



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO – UEMA

CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS – CCA

CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

SARAH INGRID PINTO SANTOS

**INFLUÊNCIA DO USO DE FÁRMACOS CONTRACEPTIVOS NO
DESENVOLVIMENTO DE PATOLOGIAS DO SISTEMA REPRODUTOR DE
CADELAS**

SÃO LUÍS – MA

2017

SARAH INGRID PINTO SANTOS

**INFLUÊNCIA DO USO DE FÁRMACOS CONTRACEPTIVOS NO
DESENVOLVIMENTO DE PATOLOGIAS DO SISTEMA REPRODUTOR DE
CADELAS**

Monografia apresentada ao curso de
Medicina Veterinária da Universidade
Estadual do Maranhão para a obtenção
do grau de Bacharel em Medicina
Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra
Lima Rocha

SÃO LUÍS – MA

2017

SARAH INGRID PINTO SANTOS

**INFLUÊNCIA DO USO DE FÁRMACOS CONTRACEPTIVOS NO
DESENVOLVIMENTO DE PATOLOGIAS DO SISTEMA REPRODUTOR DE
CADELAS**

ENTREGUE E APROVADA NO DIA: 29/11/2017

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Alessandra Lima Rocha
Orientadora

Profa. Msc. Nathália dos Santos Martins
Examinadora I

Profa. Msc. Renata Mondêgo de Oliveira
Examinadora II

SÃO LUÍS – MA

2017

Dedico este trabalho aos meus avós Firmino Teixeira Santos e Rosimar Pinto Santos (*in memoriam*), com todo meu amor e gratidão, por tudo que fizeram por mim ao longo da minha vida. Desejo poder ter sido merecedora do esforço dedicado por vocês em todos os aspectos, especialmente quanto à minha formação.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela saúde e força a mim atribuídos em todos os dias da minha vida, por ter me conduzido ao curso de medicina veterinária, por ter me guiado durante minhas escolhas, por todas as vitórias, e por ter me confortado em todos os momentos.

Ao meu avô Firmino Teixeira Santos, por ter sido o principal financiador e incentivador dos meus estudos. Sem você eu não teria conquistado a minha formação.

À minha avó Rosimar Pinto Santos, que infelizmente não está mais entre nós, por todas as lições, os valores ensinados, a bondade, o amor, o incentivo aos estudos e tudo que fez por mim. Te amo vó!

À minha mãe Sandra Regina Pinto Santos, por todos os conselhos e que precisava, pela compreensão e por ser um anjo em minha vida. As palavras não podem expressar os meus sentimentos e gratidão. Meu muito obrigada.

À minha tia Giselle Pinto Santos, por todo o apoio nos momentos difíceis. Por ter me lembrado a todo o momento o quão poderoso é Deus e o como pequenas são as nossas dificuldades diante dele.

Ao meu tio Fábio Elias Pinto Santos, por ser tão prestativo e ter me ajudado inúmeras vezes, sempre que precisei.

À minha tia Artemisa Pinto Santos, mesmo longe, foi quem me deu a notícia de aprovação no vestibular e quem esteve mais empolgada com a minha decisão de ser médica veterinária. Obrigada, por toda confiança depositada em mim e por sempre ter acreditado no meu potencial.

Ao meu namorado, amigo e companheiro, Roberto dos Santos Braga Júnior, por todo amor, paciência, carinho, dedicação e apoio.

Ao meu gato Napoleão, por ter sido a minha maior inspiração na escolha da minha profissão. Também agradeço a todos os outros gatos e cães que passaram pela minha vida e me fizeram, desde a infância, almejar ser veterinária.

Ao meu irmão Filipe Santos Barros, por me tornar capaz de enfrentar novos desafios sabendo que estará sempre ao meu lado, mesmo eu sendo chata e estressada, como vive falando.

A todos os amigos de curso que conquistei e tive o prazer de compartilhar bons momentos. Serão sempre lembrados, pois com vocês pude ter muitos momentos de aprendizado que levarei por toda minha vida.

Em especial aos amigos que fiz durante esse tempo de curso, Douglas Marinho Abreu, Sérgio Henrique Costa Júnior e Lorena Santos Rodrigues, amigos que compartilhei muitos momentos de alegria, tristezas e que me aturaram durante todo esse tempo, confortando-me nos piores dias da minha vida.

À minha melhor amiga, Tatiana Dias Breckenfeld Lopes Afonso, que sempre permaneceu em minha vida torcendo por mim, mesmo estando longe nunca deixou de se importar comigo e demonstrar o valor da nossa amizade.

À Minha Orientadora, Profa. Dra. Alessandra Lima Rocha. Por toda orientação, conhecimento adquirido e por me dar a oportunidade de trabalhar com uma pessoa tão maravilhosa.

À professora Ana Lúcia Abreu Silva, por todo o ensinamento, oportunidades, pelas palavras de consolo, inspiração e confiança. A senhora foi fundamental na minha formação, pois de longe é a melhor professora que já tive!

Aos membros da banca de avaliação, Profa. Nathália dos Santos Martins e Profa. Renata Mondêgo de Oliveira, pelas sugestões que enriquecem este trabalho.

Aos professores as mais justas e sinceras homenagens, vocês serão sempre um exemplo, obrigada a todos que contribuíram para que meu sonho se tornasse real.

A todos os funcionários da Universidade Estadual do Maranhão, obrigado!

A todas as pessoas que passaram por minha vida e que, direta ou indiretamente, contribuíram para minha formação.

RESUMO

O controle reprodutivo dos animais de companhia é um assunto muito pertinente entre os proprietários que podem optar pelo método de esterilização cirúrgica ou a utilização de drogas contraceptivas de ação reversível. Apesar do método cirúrgico ser mais eficaz e seguro, muitos proprietários o consideram oneroso e adotam os fármacos anticoncepcionais. Entretanto, o uso desses fármacos pode acarretar uma série de patologias, onde se destacam a piometra, fetos mortos e tumor mamário. Em virtude disso, esse estudo objetivou avaliar os casos das doenças mencionadas anteriormente, relacionando-as a idade, raça e ao uso de contraceptivos. As fichas clínicas de 2.325 fêmeas atendidas pelo HVU – UEMA no ano de 2016 foram analisadas e destas 271 foram diagnosticadas com patologias associadas ao uso de contraceptivos. Dessas, 112 (4,81%) foram positivas para piometra, 52 (2,23%) casos confirmados para fetos mortos e 107 (4,6%) apresentaram tumores mamários. As cadelas jovens com 1 a 2 anos de idade foram mais susceptíveis ao aparecimento de fetos mortos, as cadelas adultas de 3 a 6 anos demonstraram predisposição ao desenvolvimento de piometra e as cadelas idosas com 7 anos ou mais foram as mais acometidas pelos tumores mamários. Não houve predisposição racial para nenhuma das afecções, assim como em outros estudos semelhantes. O uso de contraceptivos em cadelas com piometra correspondeu a cerca de metade do total de casos, evidenciando uma situação preocupante. Quanto as fêmeas acometidas por fetos mortos, 38,46% foram expostas a anticoncepcionais. Já em relação aos tumores mamários, 21,49% foram submetidos ao método de contracepção farmacológica. Dessas, 53,85% eram cadelas jovens de 1 a 2 anos de idade. Diante disso, é possível afirmar que houve uso indiscriminado de anticoncepcionais pelos proprietários que promoveu o desenvolvimento das patologias estudadas. Portanto, é imprescindível que os tutores sejam conscientizados sobre os riscos que esses fármacos oferecem a saúde e bem-estar das cadelas e informados quanto a segurança e eficácia do método de esterilização cirúrgica.

Palavras-chave: contraceptivos; piometra; fetos mortos; tumor mamário.

ABSTRACT

Pets' reproductive control is a very pertinent subject among owners, which can choose between neutering methods and the use of contraceptive drugs, which possess a reversible action. Despite the surgical method is more efficient and safe, some tutors consider it very expensive, and so adopt the contraceptive drugs. However, these drugs may cause a variety of diseases, especially pyometra, dead fetuses and breast cancer. This way, this study aimed to evaluate cases of the aforementioned diseases and relate them to age, breed and the use of contraceptive drugs. Were analyzed 2,325 clinical records of female dogs attended at the Veterinary Hospital of Universidade Estadual do Maranhão, in 2016. Of these, 217 animals were diagnosed with diseases related to the use of contraceptive drugs. 112 had pyometra, 52 presented dead fetuses and 107 had breast tumors. Animals with 1-2 years were more susceptible to have dead fetuses; animals with 3-6 years were predisposed to pyometra and older animals (>7 years) were the most affected with breast tumors. There was not racial predisposition to these affections. In half of all pyometra cases, the tutors gave contraceptive drugs to its animals; it also happened in 38.46% of dead fetuses cases and 21.49% of breast tumors. Given this, it is possible to affirm that was an indiscriminate use of contraceptive drugs by the owners, which resulted in the development of the studied diseases. So, is of great importance that the tutors are aware of the risks that these drugs offer to the health and welfare of the animals and informed about the security and efficacy of neutering.

Keywords: contraceptives; pyometra; dead fetuses; breast tumor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aparelho genital da cadela.....16

Figura 2. Cadeia mamária e respectiva drenagem linfática em cadelas.....19

Figura 3. Modelo esquemático da glândula mamária.....20

Figura 4. Representação esquemática da fisiopatologia da piometra.....29

Figura 5. Número de casos de piometra, retenção e fetos mortos e tumor mamário atendidos no HVU – UEMA durante o ano de 2016.....34

Figura 6. Número de casos de afecções reprodutivas relacionadas ao uso ou não de anticoncepcionais.....35

Figura 7. Raças caninas com diagnóstico de piometra no HVU –
UEMA.....36

Figura 8. Raças caninas com diagnóstico de fetos mortos no HVU –
UEMA.....38

Figura 9. Raças caninas com diagnóstico de tumor mamário no HVU –
UEMA.....40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de casos de cadelas acometidas por piometra por faixa etária e uso ou não de contraceptivos.....37

Tabela 2. Número de casos de cadelas acometidas por morte fetal por faixa etária e uso ou não de contraceptivos.....39

Tabela 3. Número de casos de cadelas acometidas por tumor mamário por faixa etária e uso ou não de contraceptivos.....41

LISTA DE SIGLAS

CL – Corpo Lúteo

cm

FEUL – Francisco Edilberto Uchoa Lopes

FSH – Hormônio folículo-estimulante

HEC – Hiperplasia endometrial cística

HVU – Hospital Veterinário Universitário

IRA – Insuficiência Renal Aguda

LH – Hormônio Luteinizante

P4 – Progesterona

PGF2 – Prostaglandina

SRD – Sem raça definida

UEMA - Universidade Estadual do Maranhão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Anatomia do Sistema Reprodutor e Glândulas Mamárias	16
3.1.1 Ovários	16
3.1.2 Tubas Uterinas	17
3.1.3 Útero	17
3.1.4 Vagina	18
3.1.5 Vulva	18
3.1.6 Glândulas Mamárias	19
3.2 Ciclo Estral	21
3.2.1 Proestro	21
3.2.2 Estro	22
3.2.3 Diestro	22
3.2.4 Anestro	23
3.3 Fisiologia da Gestação	23
3.4 Fármacos Contraceptivos em Cadelas	25
3.5 Patologias do Sistema Reprodutor e Uso de Contraceptivos	26
3.5.1 Piometra	27
3.5.2 Retenção e Morte Fetal	29
3.5.3 Tumor Mamário	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1 Local de Estudo	33
4.2 Metodologia	33
4.3 Estatística	33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1. INTRODUÇÃO

A domesticação dos cães, datada há mais de dez mil anos, está presente desde o desenvolvimento de relações humanas com base em dinâmica de grupo e foi um processo intrínseco a urbanização o que tornou esses animais venerados como membro familiar (BECK, 1973). Essa relação se intensificou a partir dos séculos XVI e XVII, quando a melhoria na qualidade de vida do homem permitiu que os animais fossem criados sem função econômica, apenas para companhia (THOMAS, 1988).

Desde então, a população de animais de estimação tem crescido significativamente, chegando a cerca de 1,51 bilhões no mundo e 74,2 milhões no Brasil (IBGE, 2015). Porém, o elevado crescimento na população desses animais associado à procriação sem controle e irresponsabilidade dos proprietários propiciou a proliferação dos cães e gatos errantes nos grandes centros urbanos, originando as superpopulações e suas consequências à saúde pública (LIMA e LUNA, 2012).

Os principais problemas advindos da convivência com animais errantes em áreas urbanas são: acidentes automobilísticos, danos ao meio ambiente, propagação de doenças infecciosas e parasitárias (zoonoses) e mordeduras (SINAN, 2009).

Para o controle reprodutivo os proprietários podem optar pelo método de esterilização cirúrgico ou a utilização de drogas contraceptivas de ação reversível, sendo o método cirúrgico mais eficaz e seguro, enquanto o uso de fármacos expõe as fêmeas à uma série de riscos (NEVES et al., 2003).

Alguns proprietários consideram o método de esterilização cirúrgica oneroso e, portanto, adotam a contracepção farmacológica como uma alternativa de baixo custo, facilmente encontrado em casas agropecuárias, além de serem vendidos sem prescrição do médico veterinário (OLIVEIRA e MARQUES JÚNIOR, 2006).

Entretanto, o uso de anticoncepcionais em animais domésticos pode ocasionar uma série de problemas reprodutivos favorecendo a ocorrência de neoplasias mamárias ou uterinas, hiperplasia endometrial cística com infecção uterina (piometra) subsequente e se aplicado em gestantes poderá ocasionar atraso no parto, distocia e retenção de fetos, maceração fetal e aborto (DE

NARDI et al., 2002; FILGUEIRA et al., 2008; BACARDO et al., 2008; ARAÚJO, 2013).

O objetivo desse trabalho foi realizar um estudo da casuística das principais patologias do sistema reprodutor de fêmeas, principalmente no que se refere às neoplasias mamárias, piometra, retenção e morte fetal em cadelas submetidas ao tratamento com fármacos contraceptivos, atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Maranhão durante o período de 2016.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a influência dos fármacos contraceptivos no desenvolvimento de patologias do sistema reprodutivo de cadelas.

2.2 ESPECÍFICOS

- Levantar dados de cadelas diagnosticadas com patologias do sistema reprodutor que possuem como fator patogênico a atividade hormonal;
- Relacionar os casos diagnosticados com a idade e raça, bem como o uso ou não de fármacos contraceptivos.

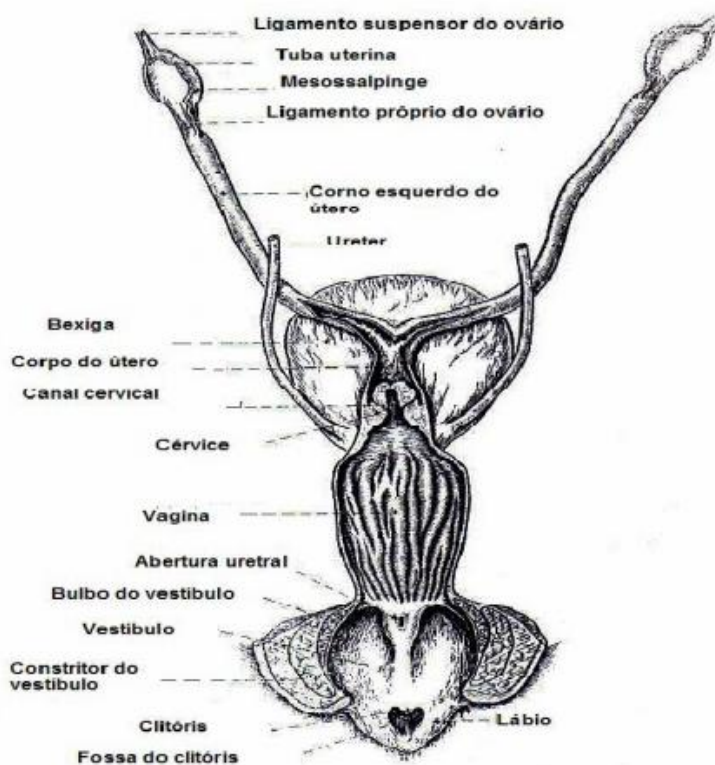
3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia do Sistema Reprodutor e Glândulas Mamárias

O sistema reprodutor das cadelas é composto por ovários, tubas uterinas, útero, vagina, vestibulo e vulva conforme ilustrado na figura 1. Todas essas estruturas apresentam papel fundamental na função de prover a concepção, gestação e parição de crias viáveis (FOSTER, 2009).

Apesar das glândulas mamárias serem classificadas como glândulas da cútis, elas estão diretamente associadas com as funções reprodutivas das cadelas (ELLENPORT, 1986) e, portanto, serão estudadas nesse segmento.

Figura 1. Aparelho genital da cadela.



(Fonte: EVANS e DELAHUNTA, 2001).

3.1.1 Ovários

Os ovários são gônadas femininas que têm como principais funções a ovogênese e esteroidogênese de estrógenos e progesterona (DUKES, 1996). Dispõem-se em pares e possuem forma ovalada, contorno alongado e

achatado, medindo cerca de 2 cm de diâmetro, porém suas dimensões podem alterar de acordo com a fase do ciclo estral.

Estão situadas entre 1 a 2 cm caudal ao rim do lado correspondente, presos à região dorsolateral da parede abdominal através do ligamento largo do útero (GETTY, 1986; FELDMAN e NELSON, 2003). O ovário direito posiciona-se mais cranial que o esquerdo, dorsal ao duodeno descendente, enquanto o ovário esquerdo encontra-se dorsal ao cólon descendente e lateral ao baço (FOSSUM, 2008).

Os ovários das cadelas são envolvidos pela bolsa ovárica, uma estrutura totalmente recoberta por tecido adiposo proveniente do mesovário e mesossalpinge (SLATTER, 2007). As artérias ovarianas são as responsáveis pelo aporte sanguíneo dos ovários e surgem a partir da aorta abdominal no ovário esquerdo e artéria renal no ovário direito (FINGLAND, 1996).

3.1.2 Tuba uterina

As tubas uterinas são pequenas estruturas sinuosas cujo comprimento atinge 5 a 9 cm (SLATTER, 2007). Originam-se na superfície medial dos ovários e têm como funções receber e conduzir os ovócitos liberados pelos ovários durante a ovulação e proporcionar a fertilização pelos espermatozoides.

Apresentam três segmentos bem definidos envolvidos pela mesossalpinge, sendo estes, o infundíbulo que exibe fímbrias parcialmente acopladas ao ovário respectivo auxiliando na captação dos ovócitos, a ampola que se trata de uma região mais ampla onde ocorre a fecundação, e o istmo que é o local onde a tuba uterina se acopla ao útero (KÖNIG e LIEBICH, 2004; FEITOSA, 2014).

3.1.3 Útero

O útero é o órgão muscular oco que acolhe o feto durante a gestação e é composto pela cérvix, pelo corpo e por dois cornos uterinos (COLVILLE, 2010). A cérvix é a região correspondente à entrada do útero, sendo mais espessa que as demais estruturas adjacentes e mantendo-se cerrada durante grande parte do ciclo estral conservando a esterilidade do útero (FELDMAN e

NELSON, 2003). O corpo possui comprimento curto em relação aos cornos uterinos com aproximadamente 1,5 cm e atuam direcionando os fetos para a cérvix no momento da parição (GETTY, 1986; SLATTER, 2007). Já os cornos uterinos são mais alongados que as demais regiões do útero, estando cranialmente conectadas às tubas uterinas e caudalmente ao corpo uterino. É o componente onde ocorre o desenvolvimento da gestação (FELDMAN e NELSON, 2003).

Na sua composição o útero apresenta três camadas distintas que seguem de modo interno, intermediário e externo, sendo elas o endométrio, miométrio e perimétrio, respectivamente (JOHNSON, 2001). O endométrio é dotado de funções secretórias do muco e outras substâncias a partir do epitélio colunar simples e glândulas tubulares que o revestem. O miométrio é a camada muscular formada por músculo liso que atua durante o parto na intenção de expulsar a cria para o meio externo. O perimétrio está intimamente ligado à musculatura do miométrio e é a camada mais externa do útero, estando revestida pelo peritônio (COLVILLE, 2010).

As artérias ováricas e uterinas são responsáveis pelo suprimento sanguíneo do útero. Enquanto apenas a porção cranial do corno uterino é irrigada pela artéria ovárica, a maior parte do útero correspondente à porção caudal, o corpo e a cérvix são irrigadas pela artéria uterina (SLATTER, 2007).

3.1.4 Vagina

A vagina é moderadamente longa e cranialmente estreita, apresenta pregas musculares longitudinais responsáveis pela sua capacidade de distensão. Localiza-se ventralmente ao trato urinário inferior e dorsalmente ao reto. Seu suprimento sanguíneo advém das artérias vaginal e em menor proporção a artéria uterina (DYCE, SACK e WENSING, 1997; GETTY, 1989).

3.1.5 Vulva

A vulva é a porção externa do trato reprodutivo, facilmente visível sem a necessidade de manuseio e localizada na porção terminal caudal do vestíbulo (JOHNSTON, 2001). Apresenta um par de lábios e o orifício

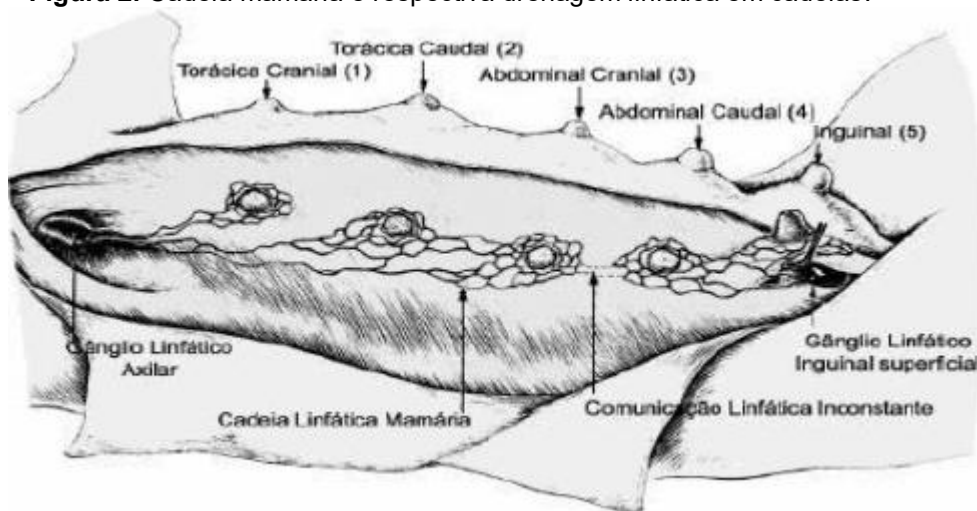
urogenital externo que constituem a comissura labial direcionada no sentido dorso-ventral (EVANS e DELAHUNTA, 2001). A depender da fase do ciclo estral, as cadelas podem apresentar vulva moderadamente pequena ou bastante edemaciada, sendo este um ótimo parâmetro para determinação do proestro (CONCANNON, 2005).

3.1.6 Glândulas Mamárias

As glândulas mamárias são classificadas como glândulas da pele e correspondem a glândulas sudoríparas modificadas para produzir e secretar leite com a finalidade de nutrir a cria (FEITOSA, 2014).

A cadela possui 4 a 5 pares de glândulas mamárias dispostas em cada lado da linha média, e distribuídas desde a região axilar até a região inguinal, sendo designadas de acordo com sua localização (figura 2) (TYLER, 2002). Quando em 5 pares são identificados dois pares de glândulas torácicas (cranial e caudal), dois pares abdominais (cranial e caudal) e um par inguinal (FOSSUM, 2015).

Figura 2. Cadeia mamária e respectiva drenagem linfática em cadelas.

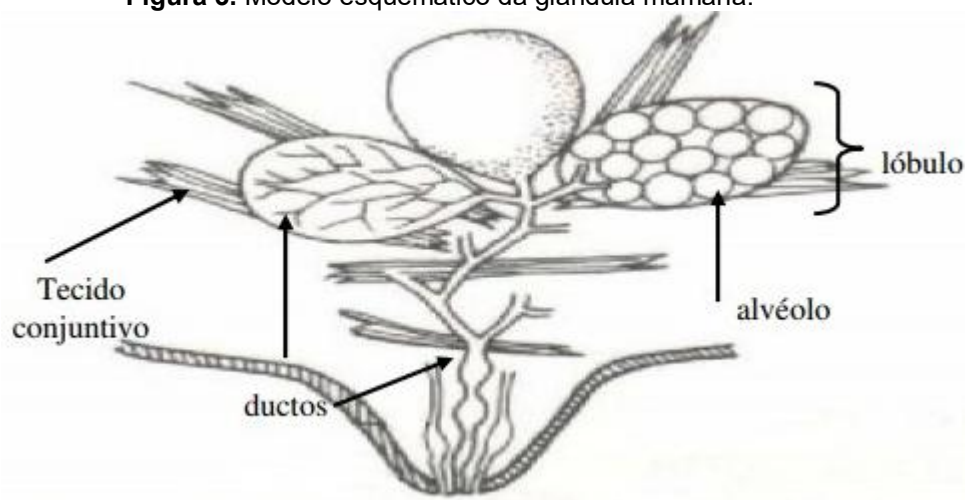


(Fonte: QUEIROGA e LOPES, 2002).

Quanto a sua estrutura, é formada por lóbulos túbulo-alveolares separados entre si por septos de tecido conjuntivo denso e adiposo. Cada lóbulo possui ductos, denominados ductos interlobulares, que drenam a secreção láctea para outros ductos de maior calibre, os ductos galactíferos.

Esses últimos, por sua vez, dilatam-se formando os seios galactóforos que se preenchem de secreção e desembocam no mamilo individualmente (figura 3). Sendo assim, cada mamilo pode apresentar até 20 orifícios distintos que correspondem a um sistema de glândulas e ductos, cada (ZUCCARI et al, 2001; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

Figura 3. Modelo esquemático da glândula mamária.



(Fonte: DELOUIS e RICHARD, 1991).

O suprimento sanguíneo das glândulas mamárias diverge de acordo com a região. As glândulas torácicas cranial e caudal recebem suprimento sanguíneo pelas artérias epigástrica superficial cranial e ramos das artérias intercostal e torácica lateral. A glândula abdominal cranial é suprida pela artéria epigástrica superficial cranial que se encontra em anastomose com a artéria epigástrica superficial caudal. Já a irrigação das glândulas abdominal caudal e inguinal provém da artéria epigástrica superficial caudal. Esses vasos são responsáveis por grande parte do aporte sanguíneo das glândulas mamárias, porém outras artérias auxiliam no seu suprimento, tais como, artéria pudenda externa, ramos cutâneos da artéria frênica abdominal e artéria ilíaca circunflexa profunda (SLEECKX et al, 2011).

A drenagem linfática da cadeia mamária também irá variar de acordo com a região, sendo os dois pares de mamas torácicas drenados pelos linfonodos axilares, a mama abdominal cranial drenada tanto pelo linfonodo axilar acessório quanto pelos linfonodos inguinais, e as mamas abdominais

caudais e inguinais drenadas pelos linfonodos inguinais (PEREIRA, 2000; QUEIROGA e LOPES, 2002).

3.2 Ciclo Estral

A puberdade marca o início da atividade sexual de cadelas ocorrendo entre 6 a 18 meses de idade. A partir de então, as atividades hormonais características do ciclo estral têm duração de 3 meses, coincidindo, ao final, o anestro, período em que essas atividades cessam e esta última fase prolonga-se estabelecendo um intervalo de 7 meses entre cada ciclo (WANKE e GOBELLO, 2006). Dessa forma, a cadela é monoéstrica por apresentar um a dois períodos estrais por ano, sendo a fase luteínica longa e indiferente entre fêmeas gestantes e não gestantes (CONCANNON et al., 1989). O ciclo estral da cadela pode ser dividido em quatro fases: proestro, estro, diestro e anestro (JEFFCOATE e LINDSAY, 1989). O proestro corresponde à fase folicular, enquanto o estro e diestro correspondem à fase luteínica e o anestro à fase de quiescência (ETTINGER, 1992).

3.3.1 Proestro

O proestro tem duração média de 9 dias, podendo variar de 3 a 21 dias e caracteriza-se por mudanças clinicamente visíveis, tais como, edema vulvar e descarga vaginal serosanguinolenta à sanguinolenta (CONCANNON, 2005). Além dessas mudanças, o proestro é marcado pela dilatação da cérvix, espessamento do endométrio, crescimento das glândulas mamárias bem como o aumento da sua função glandular. O comportamento também pode estar alterado, principalmente a rejeição do macho para a cópula, também sendo observado inquietação, desobediência, poliúria e polidipsia (CHRISTIANSEN, 1988). Estas mudanças ocorrem devido à elevação das concentrações séricas de estradiol (FELDMAN e NELSON, 2003).

As mudanças morfológicas e comportamentais dessa fase ocorrem devido à elevação das concentrações séricas de estradiol. Os folículos ovarianos em desenvolvimento sintetizam o estradiol em resposta à ação do FSH sobre eles. Essas concentrações séricas de estradiol elevam ao longo do proestro até 24 a 48 horas antes do pico pré-ovulatório de hormônio

luteinizante (LH) que irá desencadear a ovulação e dar início ao estro (WANKE e GOBELLO, 2006).

3.3.2 Estro

O estro tem duração média de 12 dias na cadela, podendo variar de 4 a 24 dias e caracteriza-se pelo período de receptividade do macho pela fêmea, admitindo o coito (OLSON e NETT, 1986; GUIDO, 2003). Essa mudança comportamental decorre da elevação dos níveis séricos de progesterona que inicia a partir do decréscimo dos níveis de estrógenos 48 horas antes do pico pré-ovulatório de LH (WEILENMANN et al, 1993).

O pico pré-ovulatório de LH marca o início do estro e após este fenômeno, temos a ovulação e mudanças nos folículos maduros que sofrem luteinização e passam a sintetizar a progesterona, aumentando ainda mais seus níveis séricos (ALLEN, 1995; FELDMAN e NELSON, 2003).

Sob o efeito do elevado nível de progesterona, as cadelas manifestam alguns comportamentos típicos do estro, tais como, elevação da região pélvica para exibir a região perineal e movimento da cauda para um dos lados. Também são visualizadas mudanças morfológicas como vulva menos edemaciada, corrimento transparente ou amarelo-palha sem a presença de sangue e endométrio menos edemaciado (CHRISTIANSEN, 1988).

Segundo Holst e Phemister (1975), a fertilidade máxima pode ser atingida em coberturas sucedidas entre os dias zero e cinco a partir da onda de LH. Enquanto Feldman e Nelson (2003), negam a gestação proveniente de coberturas realizadas nove a dez dias após o pico de LH.

O final do estro pode ser registrado ao observar a rejeição do macho pela fêmea, porém é mais precisa após a realização de citologia vaginal (FELDMAN e NELSON, 2003)

3.3.3 Diestro

O diestro sucede o fim do estro, possui duração de 2 a 3 meses, tem como hormônio predominante a progesterona e caracteriza-se pela rejeição do macho (HARVEY, 2006).

Durante o diestro, a concentração sérica de progesterona é semelhante entre cadelas gestantes e não gestantes, isso ocorre devido incapacidade das prostaglandinas uterinas de ocasionar a lise do corpo lúteo (CL). Em decorrência de semelhanças fisiológicas, as cadelas não gestantes podem desenvolver a síndrome da pseudogestação, marcada pelo desenvolvimento das glândulas mamárias, secreção uterina, construção de ninho, adoção de objetos inanimados, entre outras alterações que remetem a um comportamento maternal (CHRISTANSEN, 1998; FELDMAN e NELSON, 2003).

Na segunda metade do período que abrange o diestro, ocorre o declínio da progesterona sérica estimulando a síntese e secreção da prolactina e o LH. Ambos os hormônios são responsáveis pela manutenção do CL durante o período citado, pois na primeira metade do diestro acredita-se que o CL possua características hormônio-independentes (HOFFMAN et al., 1992; JOHNSTON et al., 2001).

3.3.4 Anestro

O anestro é a fase de quiescência reprodutiva caracterizado pela inatividade sexual e ausência de quaisquer sinais clínicos. Pode durar de 1 a 6 meses com média de 125 dias. Nesse período o útero encontra-se em processo de involução, recuperando-se das alterações fisiológicas a que foi submetido no ciclo anterior e preparando-se para o próximo ciclo (CONCANNON, 2008).

As atividades hormonais que englobam o eixo hipofisário-ovariano e o útero mantêm-se ativos, no entanto, os ovários apresentam baixa responsividade às gonadotrofinas devido ao efeito da prolactina ainda presente na circulação (JEFFCOATE, 1993).

O final do anestro é marcado pelo aumento da concentração de FSH e estradiol, dando início a um novo ciclo (KOOISTRA et al., 1999).

3.3 Fisiologia da Gestação

A gestação tem início a partir da fecundação dos ovócitos pelos espermatozoides que, nas cadelas, ocorre na tuba uterina. O período de duração da gestação pode ser contado a partir da cobertura, sendo em média 63 dias e podendo variar de 56 a 72 dias (LINDE-FORSBERG e ENEROTH,

2000). Esse longo intervalo de variações decorre da longevidade do espermatozoide do cão no aparelho reprodutivo da cadela que pode durar até 7 dias (CONCANNON et al, 2001). Também existem outros fatores que podem influenciar na duração da gestação, como tamanho da ninhada, idade da fêmea e raça (EILTS et al, 2005). No entanto, ao considerar o pico de LH como o ponto inicial para estabelecer a duração da gestação, as variações são ínfimas, sendo de 65 ± 1 dias (CONCANNON et al, 1989).

O embrião formado como resultado da fecundação irá passar pelo processo de clivagem até atingir a forma de blástula por volta do 11º dia e migrará até o útero para realizar a implantação (CONCANNON et al, 1989).

Aproximadamente no 18º dia de gestação, os embriões começam a secretar proteínas que auxiliam no processo de implantação (THATCHER et al, 1995). Ainda na forma de blastocisto, o embrião também secreta substâncias responsáveis por prolongar a vida útil do corpo lúteo, estrutura responsável pela secreção de progesterona e manutenção da prenhez (HAFEZ e HAFEZ, 2004).

A partir do 22º dia, após a implantação embrionária, inicia-se a formação da placenta no endométrio. A placenta das cadelas é do tipo zonaria circular, pois estão presentes quatro camadas distintas que acomodam o feto (MIGLINO et al, 2006).

O desenvolvimento da gestação depende basicamente de altas concentrações séricas de progesterona produzida pelo corpo lúteo inicialmente formado após a ovulação (LUZ et al, 2006). Situações como o hipoluteoidismo ou a luteólise são inconcebíveis para manter a gestação adiante, pois os níveis de progesterona serão insuficientes resultando em morte embrionária ou fetal (LUZ et al, 2004).

A progesterona é responsável pelo desenvolvimento do endométrio, tornando-o apropriado para sustentação do embrião, além de manter a integridade placentária, reduzir a atividade do miométrio e tornar o útero menos sensível à ocitocina, estabelecendo o ambiente uterino ideal para o sucesso da gestação (CONCANNON et al, 2001).

Sabe-se que os níveis séricos de progesterona, prolactina e estrógenos em cadelas prenhes e não prenhes no diestro são semelhantes, não sendo

este um bom parâmetro para indicar a concepção (HAFEZ e HAFEZ, 2004). Contudo, o hormônio relaxina é próprio da prenhez sendo detectável a partir do 26º a 30º dia de gestação (CONCANNON et al, 1996).

Ao final da gestação, a unidade feto-placentária irá secretar prostaglandina (PGF2 α) em quantidade significativa para causar a luteólise. A dissolução do CL resultará na supressão dos níveis séricos de progesterona e, por conseguinte, a contração miometrial e o parto (CONCANNON et al, 2001).

Outro evento decorrente da fase final da gestação está intimamente relacionado com a função das glândulas mamárias. A concentração plasmática de prolactina está elevada e atinge seu pico no parto, estimulando a lactogênese. (GREGERSON, 2006). No entanto, as alterações proliferativas no tecido mamário que preparam essas glândulas para a produção de colostro estão intimamente relacionadas com a ação da progesterona, no decorrer da gestação, estimulando a síntese de hormônio do crescimento atuante nos lóbulos alveolares (BERNSTEDM e ROSS, 1993).

3.5 Fármacos Contraceptivos Utilizados em Cadelas

Na tentativa de controle sobre a reprodução de cães, muitos proprietários adotam o uso de fármacos contraceptivos em cadelas. Entretanto, esse método é frequentemente empregado sem a avaliação individual, principalmente, no que se refere à fase do ciclo estral em que se encontram, podendo desencadear uma série de complicações (CRAIG, 1996).

Os principais fármacos utilizados são análogos sintéticos da progesterona, também conhecidos como progestágenos, que possuem mecanismo de ação semelhante ao hormônio endógeno, porém com atividade prolongada (FILGUEIRA et al, 2008).

Esses anticoncepcionais podem ser encontrados na forma de administração oral ou injetável. Mas, a administração injetável é a mais empregada entre os tutores por conferir maior tempo de ação (VIGO et al, 2011).

Atualmente, uma grande variedade de progestágenos pode ser encontrada no mercado, entre eles temos o acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de delmadinona, acetato de clormadinona,

acetato de ciproterona, melengestrol e proligestona (ENGLAND, 1998; MADDISON et al, 2010).

Todos esses fármacos tem a finalidade de impedir o cio, por fim, evitando uma gestação indesejável (LADDS et al, 1994). Eles atuam inibindo a secreção das gonadotrofinas FSH e LH através do seu efeito de feedback negativo no hipotálamo, prevenindo o crescimento dos folículos ovarianos e reduzindo os níveis de estrógeno, consequentemente, cessando a ovulação e o comportamento sexual vinculado a este (CHRISTIANSEN, 1988; KATZUNG, 2003; AGUIAR MOREIRA e PORTO, 2016).

A indicação é que a cadela seja avaliada individualmente para determinação da fase do ciclo estral vigente, assim, evitando a aplicação do contraceptivo nas fases de proestro, estro e diestro (MONTANHA, CORRÊA e PARRA, 2012).

No entanto, grande parte dos proprietários não busca orientação do médico veterinário e desconsideram as orientações indicadas pela bula, atitude que favorece o desenvolvimento de diversas patologias (LIMA et al, 2009), tais como, hiperplasia endometrial cística, piometra, retenção e morte fetal, hiperplasia mamária, neoplasias mamárias, pseudociese, diabetes mellitus e hipoadrenocorticism. No entanto, o uso desses fármacos mesmo em doses terapêuticas pode propiciar o desenvolvimento destas mesmas afecções (SIMPSON et al, 1998).

Muitas dessas patologias necessitam de intervenção cirúrgica urgente devido ao risco de morte. Portanto, a esterilização cirúrgica tem sido preconizada como o método ideal no controle reprodutivo de cadelas por oferecer segurança e prevenir o desenvolvimento dessas enfermidades (HONORIO et al, 2016).

3.6 Patologias do Trato Reprodutivo Relacionadas ao Uso de Contraceptivos

As patologias do sistema reprodutivo de cadelas são muito comuns no dia a dia da clínica veterinária. Elas são influenciadas pela idade, histórico reprodutivo, condições ambientais e uso de contraceptivos (PREVIATO et al, 2005).

Algumas dessas patologias se destacam por possuir grau de incidência elevado e mortalidade variada, onde o tratamento, na maioria dos casos, é cirúrgico e fundamental para a recuperação da fêmea acometida (STEPHEN e SHERDING, 2008). Desse modo, a piometra, a retenção e morte fetal e o tumor mamário são patologias que se enquadram entre as mais prevalentes no que se refere ao trato reprodutivo e são altamente influenciadas pelo uso de contraceptivos, como comprovado em estudo realizado por Araújo et al (2016).

3.6.1 Piometra

A piometra é uma patologia de caráter agudo e emergencial caracterizada pelo acúmulo de material purulento infeccioso no interior do útero que se desenvolve a partir do complexo hiperplasia endometrial cística (HEC) associado à infecção bacteriana e proporciona complicações graves ao organismo quando não tratada a tempo, como insuficiência renal aguda e sepse (ARNOLD et al, 2006; FERREIRA, 2006).

A HEC, por sua vez, é caracterizada pelo crescimento das glândulas endometriais e aumento da sua atividade secretora estimuladas pela atividade prolongada da progesterona endógena ou exógena em receptores situados no endométrio. As secreções dessas glândulas acumulam-se no lúmen uterino propiciando o ambiente ideal para o crescimento bacteriano (SUGIURA et al, 2004). Além disso, a progesterona diminui a contratilidade miometrial e suprime a atividade leucocitária local, o que contribui para a retenção da secreção no lúmen uterino e instalação do processo infeccioso (PRETZER, 2008; SMITH, 2006).

Considerando o papel fundamental da progesterona no desenvolvimento da HEC, esta afecção ocorre com maior frequência no diestro, fase do ciclo estral onde o corpo lúteo mantém os níveis séricos de progesterona elevados por um período relativamente longo, durando até 70 dias (HARDY e OBSORNE, 1974). Após repetidos ciclos estrais, estes efeitos da progesterona sob o endométrio são cumulativos, ou seja, as fêmeas adultas e mais velhas são mais susceptíveis ao desenvolvimento dessa patologia (NELSON e COUTO, 2006). No entanto, esta doença pode ocorrer em qualquer fase do ciclo estral e em fêmeas de qualquer idade, principalmente

quando realizada a administração de progesterona exógena (FERREIRA e LOPES, 2000).

O estrógeno também influencia na instalação da doença uma vez que este aumenta o número de receptores de progesterona no endométrio incitando ainda mais o surgimento da HEC, além de proporcionar a abertura da cérvix de modo que os patógenos possam adentrar ao lúmen uterino. Portanto, contraceptivos a base de estrógenos também apresentam risco em potencial no desenvolvimento da piometra (NELSON e COUTO, 2006).

Estudo realizado por Pretzer (2008) relata que a contaminação bacteriana do útero provavelmente ocorre anteriormente ao diestro, quando a cérvix está aberta, e em casos de HEC, a bactéria não pode ser eliminada antes da fase lútea, permitindo a permanência de organismos oportunistas em um ambiente excelente para sua colonização e proliferação, assim desencadeando a piometra.

Essas bactérias são oriundas, em grande parte, da microfauna vaginal e atingem o útero por via ascendente. Dentre elas o principal agente etiológico é a *Escherichia coli* no entanto, outros microrganismos também presentes na vagina em condições sadias podem ascender e desencadear o mesmo processo patológico, como *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., *Pasteurella* spp., *Serratia* spp., *Haemophilus* spp. e *Bacillus* spp. (ANDRADE, 2002; MARTINS, 2007).

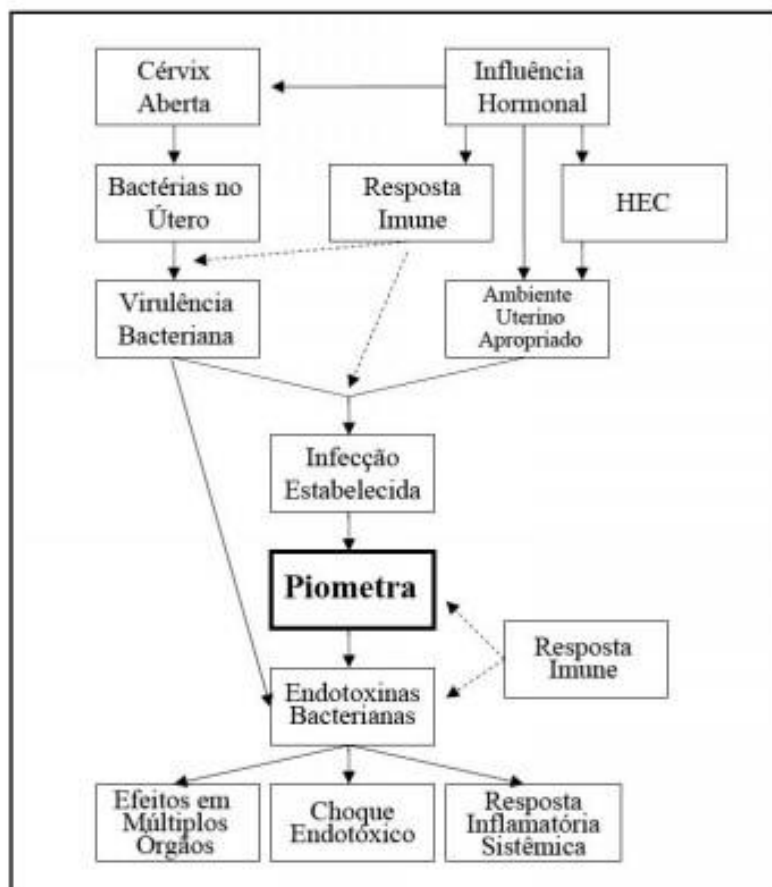
As fêmeas acometidas podem apresentar secreção vaginal com odor característico de supuração, se for um caso de piometra de cérvix aberta, ou não nos casos de piometra de cérvix fechada. Além disso, também podem apresentar dor e distensão abdominal, letargia, apatia, anorexia, poliúria, polidipsia, vômitos, febre, entre outros sinais característicos da insuficiência renal aguda (IRA) ou sepse (HANGMAN et al, 2006).

Quando a cérvix está aberta e ocorre o escoamento da secreção purulenta pela vagina, os cornos uterinos mantêm-se pouco dilatados, a parede uterina fica espessada e o miométrio encontra-se hipertrofiado. Nessas condições, a instalação da septicemia é menor e as chances de ruptura uterina

são mínimas o que torna o prognóstico favorável para as fêmeas acometidas. Em contrapartida, quando a cérvix está fechada, os cornos uterinos encontram-se distendidos, a parede uterina delgada e o endométrio apresenta-se atrofiado com infiltrado linfocítico e plasmocítico. Nessa circunstância o risco é eminente visto que há maior absorção de microrganismos patogênicos e elevada probabilidade de ruptura uterina (SMITH, 2006).

Após instalada a piometra, a dificuldade da sua resolução advém da ausência de contração do miométrio e falha no relaxamento da cérvix mesmo quando as cadelas apresentam concentrações basais de progesterona no plasma. Diante da severidade dessa patologia, mesmo em casos de piometra aberta, o tratamento de eleição é a ovariossalpingohisterectomia emergencial (FELDMAN e NELSON, 2003; VERSTEGEN et al, 2008). A **figura 4** ilustra de maneira concisa a fisiopatologia da piometra.

Figura 4: Representação esquemática da fisiopatologia da piometra.



(Fonte: HAGMAN, 2004).

3.6.2 Retenção e morte fetal

A morte fetal pode ocorrer por diversos fatores relacionados a questões endócrinas, nutricionais, traumáticas, infecciosas ou alterações congênitas do trato reprodutivo da fêmea prenhe (ALVES, 2012). Em relação aos fatores endócrinos, o uso de contraceptivos destaca-se por causar uma desordem nas concentrações plasmáticas de hormônios fundamentais para a continuidade da gestação, desde a concepção até o parto (LUZ et al, 2005).

Em condições normais, observa-se o declínio dos níveis séricos de P4 e a elevação de estrógenos em resposta a liberação do cortisol fetal dias antes do parto, permitindo a atividade das prostaglandinas e ocitocina na contração uterina. Porém, quando administrados contraceptivos às fêmeas gestantes, a sua presença no organismo atua inibindo o aumento da ocitocina, estrógeno e PGF2 α antes do parto, impedindo a contração uterina, dilatação cervical e expulsão do feto, resultando em retenção e morte fetal (JOHNSTON et al, 2001; LOPES, 2002;).

Após a morte dos fetos, a sua permanência no lúmen uterino pode evoluir para mumificação ou maceração fetal (ALVES, 2012). A mumificação fetal decorre com a reabsorção incompleta dos fetos retidos, persistindo as estruturas ósseas. Essa afecção está associada à integridade do ambiente estéril uterino (SOUZA, 2012).

A maceração fetal ocorre na presença de microrganismos patogênicos que ascendem da vagina e encontram nos fetos retidos um ambiente propício para sua instalação e proliferação (JONES et al, 2000). O processo infeccioso se propaga causando o comprometimento do útero ou até sua ruptura. Posteriormente, os microrganismos tendem a invadir os tecidos vizinhos, disseminando-se pelo organismo e, assim, desenvolvendo septicemia e toxemia (TONIOLLO e VICENTE, 2003).

As cadelas acometidas podem apresentar secreção vaginal de caráter purulento e odor fétido, podendo eventualmente ser encontrados tecidos e ossos residuais. Além disso, a fêmea exibe sinais de sensibilidade abdominal,

anorexia, emagrecimento, febre, entre outros sintomas característicos da sepse representando um grande risco a vida do animal (BOLSON et al, 2004).

3.6.3 Tumor Mamário

Os tumores mamários equivalem, predominantemente, a neoplasias hormônio-dependentes caracterizadas pela proliferação desorganizada das células mamárias que se iniciam a partir de mutações genéticas (BOCARD et al, 2008). Esses tumores correspondem a aproximadamente 52% do total de neoplasias que acometem as cadelas. Destes, cerca de 50% possuem características de malignidade (QUEIROGA e LOPES, 2002).

A sua etiologia pode estar relacionada com fatores hormonais, nutricionais, genéticos e ambientais, sendo os de maior importância a idade e a exposição prolongada a hormônios (SORENMO et al, 2011).

Segundo Fonseca e Daleck (2000), os estrógenos e a progesterona são substanciais para o crescimento dos tumores mamários e o processo de carcinogênese. O tecido mamário, seja em condições normais ou patológicas, contém alta concentração de receptores específicos para esses dois hormônios, revelando, assim, a sua dependência hormonal (LANA et al, 2007).

No entanto, em casos de neoplasias malignas, os receptores para esses hormônios podem estar diminuídos ou até inexistentes associado à diminuição da diferenciação celular e progressão da malignidade, representando um mau prognóstico (FONSECA e DALECK, 2000).

Ao ligarem-se nos seus receptores, os estrógenos desencadeiam atividade proliferativa no epitélio mamário, o que eleva a probabilidade de ocorrerem erros genéticos com potencial oncogênico. Por outro lado, a progesterona estimula a produção do hormônio do crescimento, que atua através da indução de fatores de crescimento no tecido mamário promovendo a sua proliferação independente da presença ou não de células neoplásicas, assim conduzindo ao desenvolvimento tumoral (FELICIANO et al, 2008).

Os contraceptivos progestágenos atuam conforme descrito acima, porém, por possuir atividade prolongada aumentam consideravelmente a

possibilidade de desenvolvimento dessas neoplasias mamárias (MISDROP, 2002).

Esses tumores apresentam-se como nódulos de tamanho variável, aderidos ou não, único ou múltiplos, e em alguns casos apresentam ulcerações cutâneas ou processo inflamatório bem instalado (SORENMO et al, 2011).

Quando há a formação de tumores malignos, as suas células tumorais podem ser facilmente disseminadas através do sistema linfático e sanguíneo das glândulas acometidas. Como consequência, podem ocorrer a formação de metástases regionais, acometendo mamas sadias e demais linfonodos da cadeia mamária ou metástases à distância agredindo órgãos e sistemas, principalmente, os pulmões, fígado e rins, resultando na destruição tecidual dos mesmos e alterando a sua fisiologia (LANA et al, 2007).

O tratamento do tumor mamário implica na remoção cirúrgica da mama acometida, ou quando necessário, de toda a cadeia mamária, assim como os linfonodos associados à sua drenagem para evitar recidivas ou sua propagação para outras regiões (CASSALI et al, 2017).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local de Estudo

O presente estudo foi conduzido no Hospital Veterinário Universitário “Francisco Edilberto Uchoa Lopes” da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), em São Luís – MA, por meio da análise das fichas proveniente dos atendimentos ocorridos no período de janeiro a dezembro de 2016.

4.2 Análise das fichas clínicas

Foi analisada a ficha clínica de todas as fêmeas caninas atendidas no HVU – UEMA durante o ano de 2016 para identificar, dentre elas, quais condizem com o perfil proposto por esse estudo, isto é, cadelas acometidas por piometra, retenção e fetos mortos e tumores mamários.

Dentre as pacientes portadoras das afecções descritas anteriormente, verificou-se a idade, raça e histórico de uso de contraceptivos com a finalidade de avaliar se essas variáveis influenciaram no desenvolvimento da doença.

4.3 Análise Estatística

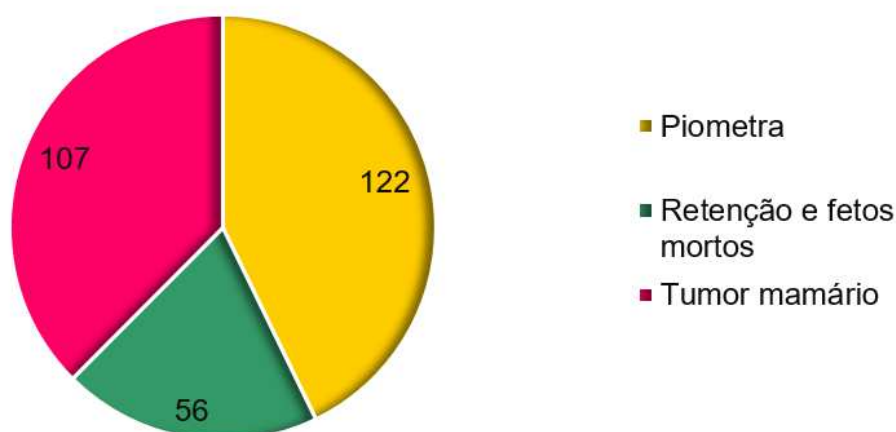
A análise estatística foi não paramétrica, onde os dados foram tabulados no programa Excel e posteriormente analisados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ano de 2016, foram atendidas 2.325 fêmeas caninas no Hospital Veterinário Universitário - UEMA do município de São Luís. Destas, 271 foram encontradas com as seguintes patologias: 112 casos de piometra (4,81%), 52 casos de retenção e fetos mortos (2,23%) e 107 casos de tumor mamário (4,6%) (figura 5).

Figura 5: Número de casos de piometra, retenção e fetos mortos e tumor mamário atendidos no HVU – UEMA durante o ano de 2016.

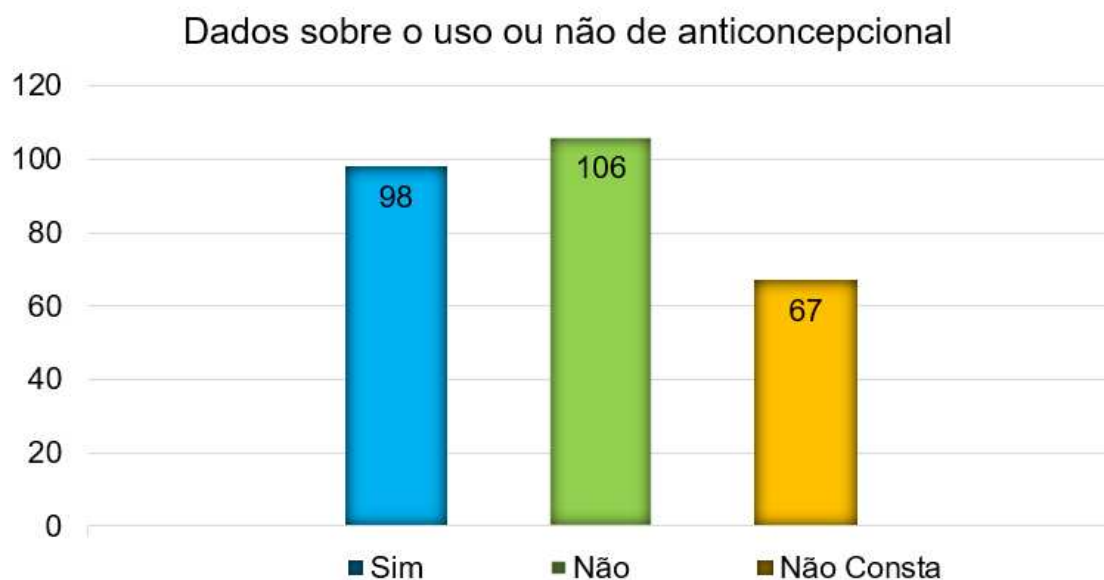
Dados das patologias do sistema reprodutivo em cadelas



(Fonte: autoria própria).

O uso de contraceptivos foi empregado em 98 cadelas, enquanto 106 não o fizeram e 67 não tinham essa informação na ficha. Esses valores demonstram que 36,16% dos tutores (figura 6) administram fármacos contraceptivos na tentativa de manter o controle reprodutivo dos seus animais de companhia. Esse fato pode ter relação com a fácil acessibilidade comercial e o baixo custo desses medicamentos (MONTANHA et al., 2012). Esse resultado foi semelhante ao encontrado em outros estudos, como o de Dalla Nora e Freitas (2017) em que a piometra foi mais incidente que as demais afecções (fetos mortos e tumor mamário) e estudos de Sbiacheski e Da Cruz (2016) que também relataram maior incidência da piometra em relação às demais supracitadas.

Figura 6: Número de casos de afecções reprodutivas relacionadas ao uso ou não de anticoncepcionais.

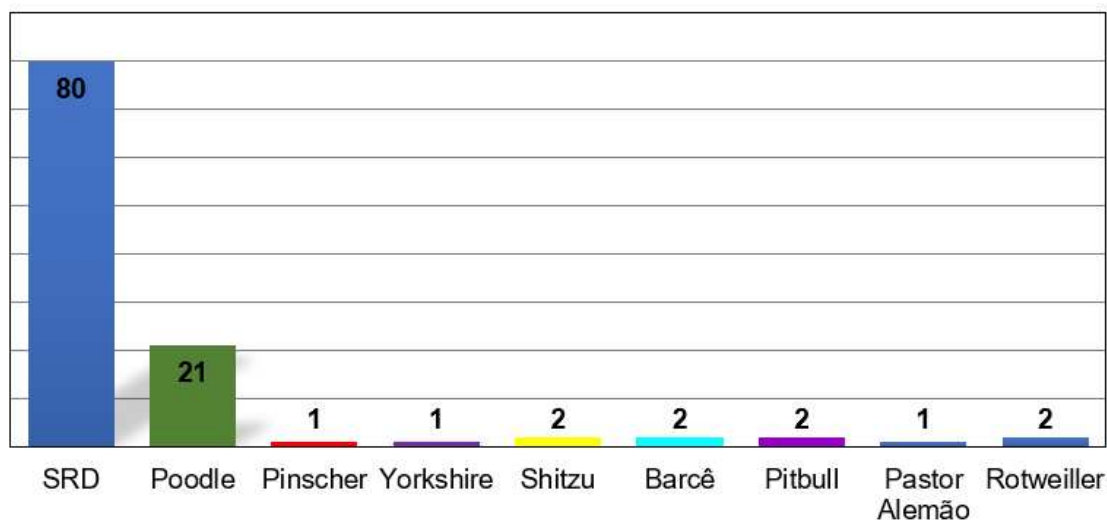


(Fonte: autoria própria)

As raças caninas mais acometidas pela piometra foram: Sem Raça Definida (SRD) com 80 casos (71,43%), seguida por Poodle com 21 casos (18,75%) e os 11 casos restantes (9,82%) ficaram distribuídos entre as demais raças apresentadas na figura 7. Em outros estudos, Coggan (2005) encontrou SRD e Poodle como as mais acometidas por piometra, assim como evidenciado no presente trabalho. Gorricho e Campos (2006) obtiveram resultado semelhante, onde foi encontrado maior número de casos em cadelas SRD e para as raças Yorkshire, Fox Paulistinha e Pinscher. Dessa forma, reafirma-se que não há predisposição racial para tal afecção, como proposto por Murakami et al. (2011), uma vez que esta doença possui maior influência hormonal do que genética.

Figura 7: Raças caninas com diagnóstico de piometra no HVU - UEMA.

Número de casos por raças com diagnóstico de piometra



(Fonte: autoria própria).

Dos 112 casos de piometra diagnosticados, 55 fizeram uso de fármacos contraceptivos (49,10%), 44 não o fizeram (39,2%) e 13 (11,6%) não constavam com a informação na ficha clínica. Esses dados corroboram com estudo realizado por Honório et al (2017), onde o número de casos de piometra também foi maior entre as cadelas que fizeram o uso de contraceptivos. Chen et al. (2007) e Oliveira et al. (2008) também constataram que a origem desta patologia pode ter relação com a administração de contraceptivos.

Em relação à idade, a ocorrência da piometra foi de 4,46% (5) em cadelas com menos de 1 ano de idade, 33,92% (38) de 1 ano a 2 anos, 35,71% (40) de 3 a 6 anos e 25% (28) de 7 anos ou mais. Os 2,67% dos casos remanescentes foram de animais cuja idade não constava na ficha clínica. Dessa forma, esta afecção foi predominante em animais adultos na faixa etária de 3 a 6 anos de idade (Tabela 1). Souza et al. (2014) evidenciaram que a faixa etária compreendida entre 3 a 5 anos mostrou-se mais susceptível ao desenvolvimento dessa enfermidade. Já Martins (2007) demonstrou que o número de casos foi maior com a faixa etária de 6 a 9 anos. Sabe-se que o desenvolvimento dessa patologia está relacionado à longa exposição do útero à progesterona, isso explica a maior incidência de piometra nas faixas etárias de 3 a 6 anos, seguida pela de 1 a 2 anos, uma vez que estes sofreram maior exposição aos anticoncepcionais. Esse trabalho corrobora com o estudo de

Evangelista et al. (2011) o qual concluiu que animais jovens que fazem uso de contraceptivos, se tornam mais susceptíveis ao desenvolvimento da piometra, embora seja mais comum em animais adultos e idosos.

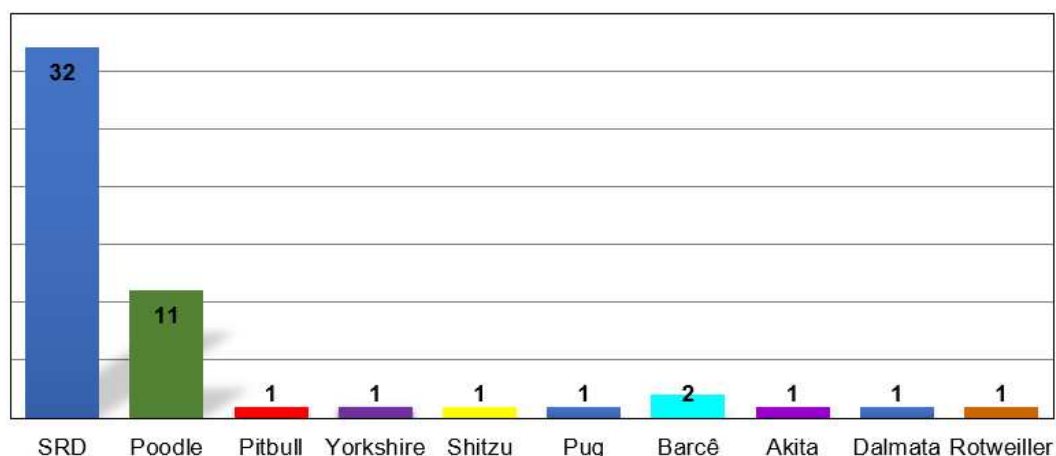
Tabela 1 - Número de casos de cadelas acometidas por piometra por faixa etária e uso ou não de contraceptivos

Faixa Etária (anos)	Uso de Contraceptivo			TOTAL
	Sim	Não	Não consta	
< 1	2	2	-	4
1 – 2	18	16	4	38
3 – 6	20	13	7	40
7 - 10	14	12	2	28
Não consta	1	1	-	2
TOTAL	55	44	13	112

Em relação à morte fetal, as raças caninas mais acometidas foram SRD com 32 casos (61,53%), seguida por Poodle com 11 casos (21,15%) e os 9,17% restantes ficaram distribuídos entre as demais raças apresentadas na figura 8. Segundo Crivellenti e Crivellenti (2012), cadelas de raça miniatura e braquicefálicas possuem predisposição a períodos gestacionais prolongados que ocasionalmente podem se modificar para retenção e morte dos fetos. No entanto, esse estudo não demonstrou correlação racial uma vez que maior a parte dos cães atendidos foi da raça SRD e a criação de Poodles é bastante difundida entre os moradores do município de São Luís.

Figura 8: Raças caninas com diagnóstico de fetos mortos no HVU – UEMA.

Número de casos por raças com diagnóstico de fetos mortos



(Fonte: autoria própria).

Dos 52 casos de retenção e fetos mortos diagnosticados, 20 fizeram uso de fármacos contraceptivos (38,46%), 15 não o fizeram (28,84%) e 17 (32,69%) não constavam com a informação na ficha clínica. Isso demonstra a atividade abortiva provocada por esse método contraceptivo visto que cerca de metade dos animais que foram submetidos a ele sofreram a retenção e morte dos fetos a termo. Segundo Munnich e Kuchenmeister (2009), o tratamento com progestágenos de longa duração pode inibir as contrações abdominais e uterinas resultando em prolongamento da gestação e retenção dos fetos. Quando não diagnosticado a tempo para a execução da cesariana, os fetos vêm a óbito.

Através da análise das fichas clínicas dos pacientes acometidos por retenção e morte fetal foi possível constatar 2 (3,84%) casos em cadelas com menos de 1 ano de idade, 26 (50%) casos em cadelas com 1 a 2 anos de idade, 12 (23,07%) casos em cadelas com 3 a 6 anos e 10 (19,23%) casos em cadelas com 7 anos ou mais. Houve predomínio de 65% (13) de uso dos fármacos contraceptivos em cadelas na faixa de 1 a 2 anos de idade o que pode ter contribuído significativamente para o aparecimento da doença (tabela 2). Segundo Feldman et al. (2014) métodos anticoncepcionais farmacológicos podem induzir a morte embrionária ou fetal em fêmeas de qualquer idade.

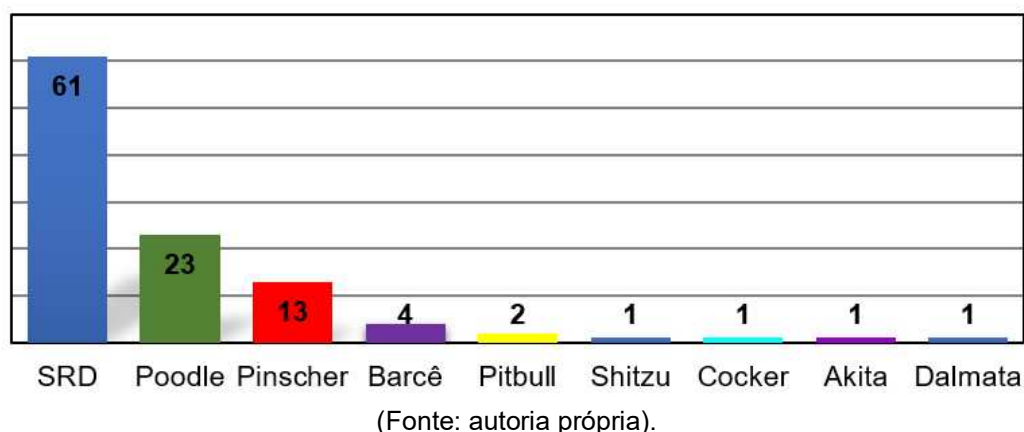
Tabela 2 - Número de casos de cadelas acometidas por morte fetal por faixa etária e uso ou não de contraceptivos

Faixa Etária (anos)	Uso de Contraceptivo			TOTAL
	Sim	Não	Não consta	
< 1	1	-	1	2
1 – 2	13	7	6	26
3 – 6	3	4	7	14
7 - 10	3	4	3	10
Não consta	-	-	-	-
TOTAL	20	15	17	52

Outra afecção também estudada foi o tumor mamário que ao avaliar a questão racial observou-se 61 (57%) cadelas SRD, 23 (21,49%) cadelas da raça Poodle, 13 (12,14%) da raça Pinshcer, 4 (3,73%) da raça Basset hound e as demais raças foram agrupadas em 6 casos (5,6%), como ilustrado na Figura 9. Apesar de os dados demonstrarem que o número de cadelas da raça Poodle foram relativamente altos, alguns estudos, como o de Queiroga e Lopes (2002) e Feliciano et al (2012) afirmam que não há predisposição racial evidente no desenvolvimento dessa enfermidade.

Dos 107 casos de tumor mamário, 23 foram expostas a fármacos contraceptivos (21,49%), 47 não o fizeram (43,9%) e 37 (34,5%) não constavam com a informação na ficha clínica.

Figura 9: Raças caninas com diagnóstico de tumor mamário no HVU – UEMA.
Número de casos por raças com diagnóstico de tumor mamário



Em relação à idade, não foi constatada a ocorrência em animais com menos de 1 ano de idade, as cadelas jovens de 1 a 2 anos de idade compreenderam 13 (12,14%) casos, as adultas de 3 a 6 anos compreenderam 19 casos (17,75%) e os animais idosos com mais de 6 anos se destacaram por compreender 75 casos (70,09%), esses dados podem ser observados na Tabela 3. Vários estudos apontam a idade como um fator predisponente para o surgimento de tumores mamários em cadelas, como o de Lana et al (2007) e Bocardo et al (2008).

No entanto, 53,85% (7) dos casos de tumores mamários em cadelas jovens com 1 a 2 anos de idade fizeram uso de contraceptivos dando destaque à influência desse medicamento na oncogênese mamária. Silva et al. (2004) afirmou que a administração de anticoncepcionais estimula o crescimento da glândula mamária resultando em hiperplasia de seus elementos estruturais e pode causar nódulos benignos em animais jovens.

Tabela 3. Número de casos de cadelas acometidas por tumor mamário por faixa etária e uso ou não de contraceptivos

Faixa Etária (anos)	Uso de Contraceptivo			TOTAL
	Sim	Não	Não consta	
< 1	-	-	-	-
1 – 2	7	5	1	13
3 – 6	5	10	4	19
7 - 10	11	32	32	75
Não consta	-	-	-	-
TOTAL	23	47	37	107

6. CONCLUSÃO

Esse estudo apresentou resultados que demonstram a influência dos fármacos contraceptivos no desenvolvimento de patologias do trato reprodutivo de cadelas.

As cadelas adultas de 3 a 6 anos foram mais susceptíveis à piometra, enquanto as cadelas jovens de 1 a 2 anos foram prevalentes nos casos de fetos mortos e o tumor mamário esteve mais frequente nas cadelas idosas a partir dos 7 anos. Quanto a raça não houve predisposição racial em nenhuma das enfermidades estudadas.

O uso indiscriminado de fármacos contraceptivos foi frequente entre os animais acometidos pelas patologias já mencionadas. Isso demonstra a importância de conscientizar os proprietários quanto ao perigo que o uso desses medicamentos atribui a saúde e bem-estar dos animais de companhia. Portanto, é imprescindível que o médico veterinário mantenha os proprietários informados quanto aos riscos e orientem a esterilização cirúrgica como a medida de controle mais segura para evitar gestações indesejadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, W. E. Fertilidade e obstetrícia no cão. São Paulo: **Varela**, 197p. 1995.
- ALVES, F. S. Mumificação fetal extra-uterina em uma cadela-relato de caso. **Clínica Veterinária**, v. 96, p. 88-94, 2012.
- ANDRADE, S. F. Manual de Terapêutica Veterinária. 2ª ed. São Paulo: **Roca**, 2002.
- ARAÚJO, E. K. D., et al. Principais patologias relacionadas aos efeitos adversos do uso de fármacos contraceptivos em gatas. **PUBVET**, v. 11, p. 207-312, 2016.
- ARNOLD, S.; HUBLER, M.; REICHLER, I. Canine pyometra: new approaches to an old disease. In: **World small veterinary Congress**. 2006.
- BERNSTEIN, L.; ROSS, R. K. Endogenous hormones and breast cancer risk. **Epidemiologic reviews**, v. 15, n. 1, p. 48-65, 1993.
- BOCARD, M. et al. Influência hormonal na carcinogênese mamária em cadelas. **Rev. Ci. Eletr. Med. Vet**, v. 6, n. 11, p. 1-6, 2008.
- BOLSON, J. et al. Fisometra em cadela (Canis familiaris Linnaeus, 1758)–relato de caso. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 7, n. 2, p. 171-174, 2004.
- CASSALI, G. D. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Brazilian journal of veterinary pathology**, v. 4, n. 2, p. 153-180, 2017.
- CHEN, R. F. F., ADDEO, P. M. D., SASAKI, A. Y. Piometra aberta em uma cadela de 10 meses. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, v. 5, n. 3, 2017.
- CHRISTIANSEN, I. B. J. Reprodução no cão e gato. 1 ed. São Paulo: **Manole**, 1988.
- COGGAN, J. A. **Estudo microbiológico de conteúdo intra-uterino e histopatológico de útero de cadelas com piometra e pesquisa de fatores de virulência em cepas de E. coli e o potencial risco à saúde humana**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2005.
- COLVILLE, T. P. Anatomia e fisiologia clínica para medicina veterinária. 2 ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2010.
- CONCANNON, P. W. et al. Postimplantation increase in plasma fibrinogen concentration with increase in relaxin concentration in pregnant dogs. **American journal of veterinary research**, v. 57, n. 9, p. 1382-1385, 1996.

CONCANNON, P. W., MCCANN, J. P., TEMPLE, M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**, v. 39, p. 3-25, 1989.

CONCANNON, P. W., VERSTEGEN, J. Some unique aspects of canine and feline female reproduction important in veterinary practice. In: **Proc.: 3rd World Congress of the World Small Anim. Vet. Assoc. 11-14 May 2005. Mexico City, Mexico**. 2005.

CONCANNON, P., TSUTSUI, T., SHILLE, V. Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**, v. 57, p. 169-179, 2001.

CRAIG, C. R. Farmacologia Moderna. 4 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 1996.

CRIVELLENLENTI, L. Z., CRIVELLENLENTI S. B. Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais. São Paulo: **MedVet**, 2012.

DALLA NORA, L. R., DE FREITAS, E. S. Estudo retrospectivo das implicações patológicas em cadelas expostas a hormônios contraceptivos no período de 2015 a 2017 em clínica veterinária no município de capitão leônidas marques/pr. In: **Anais do Congresso Nacional de Medicina Veterinária FAG**. 2017.

DE CAMPOS, A. G., GORRICHIO, C. M. Ocorrência de piometra em cadelas atendidas nas clínicas veterinárias no município de ituverava/sp no primeiro semestre de 2011. **Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária**: Ano IX, n.18, São Paulo, 2012.

HONÓRIO, T. G. A. F. et al. Implicações patológicas após o uso de anticoncepcional, em cadelas situadas em Teresina-PI. **PUBVET**, v. 11, p. 103-206, 2016.

DE SOUZA, J. P. M. et al. Uso de contraceptivos de origem hormonal e quadro hematológico na incidência da piometra canina. **Veterinária e Zootecnia**, v. 21, n. 2, p. 275-278, 2014.

DELOUIS, C., RICHARD, P. La lactation La reproduction chez les mammifères et l'homme. p 487-514. **INRA-Ellipse, Paris, France**, 1991.

DERUSSI, A. A. P., LOPES, M. D. Fisiologia da ovulação, da fertilização e do desenvolvimento embrionário inicial na cadela. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 33, n. 4, p. 231-237, 2009.

DUKES, H. H. Fisiologia dos animais domésticos. 11 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 1996.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. Tratado de Anatomia Veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 1997.

EILTS, B. E. et al. Factors affecting gestation duration in the bitch. **Theriogenology**, v. 64, n. 2, p. 242-251, 2005.

ELLENPORT, C. R. Aparelho urogenital geral. In: GETTY, R. Anatomia dos animais domésticos. 5 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p.139. 1986.

ENGLAND, G.C.W. Pharmacologia control of reproduction in the dog and bitch. In: SIMPSON, G.; ENGLAND, G.; HARVEY, M. Manual of small animal reproduction and neonatology. London: **BSVA**, p. 197-122, 1998.

ETTINGER, S. J. Tratado de medicina interna veterinária. 3.ed. São Paulo: **Manole**, v.4, p.1857-1869. 1992.

EVANGELISTA, L. S. M. et al. Perfil clínico e laboratorial de gatas com piometra antes e após ovário-histerectomia. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 35, n. 3, p. 347-351, 2011.

EVANS, Howard E.; DELAHUNTA, Alexander. Guia para a dissecação do cão. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2001.

FEITOSA, F. L. F. Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico. 3ed. São Paulo: **Roca**, 2014.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Canine and feline endocrinology and reproduction. 3. ed. Philadelphia: **Willians & Wilkins**, 1344 p. 2003.

FELICIANO, M.A.R. et al. Neoplasia mamária em cadelas – revisão de literatura. **Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária**: Ano IX, n.1, São Paulo, 2012.

FERREIRA P.C.C. **Avaliação da hemodiafiltração no período peri-operatório da ovário-salpingo-histerectomia, em cadelas com piometra e refratárias ao tratamento conservador da insuficiência renal aguda**. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2006.

FERREIRA, C. R., LOPES, M. D. Complexo- hiperplasia cística endometrial/piometra em cadelas- revisão. **Revista Clínica Veterinária**, n.25, p.36-44, 2000.

FILGUEIRA, K. D., REIS, P. F. C. C., PAULA, V. V. Hiperplasia mamária felina: sucesso terapêutico com o uso do aglepristone. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 4 p. 1010-1016, 2008.

FINGLAND, R. B. Ovário-histerectomia. **BOJRAB, MJ Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais**, v. 3, p. 375-381, 1996.

FONSECA, C.S.; DALECK, C.R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovario-histerectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v.30, n.4, p.731-735, 2000.

FOSSUM, T. W. Cirurgia de pequenos animais. In: HEDLUND, C. S. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. 3. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, p. 28;731. 2008.

FOSTER, R. A. Sistema reprodutivo da fêmea. MCGAVIN, MD, ZACHARY, JF Bases da Patologia em Veterinária. 4. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, p. 1263-1315, 2009.

GETTY, R. Sisson e Grossman's anatomia dos animais domésticos. 5 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 1986.

GREGERSON, K. A. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. In: Neill, J.D. (Ed) Knobil and Neill's physiology of reproduction. 3 ed. v.1. Sant Louis: **Elsevier Academic Press**, p. 1703-1726, 2006.

HAFEZ, B., HAFEZ, E. S. E. Reprodução animal. 7. ed. São Paulo: **Manole**, 2004.

HAGMAN, R., KINDAHL, H., LAGERSTEDT, A.-S. Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F 2 α metabolite levels. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 47, n. 1, p. 55, 2006.

HARDY, R. M., OSBORNE, C. A. Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. **Journal of the America Animal Hospital Association**, v. 10, p. 245-267, 1974.

HEDLUND, C. S. et al. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. **FOSSUM, TW Cirurgia de pequenos animais**, v. 2, p. 619-672, 2002.

HOFFMANN, B. et al. Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy. **Journal of reproduction and fertility**, v. 96, n. 2, p. 837-845, 1992.

HOLST, P. A., PHEMISTER, R. D. Temporal sequence of events in the estrous cycle of the bitch. **American journal of veterinary research**, v. 36, n. 5, p. 705-706, 1975.

JEFFCOATE, I. A.; LINDSAY, F. E. Ovulation detection and timing of insemination based on hormone concentrations, vaginal cytology and the endoscopic appearance of the vagina in domestic bitches. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**. v. 39, p. 277-287, 1989.

JOHNSTON, S. D. Pseudopregnancy in the bitch. **Current Veterinary Theriogenology**. 2nd ed. Philadelphia: **W. B. Saunders Co**, p. 490-491, 1986.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Patologia Veterinária. 6.ed. São Paulo: **Manole**, p. 1200, 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho reprodutor feminino. **Histologia Básica Ed**, v. 10, p. 449-452, 2004.

KATZUNG, B. G. Farmacologia Básica e Clínica. 8 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2003.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. Órgãos genitais femininos. Anatomia dos Animais Domésticos. Porto Alegre: **Artmed**, 2004.

LADD, A. et al. Development of an antifertility vaccine for pets based on active immunization against luteinizing hormone-releasing hormone. **Biology of Reproduction**, v. 51, n. 6, p. 1076-1083, 1994.

LIMA, J. G. P. et al. **Uso de Anticoncepcional em cadelas**: problema ou solução? 2009.

LINDE-FORSBERG, C., ENEROTH, A. Abnormalities in pregnancy, parturition, and the periparturient period. **Textbook of veterinary internal medicine**, v. 7, p. 1890-1901, 2005.

LOPES, M. D. Hormônioterapia em Pequenos Animais. In: Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. Anais. São Paulo: **Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais de São Paulo**, 2002.

LUZ, M. R. Parto en perras y gatas. **Temas de reproducción de caninos y felinos por autores**, 2004.

LUZ, M. R., FREITAS, P. M. C., PEREIRA, E. Z. Gestação e parto em cadelas: fisiologia, diagnóstico de gestação e tratamento das distocias. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 29, n. 3/4, p. 142-150, 2005.

MADDISON, J. E., PAGE, S., CHURCH, D. Farmacologia clínica de pequenos animais. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2010.

MARTINS, D. G. Complexo hiperplasia endometrial cística/piometra: fisiopatogenia, características clínicas, laboratoriais e abordagem terapêutica. **Jaboticabal. Unesp- Jaboticabal**, 2007.

MARTINS, D.G. **Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra em** MIGLINO, M. A. et al. The carnivore pregnancy: the development of the embryo and fetal membranes. **Theriogenology**, v. 66, n. 6, p. 1699-1702, 2006.

MISDROP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animals. 4. ed. Iowa: **Blackwell Publishing**, p. 575-606. 2002.

MONTANHA, F. P.; CORRÊA, C. S. S.; PARRA, T. C. Maceração fetal em gata em decorrência do uso de contraceptivos – relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 10, n. 9, p. 1- 6, 2012.

MÜNNICH, Andrea; KÜCHENMEISTER, Uwe. Dystocia in Numbers—Evidence-Based Parameters for Intervention in the Dog: Causes for Dystocia and Treatment Recommendations. **Reproduction in domestic animals**, v. 44, n. s2, p. 141-147, 2009.

MURAKAMI, V. Y. et al. Piometra—relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano IX, n. 17, São Paulo, 2011.

NELSON, R. W., COUTO, C. G. Distúrbios da vagina e útero. In: Fundamentos da medicina interna de pequenos animais. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p. 486-87, 2006.

OLIVEIRA, N. G. et al. Uso de aglepristone e cloprostenol no tratamento de piometra em cadela—relato de caso. 2007.

PEREIRA, C. P. et al. Estudo anatômico comparativo da vascularização linfática mamária em cadelas sadias e acometidas por neoplasias. **Brazilian Journal of Morphology Science**, v. 17, n. 490, p. 135, 2000.

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

PREVIATO, P. F. G. et al. Alterações morfológicas nos órgãos genitais de cães e gatos provenientes de Vilas Rurais da região de Umuarama, PR. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 8, n. 2, p. 105-110, 2005.

SBIACHESKI, D. T., DA CRUZ, F. S. F. Uso de progestágenos e seus efeitos adversos em pequenos. **Salão do Conhecimento**, v. 2, n. 2, 2016.

SCHIOCHET, F. et al. Ovário-histerectomia laparoscópica em uma gata com fetos mumificados—relato de caso. **Revista portuguesa de ciências veterinária**, v. 102, p. 361-364, 2007.

SLATTER, D. Manual de Cirurgia de Pequenos Animais. 2 vols. 3ed. São Paulo: **Manole**, 2007.

SMITH F.O. Canine pyometra. **Theriogenology**. v. 66, p. 610-2, 2006.

SORENMO, K. U. et al. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary pathology**, v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

SOUZA, M. R. et al. Natimortalidade e mumificação fetal em suínos. **Revista Eletrônica Nutritime**, a. 163, v. 9, nº 03 p.1787- 1800. 2012.

STEPHEN, J. B., SHERDING, R. G. Manual Saunders – Clínica de Pequenos Animais. 3ª ed. São Paulo: **Roca**, 2008.

SUGIURA, K. et al. Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. **Immunobiology**, v. 209, n. 8, p. 619-627, 2004.

THATCHER, W. W.; MEYER, M. D.; DANET-DESNOYERS, G. Maternal recognition of pregnancy. **Journal of reproduction and fertility**, v. 49, p. 15-28, 1995.

TONIOLO, G. H., VICENTE, W. R. R. Manual de Obstetrícia Veterinária. São Paulo: **Varela**, 2003.

TYLER, J. Exame clínico das glândulas mamárias. In: **Radostits, O. M., Mayhew, I. G. J., Houston, D. M., Exame clínico e diagnóstico em veterinária**, Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p. 572-578, 2002.

VERSTEGEN, J.; DHALIWAL, G.; VERSTEGEN-ONCLIN, K. Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and piometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success, **Theriogenology**, v. 70, p. 364-374, 2008.

VIGO, F., LUBIANCA, J. N., CORLETA, H. E. Progestágenos: farmacologia e uso clínico – Revisão. **FEMINA**, v. 39, n. 3, 2011.

WEILENMANN, R. et al. Estradiol and progesterone concentrations in the plasma of nonpregnant bitches during the sexual cycle. **Schweizer Archiv fur Tierheilkunde**, v. 135, n. 2, p. 51-57, 1993.

ZUCCARI, D. A. P. C., SANTANA, A. E., ROCHA, N. S. Expressão dos filamentos intermediários no diagnóstico dos tumores mamários de cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.54, n.6, 2002.