

Tratamento conservador para piometra aberta com aglepristone em matriz reprodutiva premiada da raça Buldogue Francês

Conservative treatment for open pyometra with aglepristone in a prize-winning breeding bitch of the French Bulldog breed

Tratamiento conservador de la piometra abierta con aglepristone en una perra reproductora premiada de la raza Bulldog Francés

Recebido: 27/01/2023 | Revisado: 08/02/2023 | Aceitado: 09/02/2023 | Publicado: 14/02/2023

Nayara Fernandez Dadona

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5758-5124>
Associação Nacional dos Clínicos Veterinários de Pequenos Animais do Estado de São Paulo, Brasil
E-mail: nayara.dadona@hotmail.com

Douglas Alves Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8426-7535>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
E-mail: douglas.vet1@gmail.com

Vinicius José de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2632-4129>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
E-mail: vet.viniciuss@gmail.com

Aurinete Calixto Fernandes de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1123-9442>
Centro Universitário Marco Palmério, Brasil
E-mail: aurinete.medvet@gmail.com

Nathalie Prates Sanarelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-8733>
Centro Universitário do Cerrado, Brasil
E-mail: nathysanarelli@gmail.com

Laura Cristina Nunes Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-7710>
Centro Universitário do Cerrado, Brasil
E-mail: lauranunes.ptc@gmail.com

Laiz Basso Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4342-421X>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
E-mail: laiz_basso@hotmail.com

Júlio César Basso Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4747-3975>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
E-mail: julio.basso@yahoo.com

Leandro Willian Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4598-2568>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
E-mail: leandro_willian@hotmail.com

Resumo

A piometra é a doença infecciosa mais comum do sistema reprodutor de cadelas. É considerada uma condição de severa complexidade e quando não diagnosticada e tratada em tempo oportuno pode levar a fêmea ao óbito. Este artigo objetiva relatar a eficácia do tratamento conservador em uma cadela diagnosticada com piometra e sua posterior retomada da capacidade reprodutiva. Trata-se de uma cadela de 12 meses de idade, da raça Buldogue Francês, que apresentava apatia, desidratação, hipertermia, hiporexia, abdominalgia e descarga mucopurulenta vulvar. O diagnóstico presuntivo de piometra baseou-se pelo extravasamento de conteúdo purulento pela vulva, sendo confirmado pela ultrassonografia. O tratamento instituído foi baseado na administração de aglepristone (Alizin® Virbac) e associações com antibioticoterapia, antiflogístico, analgésico e protetor gástrico, mostrando-se eficiente para cura clínica do animal. Após três anos, animal foi submetido a inseminação artificial, sendo confirmada a gravidez, manutenção da gestação sem intercorrências e nascimento de dois filhotes. O tratamento em questão foi considerado efetivo pois promoveu a cura clínica do animal, involução completa do útero e retorno da viabilidade reprodutiva.

Palavras-chave: Afecção reprodutiva; Hormonioterapia; Piometra; Tratamento conservador.

Abstract

Pyometra is the most common infectious disease of the reproductive system in bitches. It is considered a disease of great complexity and if not diagnosed and treated in time, it can lead to the death of the bitch. The purpose of this article is to report the efficacy of conservative treatment in a bitch diagnosed with pyometra and her subsequent return to reproductive function. This is a 12-month-old female French Bulldog that presented with apathy, dehydration, hyperthermia, hyporexia, abdominalgia, and mucopurulent vulvar discharge. The presumptive diagnosis of pyometra was based on the extravasation of purulent contents through the vulva, which was confirmed by ultrasonography. The treatment initiated was based on the administration of aglepristone (Alizin® Virbac) and combinations with antibiotic therapy, antiphlogistic drugs, analgesic, and gastric protector, which proved to be effective for the clinical cure of the animal. After three years, the animal was subjected to artificial insemination and pregnancy was confirmed, with uneventful gestation and birth of two puppies. The treatment in question was considered effective because it promoted the clinical cure of the animal, the complete involution of the uterus and the return of reproductive viability.

Keywords: Reproductive disorder; Hormone therapy; Pyometra; Conservative treatment.

Resumen

La piometra es la enfermedad infecciosa más común del aparato reproductor de las perras. Se considera una afección de grave complejidad y, cuando no se diagnostica y trata a tiempo, puede llevar a la mujer a la muerte. Este artículo pretende informar de la eficacia del tratamiento conservador en una perra diagnosticada de piometra y su posterior reanudación de la capacidad reproductora. Se trata de una hembra de Bulldog Francés de 12 meses que presentaba apatía, deshidratación, hipertermia, hiporexia, dolor abdominal y secreción vulvar mucopurulenta. El diagnóstico presuntivo de piometra se basó en la extravasación de contenido purulento a través de la vulva, confirmándose mediante ecografía. El tratamiento instituido se basó en la administración de aglepristone (Alizin® Virbac) y asociaciones con antibioticoterapia, antiflogístico, analgésico y protector gástrico, mostrándose eficaz para la cura clínica del animal. Al cabo de tres años, el animal fue sometido a inseminación artificial y se confirmó la preñez, con gestación sin incidentes y nacimiento de dos cachorros. El tratamiento en cuestión se consideró eficaz porque promovió la curación clínica del animal, la involución completa del útero y el retorno de la viabilidad reproductiva.

Palabras clave: Trastorno reproductivo; Terapia hormonal; Piometra; Tratamiento conservador.

1. Introdução

A hiperplasia endometrial cística (HEC) e a piometra são condições anormais comumente reportadas em cadelas e gatas não estéreis (Hagman, 2017; Rybska et al., 2022) e com menor frequência em outras fêmeas de estimação (Hagman, 2022). Podem ocorrer separadamente ou associadas e, neste último caso, a condição é definida como complexo da hiperplasia endometrial cística piometra (HEC-piometra). Ela é caracterizada por evento proliferativo e inflamatório do endométrio, sendo considerada uma infecção de alta complexidade. Quando não diagnosticada e tratada em tempo hábil pode levar a fêmea ao óbito (Pawlak et al., 2021; Woźna-Wysocka et al., 2021).

Estudos realizados para determinar as causas do desenvolvimento da piometra especificaram uma forte ligação de fatores hormonais, endógenos ou exógenos com agentes infecciosos responsáveis por produzir grandes quantidades de conteúdo purulento no lúmen uterino (Schlafer, 2012; MAYA-Pulgarin, et al., 2017). A infecção pode evoluir para afecções secundárias como peritonite, endotoxemia, insuficiência renal aguda (IRA) e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) prejudicando o prognóstico da fêmea (Riquelme & Beato, 2021; Hagman, 2022).

Estudos apontam diferenças relacionadas à idade e raça na ocorrência de piometra em cadelas, neste sentido, algumas raças desenvolvem a doença precocemente e em maior proporção do que outras raças (Egenvall et al., 2001; Jitpean et al., 2012). Em contrapartida, Hagman (2022) afirma que a piometra geralmente afeta cadelas de meia-idade a mais velhas, com idade média de 7 anos, sido relatada em cães de 4 meses a 18 anos de idade.

A confirmação de casos do complexo HEC-piometra envolve critérios clínico, laboratorial e complementar a partir de exames de imagem. O critério clínico baseia-se nos sinais e sintomas apresentados pela fêmea, tais como corrimento exsudativo pela vulva (piometra aberta), algiesia e aumento de volume abdominal pelo acúmulo de conteúdo dentro do útero (piometra fechada) (Mello Corrêa, 2020).

Os métodos laboratoriais incluem as análises hematológicas e bioquímicas sanguíneas, pouco utilizadas como critérios de confirmação (QIAN et al., 2020). De fato, a radiologia e a ultrassonografia são rotineiramente aplicadas e garantem

um diagnóstico conclusivo. Além disso, a ultrassonografia é considerada uma ferramenta poderosa, pois permite mensurar o tamanho uterino e descartar outros diagnósticos diferenciais (Goudie, 2013; Mattei et al., 2018).

O tratamento da piometra é baseado nas condições clínicas do animal e na forma da apresentação da doença, podendo ser conservador, medicamentoso ou cirúrgico (Melandri et al., 2019). A forma mais segura e eficaz é o método cirúrgico, a partir da ovariosalpingohisterectomia (OSH) que consiste na remoção do útero, cornos uterinos e ovários, eliminando a fonte de infecção sem possibilidades de recorrências futuras (Bartoskova et al., 2007; Verstegen et al., 2008). O tratamento conservador (farmacológico) representa uma alternativa para animais jovens destinados a reprodução, sendo indicada nos casos da doença de colo aberto e sem outras patologias uterinas ou ovarianas associadas (Melandri et al., 2019; Pailler et al., 2022).

Em casos suspeitos de piometra, o atendimento veterinário deve ser rápido e preciso, uma vez que o estado da paciente pode piorar rapidamente (Hagman et al., 2006; Jitpean et al., 2012; Rybska et al., 2022). Sendo assim, o objetivo deste trabalho é relatar a eficácia do tratamento conservador em uma cadela diagnosticada com piometra e posterior retomada da capacidade reprodutiva.

2. Relato de Caso

Trata-se de uma cadela, da raça Buldogue Francês, com aproximadamente 12 meses e 10,5 Kg, que atende pelo nome de “Margot”, proveniente do município de Curitiba/PR, designada como matriz reprodutiva um canil da raça.

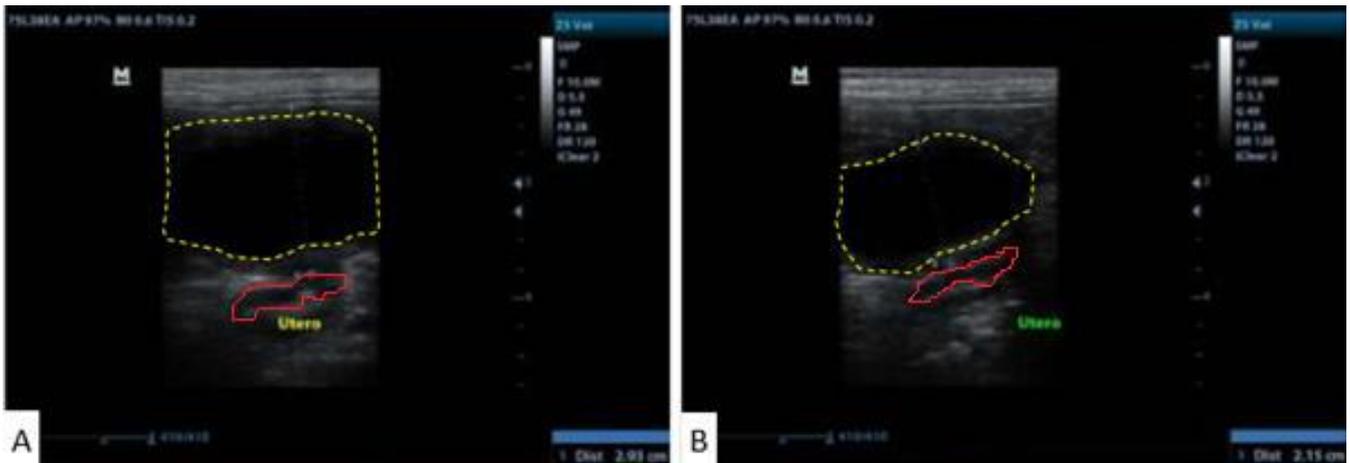
O animal foi atendido em uma clínica particular do município de Uberlândia/MG no ano de 2018. Na anamnese a tutora relatou que o animal havia apresentado sinais do primeiro cio há aproximadamente dois meses, e próximo a data da consulta a cadela encontrava-se apática, com lambadura excessiva da vulva e corrimento esverdeado.

No exame físico geral a cadela apresentava-se apática, com mucosas normocoradas, com um quadro de desidratação leve, tempo de preenchimento capilar (TPC) de 3 segundos e turgor cutâneo com elasticidade normal. Em relação aos parâmetros vitais ela estava normocárdica (120 bpm), com ausculta normorrítmica e normofonética para a raça, normopneica (40 mrpm) e temperatura retal de 39,6°C. Além disso, foi possível identificar condições de hiporexia, hiperdipsia, normoquesia e linfonodos não reativos no momento da avaliação.

Durante a palpação abdominal o animal apresentou abdominalgia em região mesogástrica e hipogástrica. Na avaliação do aparelho reprodutor a vulva encontrava-se edemaciada, hiperêmica e sensível ao toque, com discreta descarga mucopurulenta.

Não foram encontradas alterações no hemograma e dosagens bioquímicas plasmáticas. Na ultrassonografia foi evidenciado que o útero apresentava aumento de tamanho, espessamento das paredes, com conteúdo intraluminal anecogênico de média celularidade (Figura 1). Diante disso, o diagnóstico foi sugestivo de mucometra ou piometra.

Figura 1 - Imagem ultrassonográfica da cavidade abdominal de cadela Buldogue Francês com piometra.



(A/B) Posição dorso-ventral com visualização de aumento de volume uterino com conteúdo hipocogênico em seu lúmen (área delimitada em vermelho) nas regiões ventral e cranial a bexiga (área delimitada em amarelo).

A equipe médica veterinária avaliou as possibilidades de tratamento diante do diagnóstico, levando em consideração o estado geral da cadela, sua idade e finalidade reprodutiva no canil, e optou-se por evitar o tratamento cirúrgico e instituir o tratamento conservador. Logo, o tratamento fora iniciado com a administração de aglepristone (Alizin®; Virbac, Carros, France), uma substância esteróide ativa com atividade antiprogesterativa, que atua como bloqueador de receptores de progesterona.

A dose de Alizin® utilizada foi de 0.33 mL/kg com aplicação por via subcutânea (Jurka et al., 2008), na face medial dos membros pélvicos, nos dias 1, 2, 8 e 15, totalizando 4 aplicações. Então, 15 dias após a última aplicação foi administrada uma dose de reforço. A cadela foi reavaliada em cada momento da aplicação do Alizin® e encaminhada para ultrassonografia após a última administração do medicamento, com restabelecimento progressivo das alterações clínicas reportadas.

Concomitante ao tratamento hormonal realizou-se antibioticoterapia a base de amoxicilina (25 mg/kg/VO/BID) por 10 dias, antiflogístico a base de meloxicam (0.1 mg/kg/VO/SID) durante três dias, analgésico a base de dipirona (25 mg/kg/VO/BID) durante cinco dias e protetor gástrico a base de omeprazol (1 mg/kg/VO/SID em jejum) durante 15 dias.

Ao término do tratamento medicamentoso a cadela apresentava-se com bom estado geral e ausência de descarga vaginal. Os exames séricos continuavam dentro dos parâmetros normais para espécie. O exame ultrassonográfico confirmou ausência de conteúdo no lúmen uterino (Figura 2). Frente aos achados clínicos a paciente recebeu alta médica, sendo instituído o acompanhamento do animal quanto ao retorno das manifestações de cio e ou recidiva da doença.

Figura 2 - Imagem ultrassonográfica da cavidade abdominal de cadela Buldogue Francês.



(A) Posição dorso-ventral, úteros apresentam dimensões normais, com cerca de 0,47cm em corno direito; (B) 0,41cm em corno esquerdo apresentando paredes finas e ausência de conteúdo intraluminal.

Depois de um período de ± 19 meses a cadela apresentou manifestação estral sem a realização da inseminação artificial (IA). Na manifestação do cio subsequente ela foi submetida a IA. A gestação foi confirmada através de um exame ultrassonográfico após 25 dias. Posteriormente, em um novo exame de imagem, os fetos apresentavam-se viáveis e compatíveis com gestação de aproximadamente 57 dias (Figura 3). Durante o período gestacional não foram realizadas técnicas para sexagem fetal. A cadela foi submetida a uma cesariana com o nascimento de dois neonatos, um de cada sexo (Figura 3D).

Figura 3 - Imagem ultrassonográfica da cavidade abdominal de cadela Buldogue Francês prenha.



(A) Diâmetro biparietal (crânio) = 2,46cm; (B) Batimentos cardíacos presentes e rítmicos, cerca de ± 215 bpm; (C) Comprimento fetal $\pm 10,81$ cm; (D) Animal após 24h de pós-operatório.

3. Discussão

A piometra tem sido diagnosticada e relatada na literatura em diversas raças de cadelas pelo mundo, sendo as raças mais cometidas são *Leonberger* (73%), *Wolfhound* Irlandês (69%), *Bernese Mountain Dog* (69%), *Dogue Alemão* (68%), *Staffordshire Bull Terrier* (66%), *Rottweiler* (65%), *Bullterrier* (62%), *Doberman* (62%), *Bouvier des Flandres* (60%), *Airdaleterrier* (60%). As raças *Collie*, *Golden Retriever*, *Labrador Retriever* e *Pastor Alemão* (Egenvall et al., 2001; Kempisty et al., 2013; Meleandri et al., 2019). Entretanto, A piometra raramente acomete animais jovens e nulíparas como a do presente relato (Egenvall et al., 2001).

Entre as razões envolvidas nesse contexto, deve-se considerar que os fatores de risco para piometra podem diferir dependendo da raça (Hagman, 2011). Um exemplo disso foi descrito no estudo de Arendt et al. (2021) em que foi observado que a raça *Golden Retriever* apresenta na região do cromossomo 22 o gene *ABCC4*, imputando significativamente maior risco de desenvolverem piometra.

A idade de ocorrência da doença é variada manifestando-se, frequentemente, em animais de meia idade a animais senis. De acordo com Hagmam et al. (2011) e Meleandri et al. (2019) a idade média de diagnóstico encontrada em seus estudos foi de $5,1 \pm 1,7$ anos em diferentes raças. Já no estudo de Ahn et al. (2021) a idade média dos cães com piometra foi de 9 anos, variando entre idades de 1 a 15 anos. Além disso existem relatos em animais com menos de seis anos de idade (Johnston et al., 2001; Hagman et al., 2014).

Em relação a idade da fêmea nos quadros de piometra um fator importante a ser considerado é que animais senis apresentam os casos mais severos da infecção. Isso acontece devido as modificações fisiológicas provenientes do envelhecimento, posicionando este grupo em situações de maior susceptibilidade a evoluírem para o óbito (Jitpean et al., 2012; Hagman, 2018; Arendt et al., 2021). Em contrapartida, animais jovens apresentam influência hormonal (número de ciclos estrais e alterações ovarianas) e a resposta imunológica paulatinamente mais eficazes do que em cadelas senis (Cunha et al., 2020).

A apresentação clínica dos animais acometidos é variável e dependente de um diagnóstico precoce (Chen et al., 2003; Pretzer, 2008; Sá et al., 2016). No presente relato, o animal foi atendido logo no início da manifestação clínica contribuindo satisfatoriamente com o prognóstico da infecção. As alterações clínicas apresentadas pela cadela deste relato corroboram com os reportados por Hagman (2011), sendo eles o corrimento vaginal exsudativo, a prostração, a hiporexia, a hiperdipsia e a desidratação.

No presente caso, os exames laboratoriais não apresentaram alterações compatíveis com a doença. Piometras são normalmente caracterizadas por apresentarem alterações nas contagens médias de leucócitos, neutrófilos e monócitos, diminuição nas contagens de eritrócitos, hematócritos e concentrações de hemoglobina quando comparadas com animais saudáveis. Além disso, as concentrações de proteína total, globulina, alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) geralmente apresentam-se elevadas em cães doentes (Veiga et al., 2017; Ahn et al., 2021; Hagman, 2022).

Como evidenciado no momento do diagnóstico, o útero já apresentava considerável acúmulo de conteúdo, demonstrando que a infecção já estava estabelecida, não sendo possível determinar quando a doença de fato iniciou. No entanto, acredita-se que os fatores hormonais do ciclo estral e a invasão bacteriana possam ter sido os fatores causais. Sabidamente, já se reconhece que durante a fase lútea do ciclo estral, altos níveis do hormônio progesterona (P4) tornam o útero suscetível a infecções bacterianas oportunistas, sendo o principal agente etiológico a *Escherichia coli* (Maddens et al., 2010; Henriques et al., 2016; Qian et al., 2017).

O tratamento de eleição para animais diagnosticados com piometra é a ovariossalpingohisterectomia (OSH) que consiste na realização de laparotomia com ablação dos ovários, trompas e útero (Fieni et al., 2014; Hagman, 2018; Ahn et al., 2021). O motivo pelo qual esta técnica é considerada de eleição está na rápida diminuição dos produtos inflamatórios gerados

quando a fonte de infecção é removida (Dąbrowski et al., 2015; Ahn et al., 2021). Contrariamente a esta indicação alternativas de tratamentos conservadores tem sido aplicada em diversos estudos, visando manter a capacidade reprodutiva de animais com elevado índice zootécnico (Trasch et al., 2003; Jurka et al., 2010; Batista et al., 2015; Rosa Filho et al., 2020).

A opção pelo tratamento conservador aqui relatado foi definido de acordo com a condição clínica e idade do animal, do tipo de apresentação da piometra (aberta) e pela qualidade zootécnica do animal quanto ao padrão da raça. Após o tratamento instituído e sua evolução para cura clínica, a cadela deste relato recebeu o título de campeã Pan-americana da raça Buldogue Francês, conquistado na cidade do Rio de Janeiro em 23 de julho de 2019. Outro caso de sucesso no tratamento utilizando o aglepristone também já foi reportado em uma cadela jovem, viabilizando seu retorno à capacidade reprodutiva (Macente et al., 2016).

Estudos avaliando o sucesso na capacidade de recuperação de cadelas, diagnosticadas com piometra, utilizando o tratamento conservador com aglepristone já foram reportados individualmente e se mostrou eficiente na recuperação dos animais tratados com poucos ou nenhum efeito colateral (Verstegen, 2008; Jurka et al., 2010; Hagman, 2014). Além disso, existem casos de utilização deste hormônio para casos de piometra fechada, uma vez que a substância atua promovendo a abertura da cérvix (Fiene, 2006) e ou combinados com outros hormônios, aumentando sua eficácia (Fieni et al., 2014; Rosa Filho et al., 2020; Riquelme & Beato, 2021).

Por fim, de acordo com Macente et al. (2016), a utilização da aglepristone apresenta vários benefícios, inclusive o da manutenção da capacidade reprodutiva em animais, tendo como barreiras para sua utilização a baixa disponibilidade no mercado e o custo elevado do tratamento.

4. Conclusão

O tratamento conservador instituído com aglepristone e associações foram eficazes na reversão das alterações clínicas, na restauração das alterações uterinas encontradas e na viabilidade da capacidade reprodutiva do animal tratado, permitindo a manutenção e aproveitamento do seu potencial zootécnico.

Referências

- Ahn, S., Bae, H., Kim, J., Kim, S., Park, J., Kim, S. K., ... & Yu, D. (2021). Comparison of clinical and inflammatory parameters in dogs with pyometra before and after ovariectomy. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 85(4), 271-278.
- Arendt, M., Ambrosen, A., Fall, T., Kierczak, M., Tengvall, K., Meadows, J. R., ... & Hagman, R. (2021). The ABCC4 gene is associated with pyometra in golden retriever dogs. *Scientific Reports*, 11(1), 16647. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95936-1>
- Bartoskova, A., Vitasek, R., Leva, L., & Faldyna, M. (2007). Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra. *Journal of Small Animal Practice*, 48(10), 564-568. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00345.x>
- Batista, P. R., Blanco, P. G., & Gobello, C. (2015). Treatment of canine pyometra with the gonadotropin-releasing hormone antagonist acyline: A case series. *Topics in Companion Animal Medicine*, 30(1), 25-27. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2015.01.005>
- Chen, Y. M., Wright, P. J., Lee, C. S., & Browning, G. F. (2003). Uropathogenic virulence factors in isolates of *Escherichia coli* from clinical cases of canine pyometra and feces of healthy bitches. *Veterinary microbiology*, 94(1), 57-69. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(03\)00063-4](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(03)00063-4)
- Cunha, H. C. B., Promissia, S. G., & Almeida, C. B. (2020). Piometra: infecção uterina em cadelas jovens e adultas. *Revista Científica*, 1(1).
- Dąbrowski, R., Szczubiał, M., Kostro, K., Wawron, W., Ceron, J. J., & Tvarijonaviciute, A. (2015). Serum insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein concentrations before and after ovariectomy in bitches with pyometra. *Theriogenology*, 83(4), 474-477. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.09.024>
- Egenvall, A., Hagman, R., Bonnett, B. N., Hedhammar, A., Olson, P., & Lagerstedt, A. S. (2001). Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal of veterinary internal medicine*, 15(6), 530-538. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb01587.x>
- Fieni, F. (2006). Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology*, 66(6-7), 1550-1556. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.02.009>
- Fieni, F., Topie, E., & Gogny, A. (2014). Medical treatment for pyometra in dogs. *Reproduction in domestic animals*, 49, 28-32. <https://doi.org/10.1111/rda.12302>

- Goudie, A. (2013). Detection of intraperitoneal free gas by ultrasound. *Australasian journal of ultrasound in medicine*, 16(2), 56-61. <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00166.x>
- Hagman, R. (2017). Molecular aspects of uterine diseases in dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 52, 37-42. <https://doi.org/10.1111/rda.13039>
- Hagman, R. (2018). Pyometra in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(4), 639-661. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.03.001>
- Hagman, R. (2022). Pyometra in small animals 2.0. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 52(3), 631-657. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.004>
- Hagman, R., Kindahl, H., Fransson, B. A., Bergström, A., Holst, B. S., & Lagerstedt, A. S. (2006). Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F_{2α} metabolite analysis. *Theriogenology*, 66(2), 198-206. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.11.002>
- Hagman, R., Lagerstedt, A. S., Hedhammar, Å., & Egenvall, A. (2011). A breed-matched case-control study of potential risk-factors for canine pyometra. *Theriogenology*, 75(7), 1251-1257. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.11.038>
- Henriques, S., Silva, E., Silva, M. F., Carvalho, S., Diniz, P., Lopes-da-Costa, L., & Mateus, L. (2016). Immunomodulation in the canine endometrium by uteropathogenic *Escherichia coli*. *Veterinary research*, 47(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s13567-016-0396-z>
- Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O. V., Pettersson, A., & Egenvall, A. (2012). Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs. *Reproduction in domestic animals*, 47, 347-350. <https://doi.org/10.1111/rda.12103>
- Johnston, S. D., Root Kustritz, M. V., & Olson, P. S. (2001). *Canine and feline theriogenology*. Saunders.
- Jurka, P., Max, A., Hawryńska, K., & Snochowski, M. (2010). Age-related pregnancy results and further examination of bitches after aglepristone treatment of pyometra. *Reproduction in domestic animals*, 45(3), 525-529. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01288.x>
- Kempisty, B., Bukowska, D., Wozna, M., Piotrowska, H., Jackowska, M., Zuraw, A., ... & Nowicki, M. (2013). Endometritis and pyometra in bitches: a review. *Veterinarni medicina*, 58(6).
- Macente, B., Gutierrez, R. R., Aparício, M., Mansano, C. F. M., Padilha, L. C., Tiosso, C. F., & Toniollo, G. H. (2016). Uso da Aglepristone no tratamento de piometra em cadela com gestação no estro subsequente. *Revista Investigação Medicina Veterinária*, 15(1), 46-48.
- Maddens, B., Daminet, S., Smets, P., & Meyer, E. (2010). *Escherichia coli* pyometra induces transient glomerular and tubular dysfunction in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(6), 1263-1270. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0603.x>
- Mattei, C., Fabbi, M., & Hansson, K. (2018). Radiographic and ultrasonographic findings in a dog with emphysematous pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0419-z>
- Maya-Pulgarin, D., Gonzalez-Dominguez, M. S., Aranzazu-Taborda, D., Mendoza, N., & Maldonado-Estrada, J. G. (2017). Histopathologic findings in uteri and ovaries collected from clinically healthy dogs at elective ovariohysterectomy: a cross-sectional study. *Journal of veterinary science*, 18(3), 407-414. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.3.407>
- Melandri, M., Veronesi, M. C., Pisu, M. C., Majolino, G., & Alonge, S. (2019). Fertility outcome after medically treated pyometra in dogs. *Journal of veterinary science*, 20(4). <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e39>
- Mello Corrêa, T. (2020). Avaliação ultrassonográfica da hiperplasia endometrial cística-piometra em cadelas senis após tratamento com farmacoterapia específica—relato de três casos. *Revista Panorâmica online*, 2.
- Pailler, S., Slater, M. R., Lesnikowski, S. M., J'mai, M. G., Duvieusart, C. B., Ledesma, E. J., ... & DeClementi, C. (2022). Findings and prognostic indicators of outcomes for bitches with pyometra treated surgically in a nonspecialized setting. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(S2), S49-S56. <https://doi.org/10.2460/javma.20.12.0713>
- Pawlak, P., Warzych, E., Madeja, Z. E., Nowak, T., & Lechniak, D. (2021). Pyometra does not affect some molecular quality-related parameters of canine oocytes. *Annals of Animal Science*, 21(1), 193-204. <https://doi.org/10.2478/aoas-2020-0062>
- Pretzer, S. D. (2008). Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. *Theriogenology*, 70(3), 359-363. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.028>
- Qian, C., & Hou, J. (2017). *Escherichia coli* virulence influences the roles of sex hormone receptors in female dogs with simulated pyometra. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(4), 3013-3021. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4894>
- Qian, C., Jiang, C., & Hou, J. (2020). The endometrium histopathology and cell ultrastructure in bitches with pyometra induced using progesterone and *Escherichia coli*. *Tissue and Cell*, 67, 101414. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101414>
- Riquelme, A. S., & Beato, C. R. (2021). Un caso de mucohematometra en una perra: descripción y análisis de un tratamiento con aglepristona y cloprostenol. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 32(6). <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v32i6.21687>
- Ros, L., Holst, B. S., & Hagman, R. (2014). A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology*, 82(9), 1281-1286. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.08.011>
- Rosa Filho, R. R. D., Brito, M. M., Faustino, T. G., Almeida, L. L. D., Gardés, T. P., Leite, R. F., & Vannucchi, C. I. (2020). Clinical changes and uterine hemodynamic in pyometra medically treated bitches. *Animals*, 10(11), 2011. <https://doi.org/10.3390/ani10112011>

Rybska, M., Billert, M., Skrzypski, M., Kubiak, M., Woźna-Wysocka, M., Łukomska, A., ... & Wąsowska, B. (2022). Canine cystic endometrial hyperplasia and pyometra may downregulate neuropeptide phoenixin and GPR173 receptor expression. *Animal Reproduction Science*, 238, 106931. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106931>

Sá, M. A. F., Salles, S. P. X., & Fagundes, A. S. (2016). Principais métodos diagnósticos da piometra canina—revisão de literatura. *Revista Científica do UBM*, 105-123. <https://doi.org/10.52397/rcubm.v0in.%2034.1270>

Schlafer, D. H. (2012). Diseases of the canine uterus. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, 318-322. <https://doi.org/10.1111/rda.12064>

Trasch, K., Wehrend, A., & Bostedt, H. (2003). Follow-up examinations of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 50(7), 375-379. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2003.00557.x>

Veiga, G. A. L., Miziara, R. H., Angrimani, D. S. R., Papa, P. C., Cogliati, B., & Vannucchi, C. I. (2017). Cystic endometrial hyperplasia–pyometra syndrome in bitches: identification of hemodynamic, inflammatory, and cell proliferation changes. *Biology of reproduction*, 96(1), 58-69. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.140780>

Verstegen, J., Dhaliwal, G., & Verstegen-Onclin, K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, 70(3), 364-374. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.036>

Woźna-Wysocka, M., Rybska, M., Błaszak, B., Jaśkowski, B. M., Kulus, M., & Jaśkowski, J. M. (2021). Morphological changes in bitches endometrium affected by cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex—the value of histopathological examination. *BMC Veterinary Research*, 17, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02875-0>