



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO DO COMPLEXO HIPERPLASIA QUÍSTICA DE ENDOMÉTRIO – PIÓMETRA
NA GATA DOMÉSTICA

GISELA MARISA GASPAR VINES

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Luís Filipe Lopes da Costa

Doutora Luísa Maria Leal Mateus

Doutor Mário António Pereira de Pinho

Dr^a. Ana Clotilde Alves Fernandes

ORIENTADORA

Dr^a. Ana Clotilde Alves Fernandes

CO-ORIENTADORA

Doutora Luísa Maria Leal Mateus

2011

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO DO COMPLEXO HIPERPLASIA QUÍSTICA DE ENDOMÉTRIO – PIÓMETRA
NA GATA DOMÉSTICA

GISELA MARISA GASPAR VINES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Luís Filipe Lopes da Costa

Doutora Luísa Maria Leal Mateus

Doutor Mário António Pereira de Pinho

Dr^a. Ana Clotilde Alves Fernandes

ORIENTADORA

Dr^a. Ana Clotilde Alves Fernandes

CO-ORIENTADORA:

Doutora Luísa Maria Leal Mateus

2011

LISBOA

Aos que mais me amam,

Mãe,

Mano,

Avós Rosa e José,

Bruno.

*«A coragem de começar e a vontade de continuar são sempre os requisitos para o
êxito.»*

Benn

Agradecimentos

Ao longo de todo o meu percurso académico, desde a suada entrada, até à finalização com o terminar deste moroso desafio, muitos foram os que me acompanharam e inspiraram. Não tanto me falhe a memória como me falta de espaço, todos estão no meu coração e pensamento, e estou-vos eternamente grata. Um obrigado ímpar ao “Criador da existência”.

À Professora Doutora Luísa Mateus, pela pronta aceitação, participação e ajuda até ao final, pela força e incentivo à escrita, horas no laboratório, inúmeras explicações e conhecimentos que me transmitiu. Pelo aconselhamento do local de estágio, e por ter apoiado as oportunidades que me surgiam, ainda que atrasassem este trabalho. Por ter sido uma excelente co-orientadora.

À Dra. Ana, minha orientadora no local de estágio, pela sabedoria partilhada sobretudo prática, desde o primeiro dia de SOSVet. Um exemplo de dedicação, usando com habilidade as suas capacidades inatas para a Medicina Veterinária. Ao Dr. Pedro, divertido, mas sempre profissional, pelos conhecimentos que passou, e por me estimular o raciocínio médico e técnico, incutindo o espírito de aprendizagem contínua. Por acreditar nas minhas capacidades e reconhecer o meu interesse. À Dra. Susana, descontraída mas que sabe o que faz, com quem ri e aprendi – sobre Veterinária e sobre a vida - pelos momentos partilhados e que me deixam saudades. Por se lembrar de mim quando surgem oportunidades. À Dra. Joana, perita em dermatologia, com quem aprendi sobre essa área, e por me possibilitar a participação extensa nas suas actividades. Ao restante corpo clínico que contribui pontualmente para a excelência do serviço, nomeadamente ao Dr. Martinho e ao Dr. Rui Patrício, pelos ensinamentos que me facultaram nas suas áreas, e por sempre me permitirem participar.

Às minhas amigas enfermeiras, Carla, Lili, Rita e Sónia, pela companhia, incentivo, ajuda, amizade, que permanecem. Tornaram todos os minutos desta fase melhores e, sem dúvida, mais alegres. Pela especial ajuda na recolha de sangue (e não só) das “minhas” gatas, tarefa frequentemente desafiante. A três grandes mulheres, Paula, Lurdes – bem-dispostas e acolhedoras - e, embora já não presente entre nós, pelo sorriso caloroso e amabilidade ao longo de todo o estágio: ficarás sempre na memória como da família SOSVet, Yolanda.

A todos na VetAppac, local onde primeiro recolhi material para o estudo, e onde pela primeira vez contactei com a realidade da futura profissão. Pela oportunidade concedida, aprendizagem pioneira e pela forte amizade então criada, e que “deixei” no Ribatejo. Obrigado por aquele teu sorriso inicial e por tudo, Rita, desde aí, até ao que virá.

Aos Drs da L.P.D.A., por me terem disponibilizado material de estudo. Pela simpatia e boa disposição de todos, incluindo auxiliares.

Ao Laboratório de Anatomia Patológica, na pessoa da Professora Doutora Conceição Peleteiro, onde foi possível processar as minhas amostras, e mais tarde as pude fotografar. Ao pessoal do Laboratório, em especial à D. M^a do Rosário pelo processamento histológico, ajuda e esclarecimento de dúvidas, e à D. M^a Augusta, pela extrema simpatia, que recordo desde cedo na Faculdade, e que espalha sempre e a todos.

À Professora Doutora Cristina Vilela, por ter possibilitado uma experiência que se revelou bastante enriquecedora a vários níveis.

À “senhora simpática da biblioteca” como inicialmente apelidada, a D. Elisa, que ajudou em tudo o que podia, pela disponibilidade, gentileza e carinho com que me/nos tratou.

Aos meus colegas, companheiros desta jornada, em especial aos que se tornaram mais que isso, pelo que cada um me soube dar da sua amizade, e pelos imensos momentos marcantes de Faculdade e de vida que vivemos – e viveremos – juntos: à Dulce, por estar sempre lá para ouvir e ajudar, pela sua boa disposição constante; ao Emanuel, por apelar ao meu espírito de síntese, e por partilharmos valores como a força e o amor divinos; à Fernanda pela sua alegria e amizade desde cedo, bem como pelos muitos risos em conjunto; à Mané pela nobreza de gestos e carácter, pelas palavras de ânimo; à Margarida, pela motivação e por seres exemplo de determinação; à Mariana, pela nossa amizade e cumplicidade verdadeiras e crescentes, pelo forte apoio e encorajamento, ajuda valiosa sem igual, pelas horas acordada por mim e por este trabalho, pela abundante paciência, por atingirmos juntas o final desta etapa; à Marta, pela sempre óptima e divertida companhia; à Sara por me ajudar a ultrapassar momentos menos bons, pelo tempo que vivemos e partilhámos na Ajuda. A todos, muito obrigado.

À Eva, minha madrinha de curso, por todos os conhecimentos transmitidos em forma de sebatas, fotocópias, conselhos e tudo mais para que eu me encaminhasse da melhor forma na FMV, bem como no meu futuro profissional.

Aos amigos mais ou menos presentes, mas nunca ausentes, nomeadamente à Sofia, à Carla, ao Zé, à Xi, ao Luís, à Cláudia, à Cátia e restante Agrupamento 688, pelos laços que temos e que perduram pelo tempo. À Sandra e Bruno Fernandes, pela amizade e momentos vividos. Aos mais recentes, Trini, Lourdes, Carlos, Elena, por tudo, que ajudou a diminuir as saudades. À D. Olívia e ao Sr. Paulo, por me terem recebido na sua casa como a uma filha, pelo apoio e motivação. A outros membros da família Canhoto, por ter sentido que fazia parte.

Finalmente, à minha família. Agradeço muito à minha Mãe, pela vida, e por me tornar possível a concretização deste sonho, pelo exemplo de força e coragem, pelo apoio e confiança intermináveis, pelo carinho e amor incondicional; ao meu mano, pela paciência, brincadeiras, apoio e companhia; aos meus avós maternos, meus segundos pais, por ajudarem na minha formação como pessoa, por sentirem orgulho na neta e por eu sentir orgulho neles. À restante família, avó, tios, padrinhos, e primos, especialmente à prima Regina, por gostares de mim como uma irmã mais nova e à prima Raquel, por sermos amigas desde sempre, por saber que estás aí quando precisar e pelo exemplo de mulheres que ambas são. À minha mana de coração, Andreia, por seres exactamente como és, das melhores e mais plenas pessoas que conheço, por tudo o que já fizeste e continuas a fazer por mim. Aos meus Bilú e Banzé.

Ao Bruno, por ter tornado os últimos anos de curso muito melhores e mais felizes. Por, juntos, termos aprendido o que é o amor. Pelo teu sorriso, que renova e aumenta a minha força, por todo o apoio, partilha, companhia - mesmo a milhares de quilómetros - e por acreditares assim em mim. Por me completares. Por tudo o que somos e que seremos... Como sempre desejei.

Resumo

Estudo do complexo hiperplasia quística do endométrio-piômetra na gata doméstica

Maioritariamente estudada em cadelas, a hiperplasia quística de endométrio (HQE) é uma alteração também bastante prevalente na espécie felina, sendo um factor predisponente para o aparecimento de piômetra. Deste modo, estas duas entidades são comumente designadas em conjunto, com o nome de complexo hiperplasia quística de endométrio-piômetra.

A presente dissertação de mestrado incide sobre o estudo do complexo mencionado, na espécie felina doméstica. Neste sentido, caracterizou-se uma população de 50 gatas sujeitas a ovariectomia em diferentes fases do ciclo éstrico, com base nos aspectos histopatológicos do útero e ovários, bem como na citologia vaginal, e nas concentrações séricas de progesterona.

A avaliação da citologia vaginal permitiu determinar a fase do ciclo éstrico em que a gata se encontrava, embora nem sempre as alterações do tipo celular sejam tão evidentes como nas cadelas.

Neste estudo, o número de animais em diestro não gestante foi de 18 (36%). Em 12 destas fêmeas (24%) é provável que tenha ocorrido ovulação não induzida pelo coito (espontânea), uma vez que são animais de casa e sem contacto com machos.

Com uma incidência de 54% (27 em 50 animais), o complexo HQE-piômetra foi principalmente observado em fêmeas com idade superior a 6 anos (78%), embora tivesse sido diagnosticado em gatas mais jovens.

Contrariamente ao que acontece nas cadelas, os estrogénios *per si* parecem ter um efeito indutor nas lesões de HQE observadas, que poderão ser agravadas sob acção da progesterona.

Os estadios do complexo mais frequentemente observados foram I (n=11) - HQE sem infiltrações inflamatórias ou outras alterações -, e o III (n=10), que se caracteriza por lesões de HQE associadas a endometrite subaguda. Os estadios II (HQE com endometrite aguda) e IV (endometrite crónica com atrofia do endométrio) foram observados somente em 2 animais.

Palavras-chave: gata, hiperplasia quística do endométrio, piômetra, ciclo éstrico, citologia vaginal.

Abstract

Study of the cystic endometrial hyperplasia - pyometra complex in the domestic cat

Mostly studied in dogs, cystic endometrial hyperplasia (CEH) is also quite prevalent in cats. This condition is a predisposing factor for the development of pyometra. Therefore these entities are commonly referred to together as cystic endometrial hyperplasia - pyometra complex.

This master's dissertation focuses on the study of this complex in the domestic queen. With this purpose, a population of 50 queens subjected to ovariohysterectomy in various stages of the oestrous cycle was characterized, based on histopathological aspects of the uterus and ovaries, as well as in vaginal cytology, and serum concentrations of progesterone.

Vaginal cytology allows the staging of the oestrous cycle phase, although not always the changes in the proportion of the cell type are as evident as in bitches.

In this study the number of non-pregnant animals in diestrus was 18 (36%). In 12 of these females (24%) spontaneous ovulation (not induced by coitus) may probably happened since these animals lived indoors and with no tom cats.

With an incidence of 54% (27 of 50 animals), CEH-pyometra complex was mainly observed in females aged over 6 years (78%), although it had been diagnosed in younger cats.

Unlike bitches, estrogens *per se* seems to have an inducing effect in the observed lesions of CEH, which could be potentiated under the influence of progesterone.

The stages of the complex more frequently observed were the stage I (n = 11) - CEH without inflammatory infiltrates or other changes - and stage III (n = 10), which is characterized by lesions of subacute endometritis associated with CEH. The stages II (CEH with acute endometritis) and IV (chronic endometritis with endometrial atrophy) were observed only in two animals.

Keywords: queen, cystic endometrial hyperplasia, pyometra, oestrous cycle, vaginal cytology.

Índice

Declaração	iv
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract.....	xi
Índice	xiii
Índice de Figuras	xv
Índice de Gráficos.....	xvii
Índice de Tabelas	xviii
Lista de Abreviaturas e símbolos	xix
I. Introdução.....	1
II. Revisão bibliográfica	3
1. Noções anatomofisiológicas do aparelho reprodutor da gata doméstica.....	3
1.1 Estruturas do aparelho reprodutor feminino	3
1.2 Controlo endócrino dos fenómenos reprodutivos.....	5
1.3 Desenvolvimento do folículo.....	6
2. Ciclo éstrico da espécie felina	8
2.1 Noções gerais.....	8
2.2 Fases do ciclo éstrico	10
2.2.1 Proestro.....	10
2.2.2 Estro.....	11
2.2.3 Diestro: gestação e pseudogestação.....	16
2.2.4 Interestro e anestro	17
3. O complexo hiperplasia quística do endométrio – piómetra na gata doméstica	19
3.1 Definição	19
3.2 Prevalência e incidência da doença	20
3.2.1 Factores predisponentes na prevalência/incidência	21
3.3 Fisiopatologia	23
3.3.1 Hiperplasia quística do endométrio	23
3.3.2 Complexo Hiperplasia quística do endométrio - Piómetra.....	27
3.4 Apresentação clínica e sintomatologia	36
3.5 Diagnóstico.....	39
3.5.1 Hemograma	42
3.5.2 Parâmetros bioquímicos	43
3.5.3 Urinálise.....	43
3.5.4 Citologia vaginal	44
3.5.5 Parâmetros hormonais	44
3.6 Abordagens terapêuticas.....	44
3.6.1 Tratamento de suporte	45
3.6.2 Tratamento específico de piómetra	47
3.7 Complicações e prognóstico	56
3.7.1 Complicações mais frequentes	57

III. Caracterização citológica, histológica e hormonal das diferentes fases do ciclo éstrico, numa população de 50 gatas com e sem alteração patológica do útero.....	60
1. Objectivos	60
2. Material e métodos.....	60
2.1 Amostra analisada	60
2.2 Caracterização da fase do ciclo éstrico	60
2.3 Caracterização do estadio do complexo hiperplasia quística-piómetro, segundo a Classificação de Dow (1962)	61
2.4 Processamento do material.....	61
3. Resultados	63
3.1 Caracterização geral da amostra	63
3.2 Caracterização da população folicular nas diferentes fases do ciclo éstrico.....	66
3.3 Caracterização da citologia vaginal nas diferentes fases do ciclo éstrico	70
3.4 Caracterização histológica do útero	74
3.4.1 Caracterização dos epitélios.....	74
3.4.2 Relação entre a espessura do endométrio/miométrio.....	82
3.4.3 Presença de outras características no endométrio (hemorragia, edema e/ou células de reacção inflamatória	87
3.5 Caracterização da população com alterações uterinas	88
4. Discussão dos resultados.....	97
IV. Conclusão.....	106
V. Bibliografia	107
VI. Anexos	120
Anexo 1. Relatório das actividades de estágio.....	120

Índice de Figuras

Figura 1: Localização geral do sistema reprodutor na gata doméstica, em relação com o sistema urinário (sistema genito-urinário.).....	3
Figura 2: Influência da luminosidade (fotoperíodo) no ciclo éstrico da gata doméstica.	9
Figura 3: Possíveis padrões de secreção estrogénica em diferentes ciclos éstricos na fêmea felina.	13
Figura 4: Representação esquemática das diferentes etapas do ciclo reprodutivo felino, assim como da sequência possível em que as mesmas sucedem.....	18
Figura 5: Presença de quistos foliculares ováricos (material obtido por OVH).....	24
Figura 6: Corno uterino demonstrando lesões compatíveis com hiperplasia quística. Pode também observar-se o ovário do lado correspondente.	26
Figura 7: Esquema representativo de um útero afectado com piómetra, comparativamente ao mesmo órgão normal.	31
Figura 8: Cornos uterinos excisados por OVH, com alterações que correspondem ao complexo HQE-P.....	32
Figura 9: Imagem ecográfica típica de piómetra, mostrando um útero distendido, apresentando conteúdo luminal com pouca ecogenicidade.....	41
Figura 10: Apresentação comercial disponível, também em Portugal, de aglepristone. (Alizin®).	53
Figura 11: Representação das porções uterinas retiradas em cada gata em estudo.....	61
Figura 12: Aspectos da etapa de inclusão em parafina, onde inicialmente se procede à orientação do/s fragmento/s.....	62
Figura 13: Coloração das citologias vaginais e preparação definitiva das mesmas lâminas. .	62
Figura 14: Folículos primordiais (FP) e primários (F1).....	68
Figura 15: Folículos secundário (F2) e secundário vesicular (F2V).....	69
Figura 16: Folículos terciários (F3) ou de Graaf.....	69
Figura 17: Citologia vaginal e células presentes predominantemente na fase folicular do ciclo éstrico.	71
Figura 18: Células basais ou parabasais (B/PB), numa citologia vaginal de diestro (400x). .	72
Figura 19: Citologia vaginal na fase de intervalo interéstrico	72
Figura 20: Citologia vaginal característica de fase de anestro.	73
Figura 21: Polimorfonucleares neutrófilos (seta) fagocitados por células intermédias, presentes na citologia de gatas em algumas fases do ciclo éstrico (400x).	74
Figura 22: Porção de endométrio afectado em I.I., com epitélio luminal cúbico (1) (100x). (H&E).....	75

Figura 23: Epitélio luminal cúbico de gata em anestro saudável (400x). (H&E).....	75
Figura 24: Epitélios luminal e das glândulas das criptas, na fase folicular, de útero sem alteração. (H&E)	76
Figura 25: Revestimento epitelial das glândulas basais de gata na fase folicular. (H&E)	77
Figura 26: Visão geral de um endométrio saudável na fase de diestro, onde se observa a aparência glandular de dois tipos diferentes: glândulas das criptas, com epitélio cúbico (1) e glândulas basais com epitélio cilíndrico secretor (2) (40x). (H&E)	79
Figura 27: Glândulas basais de animal em diestro. (H&E)	80
Figura 28: Porção de endométrio saudável na fase de interestro, em que o epitélio luminal é pavimentoso (1) e o epitélio das criptas é cilíndrico (400x). (H&E)	80
Figura 29: Glândulas basais de animais em intervalo interéstrico. (H&E)	81
Figura 30: Aspectos de epitélios glandulares de gatas nas fase de anestro, sem alterações patológicas no endométrio. (H&E)	82
Figura 31: Aspecto macroscópico de cortes uterinos, em fase folicular. (H&E)	83
Figura 32: Relação entre a espessura do endométrio e do miométrio, na fase de diestro. (H&E).....	84
Figura 33: Cortes transversais de úteros de gatas na fase de intervalo interéstrico. (H&E)...	85
Figura 34: Úteros de gatas em anestro (endométrio e miométrio). (H&E)	86
Figura 35: Imagens de endométrios hemorrágicos, em diferentes fases do ciclo éstrico. (H&E).....	87
Figura 36: Infiltração de células inflamatórias no estroma subepitelial (interestro) (400x). (H&E).....	88
Figura 37: Endométrios afectados com lesões correspondentes ao estadio I. (H&E).....	90
Figura 38: Aspectos de úteros afectados com lesões compatíveis com o complexo HQE – P de grau III. (H&E).....	92
Figura 39: Imagens de úteros afectados com HQE de grau II. (H&E)	93
Figura 40: Úteros com lesões de grau IV do complexo HQE-P. (H&E).....	94
Figura 41: Aspectos de lesões quísticas foliculares no ovário de gata (que apresentava simultaneamente lesões de grau IV do complexo HQE-P). (H&E).....	96
Figura 42: Coruja admitida no SOSVet por motivo de trauma (atropelamento), com consequente fractura do fémur esquerdo.	121
Figura 43: Furão fêmea sob anestesia volátil com vista à colocação de catéter intraósseo..	121
Figura 44: Testes para diagnóstico de dermatofitoses (DTM – <i>Dermatophyte Test Medium</i>).	122
Figura 45: Realização de biópsia cutânea, devido a lesões de alopecia.	122

Figura 46: Observação microscópica de citologia auricular, após coloração com Diff-Quick (100x). Diagnóstico de otite por <i>Malassezia pachidermatis</i>	123
Figura 47: Imagens radiográficas de hérnia diafragmática por avulsão, em gato traumatizado, antes (a) e após (b) resolução cirúrgica.	123
Figura 48: Radiografia de membro anterior de gata. Fractura metafisária de rádio e cúbito por queda, com resolução cirúrgica.	123
Figura 49: Caso de traumatologia (queda) – fractura do palato em felídeo.	125
Figura 50: Aspecto em harmónica do intestino, devido à presença de corpo estranho linear (collants de vidro).	126
Figura 51: Ruptura intestinal por corpo estranho contundente, com conseqüente peritonite, e sua resolução (a, b, c, d, e).	126
Figura 52: Gato com nódulo dorsal, com diagnóstico presuntivo de sarcoma associado à vacinação.	126
Figura 53: Resolução cirúrgica de hérnia diafragmática por avulsão na gata referida na figura 47 (a, b, c, d, e).	126
Figura 54: Resolução cirúrgica de fractura rádio- cúbito (mencionada na figura 48). Realização de osteossíntese, com colocação de <i>pins</i> intramedulares.	126

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Relação entre os sinais clínicos mais frequentes em gatas com piómetra, e sua frequência relativa, em dois grupos de animais estudados pelos autores referenciados.	37
Gráfico 2: Distribuição etária da população em estudo.	64
Gráfico 3: Caracterização da amostra em estudo, consoante a fase do ciclo éstrico no momento da esterilização.	65
Gráfico 4: Distribuição da amostra pelos meses do ano em que ocorreu a OVH, tendo em conta a fase do ciclo éstrico.	65
Gráfico 5: Distribuição dos diferentes tipos foliculares ao longo das fases do ciclo éstrico. .	67
Gráfico 6: Caracterização do tipo celular no epitélio vaginal nas diferentes fases do ciclo éstrico.	70
Gráfico 7: Distribuição das fêmeas afectadas com HQE, tendo em conta o estadio da doença a nível histológico (classificação de Dow, 1962), e a fase folicular de cada animal.	90
Gráfico 8: Casuística assistida durante o período de estágio, segundo a espécie animal (Fr).	120

Gráfico 9: Áreas de intervenção a nível de clínica cirúrgica desenvolvidas no período de estágio, consoante a espécie..... 126

Índice de Tabelas

Tabela 1: Resultados bacteriológicos de culturas vaginais obtidas de 66 gatas.	34
Tabela 2: Classificação histopatológica do Complexo HQE-P, tendo em conta apenas características histopatológicas e análise do conteúdo uterino.	35
Tabela 3: Caracterização sintomatológica de cada estadio do Complexo HQE-P, tendo em conta também a análise do conteúdo uterino.	39
Tabela 4: Antibioterapia frequentemente utilizada na resolução de piómetra na gata, consoante os diferentes autores.....	46
Tabela 5: Reacções secundárias à administração de dinoprost trometamina, no tratamento de piómetra na gata.	51
Tabela 6: Protocolo anestésico, para a gata, utilizado para resolução cirúrgica de piómetra.	56
Tabela 7: Distribuição dos animais submetidos a OVH durante o ano de 2009.....	64
Tabela 8: Caracterização da população folicular (ovário direito e esquerdo) de acordo com	67
Tabela 9: Caracterização da população celular vaginal de acordo com as fases do ciclo éstrico.	70
Tabela 10: Distribuição etária de gatas afectadas com HQE.....	88
Tabelas 11, 12, 13 e 14: Idades das gatas doentes, de acordo com o grau de HQE (classificação de Dow) que cada uma apresenta.	95
Tabela 125: Distribuição da casuística observada no estágio, de acordo com grandes grupos	124
Tabela 136: Descrição das especialidades clínicas observadas ao longo do estágio, de acordo com as espécies animais mais frequentes (Fr).	125

Lista de Abreviaturas e símbolos

ALT - alanina aminotransferase
 ADH - Hormona antidiurética
 B/PB – Células vaginais basais/parabasais
 cm - Centímetro (s)
 CL - Corpo lúteo
 CRI – Células de reacção inflamatória
 E₂ – Estradiol 17-β
 eCG - equine chorionic gonadotrophin (gonadotrofina coriónica equina)
E. coli - *Escherichia coli*
 FeLV - Feline Leukaemia Virus (Vírus da Leucemia Felina)
 FIV - Feline Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Felina)
 FMV-UTL - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa
 FSH – Folicle-stimulating hormone (hormona folículo-estimulante)
 GnRH – Gonadotropin releasing hormone (hormona libertadora de gonadotrofina)
 FP – Folículos primordiais
 F1 – Folículos primários
 F2 – Folículos secundários
 F2V – Folículos secundários vesiculares
 F3 – Folículos terciários, de Graff ou maduros
 hCG – human chorionic gonadotropin (gonadotrofina coriónica humana)
 HQE – Hiperplasia quística de endométrio
 HQE-P – Complexo hiperplasia quística de endométrio - piómetra
 IM – Intramuscular (via de administração)
 IV – Intravenoso/a (via de administração)
 LH – Luteinizing hormone (hormona luteinizante)
 LPS – Lipopolissacarídeo das bactérias Gram-negativas
 mEq/L – Miliequivalentes por litro
 MIS – Müllerian inhibitor substance (substância inibidora mülleriana)
 mL – Mililitro
 mL/kg – Mililitro por quilograma
 MODS - *Multiple organ dysfunction syndrome* (síndrome de insuficiência multi-orgânica sistémica)
 MPA – Acetato de medoxiprogesterona
 ng/mL – nanograma por mililitro
 OVH – Ovariohisterectomia
 P₄ – Progesterona
 PMNs - Polimorfonucleares neutrófilos
 PO – *per os* (via de administração oral)
 PGs - Prostaglandinas
 PGE - Prostaglandina E
 PGFM - 15-ceto- (13,14) -dihidro- PGF_{2α}
 PGF_{2α} – Prostaglandina F_{2α}
 PU/PD - Poliúria/polidipsia
 pLH- porcine luteinizing hormone (hormona luteinizante porcina)
 Prl - Prolactina
 pmol - Picomole
 pg/mL – Picograma por mililitro
 RE - Receptores de estrogénios
 SC – Via de administração subcutânea

SIRS - *Systemic inflammatory response syndrome* (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica)

SQ – Células vaginais superficiais queratinizadas

TID – *Three in day* (três vezes ao dia)

TSA - Teste de sensibilidade anti-microbiana

% - percentagem

® - marca registrada

α – alfa

°C - graus Celsius

I. Introdução

Na recta final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, é peremptória a realização de um período de estágio curricular final, onde é objectivo do aluno colocar em prática, perante situações e casos reais, os conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos de aprendizagem, criando-se desta forma uma ponte entre Faculdade e actividade profissional futura, o que se traduz pelo crescimento e evolução do aluno a Médico Veterinário.

Dentro das diversas possibilidades, o estágio final foi desenvolvido no âmbito de umas das principais áreas de interesse da autora, a clínica de animais de companhia. Assim, este período de prática desenrolou-se num Hospital Veterinário da área, sito na zona de Almada (Cova da Piedade) – SOSVet, sob a orientação da Dra. Ana Clotilde Alves e co-orientação da Professora Doutora Luísa Mateus. Teve a duração de 630 horas, entre Janeiro e Maio, repartidas em períodos da manhã, tarde e fins-de-semana, tendo também a autora acompanhado algumas vezes o Médico Veterinário no período nocturno de urgências.

Durante o estágio, a autora pôde exercer actividade nas principais áreas de consulta externa (incluindo as de referência), internamento, cirurgia, tendo igualmente participado na execução de exames complementares de diagnóstico, necrópsias, entre outros procedimentos e tarefas, bem como também em sessões de formação na área de nutrição.

Sendo o SOSVet um Hospital veterinário de referência e apresentar elevada casuística, a estagiária contactou com um leque variado de casos – seu tratamento, evolução e desfecho -, em diferentes áreas e especialidades clínicas, o que lhe permitiu a aquisição de aptidões fundamentalmente práticas, com origem na crescente responsabilidade que lhe foi atribuída na realização das suas actividades. Todos estes aspectos culminaram no desenvolvimento por parte da autora, de adequada preparação para a futura profissão, baseada não só em elevados padrões clínicos e científicos, mas também éticos e de profissionalismo.

Encontram-se em anexo (Anexo 1) alguns dados mais concisos baseados na casuística relativa ao estágio curricular, nomeadamente no que diz respeito as espécies observadas durante esse período, as áreas clínicas mais prevalentes, entre outras considerações.

De forma paralela, e também posteriormente, à componente prática do estágio, a autora desenvolveu ainda uma parte laboratorial, como resultado da escolha do tema em estudo (Complexo hiperplasia quística de endométrio-piómtra na gata doméstica) nesta dissertação, numa das suas especialidades de interesse, a Reprodução e Obstetrícia. Foi realizada na

secção de Reprodução e Obstetrícia da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa (FMV-UTL).

O tema em análise, Complexo hiperplasia quística de endométrio-piometra, já bastante abordado em relação à espécie canina, merece igual atenção e relevo no que concerne aos felídeos domésticos, pois a condição analisada apresenta uma prevalência mais elevada do que se possa à partida pensar e, em determinadas circunstâncias, revela-se uma doença grave podendo mesmo ser fatal.

Esta dissertação é composta inicialmente por uma revisão bibliográfica que compreende a abordagem da anatomia e fisiologia do aparelho reprodutor da fêmea felina, do seu ciclo éstrico e da doença em estudo. Seguidamente, é apresentado o estudo realizado, no qual se pesquisou a presença – e classificação - da doença uterina em análise, no aparelho reprodutor de 50 fêmeas da espécie felina. Procedeu-se ainda à caracterização de outros aspectos relacionados com as diferentes fases do ciclo éstrico, comparando a sua variação ao longo das mesmas.

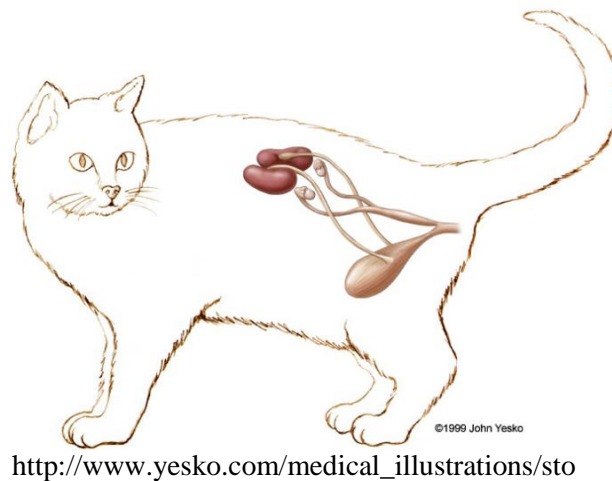
II. Revisão bibliográfica

1. Noções anatomofisiológicas do aparelho reprodutor da gata doméstica

1.1 Estruturas do aparelho reprodutor feminino

O aparelho reprodutor da fêmea é, nesta espécie e à semelhança de outras, constituído por dois ovários, oviductos (ou trompas uterinas/ de Falópio) dois cornos uterinos, um corpo do útero, seguido pelo cérvix, vagina, vestíbulo e vulva. (Ellenport, 1986; Zambelli & Cunto, 2005). O aparelho reprodutor da gata está representado na figura 1.

Figura 1: Localização geral do sistema reprodutor na gata doméstica, em relação com o sistema urinário (sistema genito-urinário.)



Os ovários, considerados por Bearden & Fuquay (1997) como os órgãos reprodutores femininos principais, são pequenos, alongados, de formato oval e com cerca de 1 cm (Ellenport, 1986). Estes órgãos estão localizados dorsalmente no abdômen aproximadamente 1 a 2 cm caudais ao rim (pólo caudal) do respectivo lado, ou mesmo em contacto com este (Ellenport, 1986; Johnston, Kustritz & Olson, 2001).

Na gata, os ovários encontram-se revestidos, embora apenas de forma parcial, por uma bolsa peritoneal denominada bursa ovárica, a qual ostenta ventralmente uma abertura semelhante a uma fenda. As camadas que formam esta bolsa estendem-se até ao corno uterino, dando origem à mesossalpinge e ao ligamento próprio do ovário (Ellenport, 1986). Para além deste ligamento, existe ainda o ligamento largo, prega de peritoneu que suspende estes pequenos órgãos, juntamente com os oviductos e o útero, na cavidade peritoneal, e o ligamento suspensório, que parte daquele, e que conecta cada ovário ao diafragma (Johnston *et al.*, 2001). O ovário contém os folículos em vários estádios que se desenvolvem na zona periférica

do mesmo e que se dispõem em pequenos aglomerados, nesta espécie (McGeady, Quinn, FitzPatrick & Ryan, 2006).

Os ovidutos são estruturas tubulares musculo-membranosas, algo longas e ligeiramente tortuosas, que compreendem 3 segmentos: o infundíbulo, a ampola e o istmo (Aughey & Frye, 2001). A primeira porção, mais cranial e próxima do ovário apresenta uma forma afunilada, e observam-se umas estruturas digitiformes – as fímbrias - que envolvem o ovário, de modo a receber o oócito expelido da superfície do mesmo (Bearden & Fuquay, 1997; Stabenfeldt & Davidson, 2002). Este gâmeta é depois conduzido para a zona intermédia, a ampola. Esta, tal como a parte inicial, apresenta numerosas pregas mucosas que aumentam grandemente a superfície luminal; as células que compõem estas porções são na maioria ciliadas, existindo ainda na ampola algumas células secretoras (Bearden & Fuquay, 1997; Johnston *et al.*, 2001). Ligada à parte intermédia, a nível caudal, encontra-se o istmo. É nesta junção entre os dois segmentos (junção ampola-istímica) que se dá a fertilização do óvulo pelo espermatozóide (Bearden & Fuquay, 1997). O istmo, sendo a parte final do oviducto, faz a ligação entre este e o corno uterino ipsilateral (Aughey & Frye, 2001). Nesta mesma zona de finalização, a camada muscular surge mais espessa (Bearden & Fuquay, 1997; Aughey & Frye, 2001).

O útero é composto por dois cornos longos e estreitos, e uma pequena porção - o corpo. A função deste órgão, é conter o embrião ou feto, assim como realizar a sua nutrição. Antes de ocorrer implantação do embrião à parede uterina, este recebe alimento do saco vitelino, do leite uterino, substância segregada por glândulas uterinas (Bearden & Fuquay, 1997), ou por difusão através dos líquidos uterinos (Robinson, 2002). Depois de ocorrer a união (feto - parede uterina), a nutrição, assim como a transferência dos resíduos de excreção fetal, ocorrem por via sanguínea, através de um órgão de troca especializado, a placenta (Bearden & Fuquay, 1997; Robinson, 2002).

O útero apresenta três camadas: a túnica serosa - camada externa, o miométrio, e o endométrio. O miométrio, que constitui a porção muscular deste tubo reprodutivo é composto por duas camadas de músculo, uma longitudinal externa, outra circular interna, no meio das quais se situa o estrato vascular que as nutre. O endométrio constitui a mucosa que forra toda a superfície interna do útero. É constituída por uma série de glândulas – glândulas endometriais. Estas, dependendo da fase do ciclo em que o animal se encontre e das hormonas então dominantes, sofrem alterações no seu aspecto e estrutura, de modo a estarem preparadas para os acontecimentos que possam surgir, nomeadamente a gestação. É no endométrio que se dá o processo de placentação, isto é, a formação da placenta, por meio das membranas

extraembrionárias (Bearden & Fuquay, 1997). Na gata (e na cadela), e a nível macroscópico, a placenta diz-se zonária, consistindo num arranjo de vilosidades coriônicas disposto numa banda equatorial, ao redor da corioalantóide do feto (Bearden & Fuquay, 1997; Robinson, 2002). Quanto ao grau de envolvimento entre a parte materna e a fetal da placenta, ou seja o número de camadas entre estas duas estruturas, este órgão caracteriza-se, nos carnívoros, como endoteliocorial, consistindo numa justaposição do córion (do feto) ao endotélio dos vasos da mãe (Robinson, 2002).

1.2 Controlo endócrino dos fenómenos reprodutivos

A actividade das gónadas está sob a influência directa ou indirecta de hormonas segregadas pelo hipotálamo e pela hipófise anterior (adeno-hipófise). O hipotálamo, glândula que recebe informação neural de outras partes do cérebro, assim como do sistema nervoso central, comanda os processos reprodutivos através da produção da hormona libertadora de gonadotrofina – GnRH. Esta substância governa o padrão de secreção das gonadotrofinas (hormonas oriundas da hipófise anterior) de uma forma pulsátil, aumentando ou diminuindo essa actividade consoante a fase do ciclo em que o animal se encontre (Stabenfeldt & Davidson, 2002). A GnRH, procedente da eminência média do hipotálamo, estimula a adeno-hipófise via sistema vascular porta-hipofisário, e leva à produção de duas hormonas proteicas anteriormente citadas, as gonadotrofinas, denominadas hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), importantes no controlo ciclo reprodutivo. Existe ainda uma terceira hormona da adeno-hipófise – a prolactina (Prl) – com acção no sistema reprodutor, influenciando a lactação e o comportamento pós-parto (Banks, Paape & Stabenfeldt, 1983; Leyva, Madley & Stabenfeldt, 1989; Dobson, 1995; Stabenfeldt & Davidson, 2002). Esta hormona está ainda vastamente implicada na sazonalidade da actividade cíclica da gata, em estreita relação com o fotoperíodo (Banks & Stabenfeldt, 1983; Banks, 1986).

Todas estas relações entre as distintas glândulas endócrinas e seus produtos, os quais orquestram interacções várias e apresentam elevada influência nas acções reprodutivas, designa-se por eixo hipotálamo-hipofisário. Este eixo desempenha também funções relacionadas com o comportamento do animal (Dobson, 1995).

No que diz respeito às gonadotrofinas, estas desempenham um papel sinérgico no desenvolvimento dos folículos ovários e na ovulação. Mais especificamente, a FSH tem uma função dominante sobre o crescimento do folículo e a LH actua no final da maturação folicular, levando à ovulação (Stabenfeldt & Davidson, 2002).

1.3 Desenvolvimento do folículo

A estrutura folicular, desde o seu aparecimento no feto, passa por uma série de estádios de desenvolvimento, até atingir o estado maturo, momento em que pode, ou não, sofrer ovulação. O primeiro estádio do desenvolvimento dá-se ainda na vida fetal da gata, envolvendo a proliferação de oócitos, através de mitose. Após o nascimento do animal, ocorre crescimento desses oócitos. São pequenos e imaturos e encontram-se revestidos por uma única camada de células foliculares achatadas. Denominam-se por folículos primordiais. Estas células que rodeiam o oócito vão-se tornando cúbicas e nesta fase os folículos tomam o nome de primários (FP) (Noakes, Parkinson & England, 2001; Stabenfeldt & Davidson, 2002; Constatinescu, 2007; Mondadori, Luque, Santin & Báó, 2007).

A evolução do folículo primário para secundário (FS) dá-se aquando da divisão das suas células, havendo formação da camada granulosa. As células desta camada segregam uma outra, a zona pelúcida, que se relaciona intimamente com o oócito, e que permite o contacto deste com a granulosa. Ao redor da lâmina basal do folículo desenvolve-se outro revestimento: a teca (interna e externa) (Noakes *et al.*, 2001; Stabenfeldt & Davidson, 2002; Mondadori *et al.*, 2007).

Até esta etapa de desenvolvimento folicular, não é necessária a acção externa de gonadotrofinas sendo o estímulo intra-ovariano o responsável por estas acções. No entanto, os receptores para aquelas substâncias começam a surgir nesta altura, sendo que os mesmos para a hormona FSH se desenvolvem na camada granulosa, e os correspondentes para a LH aparecem na teca (Noakes *et al.*, 2001; Stabenfeldt & Davidson, 2002).

À medida que o folículo sofre maturação, a produção de estrogénios, em especial estradiol 17- β (E_2) pelas células da granulosa, vai sendo crescente. O mecanismo de formação destas hormonas é bicelular, ou seja, originam-se a partir de dois tipos distintos de células: da granulosa e da teca. Este mecanismo é tido como a principal via de produção folicular de estrogénios. Estes têm um efeito de feedback positivo nas células da granulosa, que sofrem mitoses o que, por conseguinte, leva ao aumento do tamanho do folículo. Outra das acções do E_2 , é incrementar o número de receptores de FSH, durante a maturação folicular, tornando o folículo progressivamente mais sensível a esta hormona. Os estrogénios são também capazes de produzir feedback negativo em relação à secreção hipofisária de gonadotrofinas, diminuindo-a (Stabenfeldt & Davidson, 2002).

Subsequentemente, ocorre o aparecimento de um líquido (folicular), que começa a dividir as células da compacta camada granulosa – folículo secundário vesicular (F2V) – acabando por se acumular de forma gradual numa cavidade designada antro. O folículo maturo, com um grande antro folicular, tem o nome de folículo terciário, de Graaf, ou vesicular (F3). Esta

estrutura caracteriza-se ainda por ter uma dimensão aumentada, bem como a do seu oócito, e por apresentar uma teca muito desenvolvida. O oócito encontra-se revestido por uma porção específica de células da granulosa, denominada *cumulus ooforus* (Stabenfeldt & Davidson, 2002; Constatinescu, 2007).

No final da maturação do folículo antral, a FSH e os estrogénios actuam sinergicamente causando o aparecimento de receptores de LH nas células de granulosa, havendo concomitantemente uma diminuição no número dos receptores para a FSH. Assim, a estrutura folicular fica, no processo final da sua maturação, mais dependente do controlo da hormona luteinizante (Stabenfeldt & Davidson, 2002).

Outro dos mecanismos de diminuição destas substâncias, dá-se através de uma hormona proteica, a inibina, que é produzida a nível das células de granulosa. Esta hormona provoca o decréscimo da produção das gonadotrofinas, em especial de FSH, nos estadios finais da maturação folicular, o que controla o número de folículos que atingem a maturação, e entre estes o que irá sofrer ovulação, caso esteja presente estímulo para tal – folículo dominante. Os restantes folículos passam por um fenómeno de atresia (Noakes *et al.*, 2001; Stabenfeldt & Davidson, 2002; Constatinescu, 2007).

Se a ovulação se dá, o folículo a partir do qual o oócito é expulso para o exterior do ovário, denomina-se corpo hemorrágico, pois ocorre extravasão de eritrócitos aquando deste processo. Seguidamente, a hormona LH é responsável pela luteinização das células da granulosa daquele folículo, havendo formação subsequente de uma outra estrutura, com nome de corpo lúteo (CL). Para esta formação existe também contribuição das células da teca. O CL segrega progesterona (P_4), a qual intervém na preparação e manutenção do útero para gestação. Após a ovulação, esta estrutura pode persistir histologicamente durante um período de 6 a 8 meses (Johnston *et al.*, 2001), mas geralmente inicia mais cedo a sua regressão, sendo ainda denominado de corpo albicans (CA) a estrutura lútea em degeneração (Stabenfeldt & Davidson, 2002; Constatinescu, 2007).

2. Ciclo éstrico da espécie felina

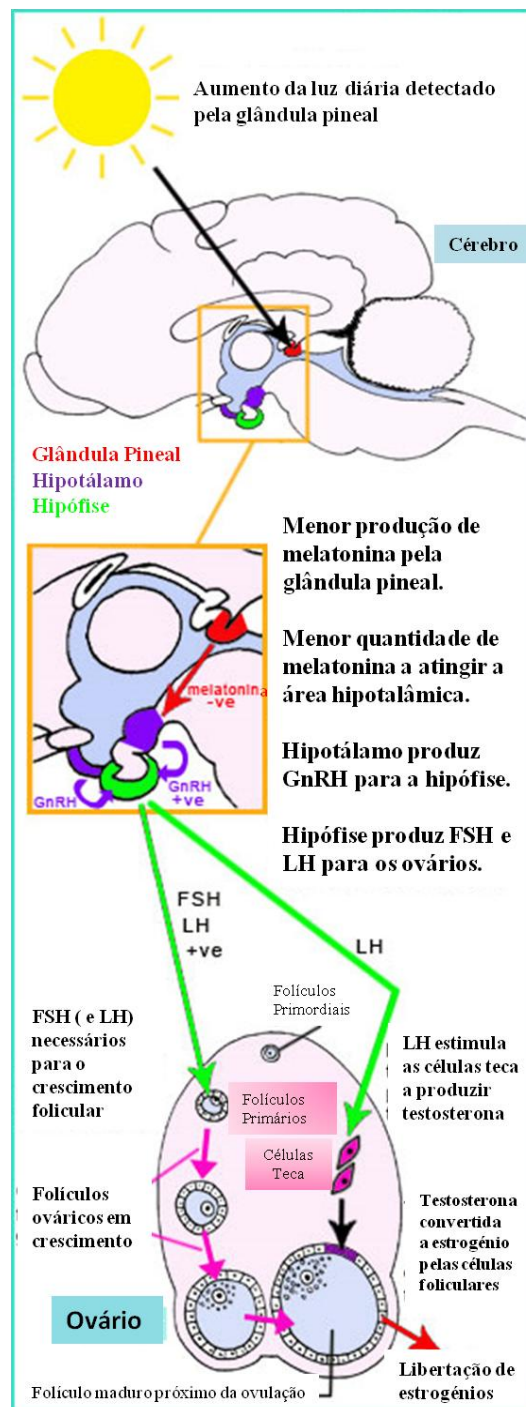
2.1 Noções gerais

A gata apresenta uma ciclicidade poliéstrica sazonal (Johnston *et al.*, 2001; Noakes *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Grundy & Davidson, 2005; Johnson, 2009), isto é, durante uma estação reprodutiva, a fêmea experimenta repetidos ciclos éstricos, com excepção de quando o animal está perante uma situação de gestação, pseudogestação ou condição patológica (Feldman & Nelson, 2004). A ciclicidade é controlada e influenciada por algumas variáveis, que podem também afectar a altura em que o animal atinge a puberdade. A maturidade sexual pode, na gata, ser alcançado entre os 4 meses (Johnston *et al.*, 2001) e geralmente os 12 meses, mas com maior frequência entre os 6 e 9 meses. (Grundy & Davidson, 2005; Johnson, 2009). Dois principais factores associados com o início da puberdade: o fotoperíodo e o peso corporal. Scott (1970) citado por Noakes *et al.* (2001), refere que este último aspecto é o determinante para que a fêmea inicie a sua ciclicidade, em animais de raça indeterminada. De uma maneira geral, verifica-se esta mudança quando a gata atinge 80% do seu peso em adulta, ou seja, quando apresenta um peso corporal entre 2,3 e 2,5 kg (Johnson, 2009; Noakes *et al.*, 2001).

O fotoperíodo, ou seja, o número de horas de luz a que o animal está exposto, revela-se de grande relevância quer no início da puberdade, quer para a ciclicidade normal. O mecanismo pelo qual este factor actua, está relacionado com duas hormonas: a Prl (já mencionada no anterior capítulo), oriunda da adeno-hipófise, e a melatonina (Figura 2). Esta última é segregada pela glândula pineal, que é considerada como o principal tradutor do estímulo luminoso (Stabenfeldt & Davidson, 2002).

A melatonina influencia a actividade ovárica de forma negativa (Banks & Stabenfeldt, 1983; Graham, Swanson, Wildt & Brown, 2008). Um estudo de Leyva, Addiego e Stabenfeldt em 1984, demonstrou que os valores plasmáticos de ambas as hormonas são bastante sensíveis ao fotoperíodo no gato, aumentando em períodos de maior escuridão. Com o decréscimo nas horas de escuridão, Banks & Stabenfeldt (1983) referem uma produção de melatonina reduzida. Este facto, presumivelmente, permite o restabelecimento da secreção das gonadotropinas pela adeno-hipófise, fazendo com que a foliculogénese recomece. Actualmente, outras substâncias com origem na glândula pineal têm sido estudadas – hormonas pépticas da pineal (Noakes *et al.*, 2001). Estes autores sugerem uma acção indirecta destas hormonas na estimulação da hipófise anterior.

Figura 2: Influência da luminosidade (fotoperíodo) no ciclo éstrico da gata doméstica.



Adaptado de <http://www.pet-informed-veterinary-advice-online.com/cat-in-heat.html>

Para além da duração da luminosidade, é também importante a intensidade da exposição à mesma (Feldman & Nelson, 2004), e a sua constância (Johnston *et al.*, 2001). Para que a gata cicle, são necessários períodos crescentes de luminosidade, o que – no Hemisfério Norte - se verifica nos dias finais do Inverno, mais especificamente nos meses de Janeiro e Fevereiro

(Feldman & Nelson, 2004; Gruffydd-Jones, 1988 citado por Johnston *et al.*, 2001). Noakes *et al.* (2001) afirmam que o primeiro estro se dá logo após o dia mais curto do ano.

Segundo Feldman & Nelson (2004) a actividade éstrica mais intensa ocorre entre os meses de Fevereiro e Março e, em regiões de clima temperado, os cruzamentos poderão acontecer durante todo o ano (Pineda, 1989).

A fêmea apresenta uma tendência para deixar de ter ciclos éstricos nos finais de Outubro, estendendo-se por Dezembro. Se a gata é mantida em casa, sujeita a luminosidade artificial, esta comportar-se-á de forma diferente. Isto é, poderá apresentar ciclicidade durante essa altura e assim ao longo todo o ano, exibindo períodos de estro mais intenso nos meses de Março, Julho e Outubro (Pineda, 1989). Estas mesmas gatas apresentam diminuição do comportamento sexual em Abril e Maio (Randall, 1975; Cline, Jennings & Sojka, 1980 citado por Johnston *et al.*, 2001).

Outras características podem contribuir para o desencadear da maturidade sexual, como a raça (Feldman & Nelson, 2004; Sorribas, 2000; Johnston *et al.*, 2001; Noakes *et al.*, 2001), a época do ano em que nasce a fêmea (Banks, 1986; Johnston *et al.*, 2001; Noakes *et al.*, 2001), e a condição em que estes animais vivem, se apenas dentro de casa, ou com acesso ao exterior (Feldman & Nelson, 2004).

A gata doméstica tem uma longa vida reprodutiva, por vezes ultrapassando os 14 anos, sendo que, no entanto, o tamanho das ninhadas vai diminuindo à medida que avança a idade da fêmea (Scott, 1970 citado por Johnston *et al.*, 2001).

2.2 Fases do ciclo éstrico

2.2.1 Proestro

Após o início de um fotoperíodo favorável, e tendo em conta os mecanismos supracitados, o despoletar da secreção de GnRH conduz à libertação da gonadotrofina FSH. Alterações dinâmicas na concentração plasmática desta hormona estão na base do iniciar da onda de crescimento e maturação folicular, a nível ovárico (Verstegen, 1998b). Em média, 3 a 7 folículos iniciam o seu crescimento, com consequente produção de estrogénio - mais precisamente 17- β -estradiol (E_2) (Tsutsui *et al.*, 1989 citado por Little, 2003). Estas substâncias irão aumentar em quantidade até atingirem valores plasmáticos superiores a 20 pg/mL. Deste modo principia-se uma das grandes fases do ciclo éstrico desta espécie: a fase folicular, a qual se pode dividir em duas, a primeira das quais designada proestro (Shille, Lundström & Stabenfeldt, 1979; Feldman & Nelson, 2004). O início da função folicular está associado a alterações no ovário e concomitante crescimento e proliferação do epitélio

glandular uterino (Shille *et al.*, 1979). Um estudo de West, Verhage e Brenner (1976), demonstra que o oviducto da gata (tal como o da espécie do macaco Rhesus) é dependente do estradiol e que, na ausência desta substância (no caso, por exemplo de animais castrados), quer esta estrutura anatômica, quer o útero sofrem atrofia da sua aparência ciliada e diminuição da sua capacidade secretória.

O proestro é o período inicial de cada ciclo, curto e nem sempre notado, na qual a fêmea, embora não-receptiva, atrai o macho. Esta atracção pode atribuir-se a feromonas, que funcionam como sinalização química a nível do olfacto do gato (Pineda, 1989; Verstegen, 1998b). A duração desta fase pode variar de 0.5 a 3 dias (Johnston *et al.*, 2001; Pineda, 1989). Os estrogénios segregados pelas estruturas foliculares são responsáveis por modificações a nível das células do epitélio vaginal (observadas por meio de citologia vaginal), e de comportamento (Feldman & Nelson, 2004). No que diz respeito à citologia vaginal, verifica-se o aumento no número de camadas das células epiteliais e dá-se o início da cornificação das mais superficiais, resultando numa predominância de células intermédias (cerca de 60%), de acordo com Johnston *et al.* (2001). Estas células são descritas como parcialmente cornificadas e com núcleo intacto (Shille *et al.*, 1979). Mills, Valli e Lumsden, também em 1979, para além de corroborar na maioria das células presentes, revela ainda estar presente alguma eosinofilia e afirma haver neutrófilos, embora raros. Nesta etapa não são encontrados eritrócitos, a nível dos esfregaços vaginais (Mattos, Simões-Mattos & Silva, 2003).

Outro parâmetro avaliável nas citologias é o da clareza do fundo. Um dos efeitos do estradiol é liquefazer o muco vaginal, o que torna o fundo da citologia mais limpo (Feldman & Nelson, 2004). Aliás, os mesmos autores referem que a clareza das citologias é tida como um bom indicador da acção estrogénica num dado animal, e Shille *et al.* (1979) verificaram ser o sinal mais precoce e sensível de actividade folicular. Estes autores, citando Séguy e Simonet (1939), assemelham estas características às alterações no muco cervical da mulher, que decorrem no seu período ovulatório.

Quanto ao comportamento demonstrado nesta etapa, a gata apresenta-se mais dócil do que o habitual, com diminuição da agressividade, esfrega-se em pessoas e objectos, vocaliza e assume postura de lordose (Feldman & Nelson, 2004; Johnston *et al.*, 2001; Johnson, 2009).

2.2.2 Estro

Não obstante, as concentrações plasmáticas de E₂ neste primeiro estadio serem crescentes e algo aumentadas, alguns acontecimentos só ocorrem quando os níveis plasmáticos desta hormona atingem máximos de concentração. Pineda (1989) relata valores de estradiol de 100 pg/mL, e por sua vez Verstegen (1998b) menciona concentrações entre 150-300 pg/mol.

Contudo, geralmente concentrações na ordem dos 70 pg/mL, são suficientes para uma nova fase se instalar: o estro (Shille *et al.*, 1979).

Incluído ainda na fase folicular do ciclo, o estro é o período de receptividade sexual, isto é, ocorre a aceitação do macho, pela gata. Este evento é o ponto de viragem, observável, da anterior etapa de proestro, uma vez que não é fácil a diferenciação entre estes dois períodos devido à falta de sinais externos que os distingam, ao contrário por exemplo da espécie canina (Verstegen, 1998b). Outro aspecto que difere nestas duas espécies, é o início bastante repentino da receptividade sexual da gata, o que pode ser justificado por um dobro do aumento na concentração de estradiol, em apenas 24 horas (Shille *et al.*, 1979).

Devido à concentração de estradiol associada a este estadio ser tão elevada, vão também ser bastante significativas as alterações relacionadas com a mesma, nomeadamente em relação ao comportamento. Este torna-se ainda mais óbvio e intenso do que no proestro, principalmente na presença do macho, com vocalizações constantes, docilidade, reacções posturais de cópula, como desviar a cauda, apresentando a vulva e colocando a pélvis elevada (Banks & Stabenfeldt, 1982; Feldman & Nelson, 2004; Johnston, Root & Olson, 1996). Alguns autores – Johnson (2009) e Silva (2009) - referem ainda como sinais, tremores do corpo ou da cauda da fêmea. Estas manifestações comportamentais de estro podem ser influenciadas pela personalidade da gata (Shille *et al.*, 1979; Feldman & Nelson, 2004). Se o macho está presente, a cópula ocorrerá, seguida de intromissão, obedecendo a um comportamento específico, e pouco usual entre outras espécies animais.

Em relação a características anatómicas, o tamanho geral do útero está incrementado, no estro, encontrando-se o cérvix aberto para a possível passagem do esperma se sobrevier cruzamento. Em todas as outras etapas do ciclo, esta estrutura está encerrada (Traas, 2010).

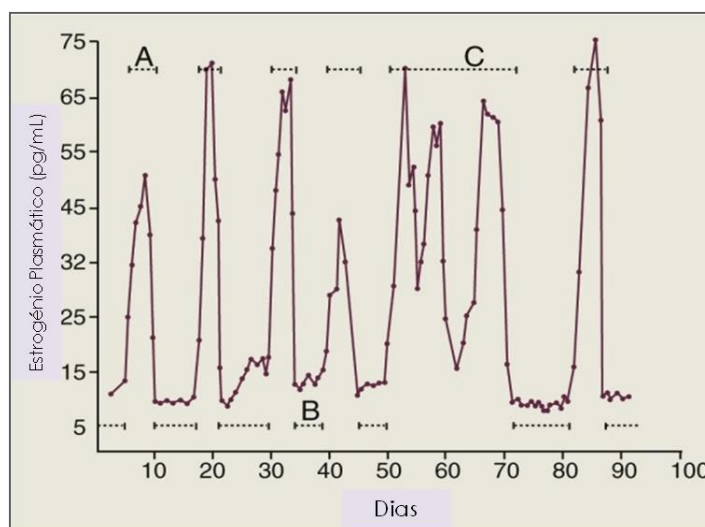
O estro da gata dura em média 7 dias, com variação de 1 a 21 (Little, 2003; Feldman & Nelson, 2004). Há alguma contradição entre autores que afirmam haver alteração neste período no caso de ocorrer cópula (com ovulação subsequente), com encurtamento do mesmo (Verstegen, 1998b), enquanto outros defendem que esse intervalo de tempo não se modifica (Shille *et al.*, 1979; Johnston *et al.*, 1996, Feldman & Nelson, 2004; Johnson, 2009). Esta discrepância, verificada nos resultados de diversos estudos, é justificada por Wildt, Chan, Seager & Chakraborty (1981) pelo distinto regime de cópulas em cada um desses ensaios.

Um dos efeitos da concentração máxima dos estrogénios no plasma é a cornificação das células do epitélio vaginal. Desta forma, a citologia vaginal desta fase é principalmente constituída por células superficiais queratinizadas – células parcialmente cornificadas, apresentando sinais de degenerescência do núcleo, seguidas em quantidade pelas células anucleadas superficiais (vulgarmente designadas “escamas”) (Banks, 1986; Mills *et al.*, 1979;

Shille *et al.*, 1979; Mattos *et al.*, 2003). Não estão presentes glóbulos brancos na citologia, nem eritrócitos (Mattos *et al.*, 2003). Também se avalia a clareza do fundo da citologia vaginal que, no estro, se encontra consistente com a presença elevada de E_2 sanguíneo, ou seja apresenta-se clara, sem detritos celulares (Feldman & Nelson, 2004).

As quantidades plasmáticas de estradiol retornam a níveis basais no final de cada fase folicular, sugerindo que o gato é uma espécie que apresenta ondas consecutivas, geralmente distintas, de crescimento de folículos ovários que maturam e degeneram em grupo (Shille *et al.*, 1979). Em consonância com estes autores, a fêmea felina assemelha-se à coelha e ao furão, os quais ostentam repetição contínua de ondas de crescimento folicular, que se sobrepõem. É possível que na gata este fenómeno também possa ocorrer, em especial na raça Siamesa, ocasionando situações de estros prolongados, devido à falha no normal declínio dos estrogénios plasmáticos (Feldman & Nelson, 2004; Verstegen, 1998b) (Figura 3 (C)). Verstegen (1998b) refere que por vezes este fenómeno é erradamente designado por ninfomania.

Figura 3: Possíveis padrões de secreção estrogénica em diferentes ciclos éstricos na fêmea felina.



Em **A** observa-se um pico (não muito elevado) na concentração de E_2 durante um estro; em **B** é possível notar os baixos valores daquela hormona num intervalo interéstrico; **C** representa uma situação em que a concentração de estradiol não diminuiu, podendo ter resultado num comportamento éstrico prolongado.

Uma vez que é nesta etapa que a gata se encontra receptiva a nível sexual, se o macho estiver presente, é bastante possível que ocorra cruzamento. A fêmea felina doméstica é tradicionalmente descrita como tendo ovulação induzida ou reflexa, através do coito, ou

estímulo similar (Shille *et al.*, 1979; Wildt, Seager & Chakraborty, 1980; Banks & Stabenfeldt, 1982; Goodrowe, Howard, Schimdt & Wildt, 1989). Esta característica singular distingue a gata de outros animais como a cadela, a rata, a porca, entre outras, incluindo a mulher, que apenas manifestam ovulação espontânea, mediada por estrogénios (Banks & Stabenfeldt, 1982; Bakker & Baum, 2000), e aproxima-a de espécies como a coelha, o furão e os camelídeos (Wildt *et al.*, 1980; Bakker & Baum, 2000; Stabenfeldt & Davidson, 2002).

O macho apresenta espículas penianas (dirigidas caudalmente) que, ao entrar em contacto com a vagina da gata (Zambelli e Cunto, 2005), provocam a distensão desta estrutura, e este sinal genito-somato-sensitivo despoleta a activação de neurónios noradrenérgicos, com ligação ao hipotálamo, local onde este estímulo é convertido num sinal hormonal, com a libertação de quantidades significativas de GnRH (Pineda, 1989; Bakker & Baum, 2000; Verstegen, 1998b).

Por sua vez, e como já foi desenvolvido no capítulo anterior, esta hormona irá levar à secreção da LH por parte da hipófise anterior (Feldman & Nelson, 2004). Após cada cópula, surgem concentrações plasmáticas de LH, geralmente dentro de um intervalo de 10 a 15 minutos (Banks, 1986; Feldman & Nelson, 2004), as quais poderão ou não ser suficientes para estimular a ocorrência da ovulação.

Para que ocorra ovulação, várias condicionantes são tidas em conta, sendo a principal a frequência do coito, (Wildt *et al.*, 1980; Wildt *et al.*, 1981). Estes investigadores concluíram que uma gata que copule três vezes por dia, com intervalo entre os cruzamentos de quatro horas, tem uma resposta de produção de LH maior e mais prolongada no tempo (quando comparada com uma gata que copule apenas uma vez num dia), tendo esta resposta influência directa na proporção e incidência de fêmeas que ovulam. Segundo os mesmos autores, factores como o dia do estro em que a cópula ocorre, duração do estro e o número de folículos pré-ovulatórios presentes, não afectam a ocorrência da ovulação. Adicionalmente à frequência com que ocorre a cópula, existem condições, mais a nível individual, que podem ter influência na produção de LH pela hipófise, como é o caso do chamado *priming* estrogénico, ou seja, a pré-exposição ou preparação de uma determinada glândula endócrina, por parte do E₂ (Wildt *et al.*, 1980; Banks & Stabenfeldt, 1982; Little, 2003; Verstegen, 1998b). Nesta espécie, o *priming* estrogénico da hipófise e/ou hipotálamo ocorre de forma intermitente, uma vez que as concentrações plasmáticas de estradiol também surgem desta forma, diferindo assim da coelha (Banks & Stabenfeldt, 1982).

Para além do coito ou estímulo similar, embora artificial, como a realização de uma citologia vaginal (Banks, 1986; Feldman & Nelson, 2004; Pineda, 1989), existem substâncias capazes de levar à ovulação, ou induzir a onda luteinizante que lhe antecede: hormona luteína de

origem porcina (pLH), gonadotrofina coriônica humana (hCG), gonadotrofina coriônica equina (eCG), GnRH ou agonistas da mesma (Banks, 1986; Johnston *et al.*, 2001; Pelican, Wildt, Pukazhenti & Howard, 2006). Estes métodos podem ser usualmente utilizados em conjunto, ou de forma separada para realizar estudos científicos e como coadjuvantes na prática de técnicas de reprodução assistida (inseminação artificial, fertilização *in vitro*, ...) (Pelican *et al.*, 2006; Pelican, Wildt, Ottinger & Howard, 2008).

Apesar de a fêmea felina permanecer até hoje conhecida e descrita como sendo ovuladora induzida, é sabido há bastante tempo que existe uma quantidade apreciável destes animais que apresenta ovulação na ausência de estimulação coital ou mesmo de qualquer contacto físico directo com outros gatos, ou seja, apresentam ovulação espontânea. De facto, existem vários relatos e estudos que comprovam estes dados, tendo como evidência a presença de corpo lúteo e valores séricos elevados de progesterona. Em 1982, Lofstedt afirmou que a acção de acariciar a zona caudal do dorso, ou a cauda de uma gata que revele comportamento éstrico, seria suficiente estímulo para a mesma ovular. Outras justificações foram posteriormente consideradas, nomeadamente estímulos olfactórios, visuais, mesmo na ausência de contacto com as fêmeas (Lawler, Johnston, Hegstad, Keltner & Owens, 1993). Estes autores obtiveram uma incidência de 35% de ovulações não induzida pelo coito, em gatas mantidas em jaulas individuais, e hipotetizaram como razão possível para este tipo de ovulação, o stress na recolha de sangue necessário para o estudo. Por outro lado, Gudermuth, Newton, Daels e Concannon (1997) revelaram nos seus ensaios um valor acrescido de incidência de gatas ovuladoras espontâneas (87%), mas neste caso, as gatas (jovens) encontravam-se em colónia, podendo ser consideradas as interacções fêmea-fêmea, no despoletar da onda pré-ovulatória de LH. Ainda neste estudo, quando gatos machos foram inseridos no ambiente, embora mantendo ausente qualquer contacto directo com as mesmas, a percentagem deste tipo de ovulação sofreu um incremento, colocando-se a hipótese de existirem influências não-copulatórias do macho na ovulação espontânea desta espécie. Mais recentemente, com o avanço da investigação no que diz respeito a técnicas de reprodução artificial quer de felinos domésticos, quer de selvagens, vem sendo confirmada a elevada incidência de gatas ovuladoras espontâneas, e é abordado e investigado um novo termo, o de ovulação espontânea “verdadeira”. Considera-se este padrão, em gatas mantidas em separado, sem qualquer contacto ou exposição olfactória e visual, quer de fêmeas quer de machos. (Pelican, Brown, Wildt, Ottinger & Howard, 2005; Pelican *et al.*, 2006; Pelican *et al.*, 2008) As pesquisas orientadas por estes investigadores conduzem à conclusão de que, possivelmente, haverá diferenças a nível fisiológico entre gatas ovuladoras induzidas e ovuladoras espontâneas,

consequentes de *primings* distintos do ovário a progestagénios e/ou diferente sensibilidade deste órgão reprodutor à estimulação por gonadotropinas.

2.2.3 Diestro: gestação e pseudogestação

Após a ovulação dá-se a formação do CL, estrutura responsável pela produção de progesterona (P_4) (Shille *et al.*, 1979). Desta forma, a fase do ciclo éstrico passa a denominar-se lútea, e o animal entra num novo estadio, o diestro, o qual se caracteriza pela dominância da hormona referida. (Johnston *et al.*, 1996; Feldman & Nelson, 2004) Durante a fase lútea, persistem ondas de crescimento folicular, não obstante os valores de estrogénio plasmático serem reduzidos, e a P_4 suprimir a actividade folicular. (Wildt *et al.*, 1981).

O CL da gata revela algumas particularidades, e o processo que envolve a sua lise pela acção da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) não está totalmente esclarecido. Alguns autores afirmam que nesta espécie apenas sofre uma luteólise parcial, ao contrário da luteólise completa que sucede na cadela (Wildt, Panko & Seager, 1979, citado por Davidson, Feldman & Nelson, 1992; Kustritz, 2005; Thomas & Fontbonne, 2008). Wildt *et al.* (1981) e Pelican *et al.* (2008) mencionam que tal substância pode até apresentar um carácter luteotrófico. Outra hormona com esta característica é a Prl (Wildt *et al.*, 1980; Wildt *et al.*, 1981 & Pelican *et al.*, 2008).

A nível do útero, a P_4 conduz a alterações de hipertrofia e aumento da capacidade secretora do epitélio glandular, especialmente se antes tiver ocorrido o *priming* por substâncias estrogénicas (West *et al.*, 1976). As glândulas endometriais aumentam em diâmetro e tornam-se mais enoveladas, e os cornos uterinos apresentam-se túrgidos, podendo tornar-se palpáveis (Pineda, 1989; Bacha & Bacha, 2000; Feldman & Nelson, 2004). Por sua vez, no oviducto, as acções da P_4 são um pouco diferentes, caso tenha havido acção prévia do estradiol, induzindo uma atrofia deste túbulo especializado (West *et al.*, 1976).

Se a ovulação ocorreu após cruzamento, e este foi fértil, a gata fica gestante. Nesta espécie, a gestação tem a duração média de 65 (Feldman & Nelson, 2004; Johnson, 2009) ou 66 dias (Pineda, 1989; Traas, 2010), com um intervalo variável entre 62 a 71 dias (Pineda, 1989; Feldman & Nelson, 2004; Traas, 2010). Após o parto, inicia-se o processo de lactação que decorre por um período de 45-50 dias. (Feldman & Nelson, 2004) No período da lactação, a maioria das fêmeas desta espécie não exhibe comportamento éstrico (Banks, 1986; Johnson, 2009), embora existam relatos de que tal tenha acontecido (Scott, 1955, citado por Banks, 1986).

Se a ovulação se deu por qualquer outro meio (incluindo espontaneamente), ou se o cruzamento com o macho da espécie foi estéril, o óvulo expelido não é fertilizado, haverá igualmente formação de CL, mas a fêmea entra em pseudogestação que poderá durar entre 38

e 45 dias (Chan, Chakraborty, Bass & Wildt, 1982) ou segundo outros autores entre 30 a 70 dias (Pineda, 1989; Feldman & Nelson, 2004; Verstegen, 1998b; Traas, 2010). A pseudogestação na gata pode também ser causada por perda embrionária precoce (Little, 2003). Na espécie felina, ao contrário do que sucede com a cadela, a pseudogestação não está por norma associada com mudanças orgânicas e comportamentais marcadas (comportamento materno, ...), e muito raramente conduz ao aparecimento de lactação (Pineda, 1989; Little, 2003).

Durante a pseudogestação, a quantidade de estradiol é basal, e a de P_4 continua a aumentar até cerca de 14 a 25 dias pós-coito (com concentrações superiores a 20 ng/mL), altura em que inicia o seu declínio, até ao 42º dia (Chan *et al.*, 1982) ou ao dia 35, de acordo com Feldman & Nelson (2004). No decorrer da gestação, o padrão de estradiol é semelhante ao que ocorre na anterior condição, mas no que diz respeito à P_4 , existem discrepâncias, pois esta diminui mais lentamente, neste caso, até por volta do dia 63, coincidindo com a altura do parto (Chan *et al.*, 1982; Verstegen, 1998b; Traas, 2010) Com a diminuição da P_4 , inicia-se o aumento da Prl, com concentrações máximas verificadas 2 a 3 dias antes do parto (Banks, 1986).

Há ainda a referir que a presença de CL na gata não é indicadora de secreção activa de P_4 , uma vez que o tamanho desta estrutura lútea decresce de forma mais lenta do que a concentração plasmática da hormona (Wildt *et al.*, 1981). Alguns autores sugerem a existência de substâncias com carácter luteotrófico, derivadas possivelmente do feto, da placenta, ou mesmo da hipófise (Verstegen, 1998b; Johnson, 2009; Traas, 2010).

Em relação à citologia vaginal podemos observar que a maioria das células epiteliais é do tipo intermédio e células basais/parabasais. Os neutrófilos estão normalmente presentes (Mills *et al.*, 1979).

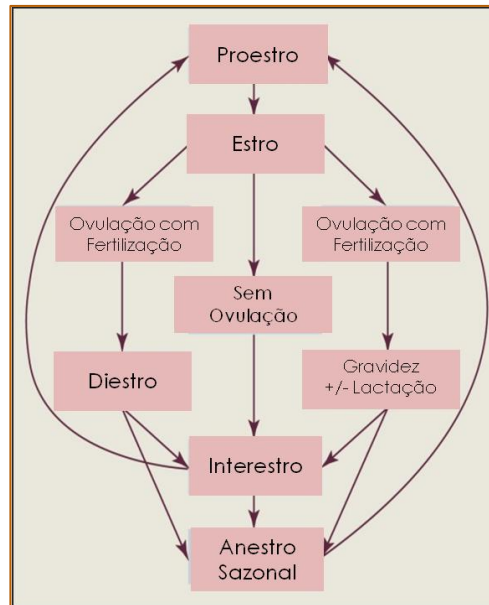
2.2.4 Interestro e anestro

Quando as concentrações de P_4 iniciam o seu decréscimo atingindo de novo níveis basais, considera-se o final da fase lútea (Banks, 1986). No esquema da figura 4, estão representados os diferentes acontecimentos possíveis durante o ciclo reprodutivo da fêmea felina. No seguimento de uma fase lútea (de gestação ou pseudogestação), são possíveis dois estadios seguintes, ambos de inactividade ovárica. O mesmo se passa no caso de não ter ocorrido, nesse ciclo, ovulação. Assim, o animal poderá entrar em anestro (sazonal) ou interestro, também denominado intervalo interéstrico (Little, 2003; Feldman & Nelson, 2004). Se o diestro terminou nos meses de Setembro e Outubro, provavelmente a fêmea entrará em anestro, pois esse período corresponde a fotoperíodos desfavoráveis, no Hemisfério Norte,

(Johnston *et al.*, 1996). Quando o fotoperíodo começa a aumentar, a ciclicidade reiniciar-se-á (Traas, 2010).

A gata anéstrica retorna ao seu comportamento e personalidade normais, estando as concentrações de estrogénios e P₄ basais (Johnston *et al.*, 1996; Feldman & Nelson, 2004).

Figura 4: Representação esquemática das diferentes etapas do ciclo reprodutivo felino, assim como da sequência possível em que as mesmas sucedem.



Adaptado de Traas, 2010.

O anestro prolonga-se, por norma, pelos meses de Outubro a Dezembro, ou inícios de Janeiro (Feldman & Nelson, 2004; Traas, 2010). Citologicamente este período é caracterizado por células intermédias (Mills *et al.*, 1979; Feldman e Nelson 2004). Verstegen (2004) considera estarem presentes células basais e parabasais e possivelmente leucócitos. Mills *et al.* (1979) mencionam, embora raramente, existirem neutrófilos. Todos estes autores relatam o facto de o fundo da citologia se apresentar “sujo”, devido aos detritos celulares. Quanto à aparência, o epitélio dos oviductos e do útero encontram-se pouco desenvolvidos, bem como as glândulas uterinas.

Por outro lado, se um ciclo da gata termina ainda em períodos favoráveis de luz, representando este tempo um mesmo período sazonal (geralmente de Janeiro a Setembro), o intervalo entre ciclos denomina-se, como já mencionado, intervalo interéstrico (Feldman & Nelson, 2004), este é um período de inactividade sexual ou reprodutiva, que separa ondas de crescimento folicular. Estando nesta fase os ovários quiescentes, os valores de estradiol plasmático encontram-se em níveis basais - inferiores a 20 pg/mL (Johnston *et al.*, 1996; Feldman & Nelson, 2004), ou a 15 pg/mL (Little, 2003). No entanto, alguns autores afirmam

haver neste período crescimento e regressão de folículos, com flutuação nos níveis sanguíneos daquela hormona. (Wildt *et al.*, 1981)

A duração do intervalo interéstrico é variável consoante as fontes bibliográficas consultadas; os intervalos poderão ter uma duração tão curta como 2 dias (Feldman & Nelson, 2004) assim como alcançar os 30 dias, como assegura Pineda (1989). Em geral, o interestro dura em média 8-10 dias (Shille *et al.*, 1979; Pineda, 1989; Feldman & Nelson, 2004) Estes intervalos de tempo dizem respeito a ciclos não-ovulatórios.

Quando, há ciclos ovulatórios seguidos de fenómenos de gestação ou pseudogestação, o intervalo interéstrico pode apresentar durações superiores (Feldman & Nelson, 2004).

Johnson (2009) relata períodos de 61 dias para que a gata retorne à ciclicidade.

Em relação ao aspecto das citologias vaginais, neste período predominam as células intermédias, com presença também de basais e parabasais (Mills *et al.*, 1979; Johnston *et al.*, 1996; Verstegen, 1998b). É evidente a presença de detritos celulares, dando um aspecto sujo ao fundo da citologia. Os neutrófilos poderão também ser encontrados (Mills *et al.*, 1979).

3. O complexo hiperplasia quística do endométrio – piómetra na gata doméstica

3.1 Definição

Como hiperplasia entende-se o aumento absoluto no número de células de um tecido, em resposta a algum estímulo. Esta é uma das principais respostas de adaptação celular. Como consequência, esta alteração conduz à hipertrofia do tecido ou órgão envolvidos, sendo que o aspecto hiperplásico é característico apenas desse local. A função da região afectada também poderá estar incrementada (Fernández, 2004; Pires, Travassos & Gärtner, 2004). Geralmente apenas um tipo celular está afectado, num determinado tecido. Ocorre somente em células passíveis de sofrerem mitose.

Pode estar associado a processos fisiológicos, como é o caso do útero aquando da gestação, ou da glândula mamária na mesma condição, ou ocorrer em resposta a agressões crónicas de etiologia vária (Jones, Hunt, King, 1997; Bacha & Bacha, 2000; Pires *et al.*, 2004).

De referir ainda que, e tal como sucede em fenómenos celulares de hipertrofia, a hiperplasia pode cessar e regredir uma vez suprimido o estímulo causal, embora o tecido possa não regressar completamente ao seu tamanho original (Jones *et al.*, 1997; Fernández, 2004).

A maior parte das situações de hiperplasia patológica está relacionada com uma estimulação hormonal excessiva, ou devido a efeitos de factores de crescimento sobre as células-alvo (Fernández, 2004). Dentro do primeiro grupo, encontra-se uma situação específica e particular de hiperplasia, que ocorre no endométrio – na qual surge uma dilatação quística das glândulas

presentes na referida camada, a que se podem associar fenómenos inflamatórios. Frequentemente o ambiente que se instala é propício à colonização bacteriana, iniciando-se um processo séptico local com formação de um conteúdo uterino purulento. Nesta fase estamos perante uma condição clínica denominada por piómetra, palavra que designa a acumulação de “pús” no útero, resultante de infecção uterina (Von Reitzeinstein, Archbald & Newell, 2000; Poumián, 2004; Little, 2001; Schlafer & Miller, 2007). Assim, é usual denominar-se estas duas entidades por complexo hiperplasia quística do endométrio – piómetra (HQE-P) (Dow, 1962; Jones *et al.*, 1997). A espécie atingida por esta doença abordada no presente trabalho será a felina doméstica (*Felis catus*).

3.2 Prevalência e incidência da doença

Apesar deste conjunto de entidades clínicas ter sido, e continuar a ser, mais estudado na espécie canina, bastante se sabe já sobre o mesmo na gata, muito embora por vezes apenas como termo de comparação com a cadela. Em 1962, Dow efectua uma investigação acerca desta doença na espécie felina (tal como o tivera feito na canina), que o levam a concluir que o complexo HQE-P é mais frequente na cadela, embora afirme que a incidência desta condição na gata seja muitas vezes subestimado, pelo facto deste animal não o expressar clinicamente. No seu estudo, Dow verifica um ratio de três cadelas para uma gata afectada. Num estudo de Previato *et al.* (2005) com o objectivo de identificar alterações reprodutivas em cães e gatos numa dada região do Brasil, a HQE – doença com maior prevalência entre a população – foi encontrada em 2 de 31 gatas (6,5%), comparativamente a 9 de 75 cadelas (12%).

O aspecto de que as gatas expressam menos esta condição patológica é também relatado por Lawler, Evans, Reimers e Colby (1991) que referem que gatas adultas são menos frequentemente avaliadas em termos reprodutivos, comparativamente a cadelas com o mesmo problema. Este autor atribui esta situação devido a, nas gatas, se realizar precocemente a sua esterilização, ou seja, se proceda a uma ovariectomia (OVH) electiva, em parte associada aos problemas comportamentais relacionados com o ciclo éstrico felino.

Outros autores corroboram na marcada disparidade na prevalência desta entidade patológica nas espécies mencionadas, como é o caso de Herron (1986) e Harvey (1998). O principal factor que justifica este facto assenta na diferença entre aspectos relacionados com os ciclos éstricos de cada uma. A gata sendo uma espécie apresentando maioritariamente ovulação induzida, não está exposta em todos os ciclos à influência da P₄, sendo-o apenas quando aquele acontecimento acontece. Porém, sabe-se hoje que existe uma proporção de fêmeas desta espécie que ovulam espontaneamente, ao que se segue um período de pseudogestação

caracterizado por concentrações séricas elevadas desta hormona. De qualquer forma, ainda que sob predomínio da hormona mencionada, este período (fase lútea) é inferior ao que acomete a espécie canina (Goldston & Hoskins, 1997, citados por Agudelo, 2005; Harvey, 1998; Von Reitzeinstein *et al.*, 2000).

Não obstante esta divergência, a HQE - por si só, ou associada a piómetra - é uma das condições patológicas mais frequentes do tracto reprodutivo de gatas (e cadelas) (Schlafer & Gifford, 2008). Diversos autores afirmam que esta doença reprodutiva é comum e das mais importantes, assim como uma frequente causa de infertilidade nesta espécie doméstica (Perez, Conley, Dieter, Sanz-Ortega & Lasley, 1999; Johnston *et al.*, 2001)

3.2.1 Factores predisponentes na prevalência/incidência

A idade é um factor importante no que respeita à prevalência da doença. Embora o complexo HQE-P possa ser diagnosticado em qualquer idade (Feldman & Nelson, 2004; Rand, 2006), animais mais velhos apresentam maior incidência do complexo, ou simplesmente de hiperplasia quística, em comparação com fêmeas mais jovens (Davidson, 1995; Dow, 1962; Harvey, 1998; Potter, Hancock & Gallina, 1991; Perez *et al.*, 1999). A justificação baseia-se no facto de haver exposição repetida a concentrações elevadas de estrogénios em cada ciclo éstrico - com ou sem posterior elevação da P₄ - havendo um efeito crónico e cumulativo, ao longo dos anos (Davidson, 1995; Lawler *et al.*, 1991). De acordo com Dow (1962), o intervalo de idades em que se verifica maior incidência do complexo nas gatas, ronda os 3-14 anos, sendo que no seu estudo, este autor constata que uma maioria considerável (75%) tem mais de 6 anos, tal como Traas (2010) aponta. Perez *et al.* (1999) referem uma incidência de 88,2%, para gatas sofrendo de HQE, com mais de 5 anos. Quanto à presença de HQE assintomática, os autores Potter *et al.* (1991), relatam que todas as fêmeas em estudo, com a doença, têm idade superior a 8 anos, enquanto Hagman, Karlstam, Persson e Kindahl (2009) obtêm uma média de 4,6 anos de idade. Relativamente a afecções inflamatórias ou infecciosas do útero, incluindo piómetra, endometrite, o intervalo de médias de idades varia de 2,7 a 8,4 anos (Kenney, Matthiesen, Brown & Bradley, 1987; Lawler *et al.*, 1991; Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994; Hagman *et al.*, 2009; Nak, Nak & Tuna, 2009).

Outro dos agentes que podem influenciar a ocorrência desta condição patológica é o facto de a gata ser nulípara ou ter já tido ninhadas. England (1999) afirma existir pouca diferença a nível de prevalência, em animais em ambas estas situações, à semelhança do que constatara Potter *et al.* (1991) e Feldman e Nelson (2004). No entanto, outros autores dão ênfase a essa característica como sendo interveniente na patogenia, sugerindo um efeito profilático no aparecimento da doença, o facto de a gata ter estado gestante ou ter já sido mãe (Dow, 1962;

Harvey, 1998; Kustritz, 2010). Outros factores como o cruzamento, a idade ao primeiro cruzamento, e o número de ninhadas, não são considerados influentes na patogenia (Potter *et al.*, 1991; Agudelo, 2005).

Em relação às raças mais atingidas, não existe muita informação relacionando a prevalência desta condição nalguma raça em particular. Kenney *et al.* (1987) observando 183 casos de piómetra em gatas, constaram que as raças mais frequentemente admitidas foram a Americana de pêlo curto (*American shorthair*) e a Siamesa; Davidson *et al.* (1992) num estudo similar, e entre 21 fêmeas, analisaram mais gatos de raça Persa e Americana de pêlo curto (n= 6 e n=5, respectivamente), sendo que as raças de animais doentes com menos representantes foram as Siamesa, Balinesa e Abissínia (n=1 em cada).

Relativamente à altura do ano em que se verifica maior número de casos desta entidade clínica, Dow (1962) encontrou alguma sazonalidade, relacionada com a também característica sazonal dos ciclos éstricos desta espécie, ou seja, verificou um número mínimo de casos admitidos nos meses de Inverno compreendidos entre Novembro e Fevereiro. Kenney *et al.* (1987) observaram uma menor quantidade de casos entre os meses de Outubro e Dezembro.

Verificam-se aumentos na incidência de piómetra, aquando da administração exógena de substâncias progestagénicas: acetato de medoxiprogesterona (MPA) (Supprestral[®]) - também utilizados em felídeos selvagens -, acetato de megestrol (Megecat[®]; Piludog[®]), proligestona (Covinan[®]) utilizados como métodos de contracepção na gata, utilizadas principalmente para supressão do estro, e quando administradas por um período de tempo prolongado (Remfry, 1978; Wildt, 1986; Romatowski, 1989; Tamada, Kawate, Inaba & Sawada, 2003; Johnson, 2009; Munson, 2006; Ptaszynsk & Molina, 2007; Keskin, Yilmazbas, Ylmaz, Ozyigit & Gumen, 2009). O mesmo se constata em relação à administração de estrogénios, como é o caso da mibolerona (não recomendada), e o cipionato de 17- β estradiol (para término de gestação) (Wildt, 1986). Adicionalmente a este possível e bastante provável efeito secundário dos progestagénicos, muito embora revelem efectividade no que diz respeito a contracepção, outras consequências indesejáveis são muitas vezes verificadas e relatadas (Munson, 2006). É o caso de lesões mamárias (hiperplasia fibroepitelial, tumores benignos e malignos), hipoadrenocorticismo, *diabetes mellitus*, entre outros (Romatowski, 1989; Verstegen, 1998a; Tamada *et al.*, 2003; Loretti, Ilha, Ordás & de las Mulas (2005).

Algumas doenças poderão estar presentes na altura do diagnóstico do complexo HQE-piómetra, embora não se saiba com precisão, se afectam a incidência deste complexo ou não. Ainda assim, uma vez que, na espécie em estudo existam duas importantes entidades clínicas, especificamente víricas, que afectam o sistema imunitário do animal, poderá considerar-se que propiciem o surgimento de doenças concomitantes, por diminuição das suas defesas,

neste caso o complexo de doenças uterinas. São elas a infecção provocada pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (Feline Immunodeficiency Virus – FIV) e a infecção causada pelo Vírus da Leucemia Felina (Feline Leukaemia Virus – FeLV). Kenney *et al.* (1987) testaram algumas fêmeas doentes para o FeLV tendo encontrado 27% dos animais com resultado negativo, contra apenas 3% de animais simultaneamente afectados com piómetra e FeLV. No estudo de Sorribas (1995), citado por Agudelo (2005), este autor verificou que em 33 gatas que sofriam de piómetra, apenas 3 apresentavam também FIV. Pode daqui concluir-se que não existe uma forte correlação entre estas duas variantes, não obstante a escassez de estudos no sentido de melhor apurar essa relação.

3.3 Fisiopatologia

As lesões quísticas são alterações bastantes comuns que podem ser distinguidas através da sua localização, distribuição e morfologia. As estruturas envolvidas poderão ser o endométrio (da qual faz parte a HQE), que são as mais frequentes e importantes a nível clínico, ou poderá estar atingido o miométrio, ou mesmo a serosa, como é o caso de adenomiose, quistos da serosa, entre outros. As alterações proliferativas que afectam o endométrio podem resultar em formação de quistos (Schlafer & Gifford, 2008).

Distintamente do que sucede na espécie humana, a HQE não é nos animais domésticos, uma lesão pré-cancerígena (Pontes *et al.*, 2000; Foster, 2007; Schlafer & Miller, 2007).

3.3.1 Hiperplasia quística do endométrio

A. Influências patogénicas de hormonas, receptores e outras moléculas

A patogenia de HQE, doença considerada como causa não-infecciosa de infertilidade ou perda de gestação na espécie em estudo (Verstegen, Dhaliwal & Verstegen-Onclin, 2008), baseia-se numa resposta uterina anormal a uma exposição crónica à P₄, uma vez que períodos repetidos de influência progestagénica predispõem crescimento patológico do endométrio (Lawler *et al.*, 1991; Perez *et al.*, 1999; Feldman & Nelson, 2004; Chatdarong, Rungsipatb, Axnéra & Forsberg (2005). A P₄ actua no útero provocando hiperplasia do epitélio e glândulas do endométrio, aumentando a actividade secretora das mesmas estruturas, e suprimindo a contractilidade do miométrio, com consequente diminuição da motilidade uterina, agravando a acumulação das secreções que vão sendo produzidas. Outra das suas acções é a inibição da resposta leucocitária local no útero (Davidson, 1995; Johnson, 2009; Feldman & Nelson, 2004), que o predispõe para possíveis infecções.

Adicionalmente à P_4 , outra hormona é francamente implicada na patogenia desta alteração. Aliás, em certas espécies, como é o caso de roedores e animais ungulados, são os estrogénios (E_2) as substâncias maioritariamente tidas como responsáveis pelo despoletar do fenómeno de hiperplasia endometrial. Relativamente à gata - e tal como ocorre na cadela -, a P_4 é a hormona principalmente envolvida, mas actua num endométrio sensibilizado pelos estrogénios, funcionando estas hormonas como um *priming* deste tecido, preparando-o (através do acréscimo na síntese de receptores endometriais de P_4) para a acção da P_4 que é, desta forma, potenciada (Jones *et al.*, 1997; Evans, Chen, Hendry III & Leavit, 1980; Von Reitzeinstein *et al.*, 2000; Graves, 2006; Schlafer & Miller, 2007). Acerca da expressão dos receptores de P_4 no endométrio com piómetra, Misirlioglu *et al.* (2006) verificam que a mesma se acha elevada em fenómenos de hiperplasia de endométrio (ligeira ou grave), se em comparação com a sua concentração num útero sem alterações, atribuindo desta forma um papel etiológico destes receptores à lesão mencionada.

Alguns autores propõem que, na espécie felina, a P_4 possa por si só provocar hipertrofia e hiperplasia do endométrio, mesmo na ausência de E_2 (Boomsa & Verhage, 1982 e Boomsa *et al.*, 1982 citados por Perez *et al.*, 1999). Ainda assim, os receptores de estrogénios (RE) – encontram-se implicados na patogenia desta afecção, tal como os de P_4 . De facto, um estudo de Misirlioglu *et al.* (2006) concluiu que na hiperplasia do endométrio, principalmente nas suas manifestações mais graves, existe uma expressão superior destes RE na superfície do endométrio e epitélio glandular, comparativamente a formas mais ligeiras da doença e ao endométrio normal.

Figura 5: Presença de quistos foliculares ováricos (material obtido por OVH).



Outras situações com probabilidade de conduzir a aumentos de concentração sanguínea de E_2 , como os quistos foliculares (Figura 5) ou os tumores das células da granulosa, têm alguma correlação com esta doença uterina (Harvey, 1998; Johnston *et al.*, 2001; Polat & Salmanoğlu, 2007). De igual forma, De Faria e Norsworthy (2008) sugerem que possa haver aumentos nas quantidades séricas desta hormona (e também de P_4) nas situações de neoplasias mamárias, e

da glândula adrenal. Na bibliografia consultada não foi encontrado nenhum estudo que evidenciasse (ou não) relação entre estas duas doenças e a presença de HQE ou mesmo do complexo HQE-P.

Embora não exista até ao momento, na espécie em estudo, uma investigação tão profunda no sentido de apurar moléculas com papel relevante na génese desta alteração, conhecem-se na gata algumas que podem intervir neste processo. É o caso de uma glicoproteína específica, a oncoproteína HER-2/neu (c-erB-2), a qual se sabe estar envolvida em processos de proliferação celular, nomeadamente no endométrio (Misirlioglu *et al.*, 2006; Misirlioglu, Nak, Ozyigit, Nak & Accoc, 2009; National Cancer Institute, 2011). No estudo de Misirlioglu *et al.* (2006), os autores observam, por meio de métodos imunohistoquímicos, que esta molécula proteica se acha em maior expressão em certos locais do endométrio hiperplásico - superfície e epitélios das glândulas – comparativamente às mesmas zonas sem esta adaptação celular, demonstrando que este biomarcador participa na patogénese da HQE. A diferença é ainda mais notada se as lesões desta forem graves, sendo a concentração de c-erB-2 superior nesta situação.

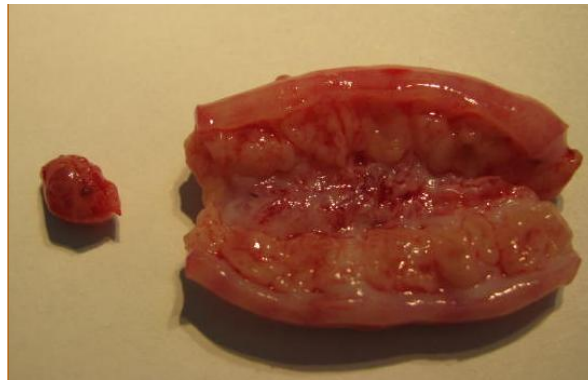
Tendo em conta que o período do ciclo éstrico caracterizado pela dominância da hormona P₄ é a fase lútea (diestro), esta etapa é, de um modo geral, associada à afecção uterina abordada (Lawler *et al.*, 1991; Pretzer, 2008; Johnson, 2009). Foi verificada esta correlação em bastantes estudos, nos quais se detectou histopatologicamente a presença de CL no ovário, ao que se relacionou o facto de o animal apresentar ou não doença. A correlação é positiva de modo mais marcado e significativo se a comparação incidir sobre o complexo HQE-P (ou endometrite), em vez de focar apenas HQE (Lawler *et al.*, 1991; Potter *et al.*, 1991). Johnson (1992) relata uma proporção de 40 - 70 em 100 animais com piómetra que apresentam a estrutura lútea mencionada. Potter *et al.* (1991) constataram que existe falta de analogia entre a confirmação histopatológica da fase lútea (CL ovárico) e a simples alteração hiperplásica, sugerindo que nos felídeos a secreção de P₄ prolongada possa não ser sempre a causa primária de HQE, atribuindo-a à estimulação estrogénica.

B. Alterações anatomo e histopatológicas

No decorrer do diestro, e reflectindo a acção da P₄, as glândulas endometriais, bem como o epitélio de superfície, sofrem um aumento na sua actividade secretora e proliferativa. As células constituintes destas estruturas tornam-se altas e colunares, vacuolizadas, de citoplasma limpo e claro, e com núcleo situado na porção apical das mesmas (Jones *et al.*, 1997; Acland, 2001; Foster, 2007). Também na HQE, são estas as alterações verificadas, ainda que, pela forma exacerbada, gradual e/ou cumulativa dos efeitos progestagénicos, as mesmas se encontrem mais vincadas. Assim, o endométrio vai sofrendo um espessamento de forma anómala devido à excessiva proliferação do epitélio superficial e das células que rodeiam as criptas das glândulas, que advém à custa do aumento no número das suas células. Adquire

deste modo um aspecto alterado muito evidenciado (Figura 6). O lúmen glandular, tal como o lúmen uterino, torna-se macroscopicamente quístico, de uma forma grosseira, constituindo o fenómeno de HQE propriamente dito. Esta distensão quística é também devida à acumulação de quantidade variável de secreções, causado pelo aumento da actividade secretora das glândulas endometriais, o que provocará um aumento de pressão no interior das estruturas glandulares, e o epitélio das mesmas vai se tornando achatado (Jones *et al.*, 1997; Acland, 2001; Foster, 2007). As zonas proliferativas podem alternar com áreas normais no endométrio, mimetizando locais de implantação embrionária, como os que se dão na reacção decidual aquando da gestação.

Figura 6: Corno uterino demonstrando lesões compatíveis com hiperplasia quística. Pode também observar-se o ovário do lado correspondente.



A nível macroscópico, os cornos uterinos estão aumentados de tamanho, quer de forma difusa, ou mais habitualmente, segmentada. Verifica-se este padrão de distribuição lesional também no complexo HQE-P. (Jones *et al.*, 1997; Schlafer & Miller, 2007). No estroma do órgão, sobrevém, nesta fase, apenas instalação de edema. (Jones *et al.*, 1997; Feldman & Nelson, 2004; Foster, 2007).

Ocasionalmente, esta lesão endometrial resulta em acumulação de fluido no interior do lúmen uterino, possivelmente oriundo das estruturas quísticas citadas, que sofrem entretanto ruptura (Feldman & Nelson, 2004). Se o líquido em questão se mantiver estéril, a sua acumulação origina uma condição uterina denominada hidrómetra ou mucómetra, dependendo do grau de hidratação da mucina, que se vai reflectir na sua viscosidade, e que pode estar relacionada com a actividade das hormonas estrogénicas (Schlafer & Miller, 2007). Se a substância – sempre não-inflamatória - se apresentar mais aquosa, clara e límpida, isto é, com uma menor percentagem de mucina, a gata apresenta uma hidrómetra. Se o conteúdo uterino for mais viscoso, turvo, com concentrações superiores de mucina, estamos perante uma situação de mucómetra. (Von Reitzeinstein *et al.*, 2000; Feldman & Nelson, 2004; Polat & Salmanoğlu, 2007). Algumas circunstâncias que contribuem para esta acumulação podem ainda ser

atribuídas a episódios de obstrução a nível cervical, vaginal ou vulvar resultantes de anomalias congénitas ou adquiridas, neoplasias, inflamação, ou ainda pela presença de corpo estranho intrauterino (por exemplo, suturas não reabsorvíveis), sendo que neste último caso, o resultado seria mucómetra (Von Reitzeinstein *et al.*, 2000; Acland, 2001; Polat & Salmanoğlu, 2007). Geralmente estas entidades patológicas não estão associadas a contaminação bacteriana, e não provocam sintomatologia, excepto a possibilidade de haver distensão abdominal, ou algum corrimento vulvar seroso ou mucóide (Potter *et al.*, 1991; Johnson, 2009). Quando estas situações persistem por um período de tempo alargado, o endométrio torna-se francamente atenuado e pode atrofiar (Schlafer & Miller, 2007). Neste sentido, o epitélio luminal sofre também uma diminuição, sendo as suas células cilíndricas substituídas por outras pavimentosas: ocorre uma alteração adaptativa designada por metaplasia escamosa (Fernández, 2004).

Relacionadas com a lesão de HQE, surgem umas estruturas macroscópicas formadas por deposição de tecido conjuntivo fibroso e glandular, devido a um estímulo oriundo de pequenos agregados de glândulas quísticas do endométrio. Estas formações pedunculadas podem expandir-se e fazer protrusão no lúmen uterino; denominam-se de pólipos endometriais. São, por norma, pequenos e inconsequentes, porém ao crescerem em tamanho, podem comprometer o lúmen do órgão em causa, ou causar prolapso do corno uterino afectado, pela acção das ondas de contracção uterina (Dow, 1962; Acland, 2001; Foster, 2007; Schlafer & Miller, 2007; Schlafer & Gifford, 2008; Misirlioglu *et al.*, 2009). Dow (1962) refere ainda como consequência, a ocorrência de torsão do pedículo pelo qual estas estruturas estão fixas ao endométrio, dando origem a hemorragia. Num recente estudo, ficou provado que a patogenia destas formações polipóides – tal como sucede na patogenia da hiperplasia do endométrio e também de piómetra – pode ser influenciada pela presença de certos biomarcadores, nomeadamente a oncoproteína HER-2/neu (c-erB-2), já abordada. São de igual forma implicados na génese destas estruturas patológicas os RE, que se encontram em grande quantidade num útero afectado pelas mesmas (Misirlioglu *et al.*, 2009).

3.3.2 Complexo Hiperplasia quística do endométrio - Piómetra

Segundo Dow (1962), a condição hiperplásica do útero representa a primeira fase do que comumente se designa complexo HQE-P, a que se segue uma sequência de eventos inflamatórios, que poderão ser agudos, subagudos ou crónicos – instalação de endometrite. Este termo designa uma inflamação limitada ao endométrio, geralmente associada ao contacto desta porção do útero com o fluido seminal, ou relacionada com infecções bacterianas (em animais não gestantes) (Foster, 2007). Após uma situação de endometrite, refere o mesmo

autor, poderá advir, como seqüela, uma condição denominada piómetra: infecção aguda ou crônica do útero com acumulação de pús no seu interior. Schlafer e Gifford (2008) relatam a ordem dos passos do complexo HQE-P da seguinte forma: 1) hiperplasia endometrial, com ou sem formação de estruturas quísticas, a qual de alguma forma propicia uma reacção inflamatória local; 2) acúmulo de secreções; 3) infecção bacteriana; e 4) acumulação de exsudado no lúmen uterino, ou seja, instalação de piómetra. Existem hipóteses alternativas à anterior; nestas pressupõe-se que uma infecção ligeira inicial do útero, seria parcialmente responsável por alguma proliferação do endométrio, ao que se seguiriam mudanças no ambiente uterino, à acumulação de secreções o que, em adição com outros efeitos progesteronais, levaria a uma proliferação massiva de bactérias e a infiltração celular no endométrio com acumulação de exsudado purulento no lúmen do útero (Schlafer & Miller, 2007; Schlafer & Gifford, 2008).

Todas estas hipóteses assentam no pressuposto de que, num endométrio anormal, atingido por fenómenos de hiperplasia quística, exista uma predisposição superior para o desenvolvimento de infecções bacterianas, normalmente devido a bactérias oportunistas que ascendem da normal flora vaginal, quando o cérvix está patente (Dow, 1962; Jones *et al.*, 1997; Feldman & Nelson, 2004; Traas, 2010; Kustritz, 2010).

Num estudo realizado em cadelas, mas que se pode transpor para a situação felina dadas as similaridades fisiopatológicas, foi demonstrado que estas entidades não representam um complexo, mas que consistem em duas condições distintas (De Bosschere, Ducatelle, Vermeirsch, Van Den Broeck & Coryn, 2001). De acordo com estes autores, a análise dos aspectos histológicos das lesões revelou existirem duas combinações de entidades patológicas: a HQE-mucómetra e a endometrite-piómetra. Não obstante as várias semelhanças entre elas, nomeadamente a nível histológico, o primeiro grupo não ostenta a reacção inflamatória observável no segundo, sendo assim considerado como subclínica. Estes autores comentam a possibilidade da HQE e da piómetra apresentarem, cada uma, o seu estímulo/gatilho inicial. Na HQE este seria despoletado como consequência de alterações nos receptores das hormonas sexuais; na piómetra, o estímulo desencadeador seriam a presença de bactérias (De Cock *et al.*, 1997, citado por De Bosschere *et al.*, 2001). Os autores não excluem a hipótese de que o animal atingido por HQE-mucómetra não possa ficar com predisposição superior para o desenvolvimento de endometrite-piómetra. Por sua vez, Feldman e Nelson (2004) afirmam que a piómetra é o problema mais frequentemente relacionado com HQE, mencionando que este estado hiperplásico endometrial nem sempre precede piómetra, contrariando as ideias de Dow (1962).

Estão também documentadas situações de piómetra em gatas com gestação extra-uterina (Vasseur & Feldman, 1982, citados por Feldman & Nelson, 2004) e num gato que apresentava uma estrutura denominada *uterus masculinus* que surge por vezes em casos de animais hermafroditas ou pseudohermafroditas, em que se supõe que a infecção bacteriana tenha ocorrido também por via ascendente (Schulman & Levine, 1989). Conforme asseguram Davidson *et al.* (1990), citado por Davidson (1995), pode observar-se piómetra num dos cornos uterinos, ao mesmo tempo que no corno ipsilateral se verifica gestação viável.

Se a gata foi submetida a OVH, mas não houve completa remoção do corpo uterino, podem surgir situações de piómetra nessa porção (côto uterino), caso se encontre presente algum resto de tecido ovário – Síndrome do ovário remanescente – ou se façam tratamentos subsequentes com progestagénios (Johnson, 1994; Johnston *et al.*, 2001; Rand, 2006; Kustritz, 2009). No entanto, há registo de um caso algo peculiar, em que uma fêmea com 13 anos de idade, ovariohisterectomizada antes da puberdade, segundo o proprietário, apresentando alguma sintomatologia ligeira e pouco específica, obteve um diagnóstico de piómetra - após laparotomia exploratória - num corno uterino parcial, e na ausência de ovários, assim como de tratamentos com compostos estrogénicos ou progestagénicos (De Faria & Norsworthy, 2008).

A. Estabelecimento da inflamação e infecção

- Endometrite

Qualquer processo inflamatório, consiste numa resposta orgânica a uma determinada agressão desencadeada por um agente, seja ele bacteriano, parasitário, trauma, entre outros, que envolve uma série de reacções e acontecimentos sequenciais, complexos e contínuos, a nível vascular e celular. Estes eventos envolvem o sistema circulatório e o tecido conjuntivo, e têm como objectivo eliminar o agente causal e reparar os danos provocados (Poumián, 2004). Relativamente ao útero em específico, uma situação de endometrite, ligeira ou inicial, é descrita por Schlafer e Miller (2007) como uma infiltração difusa, embora ténue, de células inflamatórias, com leve descamação do epitélio superficial, sem grandes alterações significativas vasculares e com mínimo envolvimento das glândulas. Este género de inflamação verifica-se quando surge acumulação de plasmócitos, assim como focos de linfócitos no estroma.

Algumas propriedades pautam o fenómeno inflamatório geral: calor, rubor, dor e edema. No útero, estas características estão também presentes, derivadas das reacções biológicas de defesa que o organismo desenvolve. Para que estas se dêem, é fulcral a intervenção de determinadas substâncias, com o nome de mediadores inflamatórios (Poumián, 2004; Hagman

et al., 2009). É o caso das prostaglandinas (PGs), moléculas com origem no metabolismo do ácido araquidónico, que para além de serem produzidas e libertadas por neutrófilos, macrófagos, linfócitos e plaquetas, no decorrer da inflamação (Kindhal, 1980, citado por Hagman *et al.*, 2009), são também sintetizadas no endométrio (Nachreiner & Marple, 1974; Stabenfeldt & Davidson, 2002; Poyser, 1975, citado por Hagman *et al.*, 2009). Uma das principais PGs intervenientes no processo inflamatório é a prostaglandina E (PGE) contudo, na inflamação uterina é a prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) a mais implicada (Poumián, 2004). Uma forma de conhecer a quantidade desta prostaglandina produzida, é através da medição do seu metabolito: o metabolito 15-ceto- (13,14) -dihidro- PGF_{2α} (PGFM) (Hagman, Kindahl, & Lagerstedt, 2006; Hagman *et al.*, 2009). Este é, aliás, também um método de analisar o prognóstico da doença, uma vez que níveis elevados deste metabolito estão associados, para além da piómetra, a situações de endotoxémia (Hagman *et al.*, 2006).

No que concerne às células inflamatórias presentes no endométrio afectado, Schlafer e Gifford (2008) apontam que sobrevém primeiro uma invasão plasmocítica e linfocítica, geralmente sem associação com neutrófilos - também denominados células polimorfonucleares (PMNs) pela aparência multilobada do seu núcleo -, enquanto Troedsson e Madill (2004) referem que os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias a acometer o local de inflamação, constituindo um dos principais mecanismos de defesa uterina. Os PMNs são considerados, de uma maneira geral, como o sistema de defesa mais importante contra infecções bacterianas, uma vez que possuem elevada capacidade fagocítica e bactericida, além de activarem o sistema complemento (Poumián, 2004). São normalmente atraídas ao local da lesão por meio de quimiotaxia, exercida por leucotrienos, produtos das bactérias, substâncias produzidas pelos linfócitos, PGs (PGE e PGF_{2α}) e péptidos do sistema complemento (Poumián, 2004; Troedsson & Madill, 2004). Estes últimos autores consideram a cascata do sistema complemento, um fundamental meio de defesa uterina, que actua mediando diversas reacções biológicas com esse fim.

Adicionalmente ao estímulo dos mediadores inflamatórios as toxinas bacterianas podem mediar o processo (Schlafer & Gifford, 2008).

- Piómetra

É sabido que o útero se acha mais predisposto a infecções sob a influência da P₄ (fase lútea) do que na fase folicular, ou seja, quando os estrogénios predominam a nível sérico, durante a fase folicular (Jones *et al.*, 1997; Pretzer, 2008). De um modo geral, os casos de piómetra são diagnosticados 1 - 8 semanas após ocorrência do estro (Johnson, 1994; Johnson, 1994, citado por Agudelo (2005); Schlafer & Miller, 2007; Feldman & Nelson, 2004; Traas, 2010;

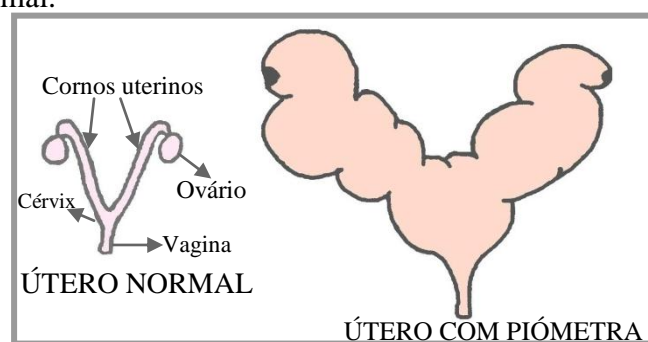
Kustritz, 2010). Estão reportados casos de piómetra em animais na fase folicular (Lawler *et al.*, 1991; Potter *et al.*, 1991). Em relação aos níveis de P₄, estes últimos autores afirmam não haver correlação significativa entre os mesmos e a evidência clínica ou histológica de doença. Ainda assim, os valores séricos desta hormona em gatas doentes situam-se entre os 0 e os 122 ng/mL (Potter *et al.*, 1991) ou os 0,1 – 13,3 ng/mL, com um valor médio de 4,5 ng/mL, se considerarmos o estudo de Davidson *et al.* (1992).

Tendo em conta que o CL é a fonte de P₄, a sua persistência poderá ser uma das causas que reforça o pronunciado efeito negativo das suas acções. Nas suas observações, Kenney *et al.* (1987) obtiveram um valor de 47% de fêmeas com alterações uterinas, e com presença ovárica de CL persistente.

Uma das acções do E₂ consiste na abertura cervical (Little, 2003; Feldman & Nelson, 2004). Assim, no estro é possível que ocorra ascensão das bactérias que fazem parte da normal flora vaginal (tracto urinário, ou intestinal) para o útero. No diestro (caso tenha ocorrido ovulação), as acções progestagénicas que incluem, como já verificado, efeitos imunossupressivos, diminuição do tónus e do ritmo das contracções no miométrio, estimulação das secreções do endométrio, e encerramento do cérvix, vão promover e coadjuvar a colonização do útero - o qual se encontra flácido e contém secreções - por aquelas bactérias que ascenderam via cérvix durante o estro e que ali encontraram um meio propício ao seu estabelecimento (Jones *et al.*, 1997; England, 1999; Feldman & Nelson, 2004).

Como sequela de endometrite (aguda ou crónica), ou apenas secundariamente a alterações histopatológicas de um útero com HQE, que tornam o endométrio mais susceptível, instala-se uma condição infecciosa supurativa de nome piómetra (Schlafer & Miller, 2007). Nesta condição, há acumulação massiva de PMNs que, atraídos quimiotacticamente, acorrem ao local da infecção. Estas células compõem o exsudado supurativo, tão característico desta entidade patológica. A acumulação deste material conduz a uma distensão dos cornos uterinos, sobretudo quando o cérvix se encontra fechado (devido à acção progestagénica decorrente) (Figuras 7 e 8).

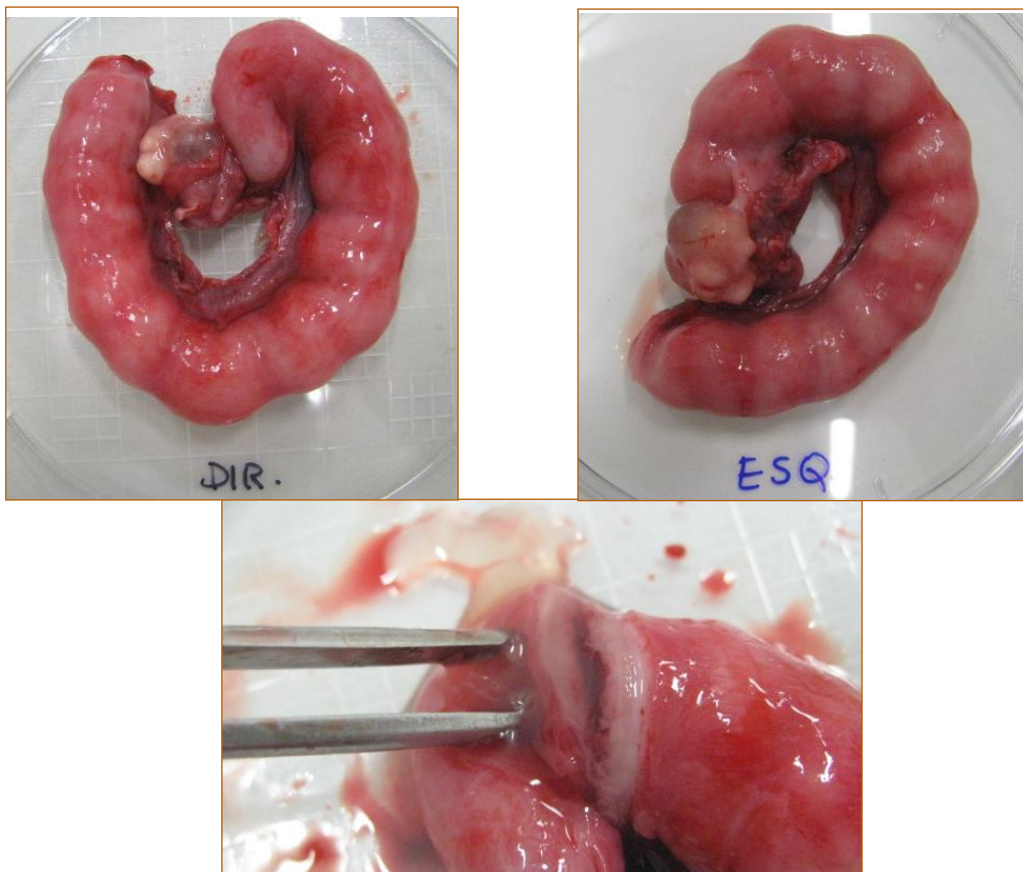
Figura 7: Esquema representativo de um útero afectado com piómetra, comparativamente ao mesmo órgão normal.



A aparência do exsudado é variável, consoante o microrganismo presente, podendo apresentar-se espesso, viscoso, com odor fétido, opaco e de tonalidades entre o vermelho e o acastanhado, em casos mais graves; em situações não tão graves, este material é mais tipicamente purulento (esbranquiçado ou amarelo, com consistência cremosa) (Poumián, 2004; Schlafer & Miller, 2007) (Figura 8). A resposta gerada pelos PMNs produz necrose do tecido lesado, através da acção das enzimas proteolíticas que os mesmos libertam (Poumián, 2004).

A nível macroscópico, a mucosa do órgão adquire um aspecto irregular em espessura, necrótica e ulcerada em determinadas regiões, e ainda com superfícies hemorrágicas, alternando com zonas distintas, hiperplásicas, secas, esbranquiçadas, com pequenos quistos.

Figura 8: Cornos uterinos excisados por OVH, com alterações que correspondem ao complexo HQE-P.



Os órgãos apresentam-se com volume aumentado, distendidos, e a figura inferior mostra o aspecto do interior de um dos cornos, onde se pode observar o conteúdo muco-purulento característico de piómetra.

Microscopicamente, é possível observar a marcada hiperplasia endometrial, havendo por vezes um efeito pseudoestratificado do epitélio. Para além de neutrófilos, outras células encontram-se no endométrio: linfócitos e plasmócitos (Schlafer & Miller, 2007). A reacção vascular varia consoante o grau de gravidade da piómetra, podendo não ser muito exuberante, apenas com alterações perivasculares e leucocitose nos vasos linfáticos do miométrio. Quando a lesão se torna mais grave, também a reacção vascular se intensifica, ocorrendo no estroma fenómenos exsudativos semelhantes aos da inflamação aguda, bem como se inicia o processo de reparação através da instalação de tecido de granulação (Schlafer & Miller, 2007).

Usualmente, no estroma encontram-se infiltrados de células inflamatórias, edema e muitas vezes existem zonas de hemorragia focal. Podem também surgir quantidades reduzidas de fibrina em formação (Jones *et al.*, 1997; Feldman & Nelson, 2004; Schlafer & Miller, 2007). Quanto aos vasos sanguíneos do útero, estes acham-se congestionados, com alguns sinais de trombose, diapedese e hemorragia (Schlafer & Miller, 2007).

Algumas alterações histológicas adquirem aspecto variável, consoante a bactéria colonizadora (Schlafer & Miller, 2007; Schlafer & Gifford, 2008).

- Bacteriologia do tracto urogenital da gata *Versus*. Etiologia da piómetra

Ainda que a vagina de gatas saudáveis apresente uma flora bacteriana que é, portanto, fisiológica, o útero são é bacteriologicamente estéril, graças ao cérvix que se mostra uma barreira muito eficiente, aliado a outros mecanismos de defesa, por exemplo, o muco cervical (Fernandéz, 2004). As espécies que são normalmente isoladas da flora vaginal normal estão representadas na Tabela 1. Representam uma forma de defesa na zona onde se encontram fisiologicamente, de modo a proteger o hospedeiro contra potenciais bactérias patogénicas (Mackowiak, 1982, citado por Holst *et al.*, 2003).

A esterilidade do útero fica comprometida, quando as bactérias oriundas do tracto genito-urinário ascendem, via cérvix, situação que surge quando se acha reunido um certo número de factores já explicados, designadamente o relaxamento do cérvix no estro. Ao contrário do que sucede nesta fase do ciclo dominada pelo E₂, no diestro este órgão reprodutivo encontra-se mais susceptível a possíveis contaminações (Flores, 2004). Assim, as bactérias que colonizam o útero encontram-se num ambiente receptivo e apropriado à sua adesão e multiplicação; desenvolvendo-se uma infecção (Gyles & Fairbrother, 2010). As bactérias que causam piómetra são habitantes normais do tracto urogenital (Clemetson & Ward, 1990).

Todos os estudos apontam para a *Escherchia coli* (*E. coli*) como a bactéria mais isolada do útero de fêmeas com piómetra (Dow, 1962; Kenney *et al.*, 1987; Lawler *et al.*, 1991; Johnson, 1994; Davidson, 1995; Traas, 2010; Kustritz, 2010).

Tabela 1: Resultados bacteriológicos de culturas vaginais obtidas de 66 gatas.

Bactérias detectadas	Nº de gatas (%)
Culturas aeróbias	
<i>Escherichia coli</i> , não hemolítica	11 (17)
<i>E. coli</i> , hemolítica	21 (32)
<i>Staphylococcus spp.</i> , coagulase-negativa	7 (9)
<i>S. intermedius</i>	1 (2)
<i>S. felis</i>	4 (6)
Família <i>Pasteurellaceae</i>	4 (6)
<i>Pasteurella multocida</i>	0
<i>Streptococcus canis</i>	10 (15)
<i>Streptococcus spp.</i> , α -hemolítica	1 (2)
<i>Lactobacillus spp.</i>	2 (3)
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (2)
<i>Haemophilus spp.</i>	1 (2)
Rods Gram-negativos (não identificados)	3 (2)
Cocos Gram-negativos (não identificados)	1 (2)
Rods Gram-positivos	0
<i>Simonsiella spp.</i>	0
<i>Moraxella</i> ou <i>Brahamella spp.</i>	0
Culturas mistas	7 (11)
Culturas anaeróbias	
<i>Bacteroides spp.</i>	2 (3)
<i>Fusobacterium spp.</i>	0
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (2)

Adaptado de Holst *et al.*, 2003.

Johnson (1994) refere que 80% das bactérias isoladas a partir de casos de piómetra são aeróbias. Seguidamente à *E. coli*, entre os microrganismos mais encontrados estão os seguintes: 1) *Streptococcus spp.* β -hemolítico; 2) *Staphylococcus spp.*; 3) *Klebsiella spp.*; 4) *Pasteurella spp.*; 5) *Moraxella spp.*; 6) *Pseudomonas aeruginosa* (Kenney *et al.*, 1987; Lawler *et al.*, 1991; Johnson, 1994; Johnston *et al.*, 2001). Lawler *et al.* (1991) relatam dois casos de culturas mistas, em que um dos microrganismos concorrentes foi a *E. coli*.

Existe ainda o registo de suspeita de infecção uterina por *Mycoplasma spp.*, a qual poderá não ser identificada nas culturas aeróbias de rotina (Rosendal, 1995; Johnston *et al.*, 2001).

Tendo em conta que o organismo mais frequentemente associado a esta afecção uterina é a *E. coli*, algumas considerações podem tecer-se a seu respeito. Caracteriza-se como uma bactéria Gram-negativa, aeróbia, que se fixa ao útero através da sua ligação via receptores presentes no endométrio, ou miométrio (Feldman & Nelson, 2004). Contém um composto quimicamente estável, um lipopolissacarídeo biologicamente activo (LPS), ou seja, a endotoxina situada na membrana celular. Quando a bactéria morre e se desintegra, o LPS é libertado, podendo originar endotoxémia (Feldman & Nelson, 2004).

Em relação à sua patogenicidade, esta bactéria apresenta determinados genes que lhe conferem características de virulência, codificados por estruturas diversas como plasmídeos, bacteriófagos, entre outras. Os factores de virulência mormente implicados em casos de afecções do tracto genital (ou mesmo urogenital), nomeadamente piómetra, incluem a fímbria P, a fímbria S, hemolisina α , e o factor citotóxico necrozante 1 (Schlafer & Miller, 2007; Coggan, Melville, Oliveira, Moreno & Benites, 2008; Gyles & Fairbrother, 2010). Embora estes factores de virulência tenham sido analisados em *E. coli* isolada de piómetras de cadela, sabe-se que esta bactéria partilha similaridade nas suas propriedades em ambas as espécies, canina e felina. O intestino é uma fonte de reserva deste contaminante, que se divide em diferentes grupos, sendo o grupo das *E. coli* patogénicas extraintestinais (ExPEC - *Extraintestinal pathogenic E. coli*) e o grupo das *E. coli* uropatogénicas (UPEC - *Uropathogenic E. coli*), os envolvidos na infecção uterina (Coggan *et al.*, 2008; Gyles & Fairbrother, 2010).

B. Classificação histopatológica da doença

Em 1962, Dow estadiou o complexo HQE-P na gata doméstica, baseando-se principalmente nas lesões inflamatórias do endométrio, e nos diferentes graus de hiperplasia no mesmo tecido, relacionando quatro estadios com o avançar da gravidade das alterações. (Tabela 2)

Tabela 2: Classificação histopatológica do Complexo HQE-P, tendo em conta apenas características histopatológicas e análise do conteúdo uterino.

	Aparência histológica dos órgãos reprodutivos	Conteúdo uterino (microbiologia, ...)
Estadio I (n=20)	HQE	Estéril (n=19); <i>E. coli</i> (n=1).
Estadio II (n=39)	HQE; Endometrite aguda na metade superficial do endométrio; CL (n=33); quistos foliculares (n=4); restantes com ovários normais (n=2).	Volume do conteúdo = 3-1500 mL; <i>E. coli</i> (n=32); Streptococci β -hemolítico (n=6); estéril (n=1).
Estadio III (n= 10)	HQE; Endometrite subaguda com infiltração de plasmócitos e macrófagos na metade superficial do endométrio, abscessos endometriais focais ou difusos; hipertrofia do miométrio; CL em regressão (n=9).	<i>E. coli</i> em todas; Streptococci β -hemolítico (n=1).
Estadio IV (n=22)	Endometrite crónica com atrofia do endométrio; fibrose cervical.	<i>E. coli</i> (n=18); Streptococci β -hemolítico (n=6); estéril (n=1).

Adaptada de Dow (1962).

Actualmente ainda se utiliza bastante esta classificação, embora Lawler *et al.* (1991) tivessem considerado que tal divisão não fosse totalmente apropriada, uma vez que é assente apenas na distinção da componente inflamatória da condição mencionada, e esta é secundária à etiologia

forte e primariamente endocrinológica da mesma. Para estes autores faria mais sentido uma divisão tendo em conta a fase ovárica em que o animal se encontra histologicamente.

Segundo Dow (1962), à medida que se avança no estadio da doença, esta vai estando mais grave, o que se revela nas alterações histopatológicas explicitadas, as quais se iniciam apenas com lesões hiperplásicas no endométrio, ao que se segue instalação do processo inflamatório (agudo, subagudo e crónico), assim como modificações consequentes noutras porções do útero, e adicionalmente a deterioração progressiva do estado do animal.

3.4 Apresentação clínica e sintomatologia

Se a condição uterina presente for apenas HQE, e sendo a mesma uma entidade subclínica, a gata não ostentará sintomatologia, apresentando-se normal ao exame físico. Ocasionalmente o útero poderá estar palpável (Little, 2001; Feldman & Nelson, 2004). Esta doença poderá manifestar-se no animal através da ocorrência de anestro prolongado, e é uma causa frequente de infertilidade ou morte fetal na espécie felina, igualmente ao que sucede na canina, devido ao endométrio alterado (Little, 2003; Feldman & Nelson, 2004; Axné, Ågren, Båverud & Holst, 2008; Verstegen *et al.*, 2008; Traas, 2010). Em 20 gatas cujos endométrios apresentavam alterações de HQE no estadio I de Dow (HQE sem inflamação), 4 apresentaram sintomatologia. A hemorragia vulvar, não se deveu à condição hiperplásica das células do endométrio *per se*, mas sim há presença de pólipos endometriais macroscópicos neste tecido, que sofreram torção (Dow, 1962).

Na eventualidade das lesões de HQE evoluírem para hidrómetra, ou mucómetra, ambas as entidades não provocam, de uma forma geral, sintomatologia muito expressiva. Pode ocorrer, como também já referido, distensão abdominal e corrimento seroso ou mucóide (Haafte & Taverne, 1989; Potter *et al.*, 1991; Little, 2001; Johnson, 2009). A distensão a nível abdominal, se grave, causará aumento de pressão nesta zona, o que se poderá repercutir na respiração do animal, que apresentará uma taxa respiratória incrementada (Haafte & Taverne, 1989). No caso relatado por Polat e Salmanoğlu (2007), uma gata, de 8 meses, com diagnóstico de hidrómetra, foi admitida devido a queixas de cólica, tensão abdominal, polidipsia e fraqueza.

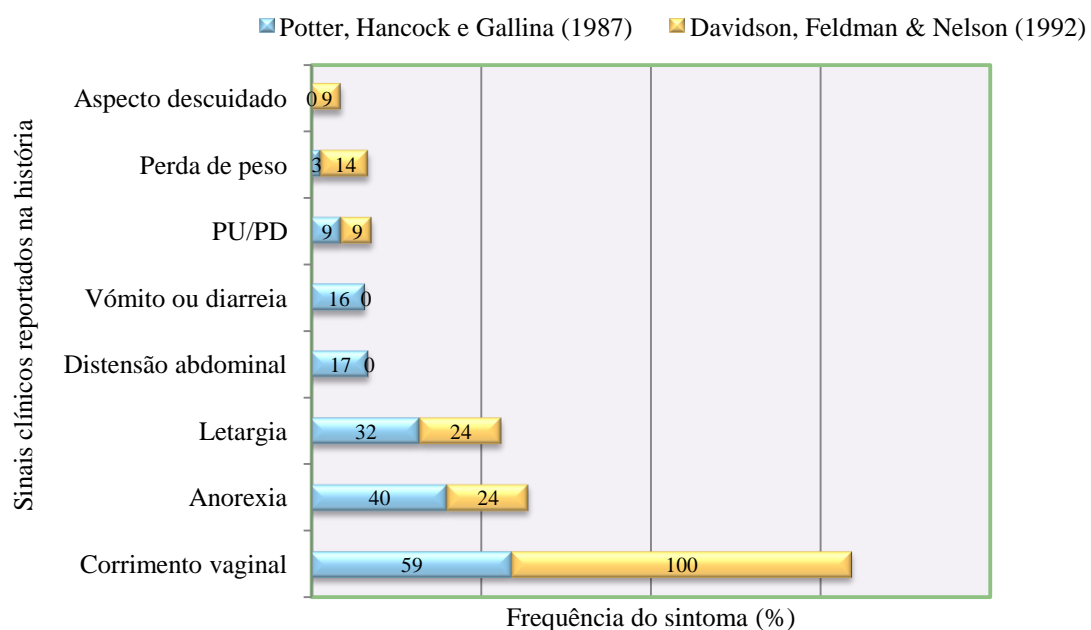
Quando sobrevém contaminação bacteriana uterina, com estabelecimento de infecção (piómetra), o animal tem sintomas clínicos mais ou menos marcados, mas quase sempre notados, consoante o grau de avanço da doença a nível sistémico, mas não em relação ao aumento da gravidade das lesões *in situ* (Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006). Podem distinguir-se dois tipos de piómetra, tendo em conta a patência do cérvix: aberta ou fechada. A

piómetra aberta é caracterizada pelo corrimento vulvar de aparência muco-purulenta a hemorrágica, e muitas vezes copioso (Johnson, 1994; Davidson, 1995; Feldman & Nelson, 2004; Rand, 2006; Kustritz, 2010). Aliás, qualquer fêmea inteira (ou mesmo após ter sido submetida a OVH) que ostente corrimento vulvar com estas características, deverá ter incluída a piómetra na sua lista de diagnósticos diferenciais possíveis (Little, 2001; Feldman & Nelson, 2004; De Faria & Norsworthy, 2008).

Algumas gatas com piómetra não demonstram outros sinais clínicos à excepção do corrimento vulvar (Potter *et al.*, 1991; Davidson, 1995) No entanto, este sintoma não é notado em cerca de 15-30% dos animais (Johnson, 1994; Lucas, Oliveira & Wallau, 2000, citados por Agudelo, 2005). Este facto pode ser devido ao cérvix se encontrar fechado (piómetra fechada), ao *grooming*, ou devido ao conteúdo uterino se encontrar extremamente espesso ou viscoso (Johnson, 1994; Little, 2001). Nestes casos, e principalmente se o cérvix não se encontrar relaxado, o sinal mais exuberante da doença é a distensão abdominal (Harvey, 1998; Feldman & Nelson, 2004; Kustritz, 2010). Stone (1989), citado por Agudelo (2005) refere que esta distensão é mais evidente na espécie felina em comparação com a canina. Estes dois aspectos clínicos - corrimento vulvar e distensão abdominal - são factores preditivos significantes de piómetra ou endometrite, na opinião de Potter *et al.* (1991).

Os sinais clínicos mais usualmente relatados pelo proprietário, assim como a sua frequência, estão demonstrados no Gráfico 1.

Gráfico 1: Relação entre os sinais clínicos mais frequentes em gatas com piómetra, e sua frequência relativa, em dois grupos de animais estudados pelos autores referenciados.



A associação poliúria/polidipsia (PU/PD) surge na gata com menor frequência do que ocorre na cadela (Little, 2003; Rand, 2006; Johnson, 2009; Kustritz, 2010), aparecendo em cerca de 9% dos animais (Johnson, 1994, citada por Agudelo, 2005). Este sinal ocorre, usualmente, em piómetras causadas por *E. coli*. As endotoxinas deste microrganismo ao entrarem na corrente sanguínea, vão actuar a nível renal, interferindo na reabsorção de sódio e cloreto ao nível das ansas de Henle, o que provoca uma redução na hipertonicidade medular, prejudicando a habilidade dos tubos colectores de reabsorverem água. Esta modificação resulta em poliúria, com polidipsia compensatória (Feldman & Nelson, 2004; Macintire, 1992, citado por Agudelo, 2005). Conjuntamente, os efeitos da endotoxina originam ainda alterações nos túbulos renais, bloqueando os receptores da hormona antidiurética (ADH), que deste modo se tornam insensíveis à sua acção, havendo também perda da capacidade de concentração da urina, com consequente poliúria e polidipsia. Na cadela, esta situação pode conduzir a diabetes insípida nefrogénica (Feldman & Nelson, 2004; Macintire, 1992, citado por Agudelo, 2005).

A deposição de complexos imunes (bactéria - anti-corpo) nos túbulos renais pode também prejudicar, diminuindo, a função renal (Feldman & Nelson, 2004).

À parte dos sinais de doença vistos no animal e descritos pelo dono no acto da consulta, outros sintomas podem ser observados quando se realiza o exame físico do animal, como é o caso de pirécia, útero palpável, desidratação (Potter *et al.*, 1991; Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994; Feldman & Nelson, 2004). Em relação ao primeiro aspecto mencionado, a febre é encontrada em 20-24% dos casos, o útero é palpável em 39 a 100% das situações, e a desidratação é observada em cerca de 33% dos casos de piómetra (Potter *et al.*, 1991; Davidson *et al.*, 1992; Martí & González, 2007).

Embora a febre seja um sinal pouco frequente (Rand, 2006), este acha-se relacionado com o fenómeno inflamatório a decorrer no útero e com a infecção bacteriana (Feldman & Nelson, 2004). Também se verifica febre nos processos de sépsis, endotoxémia ou choque séptico - processos que se estimam ocorrer em cerca de 10-15 % dos animais, de acordo com Feldman e Nelson (2004) - os quais podem ter lugar em situações de prolongamento de doença, sem que se instale tratamento atempado e adequado, ou muitas vezes nos casos de piómetra fechada (O'Neill, Bukard & Hoover, 2000, citados por Agudelo, 2005; Feldman & Nelson, 2004; Wiebe & Howard, 2009). Habitualmente também se associa a diminuição da temperatura corporal (hipotermia) a estes graves estados do organismo, embora Kustritz (2010) indique que este sinal pode estar presente apenas na infecção não complicada.

Por diversos aspectos já mencionados, entende-se que a condição de piómetra fechada representa uma situação de maior gravidade, podendo mesmo ser fatal. A dificuldade do dono

em reconhecer precocemente os sinais anormais, menos exuberantes, conduz a que apenas se dirija à consulta quando o animal já apresenta doença num estado bastante avançado, com sintomatologia sistémica mais marcada, e instalação de processos secundários que degradam cada vez mais o estado do animal. Consequentemente, e de forma progressiva, a gata mostrará sinais de desidratação, choque, coma e eventualmente morte (Feldman & Nelson, 2004; Martí & González, 2007; Traas, 2010; Wiebe & Howard, 2009; Kustritz, 2010).

- Relação da sintomatologia com os estádios de Dow (1962)

Na Tabela 3, encontra-se descrita a associação entre os sintomas abordados que podem surgir na afecção estudada, as características do conteúdo luminal do útero, e as diferentes fases da doença, segundo a classificação de Dow (1962).

Tabela 3: Caracterização sintomatológica de cada estádio do Complexo HQE-P, tendo em conta também a análise do conteúdo uterino.

	História clínica/sintomatologia	Conteúdo uterino (microbiologia, ...)
Estádio I (n=20)	Assintomáticas (n=16); corrimento vulvar (n=4)	Estéril (n=19); <i>E. coli</i> (n=1).
Estádio II (n=39)	Todas clinicamente doentes: depressão, anorexia, corrimento vulvar (verde, castanho ou sanguíneo); cio há 2 meses (n=18). Sintomas presentes de 3 a 28 dias.	Volume do conteúdo = 3-1500 mL; <i>E. coli</i> (n=32); Streptococci β -hemolítico (n=6); estéril (n=1).
Estádio III (n= 10)	Sintomatologia menos marcada que na fase anterior, mas de duração superior(2 meses): depressão, anorexia, corrimento vulvar (verde, castanho ou sanguíneo), perda de peso; cio há 2 meses (n=5).	<i>E. coli</i> em todas; Streptococci β -hemolítico (n=1).
Estádio IV (n=22)	Severidade dos sintomas inversamente ao grau de patência do cérvix: inapêntia, perda de peso, corrimento vulvar intermitente, distensão abdominal (n=14); sinais de doença grave (n=8), com distensão abdominal, corrimento vulvar raro (n=2) ou ausente (n=6), vômito, colapso e/ou morte (n=2).	<i>E. coli</i> (n=18); Streptococci β -hemolítico (n=6); estéril (n=1).

Adaptada de Dow (1962).

3.5 Diagnóstico

O diagnóstico e o tratamento subsequente deverão ser feitos de forma rápida e agressiva. (Agudelo, 2005). É baseado na anamnese, que deve também focar aspectos relacionados com o ciclo éstrico (fase, algum tratamento hormonal, gestações anteriores, ...) e exame físico do animal (Johnson, 1994; Johnston *et al.*, 2001; Rand, 2006). Após suspeita de afecção uterina,

realizam-se em seguida exames complementares de diagnóstico, com o objectivo de confirmar ou refutar os possíveis diagnósticos.

Uma vez que a lesão de HQE raramente acarreta sintomatologia clínica, torna-se um desafio diagnosticá-la com precisão e certeza (Litte, 2003). Caso o útero esteja distendido, poderá ser detectado através de palpação abdominal cuidadosa, radiografia (RX) ou ecografia abdominais (Ackerman, 1981; Johnson, 1994; Noakes *et al.*, 2001; Fenney & Johnston, 2002; Feldman & Nelson, 2004; Johnson, 2009; Traas, 2010). Este último é considerado um excelente método de diagnóstico, pois através da imagem ecográfica, e para além do aumento de volume do órgão, é possível observarem-se regiões anecogénicas no endométrio, ilustrando as estruturas glandulares quísticas características desta doença; ocasionalmente poderá ainda ser detectado fluído no lúmen uterino (hidrómetra ou mucómetra) (Haafte & Taverne, 1989; Noakes *et al.*, 2001; Polat & Salmanoğlu, 2007).

A distensão uterina presente nesta alteração pode mimetizar o útero gestante, principalmente se as lesões se apresentam de forma segmentária (Kealy & McAllister, 2000; Fenney & Johnston, 2002; Rand, 2006). Também nesta distinção se pode recorrer aos métodos imagiológicos mencionados, sendo que com o RX apenas consegue diferenciar as duas situações após a calcificação do esqueleto dos fetos, o que se dá por volta dos dias 36-47 de gestação, enquanto utilizando ecografia, a diferenciação pode ser feita mais cedo, entre os 15 e os 25 dias (por norma aos 21) após o último cruzamento (Johnson, 1994; Kealy & McAllister, 2000; Johnston *et al.*, 2001; Fenney & Johnston, 2002; Rand, 2006; Kustritz, 2010).

Na HQE, os exames sanguíneos e urinários estão normais (Feldman & Nelson, 2004). Num caso de mucómetra recidivante numa gata siamesa de 3 anos, foi constatada alteração a nível de glóbulos brancos, com elevação no número de neutrófilos assim como um aumento nos valores de ureia e creatinina (Haafte & Taverne, 1989). No estudo de Hagman *et al.* (2009), duas gatas com mucómetra apresentavam leucocitose com desvio à esquerda, acompanhada de diminuição no número de linfócitos e eosinófilos. Os mesmos animais mostravam também a creatinina e a enzima hepática alanina aminotransferase (ALT) aumentadas, enquanto a albumina se encontrava abaixo dos valores normais (comparação com o grupo controlo).

A forma conclusiva de se diagnosticar a alteração hiperplásica do endométrio é por meio de biópsia uterina (e avaliação histológica), realizada no seguimento de laparotomia exploratória (Little, 2003; Noakes *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004).

No que diz respeito ao diagnóstico do complexo HQE-P, este não se mostra tão desafiante em comparação ao da condição anterior. A razão para este facto justifica-se pela sintomatologia

característica e evidente, nomeadamente o corrimento vulvar, que conduz à suspeita desta doença (Noakes *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004).

O Rx e a ecografia abdominais evidenciam um útero aumentado de volume, e excluem a gestação dos diagnósticos diferenciais (Davidson, 1995; Kealy & McAllister, 2000; Fenney & Johnston, 2002; Johnson, 2009; Traas, 2010). Na radiografia de uma gata com piómetra, a imagem que se observa é a de um útero localizado no abdómen caudal e médio, com diâmetro superior ao intestino delgado, e que pelo seu aumento de volume provoca deslocação dorso-cranial do intestino delgado (Kealy & McAllister, 2000; Feldman & Nelson, 2004; Johnson, 1994). O útero apresenta uma radiopacidade de tecidos moles (Kealy & McAllister, 2000; Fenney & Johnston, 2002). Caso se denote uma perda do normal contraste entre as estruturas abdominais, poder-se-á suspeitar de peritonite por ruptura uterina, secundária à infecção. A não visualização do útero ao RX não exclui a possibilidade de piómetra (Feldman & Nelson, 2004).

Em relação à ecografia, também nesta condição clínica é considerada como método de eleição, quer por distinguir precocemente piómetra de gestação, como já mencionado, quer por permitir avaliar o tamanho do útero, medir a espessura da parede uterina, ou identificar o líquido no lúmen deste órgão (Feldman & Nelson, 2004; Johnson, 2009; Kustritz, 2010). A imagem ecográfica (Figura 9) revela um útero com aspecto convoluto especialmente nas piómetras fechadas, onde se observam estruturas relativamente grandes, circulares, de parede fina; as zonas convolutas são adjacentes fazendo com que as suas paredes toquem umas nas outras (Kealy & McAllister, 2000; Feldman & Nelson, 2004).

Figura 9: Imagem ecográfica típica de piómetra, mostrando um útero distendido, apresentando conteúdo luminal com pouca ecogenicidade.



O lúmen apresenta-se anecogénico, e o fluído pode apresentar floculações ecogénicas. Caso seja uma piómetra aberta, a ecografia revelará um útero não tão distendido, dorsal à bexiga, que se pode confundir com ansas de intestino delgado (embora sem peristaltismo ou gás). Em corte transversal observa-se uma estrutura circular com conteúdo anecogénico (Kealy & McAllister, 2000).

Seguidamente são realizados exames complementares como o hemograma, a análise dos parâmetros bioquímicos, urianálise, citologia vaginal, com possível análise bacteriológica do corrimento para teste de sensibilidade antimicrobiana, ou a medição sérica de níveis de P₄.

3.5.1 Hemograma

A. Leucograma

Tal como na cadela, também na espécie felina uma elevada percentagem de animais, com piómetra apresenta um aumento no número de leucócitos, especialmente dos neutrófilos em estados imaturos - desvio/curva à esquerda, que em casos graves se qualifica por ser degenerativa (neutrófilos imaturos não segmentados ultrapassam em número os neutrófilos segmentados), indicando mau prognóstico. A razão para este aumento deriva dos processos inflamatórios e infecciosos a decorrer no útero, e por vezes devido ao estabelecimento de endotoxémia e sépsis (Potter *et al.*, 1991; Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994; Rand, 2006; Hagman *et al.*, 2009; Traas, 2010; Valenciano, Decker & Cowell, 2010). Esta alteração encontra-se em cerca de 66% das gatas, tendo em conta o estudo realizado por Kenney *et al.* (1987). Em 5% dos animais é possível também estar presente uma diminuição do número de neutrófilos, dando origem a leucopénia (Potter *et al.*, 1991; Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994), devido à sua marginação para o local inflamado (Traas, 2010).

O leucograma poderá estar normal em 28% das fêmeas (Kenney *et al.*, 1987) e poderão ocorrer formas tóxicas de neutrófilos, com origem em intensos fenómenos inflamatórios e sépticos (Feldman & Nelson, 2004; Hagman *et al.*, 2009; Traas, 2010; Valenciano *et al.*, 2010). Ainda a referir casos de gatas com piómetra ostentando diminuição de outras células brancas (eosinófilos e linfócitos), concorrentemente ao incremento de monócitos (Hagman *et al.*, 2009).

Geralmente a leucocitose - e neutrofilia - estão mais acentuadas em casos de piómetra fechada (Feldman & Nelson, 2004; Kustritz, 2010).

B. Eritrograma

As gatas com piómetra podem apresentar uma ligeira anemia não-regenerativa, normocítica, normocrómica, atribuída à característica crónica da inflamação uterina, ou à toxicidade

(mediada pelas endotoxinas bacterianas) que atinge a medula óssea, suprimindo a eritropoiese (White, 1998; Feldman & Nelson, 2004; Hagman *et al.*, 2009; Fry, 2010). Outras causas possíveis para esta “anemia de inflamação”, como lhe denomina Fry (2010), são a diminuição da síntese hepática de proteínas e a perda de eritrócitos para o lúmen uterino (Borresen, 1980, citado por Hagman *et al.*, 2009). Contrariamente ao que sucede nas cadelas, somente uma pequena parcela de gatas apresenta diminuição de glóbulos vermelhos (Johnson, 1994). Kenney *et al.* (1987) encontraram esta alteração em apenas 7 das 163 (4%) gatas analisadas.

3.5.2 Parâmetros bioquímicos

Alguns parâmetros bioquímicos poderão apresentar variações em relação aos intervalos fisiológicos, em gatas com piómetra. Os mais usualmente referidos na bibliografia são a hiperproteinémia (cerca de 30%), hiperglobulinémia (entre 50 a 60%), azotémia (aumentos de creatinina sanguínea, em 12% das gatas), elevação na ALT (7%) e na fosfatase alcalina, hiperbilirrubinémia (2-12%), aumentos na concentração de ureia e diminuição na de albumina (Kenney *et al.*, 1987; Davidson *et al.*, 1992; Traas, 2010; Hagman *et al.*, 2009; Johnson, 2009; Traas, 2010; Kustritz, 2010). Com menor frequência, pode observar-se hipocalémia e variações nos valores de glicémia (Kenney *et al.*, 1987; White, 1998; Agudelo, 2005).

Factores como a inflamação, a infecção, desidratação da fêmea, toxicidade hepática devida a endotoxinas, hipovolémia e diminuição da perfusão tecidual, com consequente hipóxia celular, ou lesões renais (que poderão ser pré-existent) desenvolvidas não raras vezes secundárias a processos sépticos generalizados, contribuem para alterações acima descritas (Feldman & Nelson, 2004; Agudelo, 2005; Hagman *et al.*, 2009; Johnson, 2009; Traas, 2010).

3.5.3 Urianálise

A maioria das gatas manifesta isoestenúria, isto é, densidade urinária na ordem dos 1.008 a 1.012 (ou 1.015) (Feldman & Nelson, 2004; Lucas, Oliveira & Wallau, 2000, citados por Agudelo, 2005).

Proteinúria pode também ser observada em gatas doentes, indicando possíveis infecções urinárias concorrentes, ou glomerulonefropatias por deposição de complexos imunes (Feldman & Nelson, 2004; Lucas, Oliveira & Wallau, 2000, citados por Agudelo, 2005).

A recolha de urina, quando processada por cistocentése, não deve ser efectuada sem recurso a ecografia, de modo a evitar perfurações de um útero infectado, acarretando graves consequências, como peritonite (Feldman & Nelson, 2004; Agudelo, 2005).

3.5.4 Citologia vaginal

Nas fêmeas com piómetra aberta, a citologia vaginal é constituída principalmente por PMNs (Agudelo, 2005; Traas, 2010; Kustritz, 2010). Poderão estar também presentes bactérias e células epiteliais não cornificadas (Kustritz, 2010). De um modo geral, as citologias de gatas doentes revelam a ocorrência de inflamação séptica (Davidson *et al.*, 1992).

Através do corrimento vulvar, poderá igualmente efectuar-se culturas bacteriológicas, com o objectivo de obter um antibiograma, para posterior tratamento apropriado (Johnston *et al.*, 2001; Johnson, 1994).

As espécies microbianas mais frequentemente relacionadas e encontradas em gatas com esta entidade patológica foram já identificadas anteriormente.

3.5.5 Parâmetros hormonais

Já foram também abordadas considerações acerca deste aspecto, sendo que alguns autores indicam que os valores de P₄ sérica no momento do diagnóstico de piómetra, sejam usualmente superiores a 5 ng/mL (Agudelo, 2005; Traas, 2010). Nas gatas doentes analisadas por Davidson *et al.* (1992), a concentração média desta hormona foi de 4,5 ng/mL.

Raras vezes, em termos de prática clínica, se realiza a mensuração de P₄ e de E₂, no sentido de obter um diagnóstico de piómetra.

3.6 Abordagens terapêuticas

- Hiperplasia quística de endométrio

Em relação à HQE, uma vez que é uma condição irreversível, não existe tratamento que possa devolver o normal funcionamento do endométrio e capacidade reprodutiva da fêmea (Kustritz, 2010).

-Complexo HQE-P

De modo a estabilizar de forma rápida e eficiente a gata com piómetra, medidas precoces devem ser tomadas neste sentido, sendo as mais importantes a fluidoterapia e a instituição de antibioterapia (Little, 2001; Harvey, 1998; Feldman & Nelson, 2004; Wiebe & Howard, 2009).

3.6.1 Tratamento de suporte

A. Fluidoterapia

Para correcção de possíveis alterações do estado electrolítico, ácido-base e de hidratação do animal, a implementação de fluidoterapia intravenosa (IV) deverá ter início logo que se suspeite da presença do complexo HQE-P. Seja qual for a solução escolhida para empregar nestas situações, esta deverá colmatar os défices existentes, manter a perfusão tecidual, e auxiliar a correcta função cardíaca e renal (White, 1998; Noakes *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004). De um modo geral, são adequadas as soluções isotónicas de cristalóides, em especial as que contêm um anião alcalinizante, por restabelecerem mais prontamente o equilíbrio ácido-base. Um excelente exemplo de uma solução com estas características é o Lactato de Ringer, frequentemente utilizado em animais com esta condição clínica (Kenney *et al.*, 1987; Jutkowitz, 2005; Mensack, 2008; Tonozzi, Rudloff & Kirby, 2009). A taxa de administração e volume da fluidoterapia a administrar variam de acordo com o grau de desidratação e de desequilíbrios electrolíticos (DiBartola & Bateman, 2009; Tonozzi *et al.*, 2009; Devey, 2010). Em geral, de forma a saber com exactidão a quantidade de fluidos a administrar (por dia) numa situação de manutenção, utiliza-se a fórmula: peso (kg) do animal x 50, à qual se acrescenta o resultado de outra (peso [kg] x percentagem estimada de desidratação [em valor decimal]), caso a fêmea esteja desidratada (Devey, 2010).

A normocaliémia do paciente deverá ser assegurada, sendo feita a adição de potássio à fluidoterapia sempre que necessário, segundo a dose de 10-20 mEq/L, e a um ritmo que não acarrete consequências adversas (arritmias cardíacas) (White, 1998; DiBartola & Bateman, 2009; Devey, 2010). Adicionalmente, e se presente hipoalbuminémia, com consequente diminuição da pressão oncótica vascular, podem utilizar-se soluções colóides (como por exemplo o hidroxietilamido) (Jutkowitz, 2005; DiBartola & Bateman, 2009; Tonozzi *et al.*, 2009; Devey, 2010).

Se a doença do animal progrediu já para estados clínicos de endotoxémia, sépsis e possível choque, a terapia com fluidos deverá fazer-se de forma um pouco mais agressiva, ainda que cautelosa, utilizando também soluções cristalóides (à taxa de 40-60 mL/kg) e colóides na dose de 10-15 mL/kg, ambos os volumes muitas vezes divididos em bólus (Pachtinger & Drobatz, 2008; DiBartola & Bateman, 2009). Outra alteração que surge com alguma frequência no decorrer dos processos sépticos citados, é a hipoglicemia, que deverá ser corrigida pela adição de soluções glucosadas ao cristalóide adoptado, designadamente solução de dextrose a 2,5 ou 5%. Em situações de diminuição severa na glicemia, utilizar-se-á a solução de dextrose a 50%, directamente em bólus IV, segundo a taxa de 1-2 mL/kg (White, 1998; Agudelo, 2005).

Nesta espécie, deverá ter-se especial atenção à hipotermia e a sua correcção deve ser concomitante ao início da administração de fluidoterapia. Caso isto não se verifique, poderá advir sintomatologia relacionada com intolerância a fluidos, assim que o animal retorna à sua temperatura fisiológica (Tonozzi *et al.*, 2009).

B. Antibioterapia

Mesmo que se proceda à recolha de uma amostra do corrimento vulvar, com o objectivo de realizar um TSA, enquanto se aguardam pelos resultados, deverá iniciar-se de imediato uma terapêutica anti-bacteriana empírica, com amplo espectro de acção, e com actividade contra as espécies mais frequentemente associadas com a infecção uterina, principalmente *E. coli* (Johnson, 1994; Feldman & Nelson, 2004; Rand, 2006).

Na espécie felina, os antibióticos mais frequentemente utilizados no tratamento de piómetra estão referidos na tabela 4.

Tabela 4: Antibioterapia frequentemente utilizada na resolução de piómetra na gata, consoante os diferentes autores.

Aminopenicilinas	Amoxicilina (4-22 mg/kg, IV ou PO, q12h)	Rand, 2006; Guardabassi, Houser, Frank & Papich, 2008.
	Ampicilina (20 mg/kg, IV, IM, SC, ou PO, q8h)	Johnson, 1994.
Aminopenicilina potenciada	Amoxicilina com ácido clavulânico (12,5-25 mg/kg, IV, IM, SC, SID ou PO, q12h)	Davidson <i>et al.</i> , 1992; Johnson, 1994; Little, 2003; Feldman & Nelson, 2004; Gartley & Halling, 2006; Rand, 2006.
Cefalosporinas de 1^a geração	Cefalotina (15-25 mg/kg, IV, IM, SC, TID)	Gartley & Halling, 2006; Johnson, 1994.
	Cefalexina (20-40 mg/kg, PO, q8h)	
Sulfonamida potenciada com trimetoprim	15-30 mg/kg, IV, SC ou PO, TID	Davidson <i>et al.</i> , 1992; Johnson, 1994; Feldman & Nelson, 2004.
Fluoroquinolonas	Enrofloxacin (5 mg/kg, IM ou SC, q24h)	Barsanti, 2006; Rand, 2006.
	Orbifloxacin (2,5 mg/kg, PO, q24h)	

Em relação às fluoroquinolonas, estas substâncias têm maior poder de penetração nos tecidos uterinos, quando comparadas com outros fármacos anti-bacterianos, podendo atingir nesta localização, concentrações superiores à do plasma (Barsanti, 2006; Brown, 1996, citado por

Wiebe & Howard, 2009). Contudo, na espécie felina, estas substâncias estão associadas, a casos de cegueira (muitas vezes permanente) (Pallo-Zimmerman, Byron, & Graves, 2010).

As tetraciclina e os aminoglicosídeos, embora possam ser empregados, nem sempre são bem tolerados nesta espécie (Johnson, 1994; Verstegen, 1998a). Quando desejado, poderão fazer-se associações de antibióticos, com o objectivo de se obter uma eficácia superior (White, 1998; Wiebe & Howard, 2009).

Não obstante os princípios activos supracitados serem considerados pelos autores mencionados como boas escolhas antibióticas, alguns deles encontram cada vez mais resistências face ao microrganismo mais prevalente na infecção uterina, em várias espécies incluindo a felina. São disso exemplo os compostos amoxicilina, ampicilina, cefalotina e tetraciclina (Barsanti, 2006; Pomba, Delgado, Peixoto, Costa & Correia, 2007; Grobbel *et al.*, 2007).

Seja qual for a estratégia antibiótica adoptada, esta deverá ser prolongada durante cerca de 10 a 21 dias (Johnson, 1994; Jutkowitz, 2005; Gartley & Halling, 2006).

A partir do momento em que a gata se encontre estável e com equilíbrio electrolítico restabelecido, assim como com antibioterapia adequada instaurada, deverá seguir-se para o tratamento específico do problema, excepto se a condição presente for de extrema urgência – piómetra fechada – e nestes casos deverá partir-se de imediato para a resolução cirúrgica da doença (Johnson, 1994; Gartley & Halling, 2006; Rand, 2006; Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006).

3.6.2 Tratamento específico de piómetra

Dependendo do estado clínico em que se encontre o animal, e das suas perspectivas futuras em termos reprodutivos, o tratamento poderá ser médico e/ou cirúrgico. Ambos oferecem uma alta taxa de sucesso, caso sejam estritamente seguidos os protocolos (Agudelo, 2005; Rand, 2006).

O tratamento de eleição para este problema reprodutivo é sempre a OVH, seja qual for a espécie animal afectada. (Toniollo, De Faria, Lega, Batista & Nunes, 1999; Johnston *et al.*, 2001; Noakes *et al.*, 2001; Jutkowitz, 2005; Rand, 2006; Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006; Johnson, 2009; Kustritz, 2010).

No entanto, há já alguns anos têm vindo a ser desenvolvidas alternativas à OVH, uma vez que se poderá querer manter a aptidão reprodutiva de um dado animal.

A. Tratamento médico

Esta forma de tratamento não cirúrgico deverá ser reservada para fêmeas jovens, que estejam estabilizadas, sem condições secundárias (sépsis, choque séptico, peritonite), nas quais se deseja preservar o valor reprodutivo. Em animais mais velhos, por não serem bons candidatos a anestesia e cirurgia, devido ao elevado risco que estes procedimentos comportam, esta poderá ser também uma opção (Harvey, 1998; Feldman & Nelson, 2004; Wiebe & Howard, 2009). Em contrapartida, Goldston & Hoskins (1997), citados por Agudelo (2005) alegam ser infrutífero realizar o tratamento médico em gatas com idade superior a 8 anos, devendo ser evitado. (Davidson *et al.*, 1992; Harvey, 1998; Feldman & Nelson, 2004; Agudelo, 2005).

Na cadela existem relatos de tratamentos bem sucedidos em situações de piómetra fechada, com determinados compostos; ainda assim, quer na gata, como também em pacientes caninos, é aconselhado não realizar o tratamento médico para este tipo de piómetra, devido ao potencial de ruptura uterina, que parece ser de probabilidade superior na espécie felina (Harvey, 1998; Agudelo, 2005; Barsanti, 2006; Gartley & Halling, 2006; Johnson, 2009; Wiebe & Howard, 2009; Kustritz, 2010).

Os objectivos da terapia médica, seja quais forem os fármacos seleccionados, visam reduzir a concentração de progesterona, causar algum relaxamento do cérvix, bem como promover o incremento da contractibilidade do miométrio, de modo a expulsar o conteúdo luminal presente, embora em alguns casos de piómetra felina, este material seja tão espesso que se torne difícil a sua expulsão (Johnson, 1994; Gartley & Halling, 2006).

Muito embora o tratamento médico da espécie felina seja similar ao realizado na cadela (com excepção das doses), na gata poderá surgir uma complicação relacionada com o modo de contracção uterina, que ocorre de forma segmentaria (Traas, 2010). Além disso, os fármacos empregados poderão promover o movimento cranial do conteúdo uterino, em direcção aos oviductos, podendo levar a peritonite (Johnson, 1994; Jutkowitz, 2005; Kustritz, 2010).

A recorrência de piómetra é uma situação muito menos frequente na gata do que na cadela, apresentando a primeira espécie taxas de recorrência na ordem dos 7 a 15%, comparativamente a 20-77% descrita na espécie canina (Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 2009; Wiebe & Howard, 2009). As razões para esta diferença são as mesmas tidas em conta para as distintas prevalências do complexo HQE-P entre as duas espécies (Johnson, 2009).

Se o estado clínico do paciente se degradar ao longo do tratamento médico, deve proceder-se de imediato à OVH. Esta pode e deve ser considerada durante todo o tratamento médico, especialmente se a condição não está a melhorar como esperado (Feldman & Nelson, 2004; Johnson, 2009).

As substâncias com potencial para o tratamento de piómetra poderão utilizar-se isoladamente, ou em associação entre elas, de acordo com variados protocolos, com o objectivo de minimizar efeitos secundários e de obter maior efectividade, embora os esquemas de tratamento se encontrem mais estudados na espécie canina (Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006; Johnson, 2009; Mateus & Eilts, 2010).

A.1 Prostaglandina F_{2α}

O tratamento médico mais frequentemente realizado, assim como o que apresenta maior aceitação e sucesso na espécie felina, recorre à utilização de uma substância constituída por ácidos gordos de cadeia longa, e com propriedades ecbólicas: a PGF_{2α} (Feldman & Nelson, 2004; Thomas & Fontbonne, 2008; Wanamaker & Massey, 2009; Reddy & Gadsby, 2009). A gata deverá ser hospitalizada e monitorizada diariamente ao longo de todo o ciclo de tratamento, até porque concorrentemente a este tratamento específico da causa, deverá ser feita fluidoterapia e antibioterapia, a qual se deve continuar mesmo após o fim da administração da PG (Davidson *et al.*, 1992; Davidson, 1995; Von Reitzeinstein *et al.*, 2000; Noakes *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Jutkowitz, 2005; Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006; Kustritz, 2010).

Nos Estados Unidos não está autorizado o uso de prostaglandinas na clínica de pequenos animais (Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994; Von Reitzeinstein *et al.*, 2000; Mateus & Eilts, 2010).

- Protocolo de utilização

A PGF_{2α} utilizada para esta terapêutica é a molécula natural – dinoprost trometamina (Dinolytic[®]) – que se utiliza na dose de 0,1-0,25 mg/kg, por administração SC, a cada 12-24 horas, durante 3 a 5 dias, ou até 24 horas após a cessação dos sinais clínicos, designadamente a normalização do tamanho uterino e a ausência de corrimento vulvar, o qual aumenta de volume nos primeiros dias de tratamento, traduzindo o aumento da contractilidade uterina (Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994; Johnston *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Agudelo, 2005; Jutkowitz, 2005; Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006; Reddy & Gadsby, 2009). Verifica-se ainda uma mudança na aparência do corrimento vulvar, que se torna cada vez menos purulento, adquirindo ao longo da evolução do tratamento um aspecto mais mucóide ou hemorrágico (Johnson, 1994; Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006).

Thomas e Fontbonne (2008) descrevem um protocolo mais específico: sugerem a injeção de 0,1 mg/kg (SC) no primeiro dia de tratamento, e nos restantes cinco aumentar a dose para 0,25 mg/kg, também SC. Jutkowitz (2005), tal como Gartley e Halling (2006), também explicitam

uma forma distinta de administração que consiste em iniciar o tratamento com a dose de 0,01 a 0,025 mg/kg (SC e q8-12h), após o que se observam os efeitos secundários manifestados pelo paciente, e se estes se considerarem ligeiros, aumenta-se a dosagem seguinte até um máximo de 0,25 mg/kg. Se algum animal apresentar efeitos adversos graves resultantes da PG, mantém-se a dose inicial, ou diminui-se a mesma, mas nunca abaixo de 0,01 mg/kg.

De acordo com Davidson *et al.* (1992), a resposta ao tratamento não depende da dose do fármaco aplicada, mas sim do grau da doença uterina presente.

As doses mínimas efectivas deste fármaco não são ainda conhecidas na gata, nem tão pouco a dose letal 50 (DL50), que é já sabida na cadela (Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994). No entanto, a administração de 5 mg/kg a uma gata doente conduz a situações de ataxia e graves dificuldades respiratórias, ainda que a morte não sobrevenha (Johnson, 1994).

A reavaliação do animal é fundamental, sendo esta feita após uma semana e/ou duas semanas após a última injeção de PG (Feldman & Nelson, 2004; Agudelo, 2005; Rand, 2006; Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006). Tipicamente a gata estará de volta ao seu estado fisiológico normal ao dia 14 pós-tratamento (Feldman & Nelson, 2004). Caso ocorra ressurgimento ou persistência dos sintomas de corrimento sanguíneo ou purulento, aumento do volume uterino, leucocitose ou febre, considera-se um segundo curso de tratamento (por mais 5 dias) com PGF_{2α} (Feldman & Nelson, 2004; Jutkowitz, 2005; Rand, 2006; Thomas & Fontbonne, 2008).

Está descrita a utilização de prostaglandinas sintéticas (por exemplo, cloprostenol ou alfaprostol) em pacientes caninos, mas não em gatas, embora mesmo nas cadelas estas moléculas sejam preteridas em relação à PG natural, devido ao facto de serem muito potentes, e de até ao momento não se terem estabelecido doses seguras e efectivas para a gata (Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994; Wiebe & Howard, 2009; Mateus & Eilts, 2010).

- Acções

Derivadas do ácido araquidónico, as prostaglandinas medeiam inúmeras reacções fisiológicas, entre elas a luteólise e a contracção do músculo liso (Harvey, 1998; Verstegen, 1998a; Thomas & Fontbonne, 2008; Reddy & Gadsby, 2009; Johnson, 2009; Wanamaker & Massey, 2009). Em relação à lise do CL, esta acção é deveras benéfica na presente condição patológica, pois resulta no decréscimo das concentrações de P₄ circulante e tecidulares (Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1994; Johnson, 1995; Thomas & Fontbonne, 2008; Reddy & Gadsby, 2009). A sensibilidade do CL aos efeitos da PG depende de alguns factores, como a idade do CL, a dose de PG utilizada e a duração do tratamento (Johnson, 1994). Na gata, o processo de luteólise não está totalmente esclarecido, embora se saiba que a PGF_{2α} seja um

agente luteolítico mais eficaz na cadela do que na gata (nesta diz-se que provoca uma luteólise parcial) (Wildt, Panko & Seager, 1979, citados por Davidson *et al.*, 1992; Kustritz, 2005; Thomas & Fontbonne, 2008), e que actua mais tarde no diestro (gestante ou pseudogestante), cerca do dia 40, quando o CL por si só já se encontra em involução (Nachreiner & Marple, 1974; Gartley & Halling, 2006). Nos pacientes estudados por Davidson *et al.* (1992), 7 em 9 animais com piómetra cuja concentração da P₄ se encontrava elevada anteriormente ao tratamento, sofreram uma diminuição nesses valores, sendo esta diferença atribuída à luteólise parcial ou à menor produção de esteróides, que reduz as reservas de colesterol livre necessárias à síntese desta hormona (Nachreiner & Marple, 1974; Shille *et al.*, 1979; Davidson *et al.*, 1992; Agudelo, 2005). Ainda assim, os resultados da ocorrência desta lise não são sempre consistentes nesta espécie, de forma a que se continua a conferir, de um modo geral, como principal factor para o êxito deste tipo de tratamento, a actividade desta substância sobre o miómetrio, até porque a sua acção no cérvix da gata, isto é, a habilidade para o seu relaxamento, não está claramente estabelecida até ao momento (Davidson *et al.*, 1992; Johnston *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Nak *et al.*, 2009).

- Efeitos secundários ao uso

Após a injeção desta substância, podem ser observados efeitos secundários, verificados em 76% (16 de 21) das gatas tratadas (tabela 5) tendo em conta o estudo de Davidson *et al.* (1992).

Tabela 5: Reacções secundárias à administração de dinoprost trometamina, no tratamento de piómetra na gata.

Reacções secundárias à injeção SC de PGF _{2α}	Vocalização	Arfar	Inquietação	Grooming	Tenesmo	Salivação	Diarreia	Kneading	Midríase	Emése	Micção	Lordose
% de animais (n/16 gatas)	62% (13/21)	38% (8/21)	33% (7/21)	24% (5/21)	24% (5/21)	24% (5/21)	19% (4/21)	19% (4/21)	14% (3/21)	9% (2/21)	9% (2/21)	9% (2/21)

Adaptada de Davidson *et al.* (1992).

Concomitantemente aos sintomas da tabela, podem também surgir dor abdominal, febre ou hipersialia (Thomas & Fontbonne, 2008; Wanamaker & Massey, 2009; Kustritz, 2010). Os efeitos citados são consequência das reacções fisiológicas às PGs pelo organismo (Boothe, 1984, citado por Davidson *et al.*, 1992; Davidson, 1995).

A sintomatologia surge entre 1 e 120 minutos subsequentes à administração, sendo de curta duração (Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1995; Thomas & Fontbonne, 2008; Mateus & Eilts, 2010; Reddy & Gadsby, 2009).

A gravidade destes efeitos é directamente proporcional à dose administrada, e inversamente relacionada com o número de dias do tratamento, tornando-se mais ténues à medida que se efectuam as injeções subsequentes (Johnston *et al.*, 2001; Johnson, 2009; Mateus & Eilts, 2010). Para diminuir a intensidade dos efeitos secundários, está descrita a utilização de atropina, assim como uma associação desta com outras substâncias, previamente à administração de dinoprost (Thomas & Fontbonne, 2008).

Devido à sua acção, estas hormonas devem ser manuseadas com extremo cuidado por médicos ou técnicos veterinários gestantes ou com problemas respiratórios (Thomas & Fontbonne, 2008; Reddy & Gadsby, 2009).

- Resultados do tratamento

O sucesso a curto-prazo deste tipo de tratamento define-se, segundo Davidson *et al.* (1992), como a resolução completa dos sintomas de piómetra, enquanto a longo-prazo implica o retorno à ciclicidade normal (que ocorre em média 0,5-12 meses após o período de tratamento) e, no caso de haver cruzamento, este ser fértil, com concepção e gravidez a termo. Porém, a concepção dependerá da gravidade das alterações patológicas que possam estar presentes no endométrio (HQE), e principalmente se a gata tiver uma idade avançada (Johnston *et al.*, 2001; Stabenfeldt & Davidson, 2002; Rand, 2006).

As razões para este bem sucedido tratamento devem-se às acções directas da PGF_{2α} no útero, adicionalmente à luteólise parcial ocorrente nesta espécie. Muito embora as taxas de sucesso sejam elevadas (cerca de 70-90%), este problema pode recorrer, como já abordado, havendo risco aumentado após cada ovulação em que a fêmea não fique gestante, devendo a mesma ser observada, especialmente se não retornar ao estro (Davidson *et al.*, 1992; Johnson, 1995; Jutkowitz, 2005; Johnson, 2009; Kustritz, 2010; Traas, 2010).

O cruzamento deverá ser feito o mais rápido possível, ou seja, no estro imediatamente a seguir ao tratamento médico da infecção uterina, e a gata deverá ser esterilizada assim que a sua vida reprodutiva chegar ao fim (Jutkowitz, 2005; Rand, 2006; Johnson, 2009; Kustritz, 2010).

A.2 Anti-progestagénios

Na espécie canina existem inúmeros estudos demonstrando a eficácia da utilização de substâncias esteróides sintéticas que antagonizam o efeito da P₄ no tratamento da piómetra (Breitkopf, Hoffman & Bosted, 1997; Bledinger, Bosted & Hoffmann, 1997). Alguns estudos

recentes demonstram também uma boa eficácia em gatas (Little, 2003; Nak *et al.*, 2009; Wiebe & Howard, 2009; Kustritz, 2010).

Pertencem a este grupo moléculas como a mifepristona (RU486) e a aglepristona (RU534), tendo sido esta última o primeiro anti-progestagénio registado para uso veterinário com a indicação de “prevenção ou interrupção da gravidez” (Nak *et al.*, 2009).

Embora não esteja completamente disponível nos Estados Unidos, devido à sua escassez e elevado custo, a aglepristona (Alizin® - Figura 10) é administrada em outros países, designadamente na Europa (existe em Portugal).

Figura 10: Apresentação comercial disponível, também em Portugal, de aglepristone. (Alizin®).



Fonte: Virbac

Este anti-progestagénio actua como antagonista competitivo dos receptores de P₄ no endométrio, sendo que estas estruturas manifestam, na gata, nove vezes maior afinidade para a molécula de aglepristona, comparativamente à P₄ endógena (Johnson, 2009; Romagnoli, 2009). Desta forma, previne que a P₄ exerça os seus efeitos biológicos, ou seja, bloqueia a sua acção, sem no entanto diminuir a sua concentração de forma imediata.

Dependendo da situação do animal, irá assim provocar aborto, induzir o parto ou coadjuvar o tratamento de algumas condições patológicas (piómetra e hiperplasia fibroadenomatosa mamária, na gata) (Thomas & Fontbonne, 2008; Nak *et al.*, 2009; Romagnoli, 2009; Wiebe & Howard, 2009; Kustritz, 2010).

A dose à qual é preconizada como terapêutica da infecção uterina situa-se entre os 10 – 15 mg/kg, por via SC, e é administrada nos dias 1, 2, 7 e 14 (se ainda não recuperada) dias de ciclo de tratamento (Little, 2001; Hecker, Wehrend & Bosted, 2000 citados por Nak *et al.*, 2009; Romagnoli, 2009; Wiebe & Howard, 2009). Concorrentemente devem ser administrada antibioterapia apropriada (Thomas & Fontbonne, 2008; Romagnoli, 2009; Wiebe & Howard, 2009).

No estudo realizado por Nak *et al.* (2009), 9 de 10 gatas apresentaram completa resolução da sintomatologia, tendo havido obtenção de ninhadas nas que foram cruzadas. Não foram registadas recorrências de piómetra ao longo de um período de 2 anos após o tratamento, assim como não surgiram efeitos secundários associados à administração deste composto.

Segundo Johnson (2009), o único efeito secundário relatado após injeção deste esteróide é uma dor e edema passageiros no local de inoculação.

Poderá fazer-se a associação deste composto com a $PGF_{2\alpha}$ na resolução de piómetra, à semelhança do que se preconiza para a espécie canina e seguindo o protocolo empregue nesta espécie (Thomas & Fontbonne, 2008).

A aglepristona não deverá ser usada em fêmeas com quistos ováricos, ou com HQE grave (Romagnoli, 2009).

Devido aos seus efeitos, este fármaco deverá ser manipulado com precaução por pessoas grávidas (Johnson, 2009).

A.3 Agonistas da dopamina (inibidores da prolactina)

A abordagem médica pode ainda ser complementada mediante o uso de substâncias que, sendo análogas à dopamina, actuam a nível da hipófise inibindo a secreção da prolactina (Thomas & Fontbonne, 2008; Reddy & Gadsby, 2009). Ora, esta molécula já abordada é conhecida pelo seu efeito trófico sob o CL, de modo que impedindo a sua síntese ou secreção, aquela estrutura sofrerá lise, o que representa uma vantagem importante no tratamento da condição estudada (Noakes *et al.*, 2001; Little, 2003; Verstegen & Verstegen -Onclin, 2006; Fontbonne, 2007; Thomas & Fontbonne, 2008; Johnson, 2009). Little (2004) recomenda a medição sérica dos valores de P_4 numa fêmea com piómetra e, caso estes se encontrem elevados, um dos dois agentes deste grupo poderão ser utilizados: a cabergolina (Galastop[®] - 5 µg/kg, PO, q24h, durante 5 a 7 dias) ou a bromocriptina (Parlodel[®] - 0,25 mg/kg, PO, de 5 a 7 dias). A autora utiliza estes compostos em associação com dinoprost trometamina, obtendo desta forma uma combinação das acções benéficas de ambos os fármacos, ou seja, a contracção do miométrio e a luteólise.

Embora sejam necessários mais estudos sobre a actividade destas moléculas na espécie felina, principalmente como adjuvante no tratamento de piómetra, são conhecidas outras indicações terapêuticas para estes agonistas da dopamina, nomeadamente para resolução de hipertrofia fibroadenomatosa felina, pseudogestação, ou ainda para término de gestação não desejada (Little, 2004; Fontbonne, 2007; Thomas & Fontbonne, 2008; Johnson, 2009), de forma mais eficaz se em associação com outros compostos ($PGF_{2\alpha}$) (Onclin & Verstegen, 1997).

Os efeitos secundários associados aos inibidores de prolactina – os quais não se encontram disponíveis nos Estados Unidos da América - são sinais gastrointestinais, como vómito e náusea (Thomas & Fontbonne, 2008; Johnson, 2009).

B. Tratamento cirúrgico

Como já foi sobejamente evidenciado, a terapêutica eleita para a piómetra, em qualquer espécie, é o recurso à cirurgia, mais especificamente a realização de OVH.

Em cadelas existe registo de OVH através de laparoscopia para resolução desta condição (Minami *et al.*, 1997, citados por Hedlund, 2007); a mesma intervenção realizada por acesso lateral (do flanco) está contra-indicada em casos de infecção uterina (McGrath, Hardie & Davis, 2004, citados por Howe, 2006).

Novas técnicas têm vindo a ser investigadas, com resultados promissores. É disso exemplo o processo de cateterização transcervical por endoscopia, desenvolvido por Verstegen e Verstegen-Onclin (2006), que auspicia uma rápida resolução de piómetra na espécie canina (média de 3-6 dias).

- Maneio pré-cirúrgico

Visa corrigir por meio de fluidoterapia e precedentemente à cirurgia, possíveis alterações no equilíbrio electrolítico e ácido-base do paciente, a hipotensão e evitar consequências negativas, nomeadamente renais. Quando não controlada anteriormente à cirurgia, a azotémia está relacionada com taxas superiores de mortalidade e morbidade, na espécie canina (Hedlund, 2007; Agudelo, 2005).

Nesta altura, antibioterapia apropriada já deverá estar instituída. Outros fármacos poderão ser ainda administrados pré-operativamente, dependendo do estado em que o animal se encontre: corticoesteróides, dopamina, diuréticos ou anti-arrítmicos. No que toca a substâncias que causem depressão cárdio-respiratória, estas devem ser evitadas sempre que possível (White, 1998; Hedlund, 2007; Tobias, 2010).

- Anestesia

Caso a gata se encontre bastante debilitada, a monitorização cirúrgica deverá ser intensa. A fluidoterapia (com instituição de colóides, se necessário) é administrada permanentemente durante o procedimento cirúrgico, tal como em outra qualquer cirurgia.

O protocolo anestésico para a espécie felina encontra-se descrito na tabela 6, baseada em Hedlund (2007).

Tabela 6: Protocolo anestésico, para a gata, utilizado para resolução cirúrgica de piómetra.

Pré-medicação	Indução	Manutenção
<p>Butorfanol (0,2-0,4 mg/kg, SC ou IM)</p> <p>Buprenorfina (5-15 µg/kg, IM)</p> <p>Oximorfona (0,05 mg/kg, SC ou IM)</p>	<p>(1º) Diazepam (0,2 mg/kg, IV)</p> <p>(2º) Etomidato (0,5-1,5 mg/kg, IV)</p> <p>Tiopental * (10 mg/kg, IV)</p> <p>Propofol * (4 mg/kg, IV)</p> <p>Quetamina + Diazepam† (5,5 mg/kg, IV + 0,2 mg/kg, IV)</p>	<p>Isoflurano</p> <p>Sevoflurano</p>
<p>* Caso o animal não apresente vômito. † Se não existe contra-indicação para quetamina (por ex. alterações renais), pode usar-se em associação ao Diazepam.</p>		

Adaptada de Hedlund (2007).

- Cuidados pós-operatórios

É de salientar a importância da analgesia, com recurso a moléculas opióides: oximorfona (0,05 mg/kg, IV ou IM, a q4h se necessário), butorfanol (0,2-0,4 mg/kg, SC, a q2-4 horas conforme a situação) ou buprenorfina (5-15 µg/kg, IV ou IM, a q6h dependendo do estado do animal) (Hedlund, 2007).

A gata deve ser vigiada de forma rigorosa nas primeiras 24 a 48 horas após a intervenção cirúrgica, no sentido de detectar os primeiros sinais de possíveis condições secundárias como sépsis, choque, desidratação, alterações ácido-base ou peritonite. Por vezes transfusões – sanguíneas ou de plasma – podem ser inevitáveis (Hedlund, 2007).

As medidas de suporte iniciadas previamente à cirurgia devem continuar depois desta, designadamente a fluidoterapia e a administração de antibióticos sistémicos, a qual se deve prolongar por cerca de 10 a 14 dias (Hedlund, 2007; Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006; Tobias, 2010).

3.7 Complicações e prognóstico

Durante a descrição do complexo HQE-P, foram já abordadas possíveis complicações, grande parte com gravidade, que podem sobrevir em animais com esta doença. O prognóstico final dependerá em larga escala da sua presença ou ausência, da condição prévia do animal, bem

como do tratamento escolhido, sendo mesmo possível a morte, quando este não se realiza atempadamente (Agudelo, 2005; Rand, 2006; Hedlund, 2007).

De um modo geral, a abordagem cirúrgica, sem complicações, prenuncia um prognóstico muito bom, com uma taxa de sobrevivência na ordem dos 91% (Kenney *et al.*, 1987; Hedlund, 2007). Caso a função renal esteja afectada e a mesma não se consiga normalizar anteriormente à cirurgia, o prognóstico torna-se reservado (Verstegen & Verstegen-Onclin, 2006).

Em relação ao tratamento médico, e tal como já registado, o prognóstico para resolução de piómetra aberta é favorável, com elevada taxa de sucesso, embora esta abordagem apresente o inconveniente da recorrência do problema.

3.7.1 Complicações mais frequentes

Associadas à piómetra, as alterações electrolíticas e ácido-base, especificamente a acidose metabólica, representam uma condição muito comum nas fêmeas afectadas (White, 1998).

Processos sépticos são também bastante frequentes, com origem na infecção bacteriana uterina, que se pode alastrar a todo organismo – devido à entrada de bactérias e toxinas para a circulação sanguínea (bacteriemia e endotoxemia) - tornando-se assim uma doença sistémica (Kenney *et al.*, 1987; White, 1998; Brady, Otto, Winkle & King, 2000; Hedlund, 2007; Hagman *et al.*, 2009). Embora a definição dos termos destes fenómenos sofra muitas vezes modificações, actualmente a “sépsis” entende-se como um síndrome de resposta inflamatória sistémica (*systemic inflammatory response syndrome* [SIRS]), secundária a infecção bacteriana, enquanto a “sépsis grave” se define como sépsis acompanhada de diminuição da função orgânica, hipoperfusão ou hipotensão (Brady *et al.*, 2000). Relativamente ao “choque séptico”, esta alteração abarca o estado de sépsis grave, na qual a hipotensão é refractária à fluidoterapia (Brady *et al.*, 2000). Eventualmente, os efeitos acumulados de compromisso vascular, fraca perfusão tecidual, entre outros, manifestam-se como uma síndrome de insuficiência multi-orgânica sistémica (*multiple organ dysfunction syndrome* [MODS]), surgindo sinais graves de origem diversa (Culp & Holt, 2010).

Para que se considere uma gata em estado de SIRS positivo, está terá de apresentar, de acordo com Brady *et al.* (2000), pelo menos três de quatro critérios: 1) temperatura corporal abaixo de 37,8°C ou superior a 39,7°C, 2) frequência cardíaca acima de 225 batimentos por minuto ou inferior a 140 batimentos por minuto (visto a bradicardia ocorrer frequentemente em gatos, nestes processos), 3) frequência respiratória superior a 40 respirações por minuto, ou 4) contagens leucocitárias superiores a 19500/ μ l ou abaixo de 5000/ μ l ou ainda fracção de neutrófilos superior a 5%. No estudo realizado por Hagman *et al.* (2009), foram considerados

em estado positivo de SIRS animais apresentando apenas dois dos critérios mencionados, o que se verificou em 86% (6/9) das fêmeas com piómetra. Este estado está associado a taxas elevadas de mortalidade (Brady *et al.*, 2000; Hagman *et al.*, 2009). Como resultado destas alterações, outros sinais clínicos podem surgir, nomeadamente hipo ou hiperglicémia (esta é, em termos gerais, transitória e auto-limitante), alterações hepáticas e ainda colapso circulatório (White, 1998).

Uma das complicações mais graves relacionadas com a piómetra é a ocorrência de peritonite séptica. Dá-se conseqüentemente à ruptura do órgão afectado, com extravasão de material uterino infectado, podendo surgir no decorrer da cirurgia ou antes da mesma. Esta condição agrava bastante o prognóstico da doença, requerendo exaustivo tratamento médico e/ou cirúrgico, tal como já mencionado (Kenney *et al.*, 1987; King, 1994; Jutkowitz, 2005; Hedlund, 2007; Culp & Holt, 2010). No estudo de Kenney *et al.* (1987), 7 de 183 gatas com a infecção uterina abordada (3,8%) evidenciaram ruptura uterina com peritonite generalizada, sendo que 4 destas fêmeas acabaram por morrer.

Se o tratamento escolhido para resolução da infecção uterina for a cirurgia, as complicações inerentes são as mesmas que podem surgir numa OVH electiva: hemorragia, lesão iatrogénica do tracto urinário, incontinência urinária, entre outras (White, 1998; Hedlund, 2007). Não obstante, as mais comuns são problemas menos graves, como anorexia, letargia, anemia, febre, vômito, que surgem no pós-operatório, mas que geralmente se resolvem passadas 2 semanas (Kenney *et al.*, 1987; Hedlund, 2007).

Outra condição que pode acompanhar a piómetra na gata (também relatada em casos de mucómetra), é a torsão uterina, que se dá apenas num ou em ambos os cornos. Estas estruturas podem rodar sobre si próprias entre 180 a 900°. O grau de rotação é determinante na gravidade e duração dos sinais clínicos, bem como no prognóstico (De La Puerta, McMahon & Moores, 2008; Johnson, 2009). Ocorre de forma mais usual num útero gestante (gestação perto do termo). A sintomatologia associada é grave, com dor e corrimento vulvar sanguíneo, bem como alterações marcadas a nível bioquímico e metabólico. O seu diagnóstico é confirmado na cirurgia, sendo a OVH – com intensivo tratamento de suporte – o procedimento para sua resolução (De La Puerta *et al.*, 2008; Stanley & Pacchiana, 2008; Johnson, 2009). Kenney *et al.* (1987) analisando 183 animais com piómetra, observaram apenas um caso de torção do útero doente (0,55%).

Felizmente, a condição de coagulação intravascular disseminada (CID) em fêmeas com piómetra não é frequente, embora deva ser considerada em pacientes que apresentem sinais de hemorragia, hemólise, hemoglobinúria, atrasos nos tempos de coagulação e choque. Quando presente, esta situação prenuncia sempre mau prognóstico (White, 1998; Hedlund, 2007).

Verstegen e Verstegen-Onclin (2006) recomendam sempre a administração de heparina, a título profilático.

III. Caracterização citológica, histológica e hormonal das diferentes fases do ciclo éstrico, numa população de 50 gatas com e sem alteração patológica do útero.

1. Objectivos

Com o presente estudo, pretende-se caracterizar uma população de 50 fêmeas da espécie felina doméstica (*Felis catus*) em relação a:

- a) Fase do ciclo éstrico em que se encontra, com base na concentração plasmática de P₄ e citologia vaginal;
- b) Tipo e número de folículos presentes nos ovários, ao longo do ciclo éstrico;
- c) Aspectos morfológicos e histológicos do útero ao longo do ciclo éstrico.
- d) Identificação histológica do tipo/estadio do complexo hiperplasia quística-piómetra, segundo a Classificação de Dow (1962).

2. Material e métodos

2.1 Amostra analisada

A amostra populacional estudada foi constituída por 50 fêmeas da espécie felina doméstica, submetidas a ovariectomia (OVH) - electiva ou por razões clínicas - durante o período do estágio, ou seja, entre Janeiro e Maio de 2009, no Hospital veterinário SOSVet, e após esse período na clínica da Liga Portuguesa dos Direitos dos Animais (de Junho a Dezembro do mesmo ano).

Imediatamente antes da cirurgia foi feita a colheita de uma zaragatoa vaginal, assim como a recolha de sangue (cerca de 1 - 1,5mL) de uma veia periférica, o qual foi centrifugado após formação do coágulo (3000g x 10 minutos). O soro foi armazenado para posterior doseamento da concentração sérica da progesterona.

2.2 Caracterização da fase do ciclo éstrico

A caracterização das diferentes fases do ciclo éstrico foi feita com base na citologia vaginal, no doseamento de progesterona e nas características histológicas do útero e ovários. As fases do ciclo éstrico caracterizadas foram: anestro, fase folicular (F.F.) - que engloba proestro e estro-, diestro (gestante e não gestante) e intervalo interéstrico (I.I.).

2.3 Caracterização do estadiu do complexo hiperplasia quística-piômetra, segundo a Classificação de Dow (1962)

A classificação histopatológica desenvolvida por este autor baseia-se principalmente nas alterações inflamatórias decorrentes no endométrio, aliadas aos graus de hiperplasia possíveis. O estadiu I é caracterizado por fenômenos de hiperplasia, quística na grande maioria, mas também com alguns casos de hiperplasia proliferativa adenomatosa. Estas lesões podem ser difusas ou focais. Não coexistem outras alterações ou infiltrações de natureza inflamatória

No estadiu II, o endométrio com hiperplasia encontra-se também infiltrado por células de reacção inflamatória aguda (endometrite aguda), sendo que as infiltrações estão limitadas à metade superficial do endométrio nos casos ligeiros, podendo a inflamação difundir-se por todo o endométrio, incluindo o miométrio. Abscessos e ulceração superficial podem verificar-se.

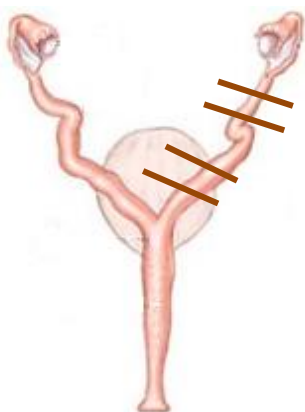
Em relação ao estadiu III, adicionalmente à hiperplasia quística dos epitélios, estão presentes alterações de endometrite subaguda, caracterizada por uma mistura de alterações proliferativas e exsudativas. Ocorre infiltração difusa de células de reacção inflamatória na metade superficial do endométrio

No estadiu IV do complexo HQE-P, o endométrio está macroscopicamente atrofiado, e pode ver-se notória hipertrofia do miométrio. O estroma uterino poderá estar atrófico com infiltração difusa de linfócitos e alguns plasmócitos. Em casos mais graves, está presente uma atrofia de todas as camadas uterinas.

2.4 Processamento do material

Após OVH, as porções craniais e caudais de cada corno uterino (Figura 11) e os ovários, foram de imediato fixados em formol tamponado (formaldeído a 4%) até serem processados

Figura 11: Representação das porções uterinas retiradas em cada gata em estudo.

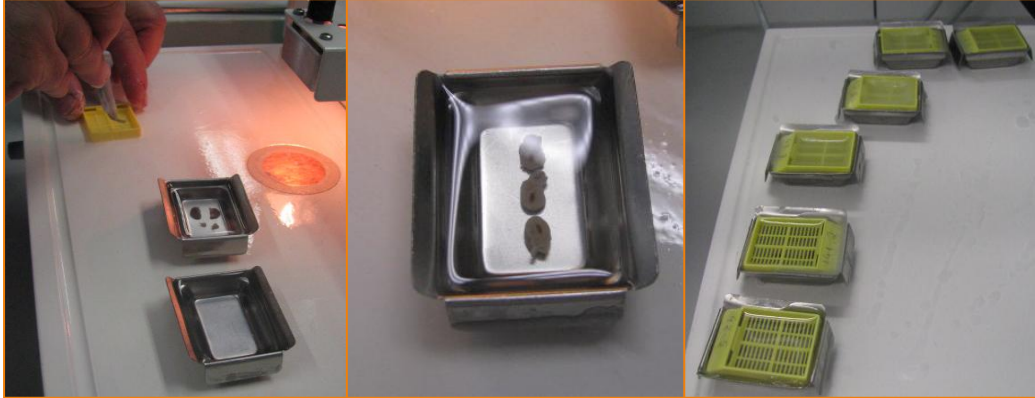


histologicamente. O volume de formol utilizado foi cerca de 50 vezes o volume do fragmento a fixar (Aughey & Frye, 2001; Junqueira & Carneiro, 2005).

Mais tarde, os fragmentos obtidos foram incluídos em parafina (Figura 12), tendo anteriormente a peça passado por um procedimento em que se utilizou um processador de tecidos LEICA TP 1020. Após esta fase de inclusão, realizaram-se cortes de 4 μ m de espessura, com intermédio de um micrótomo. Por fim, procedeu-se à coloração das peças com Hematoxilina & Eosina (H&E).

O processamento descrito foi efectuado no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa (FMV-UTL).

Figura 12: Aspectos da etapa de inclusão em parafina, onde inicialmente se procede à orientação do/s fragmento/s.



A citologia vaginal, foi seca ao ar e corada com Giemsa (Figura 13). Em cada citologia realizou-se a contagem diferencial das células existentes no epitélio vaginal, até um total de 100 células. As diferentes células que podem ser observados são: células basais/parabasais, intermédias, superficiais queratinizadas (com núcleo picnótico) e superficiais queratinizadas (sem núcleo, vulgarmente designadas por escamas).

Figura 13: Coloração das citologias vaginais e preparação definitiva das mesmas lâminas.



O doseamento de progesterona foi efectuado em duplicado, sem extração, através de radioimunoensaio (Wizard 1470-001), utilizando um kit disponível comercialmente (Coat-a-count; Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA, USA). O coeficiente de variação intra-ensaio para todas as amostras foi de 3,2%. Este procedimento decorreu no Laboratório de Radioisótopos da FMV-UTL.

2.4 Análise estatística

Todos os registos foram inseridos numa base de dados. Recorreu-se ao programa informático Excel[®] (Microsoft[®] Office Excel 2007) como suporte de construção de gráficos e tabelas, bem como para a obtenção de estatística descritiva (média, erro-padrão, frequência absoluta e frequência relativa).

3. Resultados

A amostra estudada foi caracterizada inicialmente de acordo com os seguintes parâmetros: idade, raça, mês da OVH, fase do ciclo éstrico (também relacionadas com o mês da OVH) e concentrações séricas de P₄. Após esta abordagem geral, foram analisadas variáveis como a quantificação de folículos ovários e de células vaginais nas diferentes fases do ciclo, bem como a descrição das alterações fisiológicas e patológicas observadas a nível uterino.

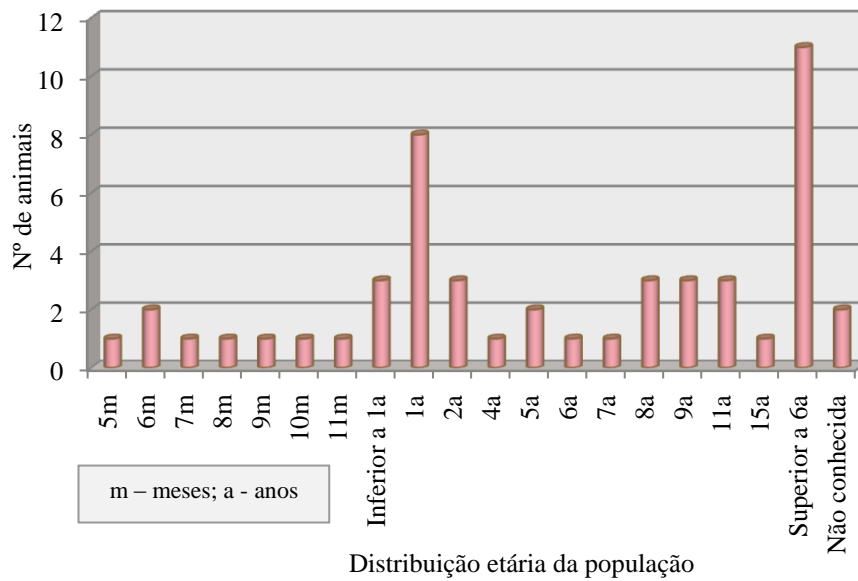
3.1 Caracterização geral da amostra

Idade

Na população em estudo, o limite inferior e superior de idades foi, respectivamente, de 5 meses e 15 anos (Gráfico 2). Em 11 gatas não foi possível saber a sua idade exacta, uma vez que eram provenientes de Associações que as recolheram da rua. Estas fêmeas estão incluídas na faixa correspondente a idade superior a 6 anos (gráfico 2), e representam 22% da população (11/50). Dos restantes animais, existe também uma elevada proporção de animais com idades inferiores (n=11; 22%), ou iguais a 1 ano (16%, 8 fêmeas).

Embora com proprietário, não foi possível determinar a idade de 2 fêmeas da amostra (4%).

Gráfico 2: Distribuição etária da população em estudo.



Raça

Relativamente à raça, somente 8 (16%) gatas apresentavam raça definida: Siamesa (n=3), Bosques da Noruega (n=3) e Persa (n=2). As restantes fêmeas eram de raça indeterminada.

Mês da OVH

Na tabela 7 encontram-se registados os meses em que as gatas foram submetidas a OVH. Pode constatar-se que 48% das gatas do estudo foram submetidas a OVH nos meses compreendidos entre Maio (n=11) e Junho (n=13). Nos meses de Janeiro (n=1) e Novembro (n=1) apenas 2 gatas foram esterilizadas.

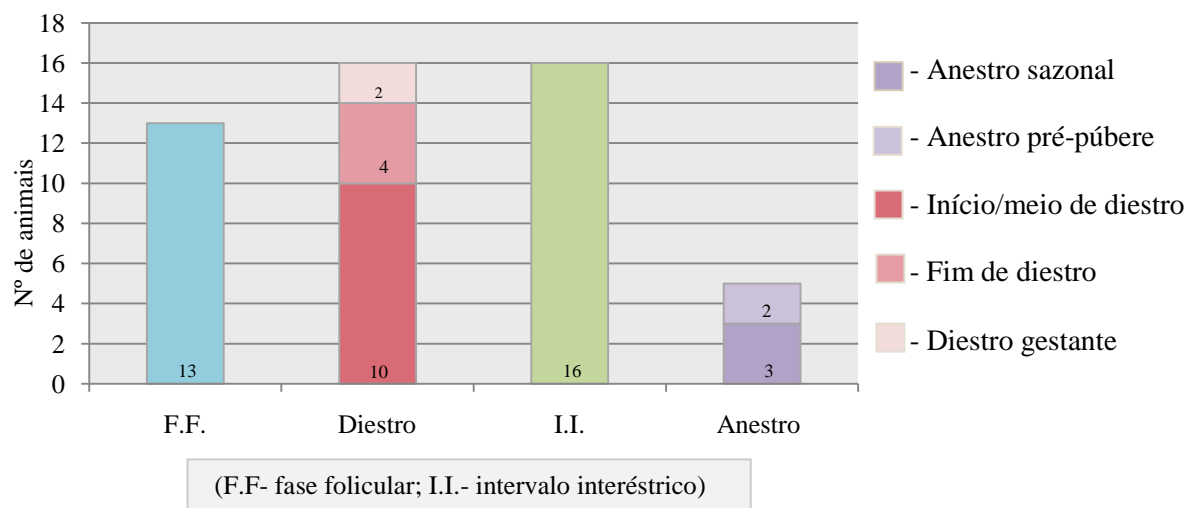
Tabela 7: Distribuição dos animais submetidos a OVH durante o ano de 2009.

Meses do ano	Nº animais
Janeiro	1
Fevereiro	4
Março	4
Abril	5
Maio	11
Junho	13
Outubro	7
Novembro	1
Dezembro	4

Fase do ciclo éstrico

A amostra em estudo foi ainda categorizada de acordo com a fase do ciclo éstrico (Gráfico 3). Trinta e dois por cento das fêmeas encontrava-se em diestro ou I.I. (n=16, cada fase), 26% estava na fase folicular (n= 13), e apenas 10% dos animais estava em anestro (2 gatas em anestro pré-púbere e 3 em anestro sazonal).

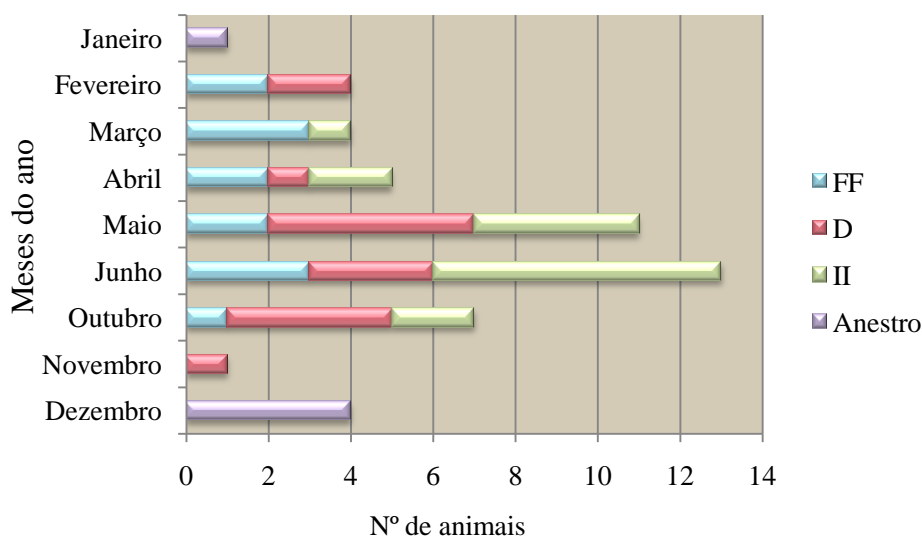
Gráfico 3: Caracterização da amostra em estudo, consoante a fase do ciclo éstrico no momento da esterilização.



Distribuição das fases do ciclo ao longo do ano

De forma a verificar a sazonalidade da espécie em estudo, procedeu-se à distribuição das fases do ciclo éstrico pelos meses em que se realizou a OVH (Gráfico 4).

Gráfico 4: Distribuição da amostra pelos meses do ano em que ocorreu a OVH, tendo em conta a fase do ciclo éstrico.



Podemos observar que nos meses de Janeiro e Dezembro, apenas se encontraram animais em anestro. Os meses compreendidos entre Fevereiro e Outubro registaram fêmeas em FF, principalmente nos meses de Março (n=3) e Junho (n=3). Exceptuando o mês de Março, foram encontradas gatas em diestro no período entre Fevereiro e Novembro, com maior incidência no mês de Maio (n=5). Entre Março e Outubro foram detectados animais em II, especialmente no mês de Junho (n= 7).

Concentração de progesterona

As concentrações de P₄ variaram entre 0,023 e 36,68 ng/mL, nos 50 animais estudados.

Na fase folicular, o intervalo de valores de P₄ situou-se entre os 0,05 e os 0,861 ng/mL, com uma média de $0,478 \pm 0,0756$ ng/mL. Em diestro, os valores plasmáticos médios desta hormona foram de $9,97 \pm 2,18$ ng/mL, variando entre 2,034 ou 36,680 ng/mL.

As gatas que se encontravam no intervalo interéstrico apresentaram concentrações médias de P₄ na ordem dos $0,353 \pm 0,055$ ng/mL (intervalos de valores entre 0,023 e 0,796), e em anestro (sazonal e pré-púbere) este valor foi de $0,425 \pm 0,111$ ng/mL (variação de 0,217 a 0,843 ng/mL).

3.2 Caracterização da população folicular nas diferentes fases do ciclo éstrico

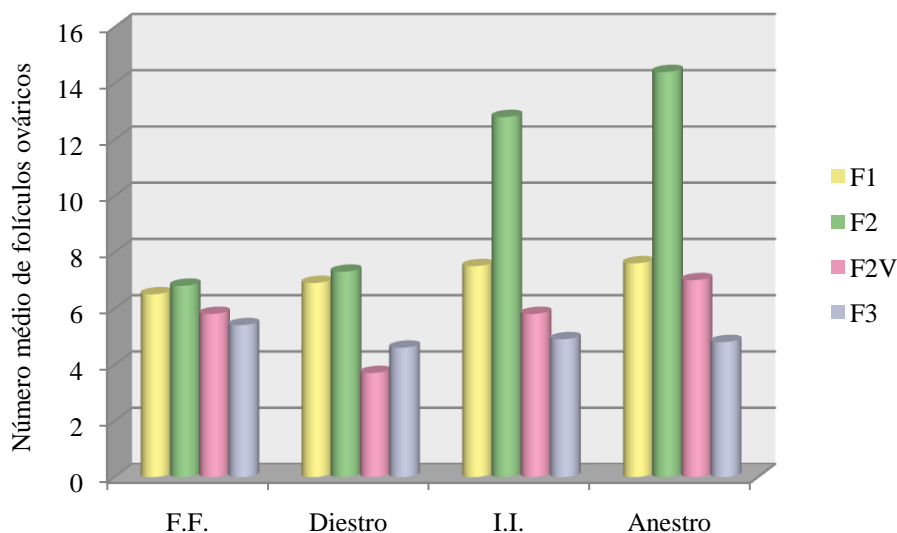
Foi calculado o número médio (\pm erro padrão) dos diferentes tipos de folículos que podem ser encontrados no ovário – direito e esquerdo - das gatas em estudo, consoante a fase do ciclo éstrico (Tabela 8 e Gráfico 5): folículos primários (F1), folículos secundários (F2), folículos secundários vesiculares (F2V) e folículos terciários – ou de Graaf – (F3). As células precursoras, iniciais – os folículos primordiais (FP) – foram quantificadas de forma qualitativa (pouca quantidade, caso o número de FP fosse inferior a 110; média quantidade, entre 110 e 220 FP contabilizados; abundante quantidade, no caso de contagens de FP superiores a 220).

Tabela 8: Caracterização da população folicular (ovário direito e esquerdo) de acordo com as fases do ciclo éstrico.

	FP			F1		F2		F2V		F3	
	Pouca	Média	Abundante	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão
F.F.		X		6,5	0,81	6,8	1,3	5,8	1,0	5,4	1,0
Diestro		X		6,9	0,90	7,3	1,1	3,7	0,73	4,6	0,67
I.I.			X	7,5	1,3	12,8	2,7	5,8	0,87	4,9	0,31
Anestro			X	7,6	2,4	14,4	5,5	7,0	1,6	4,8	0,73

FP: folículos primordiais; F1: folículos primários; F2: folículos secundários; F2V: folículos secundários vesiculares; F3: folículos terciários.

Gráfico 5: Distribuição dos diferentes tipos foliculares ao longo das fases do ciclo éstrico.



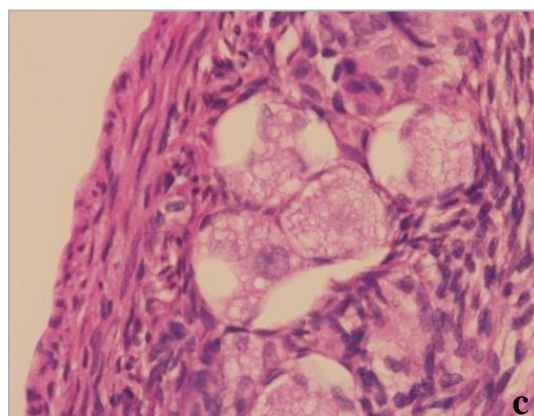
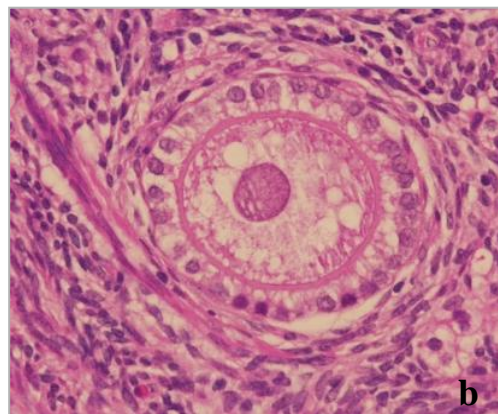
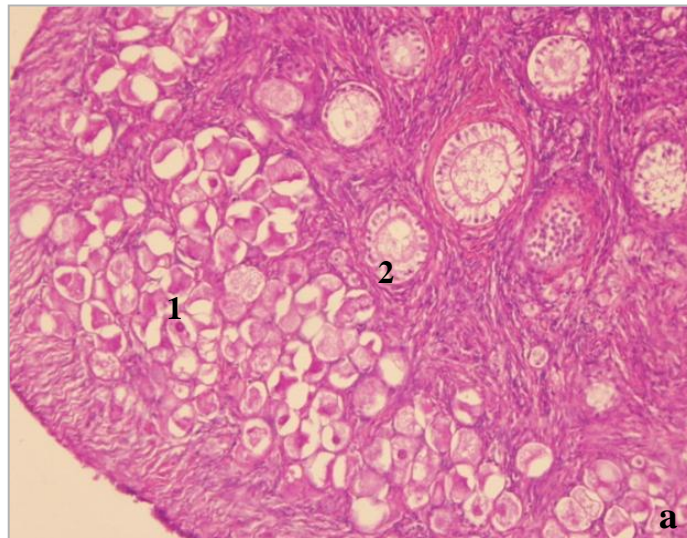
F.F- fase folicular; I.I.- intervalo interéstrico.

F1 – Folículos primários; F2 – Folículos secundários;

F2V – Folículos secundários vesiculares; F3 – Folículos terciários.

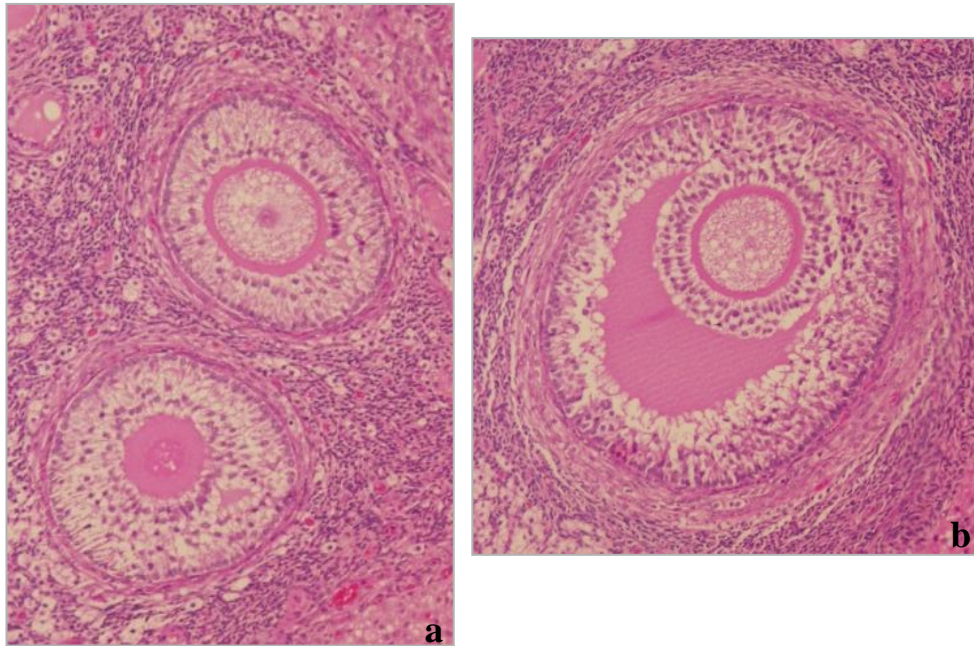
Podemos constatar que o número médio de folículos dos diferentes tipos não apresenta grandes variações ao longo das fases do ciclo éstrico, à exceção dos F2, os quais surgem com valores médios mais elevados nas fases de interestro e anestro ($12,8 \pm 2,7$ e $14,4 \pm 5,5$, respectivamente). Nas gatas estudadas, este tipo de folículos é predominante em todas as fases do ciclo reprodutivo, sendo os folículos primários o segundo tipo mais frequente. Observa-se ainda um número reduzido de F2V na fase de diestro. Nas figuras 14, 15 e 16 é possível observar-se os diferentes tipos de folículos.

Figura 14: Folículos primordiais (FP) e primários (F1)



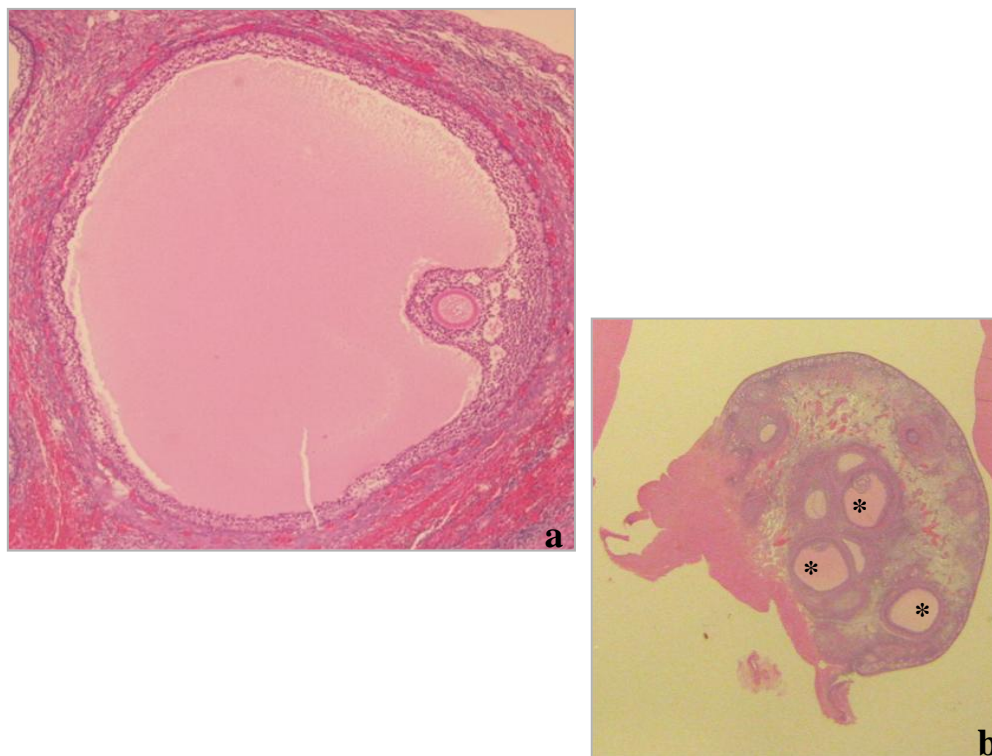
a – Vista geral de parte de ovário, onde se observam aglomerados de FP (1) e alguns F1 em desenvolvimento (2) (100x); **b** – FP em pormenor (400x); **c** – F1 em pormenor (400x).

Figura 15: Folículos secundário (F2) e secundário vesicular (F2V)



a- Folículos secundários em diferentes estádios de maturação (100x); **b** – F2V (antro com líquido folicular) (100x).

Figura 16: Folículos terciários (F3) ou de Graaf.



a – Folículo maduro, terciário (40x); **b** – Aspecto de corte histológico longitudinal de ovário, onde se observam 3 grandes folículos terciários (*) (20x).

3.3 Caracterização da citologia vaginal nas diferentes fases do ciclo éstrico

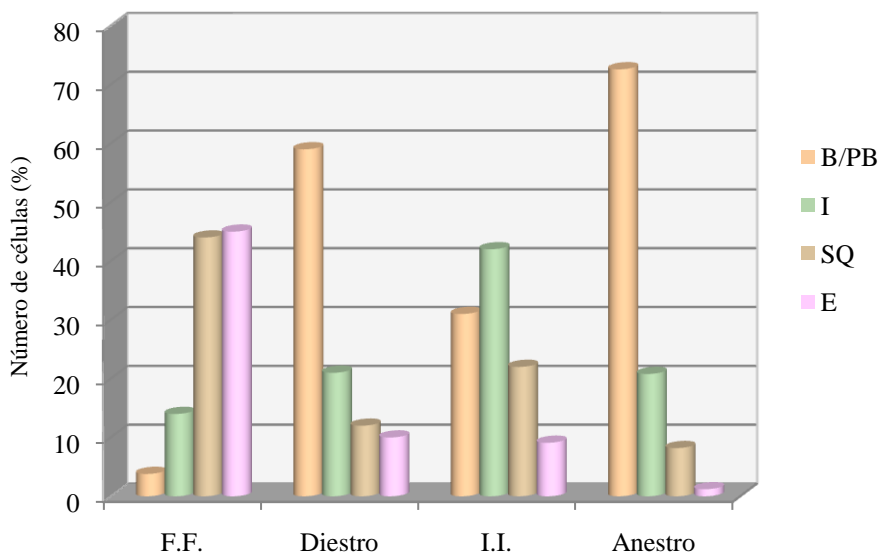
Na Tabela 9 e no Gráfico 6 pode ser observada a distribuição dos diferentes tipos de células encontradas no epitélio vaginal, segundo a fase do ciclo correspondente.

Tabela 9: Caracterização da população celular vaginal de acordo com as fases do ciclo éstrico.

	B/PB		I		SQ		E	
	Média (%)	Erro padrão	Média (%)	Erro padrão	Média (%)	Erro padrão	Média (%)	Erro padrão
F.F.	3,8	1,9	14	3,3	44	4,6	45	6,2
Diestro	59	9,8	21	5,2	12	3,8	10	4,4
I.I.	31	7,9	42	5,7	22	4,8	9,1	2,8
Anestro	73	18	21	15	8,2	5	1,2	1,2

B/PB: células basais/parabasais; I: células intermédias; SQ: células superficiais queratinizadas; E:

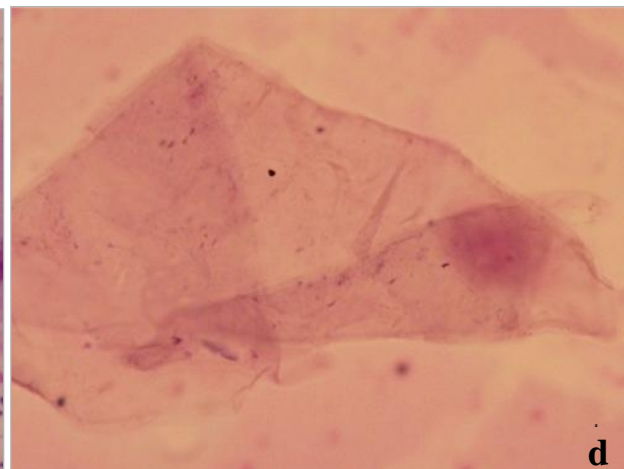
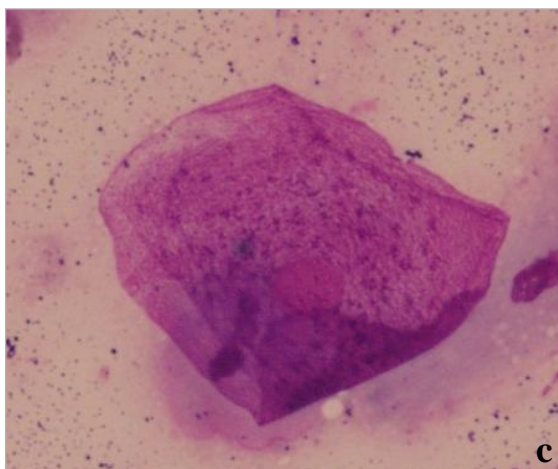
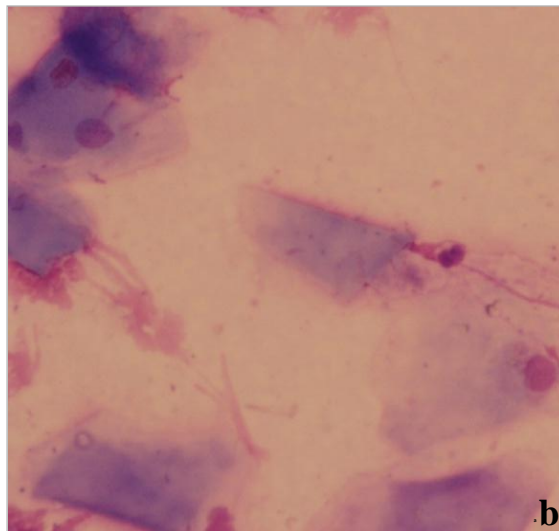
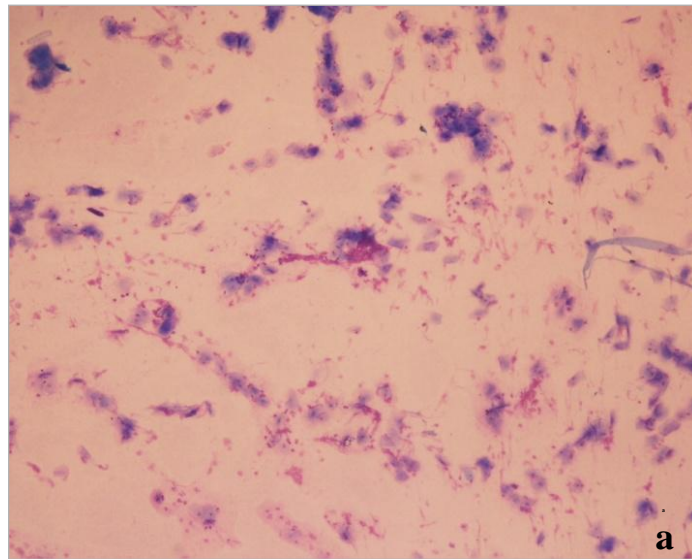
Gráfico 6: Caracterização do tipo celular no epitélio vaginal nas diferentes fases do ciclo éstrico.



F.F- fase folicular; I.I.- intervalo interéstrico.
 B/PB – Células vaginais basais e parabasais; I – Células intermédias;
 SQ – Células superficiais queratinizadas; E – Células anucleadas (escamas).

Como se pode concluir, existe uma preponderância de determinado tipo celular em cada fase do ciclo éstrico. Na fase folicular, observa-se o predomínio de células SQ (44%) e E (45%) (Figura 17).

Figura 17: Citologia vaginal e células presentes predominantemente na fase folicular do ciclo éstrico.



a – Citologia vaginal de gata em F.F. (40x); **b** – Aspecto de citologia vaginal de F.F. (100x); **c** – Célula superficial queratinizada (400x); **d** – Célula superficial anucleada (escama) (400x).

No diestro, as células B/PB (Figura 18) surgem em maior número, com uma média de 59%. No I.I.- Figura 19 - as células mais abundantes na citologia são as intermédias (42%) seguidas pelas B/PB (31%). O anestro caracteriza-se pela marcada superioridade de células B/PB (73%) (Figura 20).

Figura 18: Células basais ou parabasais (B/PB), numa citologia vaginal de diestro (400x).

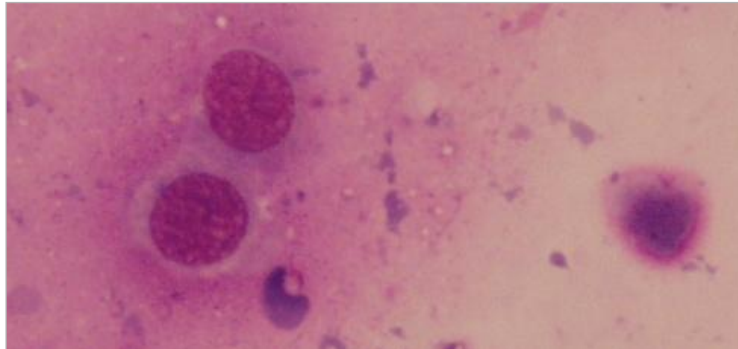
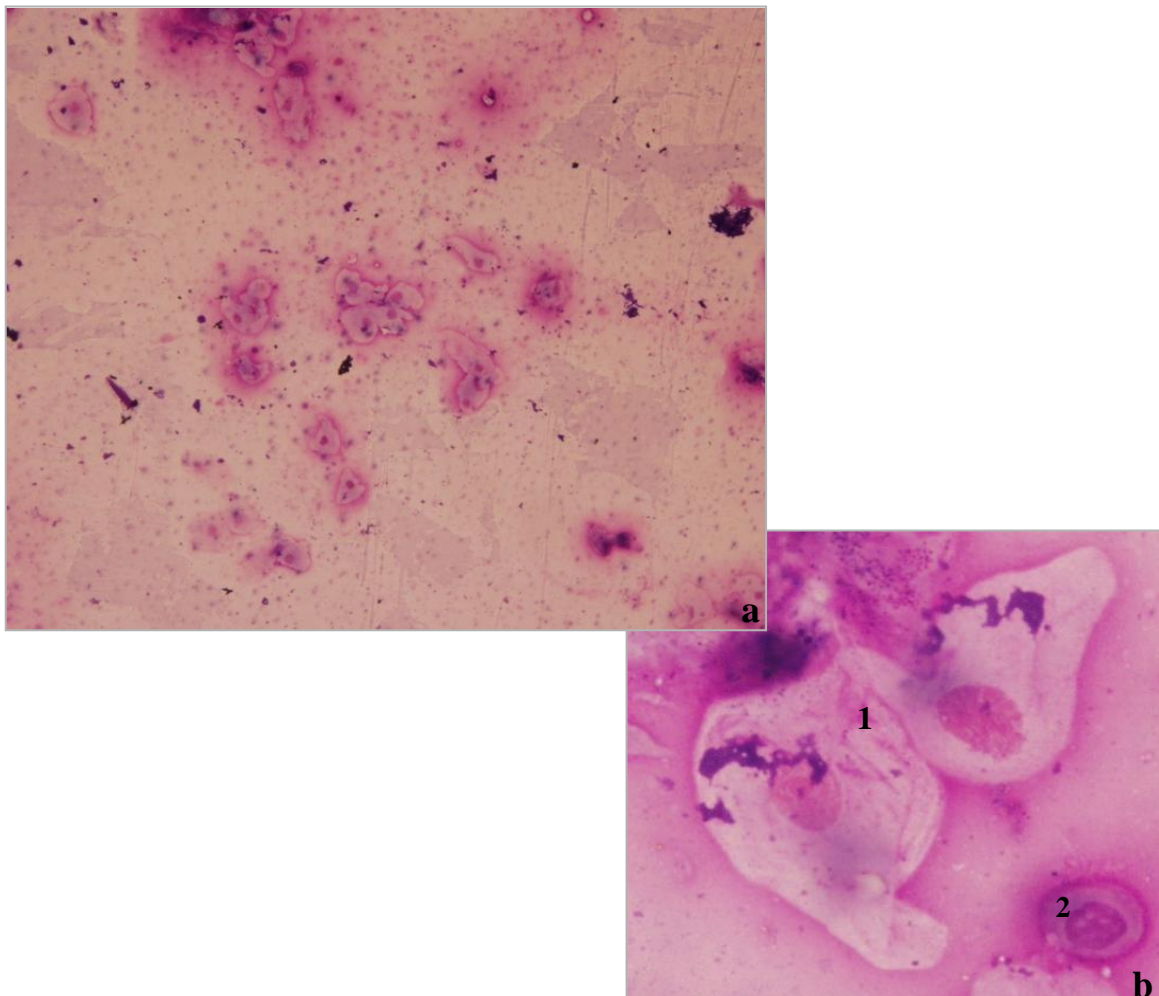
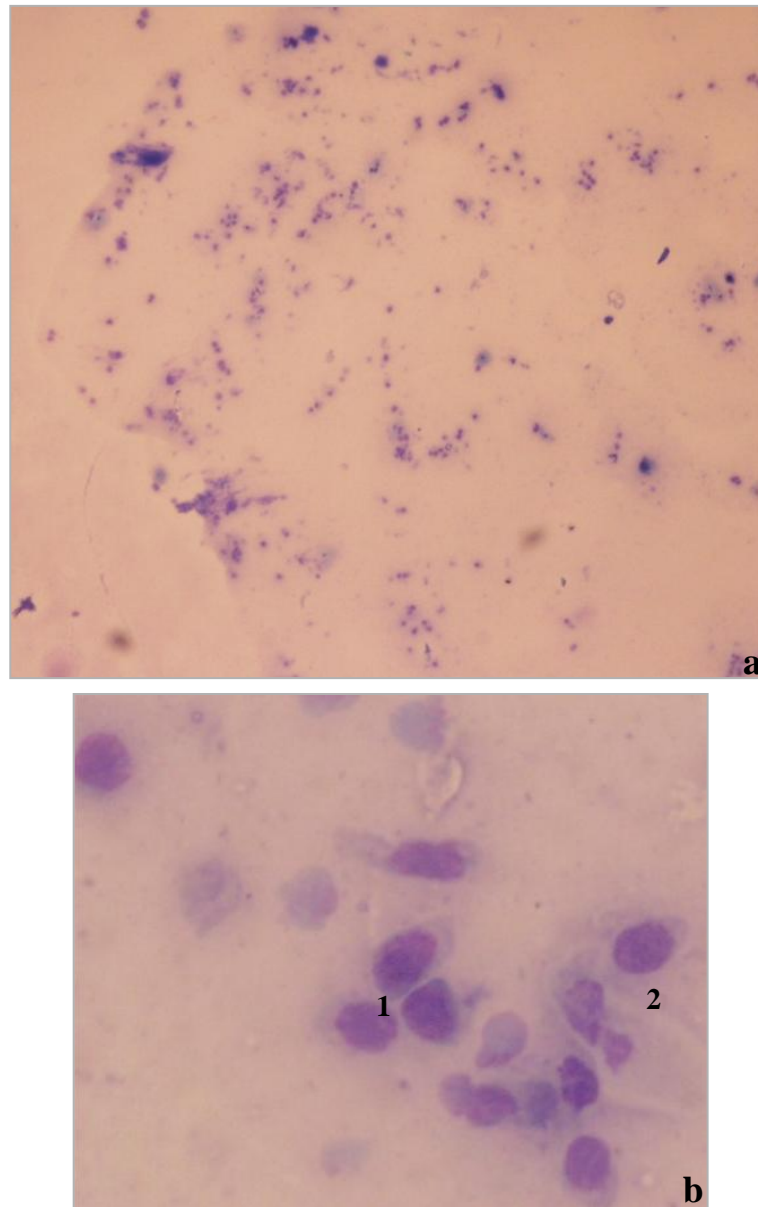


Figura 19: Citologia vaginal na fase de intervalo interéstrico



a – Citologia vaginal na fase de intervalo interéstrico, vista geral (40x).; **b** – Células intermédias (1) e célula B/PB (2) (400x).

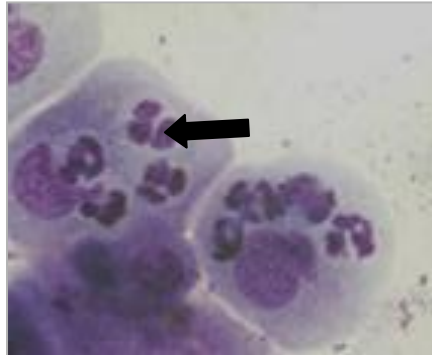
Figura 20: Citologia vaginal característica de fase de anestro.



a- Citologia vaginal observada em gatas em anestro (40x); **b** – Pormenor da citologia vaginal de anestro, com células B/PB (1) e intermédias (2) (100x).

Verificou-se também que, nos 13 animais na F.F., 6 (46,5%) apresentaram polimorfonucleares neutrófilos (PMN's – Figura 21) na citologia vaginal, e 5 (38,5%) apresentaram bactérias. Em diestro (n=16), verificou-se a presença destes parâmetros, respectivamente em 4 (25%) e 3 (18,8%) fêmeas. No I.I. apenas 2 gatas (2/16) apresentaram PMN's na citologia vaginal, e 3 em 16 apresentaram bactérias. Na fase de anestro, nenhum destes aspectos foi observado.

Figura 21: Polimorfonucleares neutrófilos (seta) fagocitados por células intermédias, presentes na citologia de gatas em algumas fases do ciclo éstrico (400x).



3.4 Caracterização histológica do útero

Numa primeira fase, foi avaliada a presença ou ausência de alterações patológicas no útero. Nos úteros considerados normais, foi avaliada a morfologia dos epitélios luminal e glandular (porção glandular das criptas e basal, denominadas respectivamente por glândulas das criptas e glândulas basais), a relação entre a espessura do endométrio/miométrio, a presença de edema e/ou hemorragia no estroma, assim com a presença de células de reacção inflamatória. Nos úteros com alteração patológica, além da avaliação dos parâmetros acima mencionados, foi feita a caracterização do tipo/estadio do complexo hiperplasia quística/piómetra, segundo a Classificação de Dow (1962).

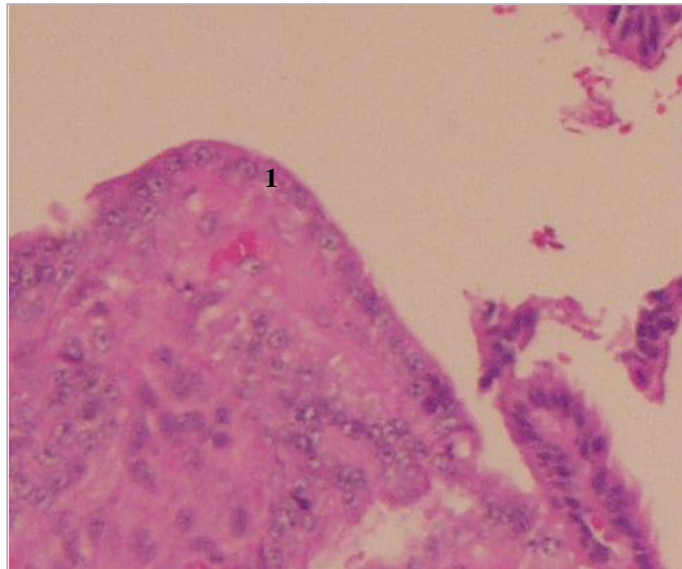
3.4.1 Caracterização dos epitélios

Epitélio luminal

Na fase folicular, o epitélio luminal no útero normal é revestido por epitélio cúbico simples (Figura 24a). Nos úteros com alterações hiperplásicas, este epitélio apresenta-se, na maioria dos casos, pseudoestratificado, como se observa na figura 24b. Durante o diestro, o epitélio luminal é cúbico, quer em úteros normais, quer em úteros com alterações.

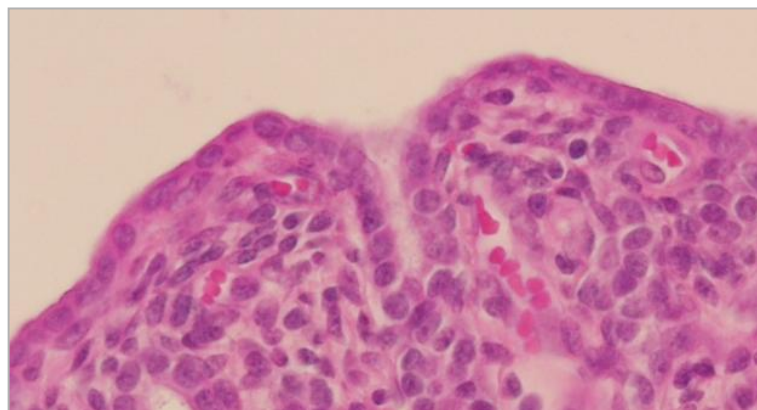
No I.I., o epitélio em questão é cúbico ou pavimentoso, quer em úteros saudáveis (Figura 28) quer nos com alteração (Figura 22).

Figura 22: Porção de endométrio afectado em I.I., com epitélio luminal cúbico (1) (100x). (H&E)



No anestro, o epitélio luminal apresenta-se cúbico ou pavimentoso (Figura 23), sendo apenas cúbico nos casos de hiperplasia.

Figura 23: Epitélio luminal cúbico de gata em anestro saudável (400x). (H&E)

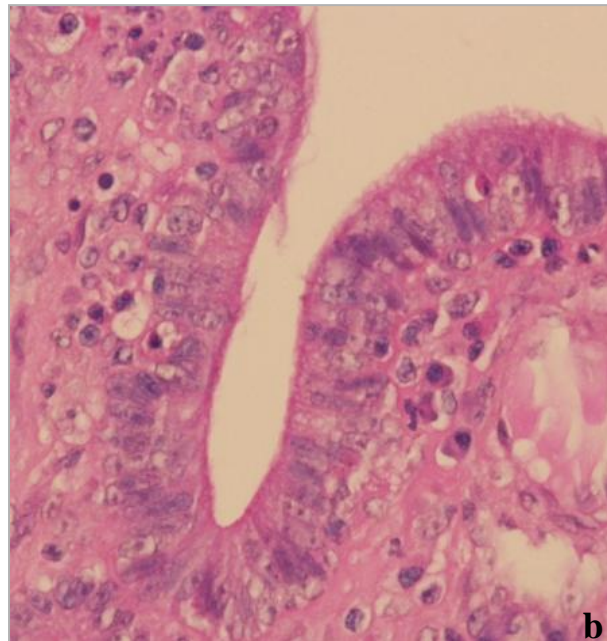
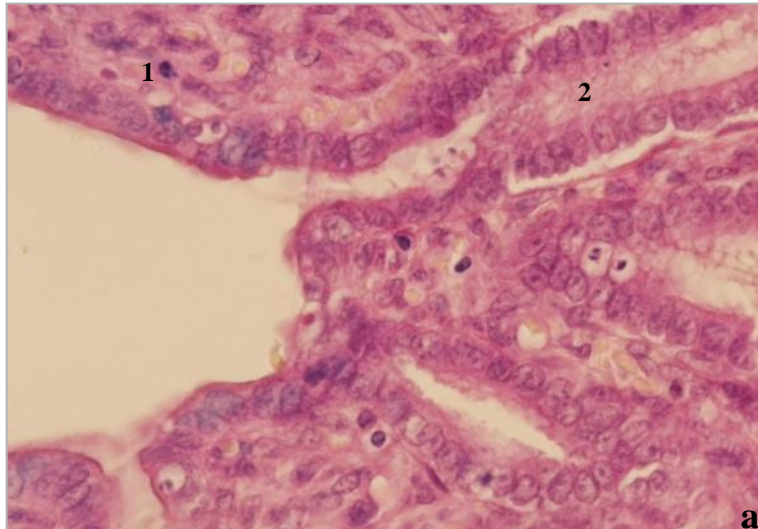


Epitélio glandular (criptas e glândulas basais)

Na fase folicular, o epitélio das criptas apresenta-se entre o cúbico e o cilíndrico, quer em úteros normais (Figura 24a), quer em úteros com alteração. O epitélio das glândulas basais é

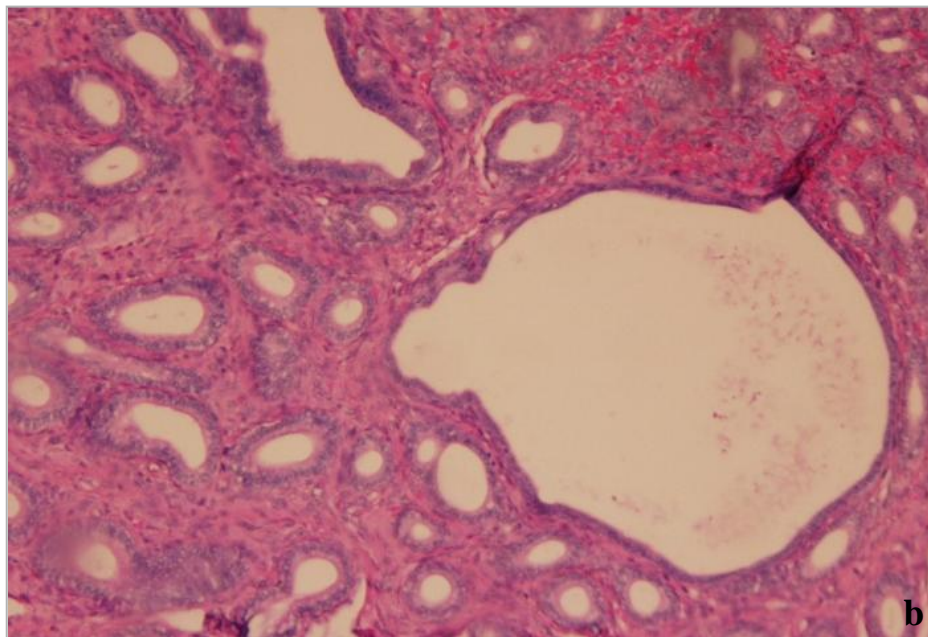
cilíndrico (núcleo basal) em úteros saudáveis (Figura 25a), sofrendo alteração para cúbico (ou pavimentoso) em muitas fêmeas com alterações (Figura 25b).

Figura 24: Epitélios luminal e das glândulas das criptas, na fase folicular, de útero sem alteração. (H&E)



a – Epitélio luminal cúbico (1) e das glândulas das criptas (2), entre o cúbico e cilíndrico, num útero saudável (400x); **b** – Epitélio luminal de útero afectado com o complexo HQE-P, com aspecto pseudoestratificado (400x).

Figura 25: Revestimento epitelial das glândulas basais de gata na fase folicular. (H&E)



a – Epitélio cilíndrico de glândula basal (400x); **b** – Glândulas basais alteradas, revestidas a epitélio cúbico ou pavimentoso (100x).

Na fase de diestro, as criptas são revestidas por epitélio cúbico (Figura 26), passando a ser cilíndrico em alguns casos de hiperplasia quística. O epitélio das glândulas basais é, nesta fase, cilíndrico secretor (Figuras 26 e 27a), com os núcleos das suas células em posição basal e citoplasma com aspecto granuloso, em úteros sem doença. Nos órgãos muito alterados surgem por vezes células cúbicas (Figura 27b), ou pavimentosas, no seu revestimento.

Figura 26: Visão geral de um endométrio saudável na fase de diestro, onde se observa a aparência glandular de dois tipos diferentes: glândulas das criptas, com epitélio cúbico (1) e glândulas basais com epitélio cilíndrico secretor (2) (40x). (H&E)

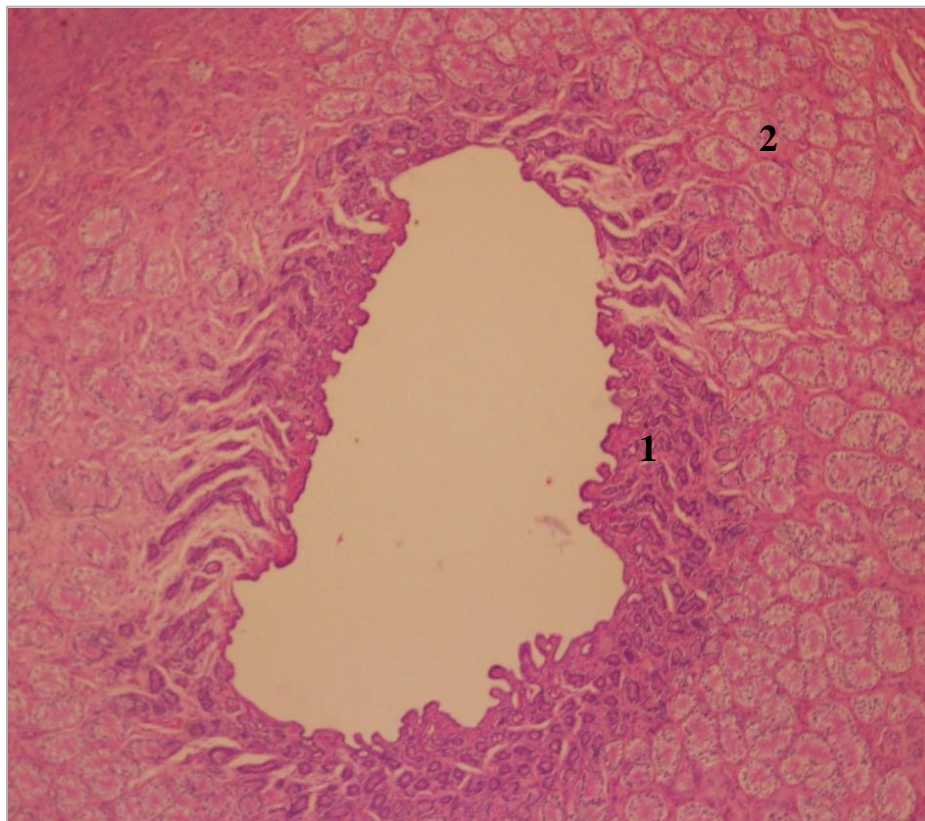
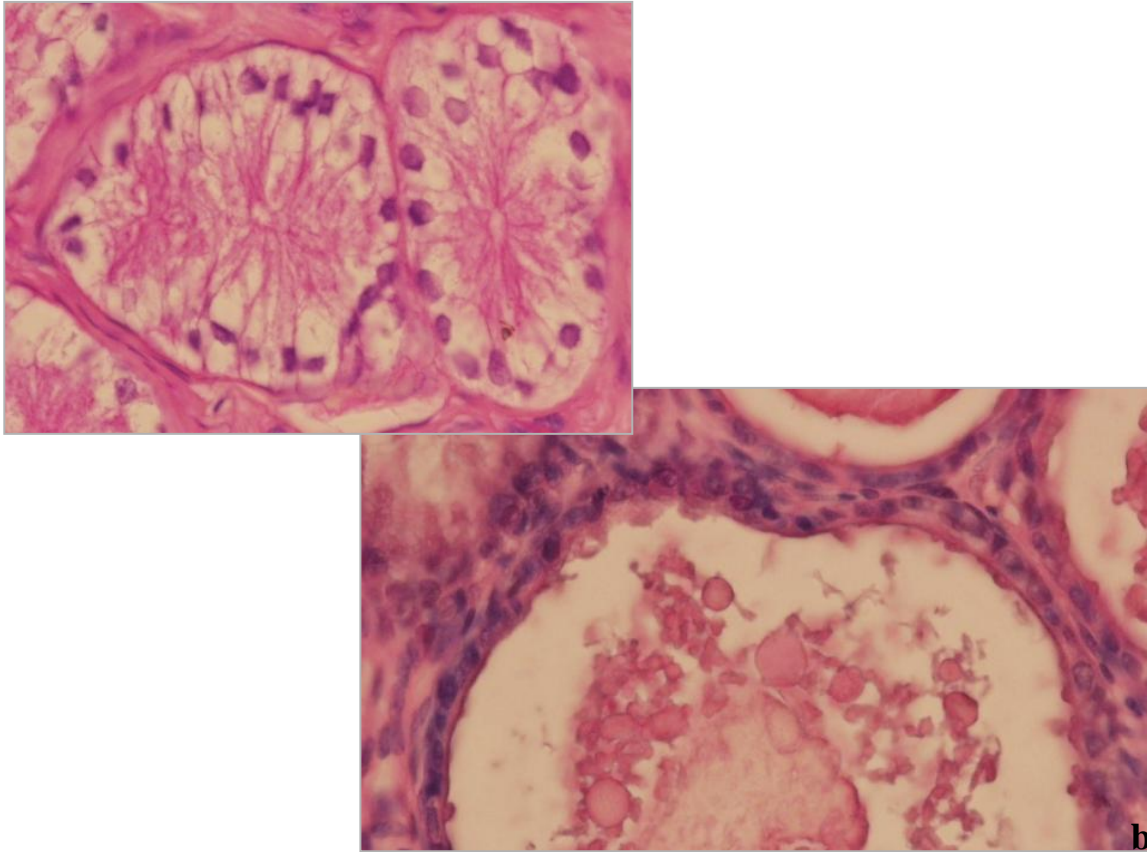


Figura 27: Glândulas basais de animal em diestro. (H&E)



a – Epitélio cilíndrico secretor de glândula basal, em útero saudável (400x); **b** – Glândulas basais com alteração, apresentado epitélio cúbico (100x).

Em ambos casos, o útero de gatas em I.I. apresentava o epitélio das criptas cúbico ou cilíndrico (Figura 28), tal como as glândulas basais (Figura 29). Os núcleos das células cilíndricas apresentou-se central ou basal.

Figura 28: Porção de endométrio saudável na fase de interestro, em que o epitélio luminal é pavimentoso (1) e o epitélio das criptas é cilíndrico (400x). (H&E)

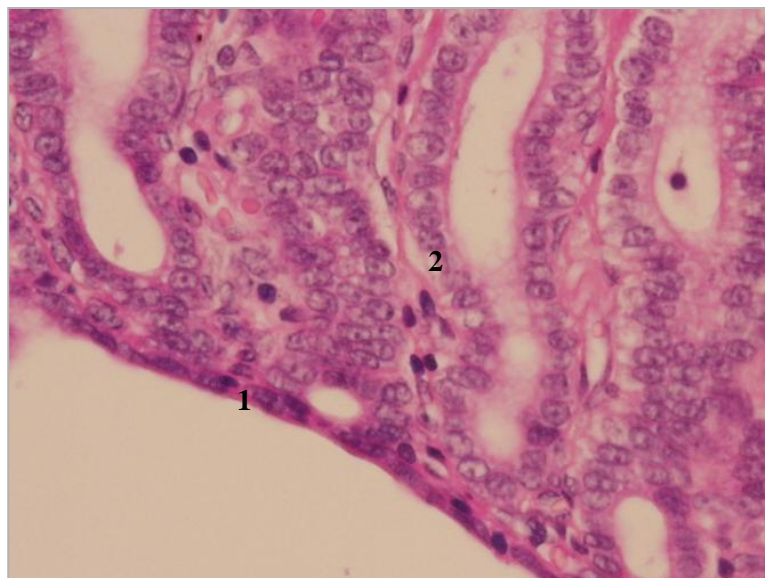
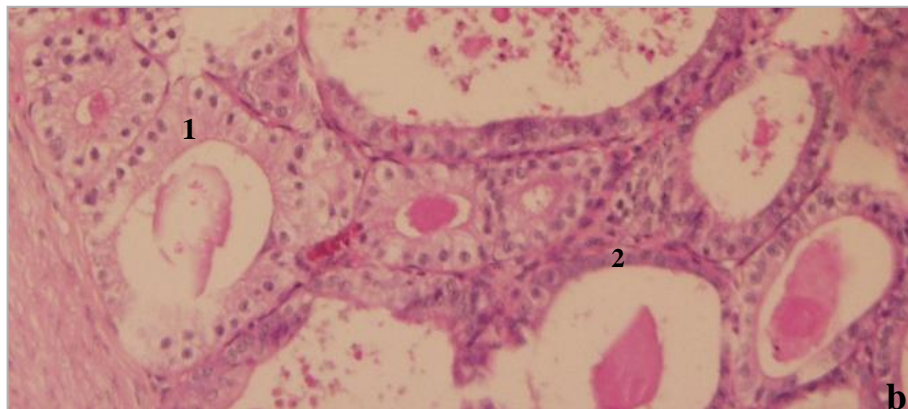
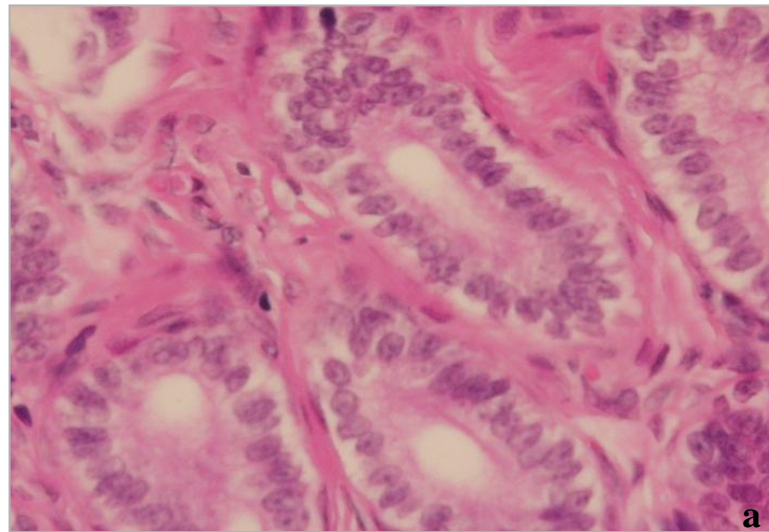


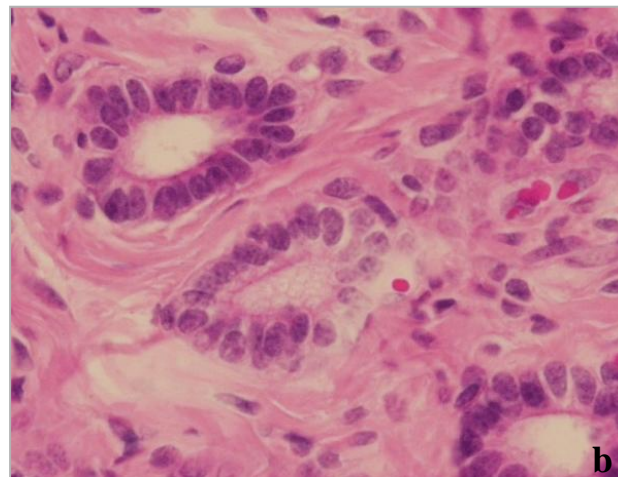
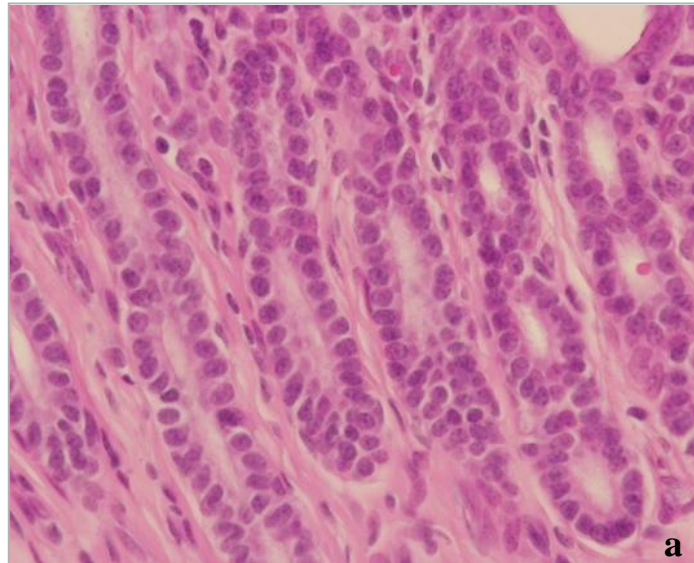
Figura 29: Glândulas basais de animais em intervalo interéstrico. (H&E)



a – Glândulas basais de gata sem afecção uterina, em intervalo interéstrico, com epitélio cilíndrico (400x); **b** – Glândulas basais revestidas a epitélio cilíndrico (1) e cúbico (2), em endométrio afectado na fase de interestro (100x).

No anestro, em úteros normais, o tipo predominante de epitélio das criptas era cúbico (Figura 30a), enquanto em úteros com hiperplasia passou a ser cilíndrico. As glândulas basais nesta fase encontram-se revestidas, na situação fisiológica, principalmente por epitélio entre o cúbico e o cilíndrico (Figura 30b), e na patológica, por epitélio cilíndrico.

Figura 30: Aspectos de epitélios glandulares de gatas nas fase de anestro, sem alterações patológicas no endométrio. (H&E)



a – Criptas glandulares constituídas por epitélio cúbico (400x); **b** – Glândulas basais com epitélio cúbico (400x).

3.4.2 Relação entre a espessura do endométrio/miométrio

Na fase folicular, o endométrio encontra-se mais hipertrofiado que a camada muscular, o que é ainda mais acentuado no caso de estarem presentes alterações hiperplásicas (Figura 31).

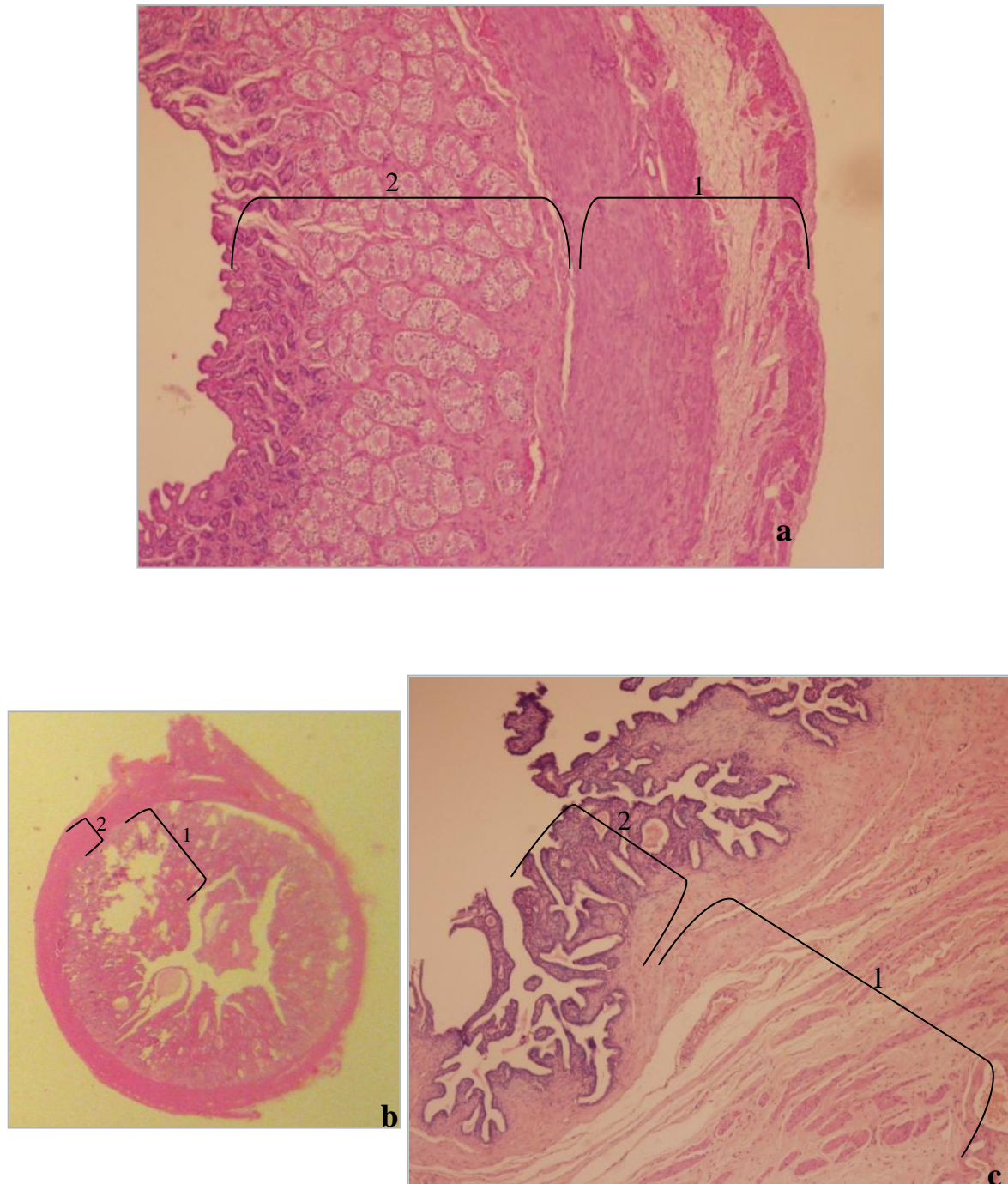
Figura 31: Aspecto macroscópico de cortes uterinos, em fase folicular. (H&E)



a – Corte de útero sem alterações hiperplásicas na fase folicular do ciclo éstrico: 1- Miométrio; 2- Endométrio (20x); **b** – Corte de útero com HQE na mesma fase: 1- Miométrio; 2- Endométrio (20x).

No diestro, ambas as camadas estão hipertrofiadas, sendo que o endométrio se encontra um pouco mais desenvolvido que o miométrio, principalmente nos períodos iniciais desta fase (Figura 32a). Dependendo do tipo de alteração presente a espessura do endométrio poderá ser maior (hiperplasia quística – figura 32c) ou menor que a do miométrio (piómetra atrófica – figura 32b).

Figura 32: Relação entre a espessura do endométrio e do miométrio, na fase de diestro. (H&E)



a – Aspecto de útero fisiológico em diestro: 1- Miométrio; 2- Endométrio (40x); **b** – Útero com piómetra atrófica: 1- Miométrio; 2- Endométrio (40x); **c** - Corte de útero no diestro com alterações quísticas do endométrio: 1- Miométrio; 2- Endométrio (20x).

No intervalo interéstrico, o endométrio apresenta maior espessura do que o miométrio (Figura 33a), principalmente em úteros doentes, em que esta medida chega a ser superior ao dobro da da camada muscular (Figura 33b).

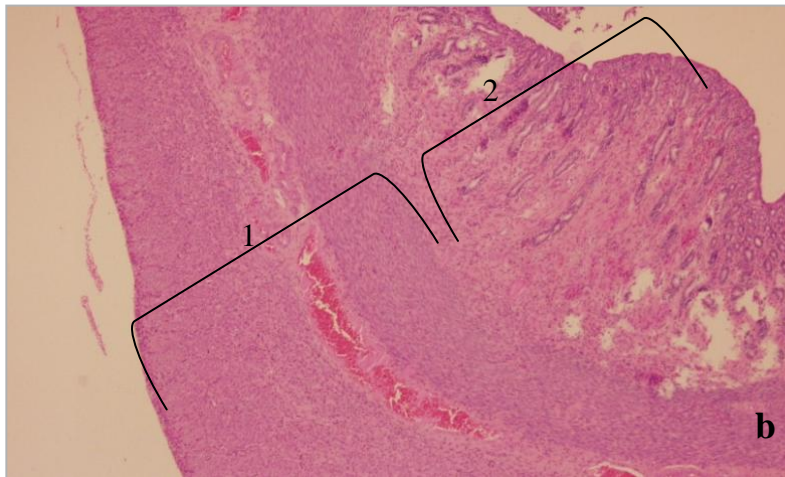
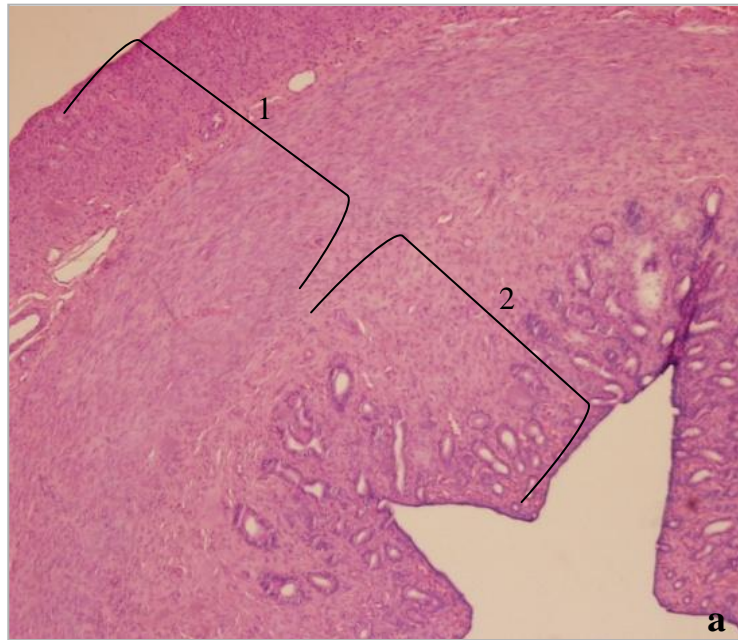
Figura 33: Cortes transversais de úteros de gatas na fase de intervalo interéstrico. (H&E)



a – Corte de útero saudável na fase de intervalo interéstrico: 1 – Miométrio; 2 – Endométrio (20x).;
b – Útero afectado com lesões de hiperplasia quística: 1 – Miométrio; 2 – Endométrio (20x).

No anestro sazonal, tal como no pré-púbere, a espessura das duas camadas é muito semelhante, em úteros saudáveis (Figura 34a e b). No entanto, em úteros em anestro (sazonal) com hiperplasia, o endométrio apresenta-se mais espessado (Figura 34c).

Figura 34: Úteros de gatas em anestro (endométrio e miométrio). (H&E)



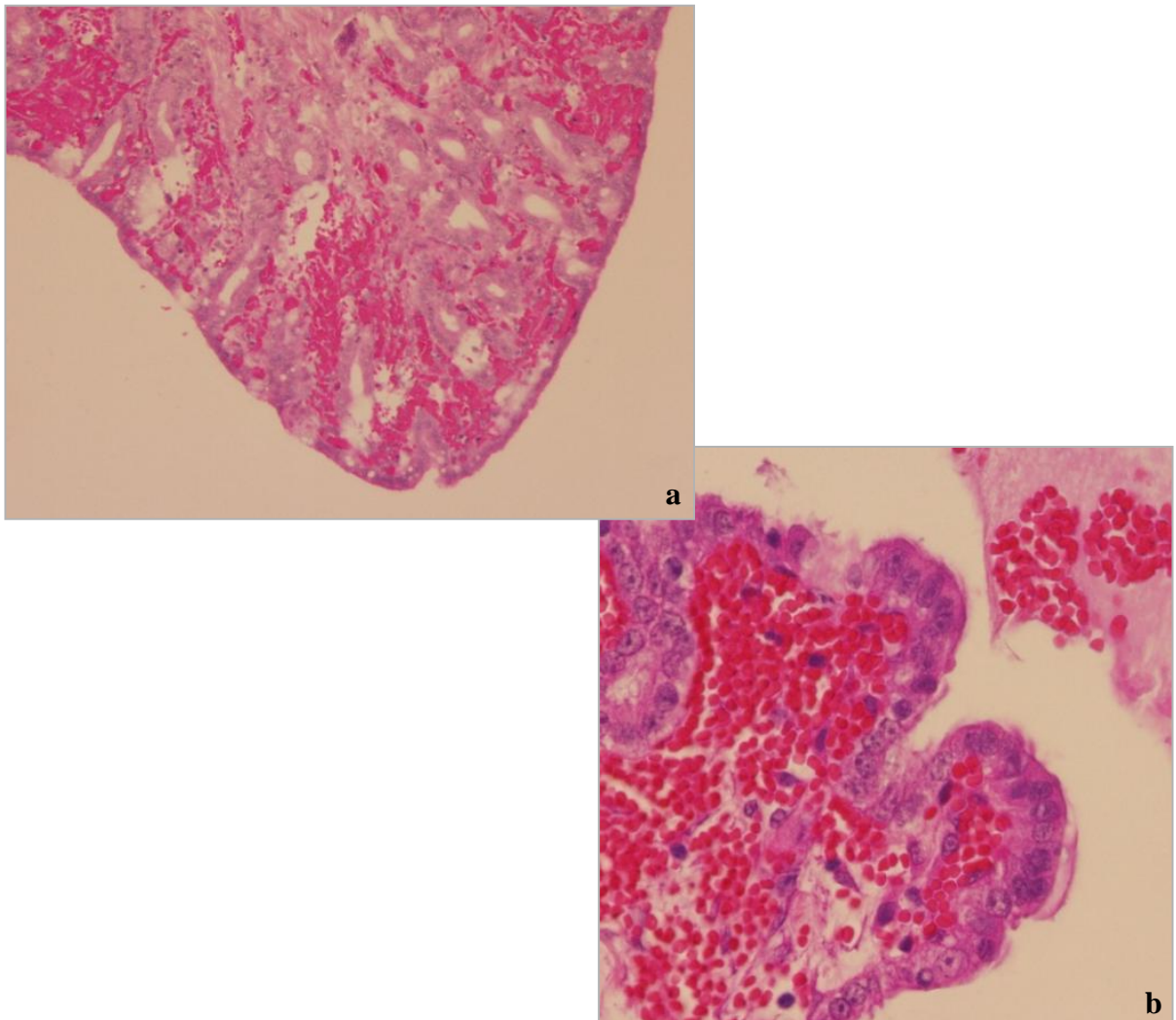
a – Corte histológico de útero na fase de anestro pré-púbere: 1- Miométrio; 2- Endométrio (40x); **b** – Corte histológico de útero em anestro sazonal: 1- Miométrio; 2- Endométrio (40x); **c** – Aspecto de útero alterado, na fase de anestro (sazonal): 1- Miométrio; 2- Endométrio (20x).

3.4.3 Presença de outras características no endométrio (hemorragia, edema e/ou células de reacção inflamatória)

O útero da maioria das gatas em FF apresentou sinais de hemorragia (Figura 35a) e edema a nível do estroma e ausência de células de reacção inflamatória (CRI). Tais aspectos verificaram-se em fêmeas com úteros saudáveis e doentes. O lúmen do endométrio nesta fase encontra-se preenchido com eritrócitos, sinais de edema e CRI, principalmente em gatas sem afecções hiperplásicas.

No diestro, grande parte das gatas estudadas tinham um útero edemaciado a nível do estroma, muitas vezes com hemorragia e sinais de inflamação, quer em animais afectados (Figura 35b), quer na ausência de doença. Foi observado frequentemente conteúdo luminal em fêmeas em diestro.

Figura 35: Imagens de endométrios hemorrágicos, em diferentes fases do ciclo éstrico. (H&E)

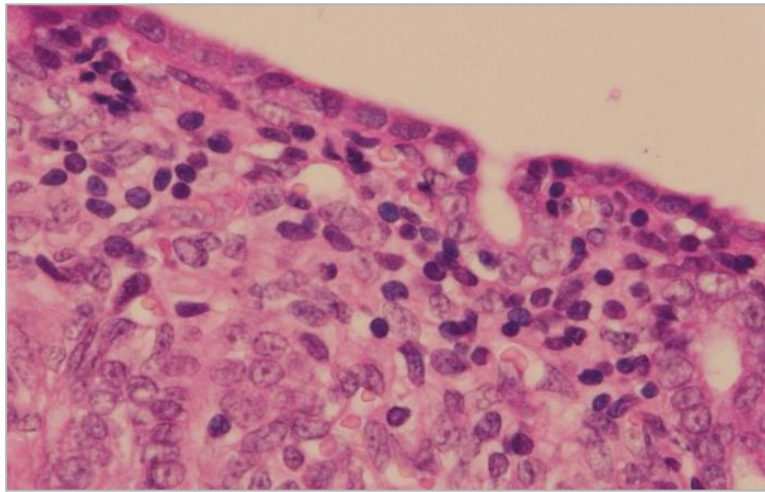


a – Porção de endométrio hemorrágico saudável na fase folicular (100x); **b** – Hemorragia do estroma (1) em endométrio com alterações, na fase de diestro, bem como conteúdo luminal (2) (400x).

Gatas em interestro evidenciaram com frequência estromas uterinos hemorrágicos, em endométrios sem e com lesões de hiperplasia. Adicionalmente, nos endométrios alterados, surgem também infiltrações de CRI (Figura 36) e edema. O lúmen uterino não apresenta, por norma, nenhum destes aspectos.

Na fase de anestro, o estroma endometrial surgiu por vezes com algumas CRI, edema e eritrócitos, em endométrios não afectados. O lúmen, nestes casos, não tinha qualquer conteúdo. Na única gata doente nesta fase, o endométrio mostrou-se hemorrágico e com algum edema no estroma, estando o lúmen do útero livre de conteúdo de qualquer natureza.

Figura 36: Infiltração de células inflamatórias no estroma subepitelial (interestro) (400x). (H&E)



3.5 Caracterização da população com alterações uterinas

Foram encontradas 27 fêmeas com alterações hiperplásicas no útero, representando 54% (27/50) da população. Nesta fatia da população, foram analisados e relacionados vários parâmetros, que de seguida se apresentam.

Idade

Na tabela 10 pode observar-se a distribuição destes animais, em relação à idade.

Tabela 10: Distribuição etária de gatas afectadas com HQE.

Idades	Inf. a 1a	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	10a	11a	15a	Sup. a 6a	Desconhecida
Nº animais com HQE (F)	0	2	1	0	0	3	0	1	3	3	0	3	0	9	2
Nº animais com HQE (Fr)	0%	7,4%	3,7%	0%	0%	11,1%	0%	3,7%	11,1%	11,1%	0%	11,1%	0%	33,3%	7,4%

Embora gatas com idade inferior (ou igual) a 5 anos possam apresentar alterações uterinas (n=6; 22,2%), podemos verificar que estas ocorrem principalmente em animais com mais de 6 anos (n=21; 78%).

Fase do ciclo éstrico

Relativamente à fase do ciclo éstrico, 11 (40,7%) animais estavam no I.I. e 10 (37%) animais em diestro. No entanto, foram detectadas alterações de hiperplasia em úteros de todas as fases do ciclo éstrico, 5/27 na F.F. (14,8%) e 1/27 na fase de anestro (3,7%).

Concentrações de progesterona em animais doentes

Na fase folicular, a média de valores séricos de P₄ em gatas com afecção uterina foi de 0,596 ± 0,148 ng/mL. No diestro e no II, a concentração média de P₄ foi de 8,53 ± 1,807 ng/mL e de 0,303±0,062 ng/mL, respectivamente. Em anestro, a concentração de P₄ da única gata doente foi de 0,217 ng/mL.

Meses do ano

Os meses do ano associados a maior incidência desta entidade foram os meses de Maio, com 9 casos (em 11 animais recolhidos nesses mês) e Junho (8 animais doentes em 13).

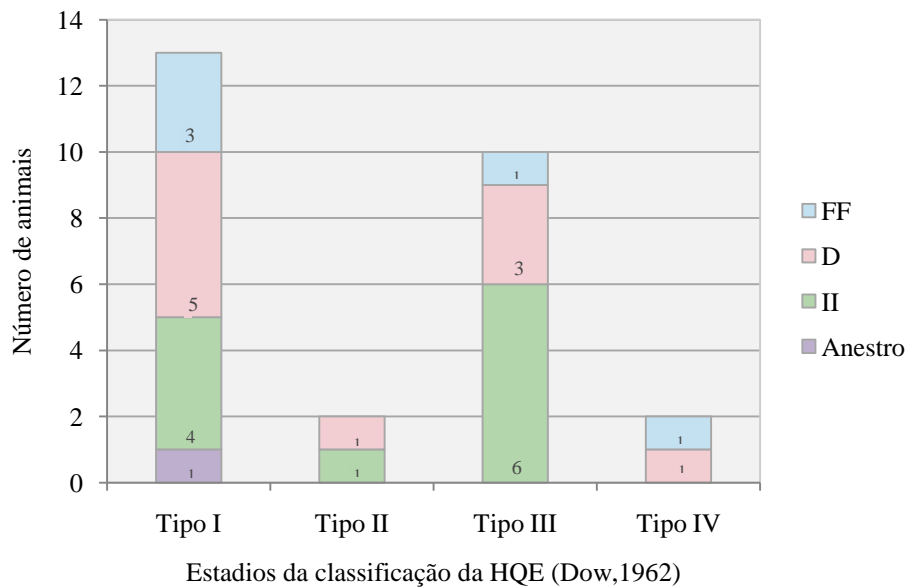
O mês com menor número de casos foi o de Dezembro, apenas com uma gata doente (em 4 recolhidas).

Não obstante, os meses referidos correspondem aos meses em que foram recolhidas mais fêmeas, podendo este aspecto não ser relevante.

Classificação de estadios da doença (Classificação de Dow, 1962)

Todos os úteros analisados contendo alterações de hiperplasia, foram classificados tendo em conta o grau dessa afecção, com base na classificação de Dow (1962), que a subdivide em 4 estadios (I, II, III ou IV). Os resultados desta classificação estão representados no Gráfico 7, que contempla ainda a fase do ciclo éstrico em que os animais se encontram, em cada estadio.

Gráfico 7: Distribuição das fêmeas afectadas com HQE, tendo em conta o estadio da doença a nível histológico (classificação de Dow, 1962), e a fase folicular de cada



Observa-se que a maior parte das gatas com alterações histopatológicas do útero (13/27; 48,1%), apresenta HQE do tipo I, ou seja, lesões hiperplásicas sem qualquer género de infiltração, nomeadamente inflamatórias, ou outras alterações (Figura 37). As gatas com alterações uterinas correspondentes a este estadio, encontravam-se principalmente na fase de diestro (38,5%), ou no I.I. (30,8%).

Figura 37: Endométrios afectados com lesões correspondentes ao estadio I. (H&E)

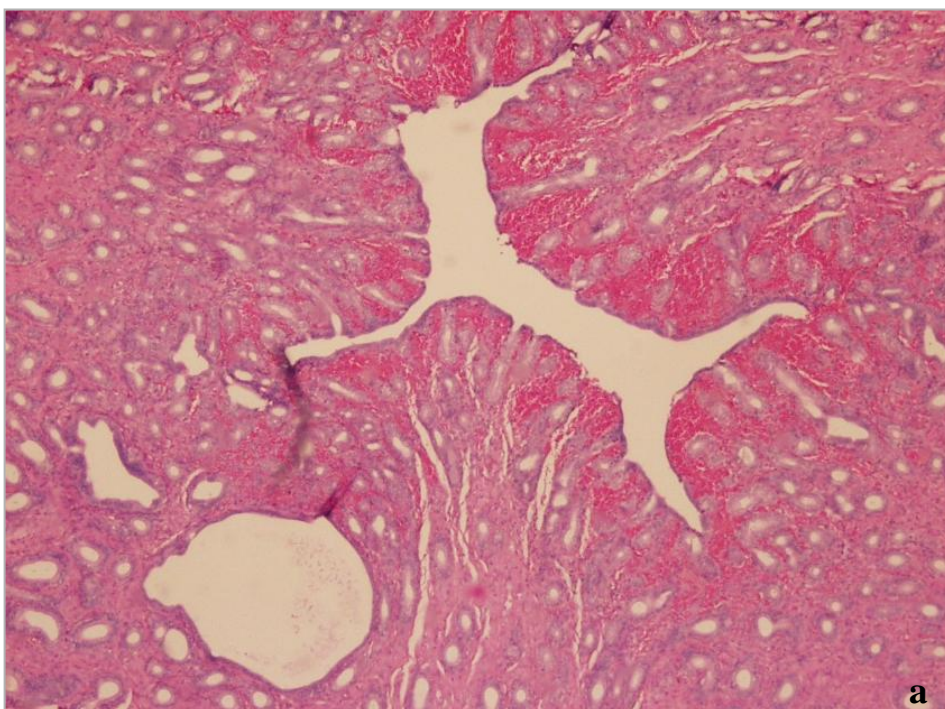
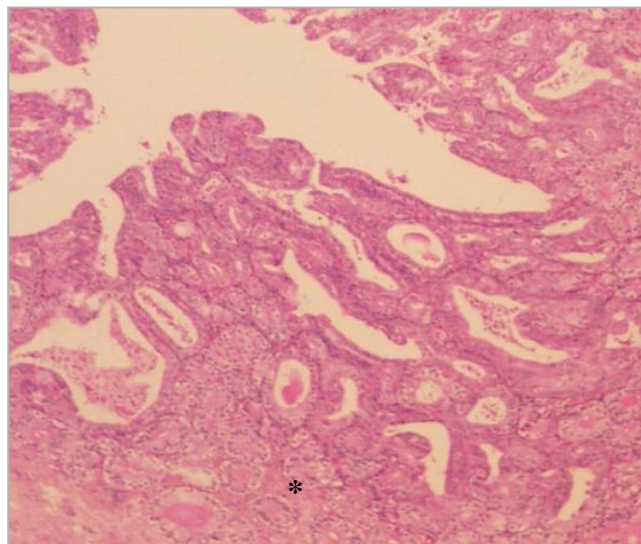
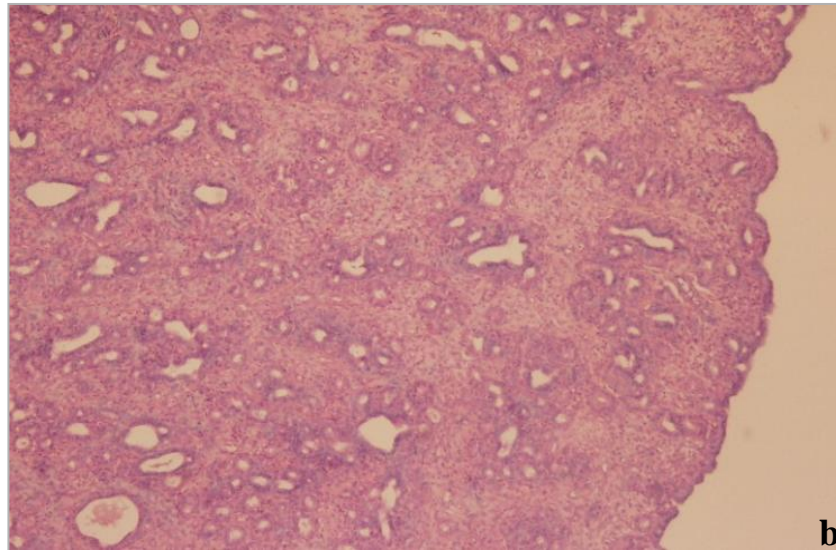


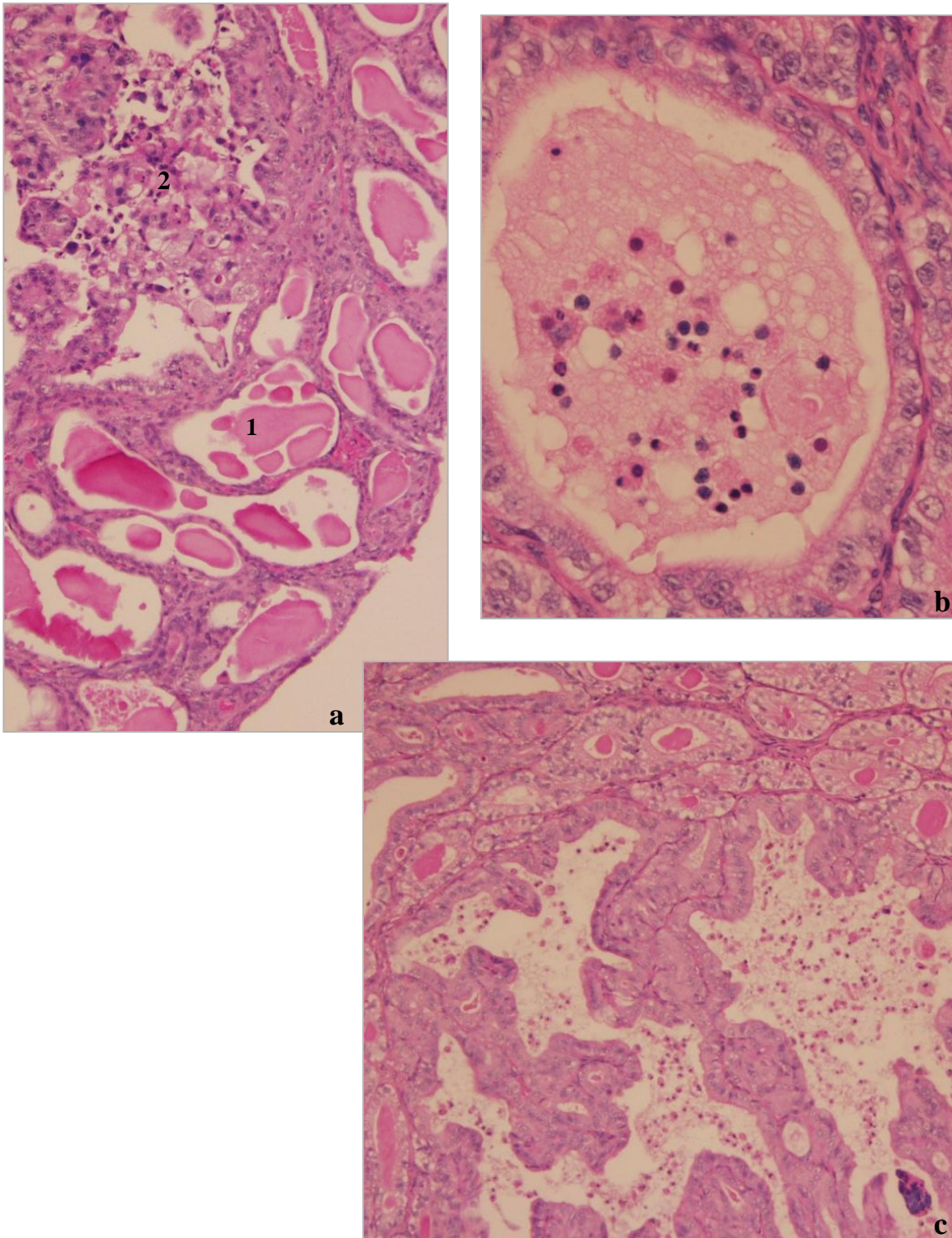
Figura 37 (Continuação)



a – Endométrio com HQE do tipo I, apresentando algumas lesões mais focais (40x); **b** – Endométrio doente, com lesões compatíveis com HQE do tipo I difusas (40x); **c** – Glândulas quísticas em endométrio com alterações de hiperplasia (tipo I). Algumas glândulas apresentam conteúdo luminal hialino(*). Não há presença de células inflamatórias (40x).

O estadio III é o segundo mais frequente, com 10 em 27 animais, o que representa 37% da população afectada. Este é caracterizado pela presença de endometrite subaguda na metade superficial do endométrio, com infiltração de células de reacção inflamatória (CRI), como plasmócitos e macrófagos (Figura 38). Este estadio foi encontrado mais comumente nas fases de I.I. (60%) e diestro (30%).

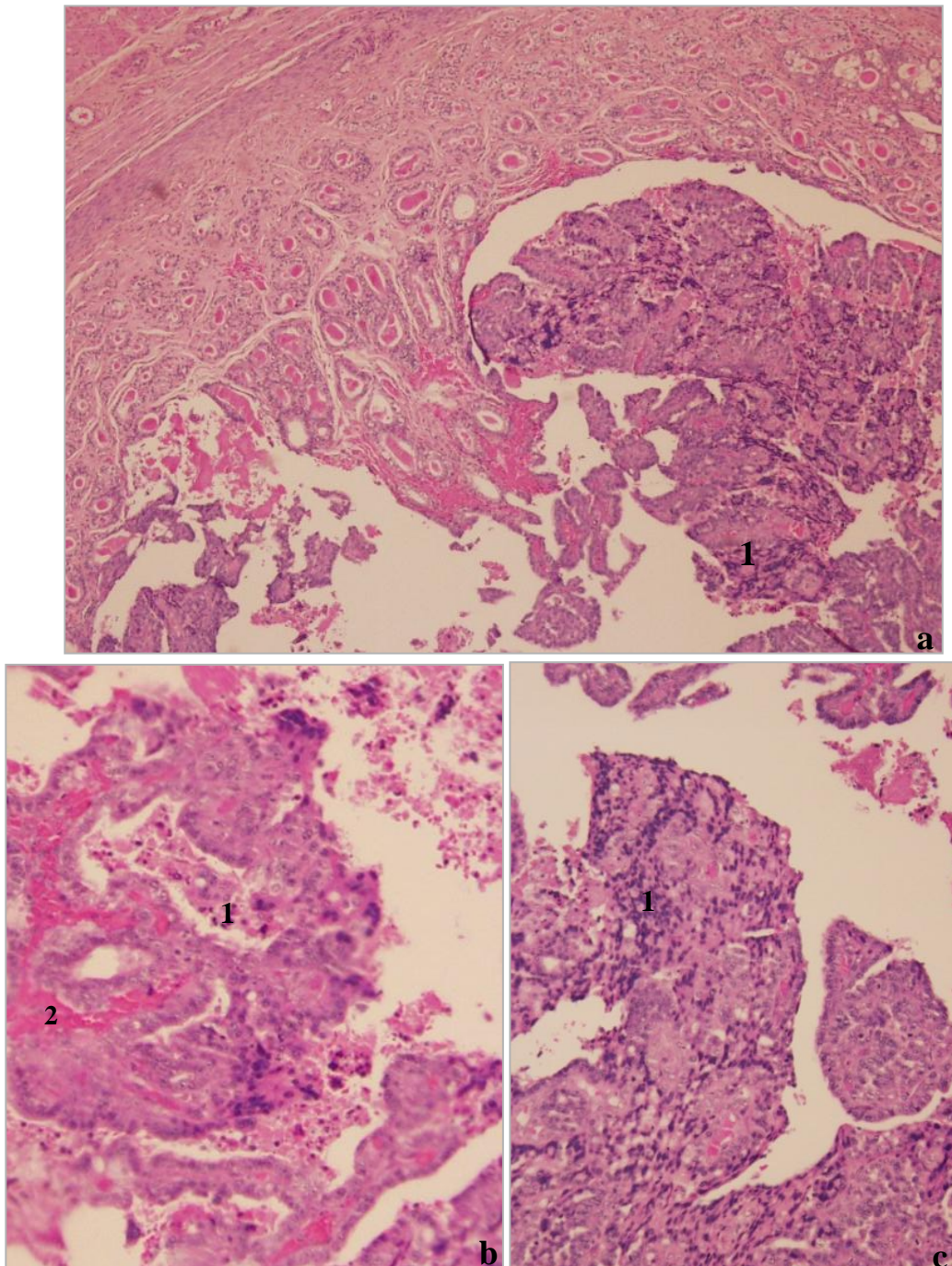
Figura 38: Aspectos de úteros afectados com lesões compatíveis com o complexo HQE – P de grau III. (H&E)



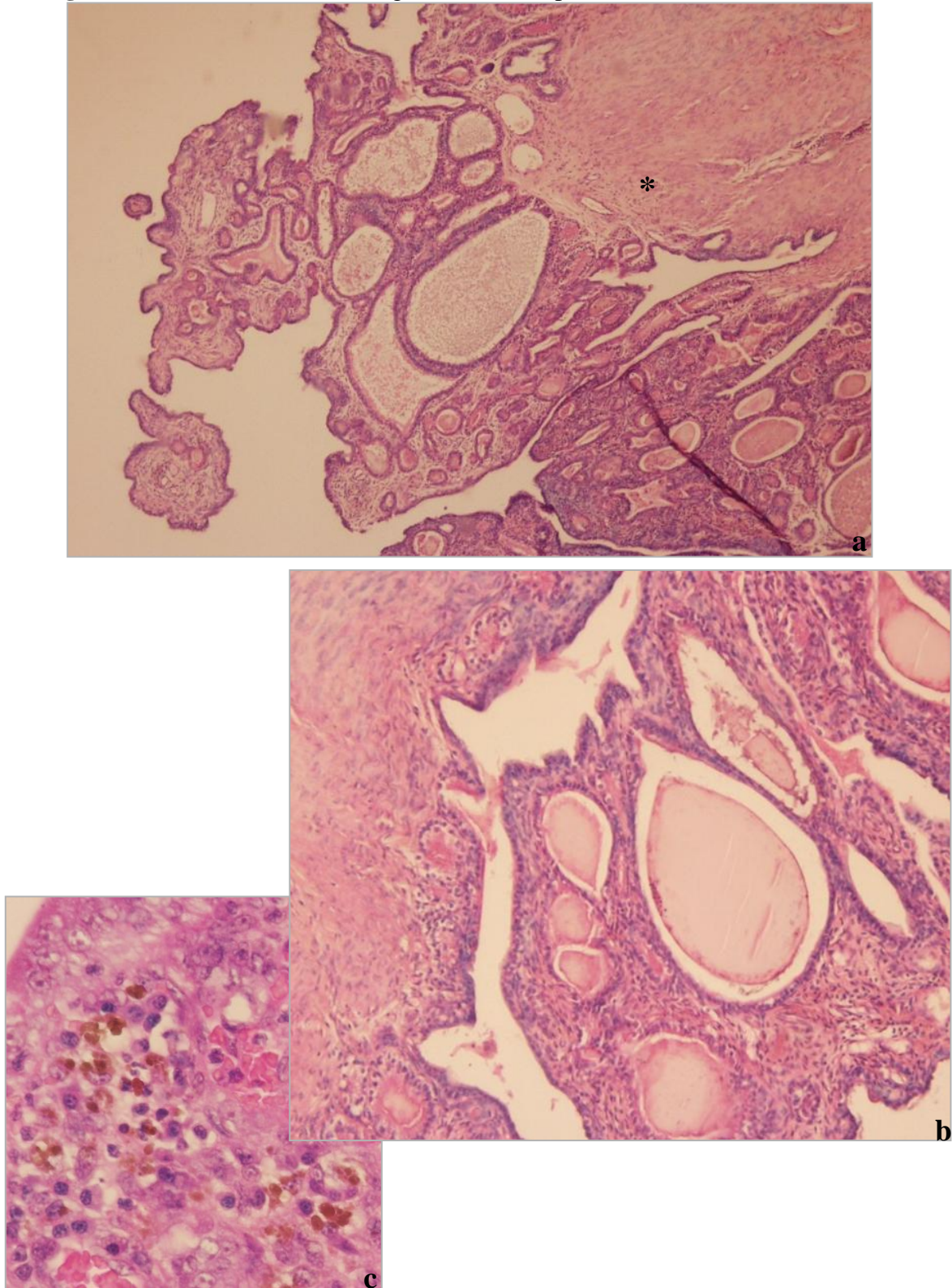
a – Endométrio com glândulas quísticas, com conteúdo luminal hialino (1), e infiltração de células de reacção inflamatórias (endometrite subaguda) (2) (100x); **b** – Conteúdo luminal de glândula quística, onde se observam células de reacção inflamatória (plasmócitos, macrófagos) (400x); **c** – Aspecto de endométrio com alterações do tipo III do complexo de HQE-P (100x).

Apenas 2 gatas (7,4%) apresentaram alterações uterinas correspondentes ao estadio II (endometrite aguda na metade superficial do endométrio – Figura 39), uma em diestro, outra em I.I., bem como ao estadio IV (7,4%), isto é, com endometrite crónica e atrofia do endométrio (uma em F.F., e outra em diestro) (Figura 40).

Figura 39: Imagens de úteros afectados com HQE de grau II. (H&E)



a – Endométrio com alterações marcadas na sua morfologia, lesões de hiperplasia quística difusa, bem como infiltrados de reacção inflamatória aguda (1) da metade superficial (40x); **b** e **c** – Aspecto das alterações em endométrio afectado por lesões do tipo II, evidenciando o processo inflamatório agudo e suas células (1), bem como focos hemorrágicos (2) (100x).

Figura 40: Úteros com lesões de grau IV do complexo HQE-P. (H&E)

a – Endométrio atrofiado e gravemente afectado por lesões quísticas, bem como reacções inflamatórias crónicas. É possível observar-se a hipertrofia do miométrio (*) (40x); **b**- Pormenor da figura 40a, onde se observam as glândulas quísticas de forma exacerbada, com conteúdo hialino, bem como os infiltrados inflamatórios difusos constituídos principalmente por linfócitos, e alguns plasmócitos (100x); **c** – Pigmentos de hemossiderina no interior de macrófagos. (400x).

Idade segundo o estadio de hiperplasia quística

A distribuição das idades consoante o grau de HQE está descrita nas tabelas seguintes.

Tabelas 11, 12, 13 e 14: Idades das gatas doentes, de acordo com o grau de HQE (classificação de Dow) que cada uma apresenta.

Idades	Gatas com tipo I	Idades	Gatas com tipo II	Idades	Gatas com tipo III	Idades	Gatas com tipo IV
1a	2	5a	1	5a	1	9a	1
2a	1	Superior a 6a	1	Superior a 6a	8	11a	1
4a	1			Desconhecida	1		
Superior a 6a	8						
Desconhecida	1						

O intervalo de idades nas gatas afectadas com o estadio I de HQE varia entre 1 ano e 11 anos, mas grande parte (80%) situa-se na faixa de idades superior a 6 anos (na qual estão inclusas 2 gatas com 8 anos, uma com 9 e outra com 11). As duas gatas classificadas no estadio II apresentam uma 5 anos e outra idade superior a 6 anos. O estadio III também se verifica principalmente em fêmeas com idade superior a 6 anos (8/13; 61,5%), 4 das quais com idades conhecidas (7, 8, 9 e 11 anos).

No estadio IV existem igualmente apenas gatas na faixa etária superior a 6 anos (uma com 9 anos e outra com 11 anos).

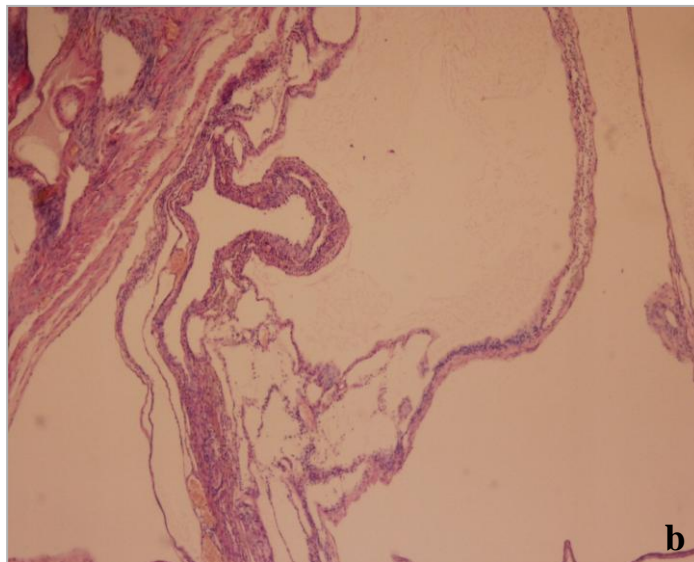
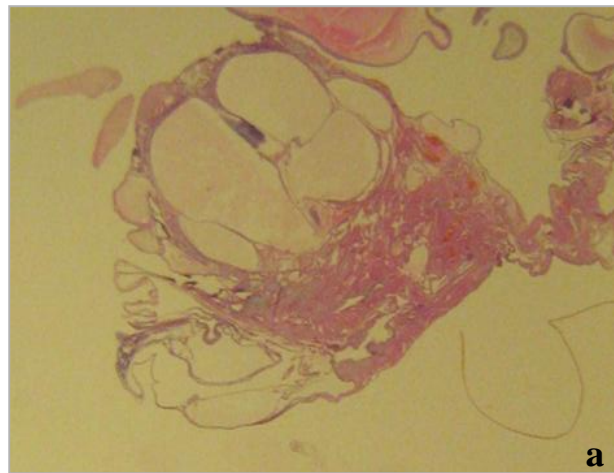
Outros aspectos

Foram ainda analisados alguns aspectos nas gatas com HQE, designadamente se as mesmas apresentariam em simultâneo tumores mamários, se tomavam anti-concepcionais (progestagénios) e a existência de previamente à cirurgia, quistos foliculares no ovário.

Foram detectadas 4 fêmeas em toda a população (8%) com presença de tumores mamários, sendo que todas elas apresentaram concomitantemente alterações de hiperplasia do endométrio. Em todos estes animais, foi constatado uma idade superior a 6 anos. Duas destas fêmeas com neoplasia mamária apresentava HQE de grau I, uma ostentava alterações uterinas consideradas de grau III, e outra manifestava lesões no estadio IV. Esta última gata, tomava progestagénios contendo acetato de megestrol (Megecat[®]) e, na população, apenas mais uma outra gata apresentava esta mesma característica, embora com diferente fármaco: Covinan[®] (composto de proligestona). Esta, por sua vez, também apresentava afecção hiperplásica uterina, no estadio III.

Em relação à presença ovárica de quistos foliculares (Figura 41), estas estruturas foram encontradas em 9 fêmeas do total de 50 animais estudados (18%). Desta porção de animais, 88,9% (8/9) continham alterações uterinas.

Figura 41: Aspectos de lesões quísticas foliculares no ovário de gata (que apresentava simultaneamente lesões de grau IV do complexo HQE-P). (H&E)



a – 20x; **b** – 40x

4. Discussão dos resultados

Após análise da população estudada, podemos constatar alguns aspectos relacionados com a fisiopatologia reprodutiva da espécie em estudo. Ainda que a maioria das gatas se torne sexualmente madura entre os 6 e 9 meses, este acontecimento poderá ocorrer até aos 12 meses, dependendo da altura do ano (Grundy & Davidson, 2005; Johnson, 2009). No estudo aqui relatado, os dois animais impúberes apresentavam 5 e 9 meses. Para além do peso do animal interferir bastante para a entrada na puberdade, o factor fotoperíodo não é de menor importância. Assim, a gata com 5 meses, embora mais nova, havia sido recolhida (e esterilizada) em Janeiro, ou seja, num período crescente de luminosidade, tendo-se observado histologicamente, sobretudo a nível ovárico, que esta fêmea estaria a iniciar a sua ciclicidade. Isto não se verificou na gata com 9 meses, cuja OVH foi realizada em Dezembro, mês em que geralmente as fêmeas da espécie felina deixam de ter ciclos éstricos. Este período de anestro sazonal inicia-se, por norma, em finais de Outubro (Pineda, 1989). O mesmo autor faz menção que o comportamento pode, no entanto, ser distinto, no caso de a gata estar continuamente em casa, sujeita a luz artificial.

O aspecto da sazonalidade pode ainda ser observado no registo dos meses em que se deu a OVH de cada fêmea. Apesar do número da amostra ser reduzido, constatou-se que no mês de Dezembro, apenas se registaram animais em anestro (sazonal e pré-púbere), bem como em Janeiro (gata já referida anteriormente). Entre Fevereiro e Outubro verificaram-se fêmeas nas restantes fases do ciclo, havendo predominância de certas fases em determinados meses. Contudo, não se pode concluir acerca da relação mês-fase do ciclo, uma vez que não foi recolhido o mesmo número de animais em cada mês.

Neste estudo, 19 (38%) gatas tinham idade igual ou inferior a 1 ano. Pode-se concluir que nas gatas a OVH electiva é feita cada vez mais cedo, em termos de idade, muitas vezes anteriormente ao primeiro cio. Este facto mostra um comportamento por parte dos proprietários bastante consciencioso e positivo, ao mesmo tempo que benéfico para a fêmea, que assim não é exposta de forma cíclica e repetida às hormonas intervenientes na reprodução, em especial, estrogénios e progesterona.

Foi analisada a população folicular dos ovários de cada animal, consoante a fase do ciclo éstrico. A média de folículos primários contabilizada nos ovários de fêmeas em fase folicular (proestro e estro) foi de 6,5, o que vai ao encontro ao que refere Tsutsui *et al.* (1989), citado por Little (2003), de que nesta fase 3 a 7 folículos, em média, iniciam o seu crescimento, com consequente produção de estrogénios.

Na fase de diestro, mesmo sob acção da P₄, observam-se ondas de crescimento folicular (Wildt *et al.*, 1981). De acordo com os resultados do presente estudo, a fase em questão apresenta um número superior de folículos primários e secundários, e um número inferior de folículos secundários vesiculares e terciários em comparação com a fase folicular que lhe antecede, comprovando o acima explicitado, e sugerindo que as ondas que neste período se iniciam não culminam em folículos maduros, pois sofrem atresia. Uma vez que os folículos produtores de estrogénio se encontram em regressão, as concentrações plasmáticas destas hormonas estão, nesta fase do ciclo, reduzidas (Wildt *et al.*, 1981).

Em termos de intervalo interéstrico, os resultados obtidos na caracterização histológica do ovário revelaram abundância de folículos primordiais e, dentro dos folículos em maturação, os folículos secundários representam a maioria, seguidos dos folículos primários. Possivelmente grande parte destes folículos sofre atresia. Geralmente, nesta fase, os ovários encontram-se inactivos (Little, 2003; Feldman & Nelson, 2004). Contudo, o presente estudo mostra que talvez não seja uma inactividade total, mas sim um processo que não atinge o seu culminar, ou seja, os folículos não atingem o seu estado maduro. Já alguns autores haviam mencionado este facto, afirmando que neste período intermédio existe crescimento e regressão de folículos, uma vez que comprovaram flutuações nos níveis sanguíneos de estradiol (Wildt *et al.*, 1981). Esta hormona não foi mensurada no nosso estudo.

No anestro, fase também caracterizada por inactividade ovárica (Little, 2003; Feldman & Nelson, 2004), foram, no presente estudo, observados folículos em crescimento, em especial folículos secundários e primários, com menores quantidades de folículos em etapas de evolução subsequentes. Propõe-se a mesma teoria, de ocorrer neste período crescimento e regressão folicular.

A fase folicular, que engloba o proestro e o estro, é caracterizada pelo aumento no número de camadas de células que revestem a mucosa vaginal e pela cornificação crescente das células das camadas mais superficiais (Mill *et al.*, 1979; Shille *et al.*, 1979; Banks, 1986; Johnsto *et al.*, 2001). Os resultados obtidos neste estudo corroboram os de outros autores. As células predominantes nas citologias de gatas em fase folicular foram as células superficiais queratinizadas (SQ) (44%) e as células superficiais anucleadas, ou “escamas” (45%). Nesta fase foram também registadas citologias com presença de neutrófilos, que poderão coincidir com as fêmeas em proestro, uma vez que, de acordo com Mills *et al.* (1979), estas células atravessam a parede vaginal por diapedese, neste período.

Em diestro, as células predominantes a nível de citologia vaginal foram as basais ou parabasais (B/PB), correspondendo a 59% do total de células observado, e 21% de células

intermédias. Dados anteriormente publicados assemelham-se a estes resultados, embora por vezes apontem para uma maioria de células intermédias. (Mills *et al.*, 1979). Estes autores afirmam que poderão estar presentes neutrófilos na citologia deste período, o que se verificou em 25% de fêmeas em diestro (4/16).

A fase de I.I. é caracterizada citologicamente pelo predomínio de células intermédias, com presença também marcada de células B/PB (Mills *et al.*, 1979). Os dados deste estudo coincidem com os atrás referidos, tendo-se observado 42% das primeiras células, e 31% das segundas. Em termos de neutrófilos, nesta fase os autores mencionados referem a sua possível presença, tendo-se verificado estas células sanguíneas em 12,5% das gatas em I.I. (2/16).

Em relação ao anestro, as gatas inseridas no presente estudo apresentam uma esmagadora maioria de células B/PB na citologia vaginal (73% destas células), estando de acordo com o anteriormente estabelecido por Mills *et al.* (1979) e Feldman e Nelson (2004).

O epitélio vaginal vai sofrendo alterações dependendo da fase do ciclo em que a gata se encontre, e por consequência das hormonas presentes a nível sérico. Embora de forma menos expressiva do que na cadela, a citologia vaginal é útil, também na espécie felina, para detecção da fase do ciclo éstrico em que o animal se encontra, uma vez que em cada etapa se verifica predominância de determinado tipo celular. Os estrogénios, aumentados na fase folicular, conduzem ao aumento na espessura desta camada, assim como à cornificação das células das camadas mais superficiais (Johnston *et al.*, 2001), processo que actua como forma de protecção da vagina, caso ocorra cópula. Ao longo do resto do ciclo éstrico, os níveis de E₂ diminuem e as paredes vaginais diminuem de espessura por descamação celular, e as células que surgem na citologia são as da camada mais basal da mucosa, isto é, as células B/PB.

Na fase folicular, observou-se crescimento e proliferação do epitélio glandular (Shille *et al.*, 1979). De facto, podemos observar nesta fase que as criptas apresentam um epitélio entre o cúbico e o cilíndrico, e o epitélio das glândulas basais é cilíndrico.

No diestro, a P₄ leva a alterações fisiológicas de hipertrofia e aumento da capacidade secretora do útero (Wes *et al.*, 1976). Embora o epitélio luminal se mantenha cúbico, tal como na fase folicular, o revestimento das glândulas basais é cilíndrico e secretor. As glândulas do endométrio surgem também mais enoveladas neste período, corroborando Pineda (1989) e Feldman e Nelson (2004). O incremento na capacidade secretora do endométrio necessita que o endométrio tenha sofrido um *priming* estrogénico anterior (West *et al.*, 1976).

Nos períodos de interestro e anestro, o útero acha-se pouco desenvolvido histologicamente, nomeadamente os seu epitélios de revestimento e glandulares (Pineda, 1989). Observou-se neste estudo, que o epitélio luminal de gatas nestas fases se encontrava cúbico ou

pavimentoso. As criptas endometriais apresentavam epitélio cúbico (em interestro por vezes cilíndrico), enquanto as glândulas basais apresentavam epitélio cúbico ou cilíndrico, em ambas as fases.

Através da observação das concentrações de progesterona, bem como de estruturas ováricas (corpo hemorrágico, corpo lúteo ou corpo albicans), este estudo segue a tendência de outros (Lofsted, 1982; Lawler *et al.*, 1993; Gudermuth *et al.*, 1997) que abordam a possibilidade de na espécie felina a ovulação não ser exclusivamente induzida, como tradicionalmente descrito (Shille *et al.*, 1979; Wildt *et al.*, 1980; Banks & Stabenfeldt, 1982; Goodrowe, *et al.*, 1989). Com efeito, para além das 14 gatas em diestro, ou seja, com concentrações de progesterona superior a 1 ng/mL e presença de corpo lúteo (Shille *et al.*, 1979), e à excepção de duas que se apresentaram gestantes no momento da ovulação, existem ainda mais 4 animais que, muito embora sem essa elevação na hormona referida, apresentam estruturas que, comprovam a ocorrência anterior de ovulação: corpo hemorrágico, corpo albicans e corpo lúteo em regressão. Estas 18 fêmeas (36%), encontram-se em pseudogestação (diestro não gestante). Uma das seguintes situações poderá ter acontecido: houve estímulo de indução copulatório, com o macho, não tendo a gata ficado grávida; ocorreu este mesmo estímulo, tendo a gata abortado, após cruzamento fértil, nomeadamente por perda embrionária precoce; ou ocorreu ovulação espontânea. No entanto, nenhuma das gatas mostrou sinais de gestação ou aborto prévio.

As fêmeas nas quais ocorreu mais provavelmente ovulação espontânea são as que vivem em casa e que não têm contacto com gatos machos, ou seja 12 destas 18 gatas (24% da população total). As restantes 6 fêmeas em diestro não gestante (12%), haviam sido recolhidas da rua, onde poderão ter estado diversas vezes em contacto com machos, embora a cópula não tenha resultado em gestação.

A ovulação pode ser despoletada por estímulo não-coital, designadamente olfactório, visual (Lawler *et al.*, 1993), interacções fêmea-fêmea (Gudermuth *et al.*, 1997), ou pode mesmo ter ocorrido a chamada ovulação espontânea “verdadeira”, termo avançado por Pelican *et al.* (2005, 2006 e 2008), o qual abarca fêmeas que, mantidas em separado de machos ou outras fêmeas, sem qualquer contacto físico, visual ou olfactório, mostraram evidência de ovulação. Os valores obtidos nos estudos anteriores referentes a gatas com possível ovulação espontânea situaram-se nos 35%, de acordo com Lawler *et al.* (1993), ou nos 87%, segundo Gudermuth *et al.* (1997). Contudo, é de salientar que no presente estudo, a amostra não foi mantida em condições específicas e controladas, como nos relatados, não sendo possível concluir com

certeza a/as razão/ões pela qual as gatas ovularam, ou excluir outras que a pudessem conduzir a esse processo fisiológico.

Tal como previamente reconhecido, o complexo HQE-P na gata doméstica é bastante comum. No presente estudo, o valor deste parâmetro situou-se nos 54%, o que representa 27 fêmeas numa população de 50.

A idade do animal afectado é um factor relevante relacionado com a existência da HQE. Neste estudo, os animais com alterações no endométrio tinham na sua maioria idades superiores a 6 anos (78%), embora se tivessem encontrado alterações em gatas com idades inferiores à mencionada (n=6; 22,2%), nomeadamente em animais com apenas 1 ano (n=2; 7,4%). Feldman e Nelson (2004) e Rand (2006) haviam já referido que esta afecção pode estar presente em qualquer idade. A idade observada é muito semelhante à descrita por Dow (1962) e mais recentemente no estudo de Traas (2010), no qual 75% de gatas com esta afecção apresenta idade superior a 6 anos, mas um pouco inferiores aos de Perez *et al.* (1999), que refere uma incidência de 88,2%, em animais com mais de 5 anos.

Os meses do ano em que se verificou maior incidência de doença foram investigados. Observou-se maior número de casos de doença em Maio e Junho, embora tenham sido também nesses meses que se recolheram mais úteros.

A fisiopatologia do complexo HQE-P tem em conta a estimulação periódica do endométrio por duas hormonas: a P₄ e o E₂. Enquanto alguns autores consideram a primeira como a principal – ou única - envolvida na etiologia (Jones *et al.*, 1997; Evans *et al.*, 1980; Graves, 2006; Schlafer & Miller, 2007), outros atribuem aos E₂ uma importante influência negativa nesta afecção (Potter *et al.*, 1991). A idade da maioria das fêmeas afectadas, aliada ao carácter cíclico e repetido da exposição hormonal do endométrio sugerem uma influência crónica destas hormonas. Contudo, na gata, nem sempre o endométrio está sob acção da P₄, embora esteja repetidamente sujeito à acção estrogénica.

Constatou-se que a maioria das gatas com endométrio alterado se encontrava na fase de interestro (11 animais; 40,7%), a qual surge após a fase folicular (estimulação estrogénica) ou após diestro, caso se tenha dado ovulação (estimulação progestagénica). Os tipos de lesão endometrial mais frequentes nas fêmeas em interestro dizem respeito ao estadio III (n=6) e I (n=4), tendo somente num animal sido observada evidência histológica de ovulação num ciclo anterior, o que demonstra o papel importante dos estrogénios, no desenvolvimento quer das lesões simples de hiperplasia (tipo I), quer em hiperplasia do endométrio acompanhada de endometrite (III). As bactérias da flora vaginal que ascenderam ao útero via cérvix, durante a

fase folicular, poderão ser o estímulo das alterações observadas (Traas, 2009). A média de valores séricos de progesterona em animais doentes na fase de intervalo interéstrico foi de $0,303 \pm 0,062$ ng/mL.

Foram encontradas fêmeas com alterações do complexo HQE-P na fase folicular do ciclo éstrico (n=5), representando 14,8% da amostra com doença uterina. Três destes animais tinham hiperplasia de endométrio sem alterações inflamatórias (tipo I), 1 gata apresentou HQE associada a endometrite subaguda (tipo III), e 1 com endometrite crónica e atrofia do endométrio (estadio IV). A concentração média de P₄ nestes animais foi de $0,596 \pm 0,148$ ng/mL. Na fase de anestro, observou-se um animal com lesões de hiperplasia de grau I, com valor de P₄ igual a 0,217 ng/mL. As alterações adaptativas do endométrio nestas fases podem dever-se à estimulação crónica dos estrogénios. As endometrites referidas na fase folicular, poderão ser uma resposta a estímulos vários, nomeadamente a bactérias que ascendem da flora vaginal via cérvix, tal como já focado.

Dez animais (37%) apresentaram alterações uterinas na fase de diestro. Nesta fase, a hormona dominante é a P₄, sendo a média da sua concentração de $7,18 \pm 1,8$ ng/mL neste grupo. Embora tenham sido observadas lesões de todos os graus, a maioria correspondeu ao estadio I (5 animais) e ao estadio III (3 animais). Uma das gatas em diestro manifestava HQE com endometrite aguda (grau II), enquanto outro animal apresentava atrofia do endométrio com concomitante endometrite crónica (tipo IV). As acções desta hormona, conjugadas com a estimulação prévia do estrogénio (*priming*), podem deixar o tecido uterino com uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento de processos inflamatórios graves e crónicos que, na presença de agentes infecciosos, se tornam purulentos e são, neste período de dominância da P₄, denominados piómetra. Histopatologicamente traduzem-se pela existência de neutrófilos no lúmen de glândulas hiperplásicas, bem como na cavidade luminal do útero (Potter *et al.*, 1991; Foster, 2007; Schlafer & Miller, 2007; Hagman *et al.*, 2006; Pretzer, 2008; Hagman *et al.*, 2009). No nosso estudo, os casos de piómetra verificados não foram muito frequentes. Num estudo elaborado por Munson *et al.* (2002) em grandes felídeos em cativeiro, foi também observado um número reduzido de animais com esta entidade patológica. Tal facto parece ser devido à secreção contínua de estrogénios resultante de ondas foliculares consecutivas, que mantém o tónus uterino e minimizam as secreções do endométrio, limitando o desenvolvimento destas infecções.

As idades das gatas com alterações características de cada tipo do complexo HQE-P foram analisadas. O estadio I foi observado em fêmeas entre 1 e 11 anos, mas 80% das gatas com lesões neste grupo apresentavam idade superior a 6 anos. Dow (1962) no seu estudo verificou

hiperplasia de tipo I em gatas com idades compreendidas entre 3 e 14 anos, tendo a maioria 6 e 7 anos. Relativamente ao grau II do complexo, neste estudo pouco representado (duas gatas), as idades variaram foram de 5 e mais de 6 anos. Dow (1962) encontrou gatas com endometrite aguda associada a HQE com idade entre 3 e 11 anos, sendo que as idades mais frequentes neste estadio foram entre 6 e 9 anos. No presente estudo, o estadio III do complexo foi observado de forma maioritária em fêmeas com idades superiores a 6 anos, ao contrário de Dow (1962) que observou uma maior incidência em gatas com idades entre os 4 e 6 anos. No estadio mais avançado desta organopatia, apresentado em úteros de apenas dois animais nesta análise, as idades foram ambas superiores a 9 anos. De forma semelhante, Dow (1962) verificou o estadio IV em gatas com idades situadas entre 5 e 14 anos, principalmente na faixa etária superior a 8 anos.

Estes dados confirmam que a idade é um factor importante no desenvolvimento e na prevalência desta afecção uterina, ainda que o grau de hiperplasia associada a fenómenos inflamatórios locais provoquem alguma variabilidade neste agente, nomeadamente os casos do complexo classificados como tipo III, que foram observados por Dow (1962) em animais mais jovens, enquanto as endometrites crónicas e atróficas incidem maioritariamente em animais mais velhos (idades superiores a 8 anos). De uma forma geral, conclui-se que animais com idade superior a 6 anos apresentam uma tendência maior para desenvolverem o complexo HQE-P.

Qualquer corrimento vulvar, deve ser considerado sinal de condição patológica a nível do tracto reprodutivo, nomeadamente piómetra (Little, 2001; Potter *et al.*, 1991; Feldman & Nelson, 2004; De Faria & Norsworthy, 2008). No estudo desenvolvido pela autora, a existência de sinais clínicos foi um factor pouco expressivo na população analisada. Apenas 5 das 27 gatas (18,5%) com alterações uterinas do complexo HQE-P manifestaram algum tipo de sinal clínico, que foi exactamente o de corrimento vulvar. No entanto, há a referir que na espécie em questão este sinal poderá não ser de fácil visualização, ao exame físico, devido aos seus hábitos de higiene.

Ainda que não se acompanhe de endometrite, a lesão de hiperplasia do tipo I provocou, nas gatas em estudo, corrimento em dois animais, um deles com concomitante mucómetra. No estadio II, nenhuma das gatas analisadas apresentava sinais relativos a doença no tracto reprodutor. Uma gata classificada com complexo de grau III, expressou este sinal clínico, tendo sido clinicamente diagnosticada piómetra. Outro dos animais com endometrite subaguda e HQE, ainda que não exhibisse sintomatologia clínica, apresentava exsudado

mucopurulento no lúmen uterino. Em relação a gatas no estadio IV do complexo, uma das duas gatas manifestava corrimento vulvar mucopurulento.

Infelizmente, não foi possível obter dados referentes aos parâmetros hematológicos, bioquímicos e bacteriológicos nos animais em estudo.

Para o diagnóstico destas afecções, o método de eleição, ainda que não completamente conclusivo, é a ecografia abdominal (Haafte & Taverne, 1989; Noakes *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Polat & Salmanöglu, 2007; Johnson, 2009; Kustritz, 2010). Nas gatas em estudo, apenas 2 das 27 (7,4%) fêmeas doentes foram sujeitas a este exame complementar de diagnóstico: na gata com alterações histopatológicas características do estadio I foi observado por meio de ecografia a presença de hiperplasia quística de endométrio (tendo a OVH sido feita por forma a evitar uma possível evolução para piómetra), e na fêmea posteriormente classificada com complexo no estadio III, a ecografia confirmou a suspeita de piómetra, assim como foi possível a visualização de alterações na estrutura do endométrio.

A alteração do tipo de epitélio que reveste o lúmen e as glândulas é uma das características observadas em casos de hiperplasia do endométrio (De Bosschere *et al.*, 2001). Na nossa amostra, a principal alteração observada foi a pseudoestratificação do epitélio luminal, principalmente em úteros na fase folicular. Outros autores referem de igual forma esta adaptação (Munson *et al.*, 2002; Schlafer & Miller, 2006). Está também documentada a formação de estruturas papilares localizadas – pólipos – que se encontram muitas vezes associadas ao complexo (Dow, 1962; Munson *et al.*, 2002). Estes últimos autores afirmam, contudo, que estas estruturas poderão surgir sem que haja alteração prévia de hiperplasia.

Nas glândulas quísticas, onde a capacidade secretória se encontra incrementada, o epitélio que as forra, geralmente cilíndrico, torna-se pavimentoso, devido à pressão exercida pelo excesso das secreções no seu lúmen (Jones *et al.*, 1997; Acland, 2001; Foster, 2007), tal como aqui foi observado, em certas gatas afectadas pelo complexo, em especial com um grau avançado de hiperplasia. Ocorre também a nível do epitélio luminal do endométrio, nas situações de hidrómetra ou mucómetra (Fernández, 2004; Schlafer & Miller, 2007).

Alguns aspectos implicados na patogenia da HQE não puderam, neste estudo, ser analisados, uma vez que a amostra é de tamanho reduzido, e não se conhece a história da grande maioria dos animais incluídos. Um destes factores relaciona-se com o facto da gata ser ou não nulípara, ou seja, do efeito possivelmente profilático da gestação (Dow, 1962; Harvey, 1998; Kustritz, 2010). Não obstante, em ambas as gatas gestantes não foram observadas alterações hiperplásicas, ainda que uma delas apresentasse uma idade avançada (15 anos).

Devido há reduzida amostragem, não foi possível tirar grandes ilações sobre o efeito da administração de anti-concepcionais (progestagénios), e da presença de tumores mamários nos animais doentes, de forma a estabelecer alguma causa-efeito entre os factores apresentados e doença, como outrora investigada (Remfry, 1978; Wildt, 1986; Romatowski, 1989; Tamada *et al.*, 2003; Loretto *et al.*, 2005; Munson, 2006; Ptaszynsk & Molina, 2007; Johnson, 2009; Keskin *et al.*, 2009). Ainda assim, as 2 gatas (2/50; 4%) que tomavam progestagénios tinham um útero com HQE: uma com alterações no endométrio condizentes com o estadio IV, apresentando adicionalmente tumores mamários em ambas as cadeias (excisados na altura da OVH), e que tomava Megecat[®] (fármaco contendo acetato de megestrol) há dois anos; o outro animal que tomava Covinan[®] (composto de proligestona), apresentava HQE de tipo III. A presença de tumores mamários foi registada em 4 animais (4/50; 8%), e também em todos eles o útero se encontrava alterado (2 com grau I de hiperplasia, 1 no estadio III e outra no estadio IV). Apenas 1 destas tomava progestagénios. Seria favorável/benéfico a realização de estudos futuros que incidissem nestes aspectos, com uma população conhecida em relação à administração de progestagénios, uma vez que no presente, a quantidade de animais recolhidos da rua é considerável (n=11, isto é, 22% da população total), não se sabendo o seu contacto prévio com estes compostos

IV. Conclusão

Na gata, a citologia vaginal permite determinar a fase do ciclo éstrico em que o animal se encontra, embora a variação da proporção do tipo de células existentes em cada fase não seja tão evidente como na cadela.

Foram observadas lesões associadas ao complexo hiperplasia quística do endométrio-piômetra (HQE-P) em mais de metade das fêmeas em estudo, mais especificamente em 27/50 animais (54%). A idade é um factor importante no desenvolvimento destas lesões, apresentando a maioria das fêmeas afectadas idade superior a 6 anos (78%). No entanto, foram verificadas alterações no endométrio de gatas mais jovens.

O papel dos estrogénios na etiologia desta entidade patológica parece ser preponderante, principalmente nas alterações hiperplásicas do endométrio que, quando presentes, tornam o útero mais susceptível ao desenvolvimento de processos inflamatórios e/ou infecciosos (piômetra). Embora se tenham verificado um maior número de casos do complexo nas fases de interestro e diestro (total de 21 animais), também se encontraram alterações em gatas na fase folicular (n=5) e de anestro (n=1).

Os estadios mais prevalentes desta afecção uterina foram o I (n=13), em que se observam lesões hiperplásicas, na ausência de infiltrados ou outras alterações, e o III (n=10), caracterizado por HQE associada a endometrite subaguda.

De 18 animais em diestro não gestante (36%), é provável que em 12 tenha ocorrido ovulação espontânea (não induzida pelo coito), o que representa 24% da população em estudo.

Seria importante a continuação de trabalhos no sentido de colmatar alguma falta de informação acerca desta doença na espécie felina doméstica.

Tendo em conta que o médico veterinário tem o papel de transmitir aos proprietários noções relativas à saúde dos seus animais, e em respeito ao tema esmiuçado nesta dissertação, é seu dever sensibilizar e alertá-los para a esterilização das suas gatas, enquanto jovens, de forma a evitar o desenvolvimento da prevalente condição patológica uterina estudada.

É de salientar, em forma de finalização, a importância vital do estágio curricular no consolidar de conhecimentos adquiridos ao longo do curso, e na aquisição de aptidões práticas que serão essenciais no desenvolvimento futuro da actividade profissional, especificamente na área de clínica de animais de companhia.

V. Bibliografia

- Ackerman, N. (1981). Radiographic evaluation of the uterus: A review. *Veterinary Radiology*, 22(6), 252-257.
- Acland, H.M. (2001). Reproductive system: Female. In M.D. McGavin, W.W. Carlton & J.F. Zachary, *Thomson's Special Veterinary Pathology* (3^a Ed., pp. 601-634) Missouri: Mosby.
- Agudelo, C.F. (2005). Cystic endometrial hyperplasia - pyometra complex in cats. A review. *The Veterinary Quarterly*, 27(4), 173-182.
- Aughey, E. & Frye, F.L. (2001). *Comparative veterinary histology with clinical correlates*. London: Manson Publishing.
- Axnér, E., Ågren, E., Båverud, V. & Holst, B. S. (2008). Infertility in the cycling queen: seven cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(6), 566-576. Acedido em Out. 10, 2009, disponível em: <http://www.elsevier.com>
- Bacha, W.J. & Bacha, L.M. (2000). *Color atlas of veterinary histology*. (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Bakker, J. & Baum, M.J. (2000). Neuroendocrine regulation of GnRH release in induced ovulators [abstract]. *Frontiers of the Neuroendocrinology*, 21(3), 220-62. Acedido em Jan., 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Banks, D.R. (1986). Physiology and endocrinology of the feline estrous cycle. In D.A. Morrow, *Current Therapy in Theriogenology* (2nd ed.). (pp. 795-800). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Banks, D.R. & Stabenfeldt, G.H. (1982). Luteinizing hormone release in the cat in response to coitus on consecutive days of estrus. *Biology of reproduction*, 26(4), 603-611. Acedido em Out. 2, 2009, disponível em: <http://www.bioreprod.org/>
- Banks, D.R. & Stabenfeldt, G.H. (1983). Prolactin in the cat: II. Diurnal patterns and photoperiod effects. *Biology of reproduction*, 28(4), 933-939. Acedido em Mar. 12, 2010, disponível em: <http://www.bioreprod.org/>
- Banks, D.R., Paape, S.R. & Stabenfeldt, G.H. (1983). Prolactin in the cat: I. Pseudopregnancy, pregnancy and lactation. *Biology of reproduction*, 28(4), 923-932. Acedido em Mar. 12, 2010, disponível em: <http://www.bioreprod.org/>
- Barsanti, J.A. (2006). Genitourinary infections. In C.E. Greene (Ed.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. (6th ed.). (pp. 958-959). St. Louis: Elsevier.
- Bearden, H.J. & Fuquay, J.W. (1997). *Applied animal reproduction*. (4th ed.). New Jersey: Prentice Hall.

- Bledinger, K., Bostedt, H. & Hoffman, B. (1997). Hormonal state and effects of the use of an antiprogesterin in bitches with pyometra. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 51, 317-325.
- Brady, C.A., Otto, C.M., Winkle, T.J.V. & King, L.G. (2000). Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 217(4), 531-535.
- Breitkopf, M., Hoffman, B. & Bosted, H. (1997). Treatment of pyometra (cystic endometrial hyperplasia) in bitches with an antiprogesterin. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 51, 327-331.
- Chan, S.Y.W., Chakraborty, P.K., Bass, E.J & Wildt, D.E. (1982). Ovarian-endocrine-behavioural function in the domestic cat treated with exogenous gonadotrophins during mid-gestation. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 65, 395-399.
- Chatdarong, K., Rungsipipatb, A., Axnéra E. & Forsberg, C.L. (2005). Hystero-graphic appearance and uterine histology at different stages of the reproductive cycle and after progesteragen treatment in the domestic cat. *Theriogenology*, 64(1), 12-29. Acedido em Set. 13, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
- Clemetson, L.L. & Ward, A.C.S. (1990). Bacterial flora of the vagina and uterus of healthy cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 196(6), 902-906.
- Coggan, J. A., Melville, P. A., de Oliveira, C. M., Moreno, A. M. & Benites, N. R. (2008). Microbiological and histopathological aspects of canine pyometra. *Brazilian Journal of Microbiology*, 39(3), 477-483.
- Constatinescu, G.M. (2007). Anatomy of Reproductive Organs. In H. Shatten & G.M. Constatinescu, *Comparative Reproductive Biology*. (pp. 5-27). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Culp, W.T.N. & Holt, D.E. (2010). Septic peritonitis. *The Compendium on Continuing Education for Veterinarians*, 32(10), E1-E115. Acedido em Nov. 27, 2010, disponível em: <http://www.vetlearn.com>
- Davidson, A.P. (1995). Medical treatment of pyometra with prostaglandin F_{2α} in the dog and cat. In D. Bonagura, & D.C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapeutics XII*. (pp. 1081-1083). Philadelphia: Saunders Company.
- Davidson, A.P., Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (1992). Treatment of pyometra in cats, using prostaglandin F_{2α}: 21 cases (1982-1990). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 200(6), 825-828.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Van Den Broeck W. & Coryn M. (2001). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two identities be disconnected? *Theriogenology*, 55(7), 1509-1519. Acedido em Set. 20, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

- De Faria, V. & Norsworthy, G. (2008). Pyometra in a 13-year-old neutered queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(2), 185-187. Acedido em Jun.08, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
- De La Puerta, B., McMahon, L.A. & Moores, A. (2008). Uterine horn torsion in a non-gravid cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(4), 395-397. Acedido em Out. 23, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
- Devey, J.J. (2010). Crystalloid and Colloid Fluid Therapy. In S.J. Ettinger, & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine, volume 2*. (7th ed.). (pp. 1696-1707). St. Louis: Saunders Elsevier.
- DiBartola, S.P. & Bateman, S.W. (2009). Fluid Therapy. In D. Bonagura & D.C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (pp. 48-54). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Dobson, H. (1995). Reproductive endocrinology and pharmacology. In M.J. Meredith (Ed.), *Animal breeding and infertility*. (pp. 62-85). Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Dow, C. (1962). The cystic hyperplasia-pyometra complex in the cat. *Veterinary Record*, 70, 141.
- Ellenport, C.R. (1986). Aparelho urogenital. In R. Getty, *Sisson and Grossman: Anatomia dos animais domésticos*. (5^aed.). (pp. 1482-1484). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- England, G.C.W. (1999). Diseases of the reproductive system. In J. Dunn, *Textbook of Small Animal Medicine*. (pp. 574-594) Philadelphia: Saunders.
- Evans, R.W., Chen, T.J., Hendry III, W.J., & Leavit, W.W. (1980). Progesterone regulation of estrogen receptor in the hamster uterus during the estrous cycle. *Endocrinology*, 107(2), 383-390.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (2004). *Canine and feline endocrinology and reproduction*. (3rd ed.) St. Louis: Saunders-Elsevier.
- Fenney, D.A. & Johnston, G.R. (2002). The uterus, ovaries and testes. In D.E. Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (4th ed.). (pp. 603-614). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Fernández, E.M.A. (2004). Transtornos del crecimiento celular. In F.J.T. Tavera & G.V. Elizondo, *Patología General Veterinaria*. (4^a ed.). (pp. 151- 214). México: FMVZ-UNAM.
- Flores, R.F.C. (2004). Interacción hospedador-agente-ambiente. In F.J.T. Tavera, G.V. Elizondo, *Patología General Veterinaria* (4^aEd.) pp. 151- 214. México: FMVZ-UNAM.
- Fontbonne, A. (2007). Hormones and antibiotics in canine and feline reproduction [versão electrónica]. *World Small Animal Veterinary Association World, Congress Proceedings, Sydney, Australia, 19-23 August*. Acedido em Set. 15, 2010, disponível em: <http://www.vin.com>

- Foster, R.A. (2007). Female reproductive system. In M.D. McGavin & J.F. Zachary, *Pathology Basis of Veterinary Disease*. (4th ed.) (pp. 1263-1315). St. Louis: Mosby Elsevier.
- Fry, M.M. (2010). Anemia of inflammatory, neoplastic, renal and endocrine diseases. In D.J. Weiss & K.J. Wardrop, *Schalm's Veterinary Haematology*. (6th ed.). (pp. 246-250). Ames, Iowa: Wiley- Blackwell.
- Gartley, C. & Halling K. (2006). Pyometra. In K.A. Mathews, *Veterinary Emergency and Critical Care Manual*. (2nd ed.). (pp.756-758). Ontario: Lifelearn.
- Goodrowe, K.L., Howard, J.G., Schmidt, P.M, & Wildt, D.E. (1989). Reproductive biology of the domestic cat with special reference to endocrinology, sperm function and in vitro fertilization. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 39, 73-90.
- Graham, L.H., Swanson, W.F., Wildt, D.E. & Brown, J.L. (2004). Influence of oral melatonin on natural and gonadotropin-induced ovarian function in the domestic cat. *Theriogenology*, 61(6), 1061-1076. Acedido em Mar. 10, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
- Grobbel, M., Lübke-Becker, A., Alesik, E., Schawz, S., Wallmann, J., Werckenthin, C. & Wieler, L.H. (2007). Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from swines, horses, dogs, and cats as determine in the BfT-GermVet monitoring program 2004-2006 [abstract]. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 120(9-10), 391-401. Acedido em Dez, 15, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Grundy, S.A. & Davidson, A.P. (2005). Feline reproduction. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine, volume 2*. (6th ed.). (pp. 1696-1707). St. Louis: Saunders.
- Guardabassi, L., Houser, G.A., Frank, L.A. & Papich, M.G. (2008). Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. In L. Guardabassi, L.B.Jensen & H. Kruse (Eds.), *Guide to Antimicrobial Use in Animal*. (pp.183-206). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Gudermuth, D.F., Newton, L., Daels, P. & Concannon, P. (1997). Incidence of spontaneous ovulation in young, group-housed cats based on serum and faecal concentrations of progesterone [abstract]. *Journal of Reproduction and Fertillity. Supplement*, 51, 177-84. Acedido em Abr. 20, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Graves, T.K. (2006). Diseases of the ovaries and uterus. In: S.J. Birchard & R.G. Sherding, *Saunders Manual of Small Animal Practice*, (3^a Ed, pp. 982-991) Missouri: Saunders, Elsevier
- Gyles, C.L, & Fairbrother, J.M. (2010). *Escherichia coli*. In C.L. Gyles, J.F. Prescott, J.G. Songer & C.O. Thoen (Eds.), *Pathogenesis of Bacterial Infections in animals* (4th ed.). (pp. 267-308). Ames, Iowa: Willey-Blackwell.
- Haafte, B.V & Taverne, M.A.M. (1989). Sonographic diagnosis of a mucometra in a cat. *The Veterinary Record*, 124(13), 346-347.

- Hagman, R., Karlstam, E., Persson, S. & Kindahl, H. (2009). Plasma PGF₂ α metabolite levels in cats with uterine disease. *Theriogenology*, 72(9), 1180-1187. Acedido em Out.5, 2009, disponível em:
<http://www.sciencedirect.com>
- Hagman, R., Kindahl, H. & Lagerstedt, A.S. (2006). Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F₂ α metabolite levels. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 47(1), 55-68.
- Harvey, M. (1998). Conditions of the non-pregnant female. In G.M. Simpson, G.C. England & M. Harvey, *Manual of Small Animal Reproduction & Neonatology*. (pp. 45-51). Cheltenham, U.K.: British Small Animal Veterinary Association.
- Hedlund, C.S. (2007). Surgery of the reproductive and genital system. In T.W. Fossum, *Small Animal Surgery*. (3rd ed.). (pp. 729-746). St. Louis: Mosby Elsevier.
- Herron, M.A. (1986). Infertility from non-infectious causes. In D.A. Morrow, *Current therapy in theriogenology 2*. (pp. 829-834). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Holst, B.S., Bergström, A., Lagerstedt, A., Karlstam, E., Englund, L. & Båverud, V. (2003). Characterization of the bacterial population of the genital tract of adult cat. *American Journal of Veterinary Research*, 64(8), 963-968. Acedido em Jul. 3, 2010, disponível em:
<http://avmajournals.avma.org/doi/>
- Howe, L.M. (2006). Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, 66(3), 500-509. Acedido em Set. 17, 2009, disponível em:
<http://www.sciencedirect.com>
- Johnson, C.A. (1994). Tratamiento de la piometra felina. In R.W. Kirk & J.D. Bonagura (Eds.), *Terapeutica Veterinaria de Pequeños Animales* (pp. 1073-1076). Madrid: Intraamericana McGraw-Hill.
- Johnson, C.A. (1995). Cystic endometrial hyperplasia, pyometra, and infertility. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (4th ed.). (pp. 1636-1642). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Johnson, C.A. (2009). Reproduction system disorders. In R.W. Nelson & C.G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (4th ed.). (pp. 885-980). St. Louis: Mosby Elsevier
- Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R. & Olson, P.N.S. (2001). *Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Johnston, S.D., Root, M.V. & Olson, P.N.S. (1996). Ovarian and testicular function in the domestic cat: clinical management of spontaneous reproductive disease. *Animal Reproduction Science*, 42(1), 261-274. Acedido em Out. 6, 2009, disponível em:
<http://www.journals.elsevierhealth.com/>
- Jones, T.C., Hunt, R.D. & King, N.W. (1997). *Veterinary pathology*. (6th ed.). Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.

- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2005). *Basic histology: text and atlas*. (11th ed.). New York: McGraw Hill.
- Jutkowitz, L.A. (2005). Reproductive Emergencies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal*, 35(2), 397-420.
- Kealy, J.K. & McAllister, H. (2000). The abdomen. In J.K. Kealy & H. McAllister, *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat*. (3th ed.). (pp. 19-144). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Kenney, K.J., Matthiesen, D.T., Brown, N.O. & Bradley, R.L. (1987). Pyometra in cats: 183 cases (1979-1984). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 191(9), 1130-1132.
- Keskin, A., Yilmazbas, G., Yilmaz, R., Ozyigit, M.O & Gumen, A. (2009). Pathological abnormalities after long-term administration of medroxyprogesterone acetate in a queen. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(6), 518-521. Acedido em Mar. 15, 2010, disponível em:
<http://www.sciencedirect.com>
- King, L.G. (1994). Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 204(3), 407-414.
- Kustritz, M.V.R. (2005). Cystic endometrial hyperplasia and pyometra. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine, volume 2*. (6th ed.). (pp. 1676-1680). St. Louis: Saunders.
- Kustritz, M.V.R. (2009). Ovarian remnant syndrome in cats. In D. Bonagura, & D. C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (pp. 1040-1041). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Kustritz, M.V.R. (2010). *Clinical Canine and Feline Reproduction - Evidence-based answers*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Lawler, D.F., Evans, R.H., Reimers, T.J. & Colby, E.D. (1991). Histopathological features, environmental factors, and serum estrogen, progesterone, and prolactin values associated with ovarian phases and inflammatory uterine disease in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 52 (10), 1747-1753.
- Lawler, D.F., Johnston, S.D., Hegstad, R.L., Keltner, D.G. & Owens S.F. (1993). Ovulation without cervical stimulation in domestic cats [abstract]. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 47, 57-61. Acedido em Abr. 20, 2010, disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Leyva, H., Madley, T. & Stabenfeldt, G.H. (1989). Effect of light manipulation on ovarian activity and melatonin and prolactin secretion in the domestic cat. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 39, 125-33. Acedido em Abr. 12, 2010, disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Leyva, H., Addiego, L. & Stabenfeldt, G. (1984). The effect of different photoperiods on plasma concentrations of melatonin, prolactin, and cortisol in the domestic cat.

- Endocrinology*, 115(5), 1729-36. Acedido em Abr. 12, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Little, S.E. (2001). Uncovering the cause of infertility in queens. *Veterinary Medicine*, 96 (7), 557-568. Acedido em Out. 10, 2009, disponível em: <http://ww.argos.asisvet.com>
- Little, S.E. (2003). The feline estrous cycle and investigating infertility in the queen. [versão electrónica]. *Tufts' Canine and Feline Breeding and Genetics Conference Proceedings, Sturbridge, M.A., 2-4 October*. Acedido em Jan. 12, 2010, disponível em: <http://www.vin.com>
- Little, S.E. (2004). Drug formulary for feline reproduction. Acedido em Nov. 17, 2010, disponível em: <http://www.vin.com>
- Lofstedt, R.M. (1982) The estrous cycle of the domestic cat. *Compendium Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 4, 52-58.
- Loretti, A.P., Ilha, M.R.S., Ordás, J. & de las Mulas, J.M. (2005). Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7(1), 43-52. Acedido em Out. 10, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
- Martí, J.A. & González, M.M. (2007). Complejo de hiperplasia endometrial quística-piometra. *Argos*, 93, 34-35. Acedido em Out. 10, 2009, disponível em: <http://ww.argos.asisvet.com>
- Mateus, L. & Eilts, B.E. (2010). Cystic endometrial hyperplasia and pyometra. In S. J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine, volume 2*. (7th ed.). (pp. 1913-1921). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Mattos, M.R.F., Simões-Mattos, L. & Silva, D.M. (2003). Vaginal cytology in queens with estrus induced with equine chorionic gonadotrophin. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 98(547), 135-138. Acedido em Jun. 4, 2009, disponível em: http://www.fmv.utl.pt/spcv/PDF/pdf9_2003/547_135_138.pdf
- McGeady, T.A., Quinn P.J., Fitz, E.S. & Ryan, M.T. (2006). *Veterinary embryology*. Oxford: Blackwell Publishing.
- Mensack, S. (2008). Fluid therapy: options and rational administration. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 38(3), 575-586.
- Mills, J.N., Valli, V.E. & Lumsden, J.H. (1979). Cyclical changes of vaginal cytology in the cat. *Canadian Veterinary Journal*, 20(4), 95-101. Acedido em Fev. 5, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Misirlioglu, D., Nak, D., Ozyigit, M.O., Nak, Y. & Akkoc, A. (2009). HER-2/neu (c-erbB-2) oncoprotein in hyperplastic endometrial polyps detected in two cats. *Journal of Feline*

Medicine and Surgery, 11(10), 885-888. Acedido em Out. 16, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

Misirlioglu, D., Nak, D., Sevimli, A., Nak, Y., Ozyigit. M.O., Akkoc, A. & Cangul, I.T. (2006). Steroid receptor expression and HER-2/neu (c-erbB-2) oncoprotein in the uterus of cats with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*. 53(5), 225-229. Acedido em Set. 20, 2010, disponível em:

<http://www.vin.com>

Mondadori, R.G., Luque, M.C.A., Santin, T.R., Bão, S.N. (2007). Ultrastructural and morphometric characterization of buffalo (*Bubalus bubalis*) ovarian preantral follicles. *Animal Reproduction Science*, 97(3), 323-333.

Munson, L., Gardner, I.A., Mason, R.J., Chassy, L.M. & Seal, U.S. (2002). Endometrial hyperplasia and mineralization in zoo felids treated with melengestrol acetate contraceptives. *Veterinary Pathology*, 39, 419-427.

Munson, L. (2006). Contraception in felids. *Theriogenology*, 66, 126–134. Acedido em: Out.10, 2009. Disponível em:

www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/the

Nachreiner, R.F. & Marple, N. (1974). Termination of pregnancy in cats with prostaglandin F_{2α}. [abstract]. *Prostaglandins*, 7(4), 303-308. Acedido em Set. 10, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

Nak, D., Nak, Y. & Tuna, B. (2009). Follow-up examinations after medical treatment of pyometra in cats with the progesterone-antagonist aglepristone. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(6), 400-502. Acedido em Jun. 8, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

National Cancer Institute. (2011). *Dictionary of cancer terms*. Acedido em Jan. 15, 2011, disponível em:

<http://www.cancer.gov/dictionary/?CdrID=45631>

Noakes, D.E., Parkinson, T.J. & England, G.C.W. (2001). *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics* (8th ed.). London: Saunders-Elsevier.

Onclin, K. & Verstegen, J. (1997). Termination of pregnancy in cats using a combination of cabergoline, a new dopamine agonist, and a synthetic PGF_{2α}, cloprostenol. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 51, 259-263.

Pachtinger, G.E. & Drobatz, K. (2008). Assesmente and treatment of hypovolemic states. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 38(3), 629-643.

Pallo-Zimmerman, L.M., Byron, J.K. & Graves, T.M. (2010). Fluoroquinolones: Then and now. *The Compendium on Continuing Education for Veterinarians*, 32(7), E1-E9. Acedido em Out. 17, 2010, disponível em:

<http://www.vetlearn.com>

Pelican, K.M., Brown, J.L., Wildt, D.E., Ottinger, M.A. & Howard, J.G. (2005). Short term suppression of follicular recruitment and spontaneous ovulation in the cat using

levonorgestrel versus a GnRH antagonist. *General and Comparative Endocrinology*, 144(2), 110-121. Acedido em Abr. 7, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

- Pelican, K.M., Wildt, D.E., Ottinger, M.A. & Howard, J. (2008). Priming with progestin, but not GnRH antagonist, induces a consistent endocrine response to exogenous gonadotropins in induced and spontaneously ovulating cats. *Domestic Animal Endocrinology*, 34(2), 160-175. Acedido em Out. 22, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
- Pelican, K.M., Wildt, D.E., Pukazhenthil, B. & Howard, J. (2006). Ovarian control for assisted reproduction in the domestic cat and wild felids. *Theriogenology*, 66(1), 37-48. Acedido em Out. 6, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
- Perez, J.F., Conley, A.J., Dieter, J.A., Sanz-Ortega, J. & Lasley, B.L. (1999). Studies on the origin of ovarian interstitial tissue and the incidence of endometrial hyperplasia in domestic and feral cats. *General and Comparative Endocrinology*, 116(1), 10-20. Acedido em Set. 13, 2009, disponível em: <http://ww.idealibrary.com>
- Pineda, M.H. (1989). Reproductive patterns of cats. In L.E. McDonald & N.H. Pineda (Eds.), *Veterinary endocrinology and reproduction*. (4th ed.). (pp. 487-502). Philadelphia: Lea & Febiger.
- Pires, M.A., Travassos, F.S. & Gärtner, F. (2004). *Atlas de patologia veterinária*. Lousã: Lidel.
- Polat, B. & Salmanoğlu, M.R. (2007). Hydrometra and endometrial hyperplasia in a cat with follicular cyst. *Journal of Applied Biological Sciences*, 1(3), 109-110.
- Pomba, C., Delgado, M., Peixoto, A., Costa, M. & Correia, J.H.D. (2007). Emergence of Plasmid-Mediated CMY-2 AmpC β -Lactamases in Canine and Feline Uropathogenic *Escherichia coli*. *17th European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals Congress Proceedings, Budapest, Hungary, 13-15 September*. Acedido em Nov. 17, 2010, disponível em: <http://www.vin.com>
- Pontes, A., Traiman, P., Franco, M., Aguiar, E., Nahás, P., Dias, R. & De Luca, L.A. (2000). Tratamento clínico e seguimento das hiperplasias de endométrio. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 22 (6). Acedido em Out. 29, 2010, disponível em:
- Potter, K., Hancock, D.H. & Gallina, A.M. (1991). Clinical and pathologic features of endometrial hyperplasia, pyometra, and endometritis in cats: 79 cases (1980-1985). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 198(8),1427-1431.
- Poumián, A.M. (2004). Proceso inflamatorio. In F.J.T. Tavera & G.V. Elizondo, *Patología General Veterinaria*. (4^a ed.). (pp. 151- 214). México: FMVZ-UNAM.
- Pretzer, S.D. (2008). Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. *Theriogenology*, 70(3), 359-363. Acedido em Out. 10, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

- Previato, P.F.G.P, Neto, A.P., Werner, P.R., Acco, A., Mota, M.F., Silva, A.V. & Fonseca, J.F. (2005). Alterações morfológicas nos órgãos genitais de cães e gatos provenientes de vilas rurais da região de Umarama – PR. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, 8(2), 105-110.
- Ptaszynsk, M. & Molina, J. (2007). *Compendium de Reproducción Animal*. (9ª ed.) Montevideo, Asunción: Intervet.
- Rand, J. (2006). Queen and kitten with problems - The cat with vaginal discharge. In I.P. Johnstone, *Problem-based Feline Medicine*. (pp. 1161-1163). London: Saunders Elsevier.
- Randall, W. (1975). Influence of seasonal changes in light on hormones in normal cats and in cats with lesions of the superior colliculli and preectum. *Journal of Interdisciplinary Research Cycle*, 6, 253-266.
- Reddy, D.S. & Gadsby, J.E. (2009). Hormones affecting reproduction. In J.E. Riviera & M.G. Papich (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (9th ed.). (pp. 717-733). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Remfry, J. (1978). Control of feral cat populations by administration of megestrol acetate. *The Veterinary Record*, 103(18), 403-404.
- Robinson, N.E. (2002). Homeostasia. In J.G. Cunningham, *Tratado de Fisiologia Veterinária*. (3ª ed.). (pp. 491-496). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Romagnoli, S. (2009). Pratical use of aglepristone in small animals. [versão electrónica]. *Proceeding of the SEVC - Southern European Veterinary Conference, Barcelona, España, 2-4 Out.*. Acedido em Set. 29, 2010, disponível em: <http://www.ivis.org>
- Romagnoli, S. & Concanon, P.W. (2003). Clinical use of progestins in bitches and queens: a review. [versão electrónica]. In P.W. Concannon, G. England, J. Verstegen, & C. Lindforsberg, *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. Ithaca, N.Y.: International Veterinary Information Service. Acedido em Set. 10, 2008, disponível em: <http://www.ivis.org>
- Romatowski, J. (1989). Use of megestrol acetate in cats. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 194(5), 700-701.
- Rosendal, S. (1995). Micoplasmic infections in dogs and cats. In D. Bonagura, & D.C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapeutics XII*. (pp. 301-302). Philadelphia: Saunders Company.
- Schlafer, D.H. & Gifford, A.T. (2008). Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology*, 70(3), 349-358. Acedido em Jul. 23, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

- Schlafer, D.H. & Miller, R.B. (2007). Female genital system. In M.G. Maxie (Ed.) *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals, volume 3* (5th ed). (pp. 429-564). Philadelphia: Saunders.
- Schulman, J. & Levine, S.H. (1989). Pyometra involving uterus masculinus in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 194(5), 690-691.
- Shille, V.M., Lundström, K.E. & Stabenfeldt, G.H. (1979). Follicular function in the domestic cat as determined by estradiol-17 β concentrations in plasma: relation to estrous behavior and cornification of exfoliated vaginal epithelium. *Biology of Reproduction*, 21(4), 953-963. Acedido em Fev. 7, 2010, disponível em: <http://www.bioreprod.org/>
- Silva, L.D.M. (2009). Oestrus behavior in domestic cats. [versão electrónica]. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, São Paulo, Brasil, 21-24 Julho, 2009*. Acedido em Jan. 12, 2010, disponível em: <http://www.vin.com>
- Sorribas, C.E. (2000). *Reproducción en los animales pequeños*. (2^a ed). Buenos Aires: Inter-Médica.
- Stabenfeldt, G.H. & Davidson, A.P. (2002). Reproduction and lactation. In J.G. Cunningham, *Textbook of Veterinary Physiology* (3^a ed.). (pp. 374-428). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Stanley, S.W. & Pacchiana, P.D. (2008). Uterine torsion and metabolic abnormalities in a cat with a pyometra. *Canadian Veterinary Journal*, 49(4), 398-400.
- Tamada, H., Kawate, N., Inaba, T. & Sawada, T. (2003). Long-term prevention of estrus in the bitch and queen using chlormadinone acetate. *Canadian Veterinary Journal*, 44(5), 416-417.
- Thomas P.G.A & Fontbonne, A. (2008) Drugs and reproduction. In J. Maddison, S. Page & D. Church (Eds.), *Small Animal Clinical Pharmacology*. (2nd ed.). (pp. 528-545). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Tobias, K.M. (2010). Surgery of the Reproductive Tract. In K.M. Tobias, *Manual of small animal soft tissue surgery*. (pp. 199-269). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Toniollo, G.H., De Faria, D., Lega, E., Batista, M. & Nunes, N. (1999). Piômetra na espécie felina – Relato de um caso em *Panthera onca*. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 37(2). Acedido em Ago., 15, 2009, disponível em: <http://www.scielo.br>
- Tonozzi, C.C., Rudloff, E. & Kirby, R. (2009). Perfusion versus hydration: Impacto on the fluid therapy plan. *The Compendium on Continuing Education for Veterinarians*, 31(12), E1-E14. Acedido em Dez. 21, 2010, disponível em: <http://www.vetlearn.com>
- Traas, A.M. (2010). Feline reproduction. In S.J. Ettinger, & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine, volume 2*. (7th ed.). (pp. 1940-1948). St. Louis: Saunders Elsevier.

- Troedsson, M.H.T. & Madill, S. (2004). Pathophysiology of the reproductive system. In R.H. Dunlop & C. Malbert, *Veterinary Physiopathology*. (pp. 213-258). Ames, Iowa: Blackwell-Publishing.
- Valenciano, A.C., Decker, L.S. & Cowell, R.L. (2010). Interpretation of feline leukocyte responses. In D.J. Weiss & K.J. Wardrop, *Schalm's Veterinary Haematology*. (6th ed.). (pp. 335-344). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Verstegen, J. & Verstegen-Onclin, K. (2006). Pyometra in the bitch and queen. [versão electrónica]. *Proceedings of North American Veterinary Conference – Small Animal Edition, Vol.10, Orlando, Florida, 7-11 January*. Acedido em Set. 12, 2010, disponível em:
<http://www.ivis.org>
- Verstegen, J., Dhaliwal, G. & Verstegen-Onclin, K. (2008) Canine and feline pregnancy loss due to viral and non-infectious causes: A review. *Theriogenology*, 70(3), 304-319. Acedido em Out. 6, 2009, disponível em:
<http://www.sciencedirect.com>
- Verstegen, J.P. (1998a). Pharmacological control in reproduction in the cat. In G.M. Simpson, G.C. England & M. Harvey, *Manual of Small Animal Reproduction & Neonatology* (pp. 219-226). Cheltenham, U.K.: British Small Animal Veterinary Association.
- Verstegen, J.P. (1998b). Physiology and endocrinology of reproduction in female cats. In G.M. Simpson, G.C. England & M. Harvey, *Manual of Small Animal Reproduction & Neonatology* (pp. 11-16). Cheltenham, U.K.: British Small Animal Veterinary Association
- Von Reitzeinstein, M., Archbald, L.F. & Newell, S.M. (2000). Theriogenology question of the month: Pyometra, hydrometra or mucometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(8), 1221-1223.
- Wanamaker B.P & Massey K.L. (2009). Drugs used in hormonal, endocrine, and reproductive disorders. In B.P. Wanamaker & K.L. Massey, *Applied Pharmacology for Veterinary Technicians*. (4th ed.) (pp.172-194). St. Louis: Saunders Elsevier.
- West, N.B., Verhage, H.G. & Brenner, R.M. (1976). Suppression of the estradiol receptor system by progesterone in the oviduct and uterus of the cat. *Endocrinology*, 99(4), 1010-1016.
- White, R.N. (1998). Surgery of the genital tract. In G.M. Simpson, G.C. England & M. Harvey, *Manual of Small Animal Reproduction & Neonatology*. (pp. 171-175). Cheltenham, U.K.: British Small Animal Veterinary Association.
- Wiebe, V.J. & Howard, J.P. (2009). Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(2), 71-99. Acedido em Out. 22, 2009, disponível em:
http://www.tc.umn.edu/~rootk001/repro_pharm_article.pdf

- Wildt, D.E. (1986). Estrous cycle control – Induction and prevention in cats. In D.A. Morrow, *Current therapy in theriogenology 2.* (pp. 808-812). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Wildt, D.E., Chan, S.Y.W., Seager, S.W.J. & Chakraborty, P.K. (1981). Ovarian activity, circulating hormones, and sexual behavior in the cat. I. Relationships during the coitus-induced luteal phase and the estrous period without mating. *Biology of Reproduction*, 25(1), 15-28. Acedido em: Set. 5, 2009, disponível em: <http://www.biolreprod.org/>
- Wildt, D.E., Seager, S.W.J. & Chakraborty, P.K. (1980). Effect of copulatory stimuli on incidence of ovulation and on serum luteinizing hormone in the cat. *Endocrinology*, 107(4), 1212-1216.
- Zambelli, D. & Cunto, M. (2005). Vaginal and cervical modifications during the estrus cycle in the domestic cat. *Theriogenology*, 64(3), 679-684. Acedido em Set. 13, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

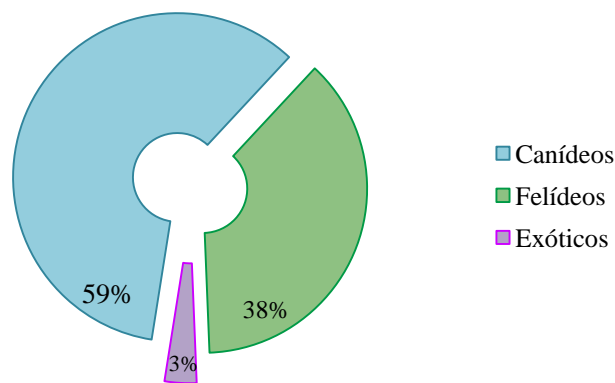
VI. Anexos

Anexo 1. Relatório das actividades de estágio

Desde o início do período em que consistiu o estágio curricular no Hospital Veterinário SOSVet, o estagiário é ambientado ao Hospital em si, quer em termos físicos, tomando conhecimento das diversas zonas que o compõem, quer em termos de corpo clínico e pessoal (enfermeiras e auxiliares) que ali desenvolvem actividade, com objectivo da sua melhor integração. O estágio compreendeu actividade nas principais áreas do SOSVet, ou seja, nas consultas externas (e de referência), realização de exames complementares de diagnóstico, na cirurgia e internamento/cuidados intensivos, sem que houvesse algum tipo de divisão horária para estas diversas componentes.

No que respeita às consultas, é possibilitado ao estagiário a sua participação nas mesmas, no que diz respeito à recolha da anamnese, realização do exame físico do animal, auxílio na execução de algum exame de diagnóstico que se torne necessário, e na preparação da terapêutica a instituir. As espécies mais assistidas durante o estágio estão expostas no gráfico 8.

Gráfico 8: Casuística assistida durante o período de estágio, segundo a espécie animal (Fr).



As espécies exóticas observadas foram fundamentalmente aves (Figura 42), lagomorfos, pequenos roedores e mustelídeos (Figura 43). Em termos absolutos, foram vistos 12 animais exóticos durante o estágio. Em relação aos canídeos ($n=227$), 49,3% dos animais eram fêmeas, e 50,7 % dos animais eram machos. Na espécie felina ($n=143$), o género feminino foi o mais prevalente (63,6%), representando o género masculino 36,4% do total de gatos observados.

Figura 42: Coruja admitida no SOSVet por motivo de trauma (atropelamento), com consequente fractura do fêmur esquerdo.



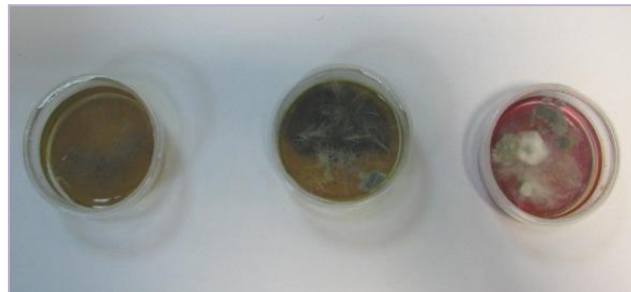
Figura 43: Furão fêmea sob anestesia volátil com vista à colocação de catéter intraósseo.



Em relação aos exames complementares de diagnóstico, o estagiário auxilia o médico veterinário na sua realização. No SOSVet existe uma ampla panóplia de exames complementares ao serviço do animal assistido, e na grande maioria, a autora pôde colaborar vastamente, particularmente no recurso à imagiologia (em especial radiografia – Figuras 47 e 48), exames de diagnóstico em dermatologia (citologias e coloração (Figura 46), testes de dermatofitose (Figura 44), raspagens, punções e biopsias cutâneas (Figura 45), entre outros), análises sanguíneas (hemograma, parâmetros bioquímicos, testes rápidos), exames complementares relacionados com urologia (cistocentése eco-guiada, urianálise, análise do

sedimento, ...), e cardiologia (electrocardiogramas), assim como participava no envio de amostras para diagnóstico, recolhidas em consulta ou cirurgia, para instituições ou organismos externos. Adicionalmente aos mencionados, a estagiária acompanhou a realização, auxiliando quando solicitado, de outros meios de diagnóstico, como é o caso das eco e ecocardiografias e ainda de endoscopias. Foi possível a observação e cooperação da estagiária em duas ressonâncias magnéticas realizadas no RRV (Referência Veterinária), casos referentes ao SOSVet.

Figura 44: Testes para diagnóstico de dermatofitoses (DTM – *Dermatophyte Test Medium*).



Da esquerda para a direita: teste negativo; teste negativo com crescimento de fungos saprófitas; teste positivo (mudança da cor do meio para vermelho) com desenvolvimento de fungos do género *Microsporum* e *Trichophyton*, essencialmente.

Figura 45: Realização de biópsia cutânea, devido a lesões de alopecia.

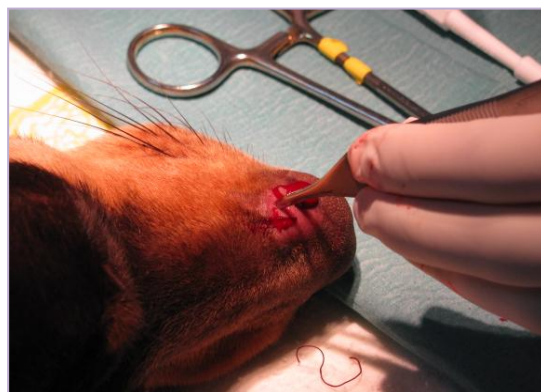


Figura 46: Observação microscópica de citologia auricular, após coloração com Diff-Quick (100x). Diagnóstico de otite por *Malassezia pachidermatis*.

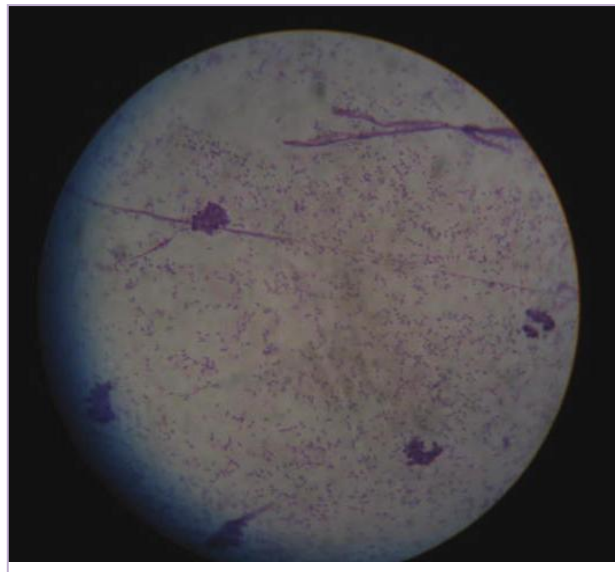


Figura 47: Imagens radiográficas de hérnia diafragmática por avulsão, em gato traumatizado, antes (a) e após (b) resolução cirúrgica.

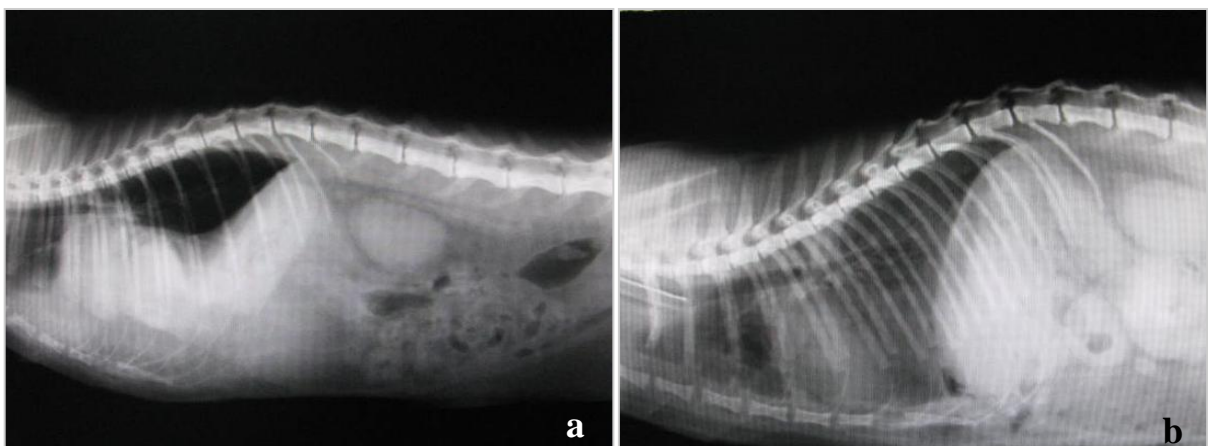
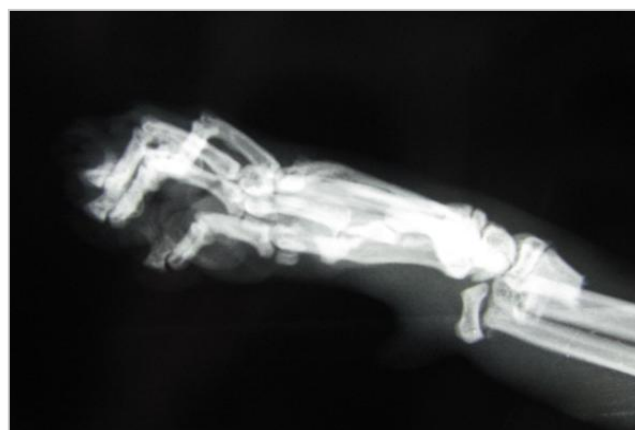


Figura 48: Radiografia de membro anterior de gata. Fractura metafisária de rádio e cúbito por queda, com resolução cirúrgica.



Na tabela seguinte, descreve-se a casuística assistida no estágio, dividida por áreas. A área da patologia clínica integra todas as especialidades observadas nas consultas externas, bem como as consultas de referência. Por medicina preventiva entende-se as acções de imunoprofilaxia (vacinação) e desparasitação. Incluídas na parcela Outras intervenções, encontram-se as cirurgias (também as de referência) e hospitalizações. Em relação às actividades de tratamento/reavaliação, nestas estão contabilizados os animais que se deslocavam ao Hospital apenas para tratamento, bem como para reavaliações nomeadamente pós-cirúrgicas, ou de outra índole.

Tabela 125: Distribuição da casuística observada no estágio, de acordo com grandes grupos de actuação na área de clínica de animais de companhia.

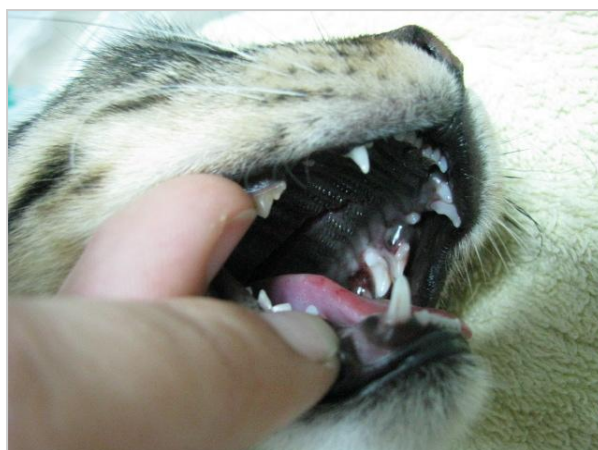
Actividades desenvolvidas	Canídeos	Felídeos
Patologia clínica	63,9%	58,9%
Medicina preventiva	21,5%	15,2%
Outras intervenções	10,7%	24,5%
Tratamento/reavaliação	3,9%	1,3%

Relativamente à fatia mais representativa de actividades desenvolvidas no período de estágio, a patologia clínica desenvolve-se em diferentes áreas de especialidade, as quais estão relatadas na tabela 16. É de salientar que cada animal pode apresentar mais do que uma doença, ou surgir à consulta diversas vezes por motivos distintos, sendo por isso mencionado em mais do que uma especialidade (tal como sucedeu na construção da tabela anterior).

Tabela 136: Descrição das especialidades clínicas observadas ao longo do estágio, de acordo com as espécies animais mais frequentes (Fr).

Especialidades clínicas	Canídeos	Felídeos
Doenças gastrointestinais	13%	19%
Doenças infecciosas	3,6%	2,4%
Doenças parasitárias	2,2%	2,4%
Oftalmologia	2,2%	1,2%
Oncologia	8,7%	14,3%
Nefrologia/urologia	6,5%	7,1%
Pneumologia	6,5%	4,8%
Dermatologia	12,3%	9,4%
Alergologia	0,7%	0%
Cardiologia	6,5%	1,2%
Ortopedia/traumatologia	9,4%	10,7%
Endocrinologia	2,4%	2,4%
Odontologia/estomatologia	8,7%	10,7%
Reprodução e Obstetrícia	4,3%	3,6%
Toxicologia	1,4%	2,4%
Nutrição	2,2%	2,4%
Hematologia	2,2%	2,4%
Neurologia	2,2%	2,4%
Otorrinolaringologia	4,3%	1,2%
Comportamento	0,7%	0%

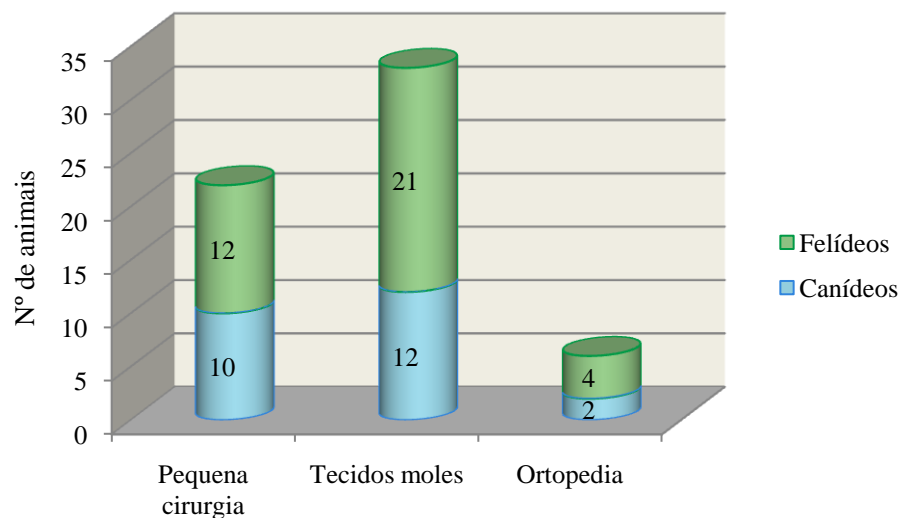
Figura 49: Caso de traumatologia (queda) – fractura do palato em felídeo.



Quanto às actividades desenvolvidas pelo estagiário a nível de cirurgia, é sua competência participar na avaliação pré-cirúrgica do animal, cooperar com o pessoal na assépcia do animal, na preparação e administração da pré-medicação, na monitorização da anestesia, bem como na preparação da sala e material a utilizar na cirurgia. Sempre que possível, a autora participou activamente nos diversos tipos de cirurgia, como ajudante de cirurgião e, quando autorizada, efectuou ovariectomias e orquiectomias de canídeos e felídeos, bem como pequenas intervenções odontológicas, nomeadamente destartarizações, com supervisão do médico veterinário responsável pela cirurgia. A recuperação pós-cirúrgica do animal faz também parte das responsabilidades do estagiário.

Os casos com indicação cirúrgica assistidos pela autora, podem ser divididos, de uma forma geral, em cirurgia de tecidos moles, ortopedia e pequenas cirurgias (Gráfico 8). Nestes dados estão abrangidas as cirurgias de referência, bastantes comuns no SOSVet.

Gráfico 9: Áreas de intervenção a nível de clínica cirúrgica desenvolvidas no período de estágio, consoante a espécie.

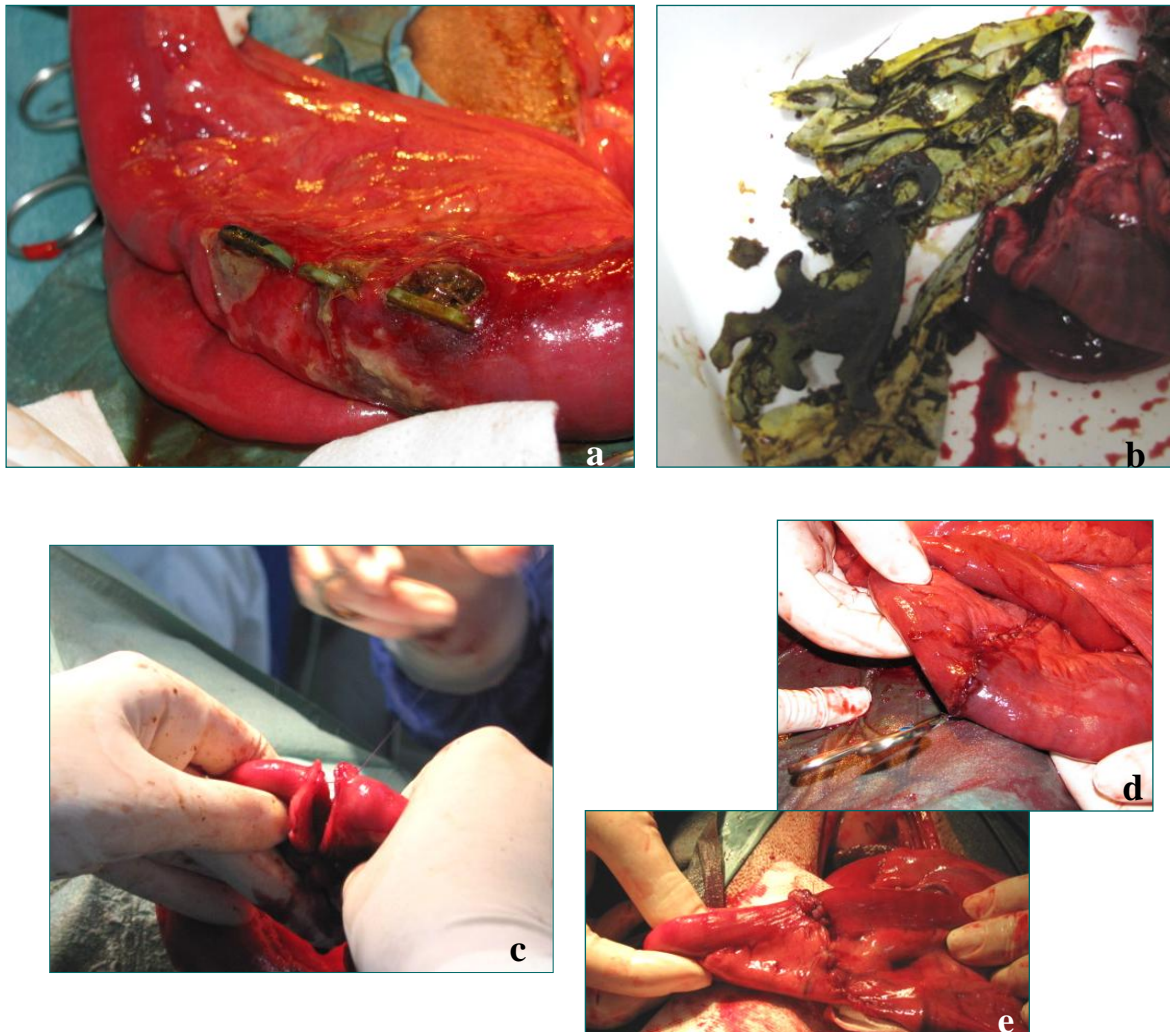


De seguida podem observar-se algumas imagens dos casos com resolução cirúrgica, assistidos durante a realização do estágio curricular.

Figura 50: Aspecto em harmónica do intestino, devido à presença de corpo estranho linear (collants de vidro).



Figura 51: Ruptura intestinal por corpo estranho contundente, com consequente peritonite, e sua resolução (a, b, c, d, e).



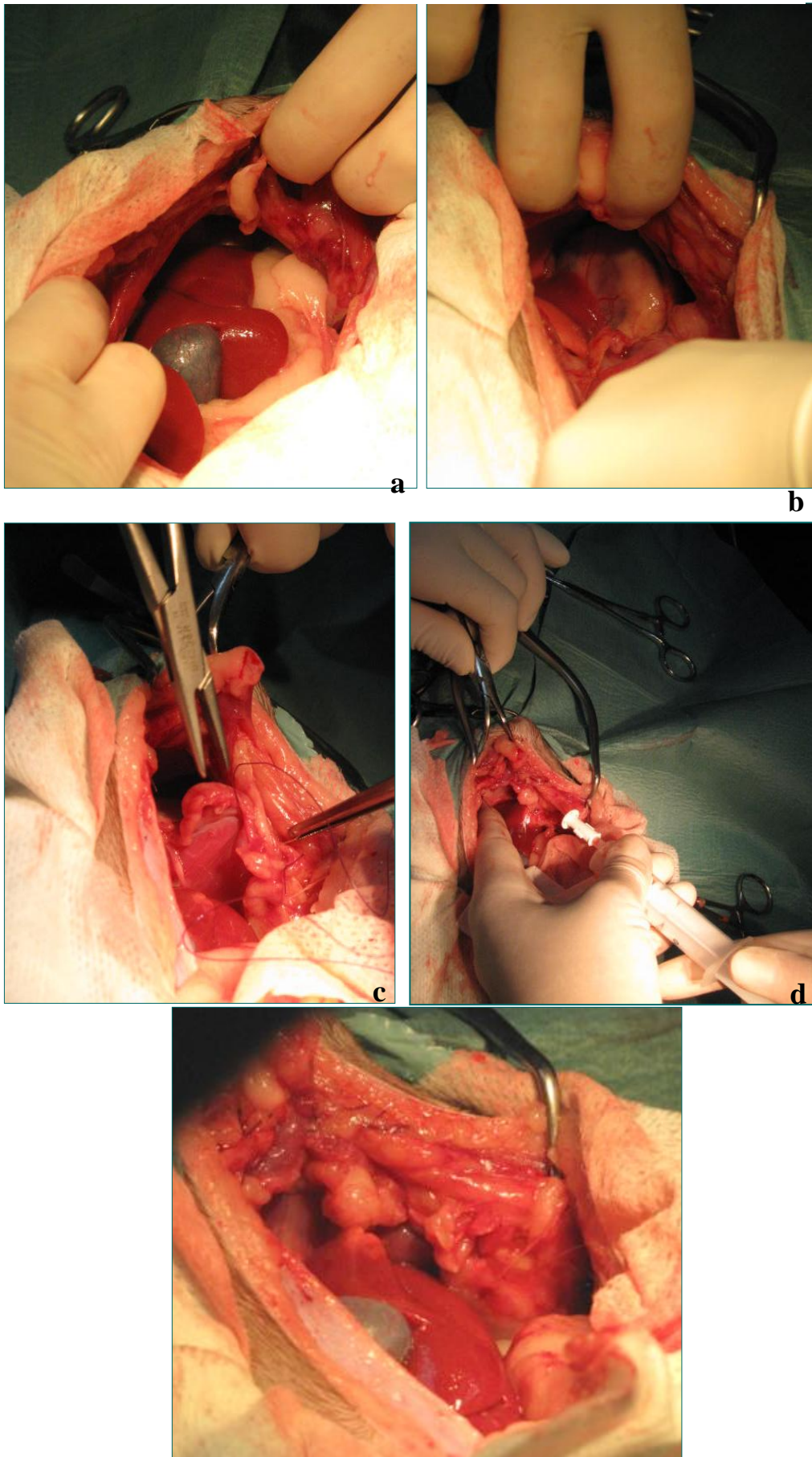
a – Ansa intestinal com ruptura, devido a corpo estranho contundente, evidenciando processos inflamatório, supurativo e necrótico exacerbados; **b** – Corpo estranho contundente e outros (fitas). Pode também observar-se uma secção necrosada de ansa intestinal; **c** – Anastomose da ansa intestinal, após secção de porção afectada; **d** – Aspecto final da ansa recuperada, ao que se segue um processo de omentalização da sutura.

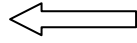
Figura 52: Gato com nódulo dorsal, com diagnóstico presuntivo de sarcoma associado à vacinação.



a – Aspecto do nódulo anteriormente à cirurgia de excisão; **b** – Sutura logo após a cirurgia; **c** – Aspecto final do local, após cicatrização (cerca de 2 semanas depois da intervenção.)

Figura 53: Resolução cirúrgica de hérnia diafragmática por avulsão na gata referida na figura 47 (a, b, c, d, e).

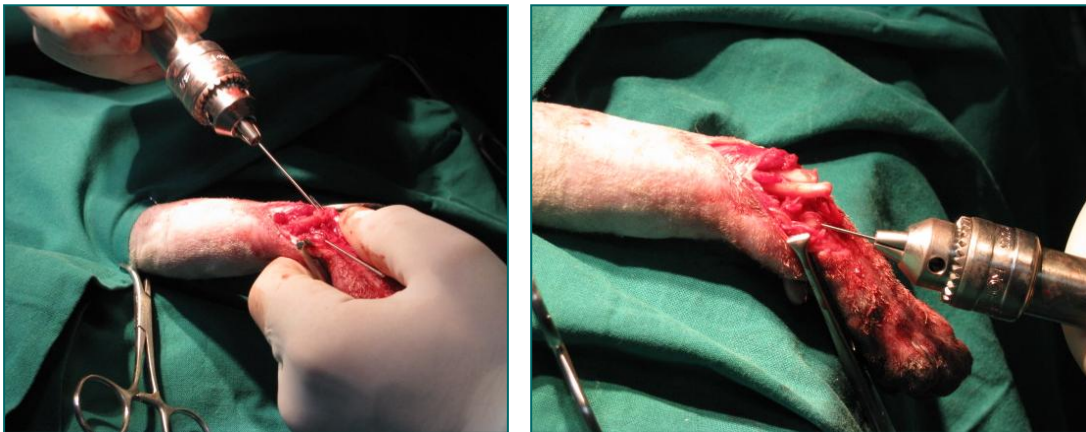




e

a – Imagem de herniação hepática; **b** – Visualização do coração, devido à avulsão do diafragma; **c** – Herniorrafia do diafragma, na qual é incorporada uma costela, uma vez que é hérnia por avulsão; **d** – Extracção do ar do interior da cavidade torácica antes do seu encerramento completo; **e** – Diafragma após sutura e recolocação (seta).

Figura 54: Resolução cirúrgica de fractura rádio- cúbito (mencionada na figura 48). Realização de osteossíntese, com colocação de *pins* intramedulares.



Os animais são internados por motivo de doença, para continuação de tratamentos, ou seguidamente às cirurgias. É dever do estagiário proceder à prestação de cuidados de alimentação e higiene dos internados, bem como à monitorização geral de alguns parâmetros, ou uma monitorização mais contínua, caso o animal se apresente em situação crítica. A preparação e administração de medicações, e a realização com maior ou menor regularidade de exames complementares de seguimento e evolução, relativas a estes animais são também tarefas em que o estagiário colabora, tal como outros procedimentos médicos que sejam necessários (pensos, medição de tensão arterial ou glicémia, enemas, limpeza e desinfecção de feridas, ...).

De um modo global, o estagiário deve, de forma gradual, conhecer e apreender as particularidades do funcionamento do hospital, participando e realizando as suas actividades de forma atenta, primando pelo dinamismo e vontade de aprender, até nas mais básicas - mas não menos importantes - actividades, contribuindo com o seu desempenho para a excelente prestação de cuidados aos animais de companhia na qual se fundamenta o SOSVet.