Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*. 47 Suppl 6:347-350.

Jitpean, S; Holst, BS; Hoglund, OV. et al. 2014. Serum insulin-like growth factor-I, iron, C-reactive protein, and serum amyloid A for prediction of outcome in dogs with pyometra. *Theriogenology*. 82(1):43-48.

Johnson, C. 2006. Distúrbio do sistema reprodutivo. In: NELSON, R. e COUTO, G., editors. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier; p. 840-844.

Jurka, P; Max, A; Hawrynska, K. et al. 2010. Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*. 45(3):525-529.

Karlsson, I; Hagman, R; Johannisson, A. et al. 2012. Cytokines as immunological markers for systemic inflammation in dogs with pyometra. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*. 47 Suppl 6:337-341.

Lopate, C. 2008. Estimation of gestational age and assessment of canine fetal maturation using radiology and ultrasonography: A review. *Theriogenology*. 70(3):397-402.

Moxon, R; Whiteside, H; England, GC. 2016. Prevalence of ultrasound-determined cystic endometrial hyperplasia and the relationship with age in dogs. *Theriogenology*. 86(4):976-980.

Oliveira, FS; Paz, LN; Mota, TM. et al. 2016. Perfil de resistência de isolados de Escherichia coli a partir de piometra canina. *Ciência Animal Brasileira*. 17(4):615-621.

Otto, CM. 2007. Clinical trials in spontaneous disease in dogs: a new paradigm for investigations of sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 17(4):359-367.

Pedersen, K; Pedersen, K; Jensen, H. et al. 2007. Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 60(4):775-781.

Pretzer, SD. 2008. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. *Theriogenology*. 70(3):359-363.

Ribeiro Filho, JD; Balbinot, PdZ; Viana, JA. et al. 2008. Hemogasometria em cães com desidratação experimental tratados com soluções eletrolíticas comerciais administradas por via intravenosa. *Ciência Rural*. 38:1914-1919.

Sant'Anna, MC; Giordano, LGP; Flaiban, KKM. et al. 2014. Prognostic markers of canine pyometra. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 66:1711-1717.

Schwarz, S; Silley, P; Simjee, S. et al. 2010. Editorial: assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 65(4):601-604.

Smith, FO. 2006. Canine pyometra. *Theriogenology*. 66(3):610-612.

Souza, JPM; Moraes, LA; Pereira, JMM. et al. 2014. Uso de contraceptivos de origem hormonal e quadro hematológico na incidência da piometra canina. *Veterinária e Zootecnia*. 21(2):275-278.

Suetrong, B; Walley, KR. 2016. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest*. 149(1):252-261.

Sugiura, K; Nishikawa, M; Ishiguro, K. et al. 2004. Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. *Immunobiology*. 209(8):619-627.

Torrente, C; Manzanilla, EG; Bosch, L. et al. 2015. Plasma iron, C-reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*. 25(5):611-619.

Trautwein, LGC; Sant'Anna, MC; Giordano, LGP. et al. 2012. Avaliação microbiológica e biomarcadores em cadelas com piometra. *Journal Brasileiro de Ciência Animal*. 5(10):159-161.

Tsumagari, S; Ishinazaka, T; Kamata, H. et al. 2005. Induction of canine pyometra by inoculation of Escherichia coli into the uterus and its relationship to reproductive features. *Animal reproduction science*. 87(3-4):301-308.

van Haaften, B; Taverne, MAM. 1989. Sonographic diagnosis of a mucometra in a cat. *Veterinary Record*. 124:346-347.

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

Voges, AK; Neuwirth, L. 1996. Ultrasound diagnosis-cystic uterine hyperplasia. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 37:131-132.

Yu, IJ. 2012. Hematological and Serum Chemical Characteristics of Open-Cervix and Closed-Cervix Pyometra in Bitches. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 11(19):3658-3661.