



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LETÍCIA AMANDA DOS SANTOS CORREIA

**DOSAGEM DE DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA) E
A ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER DE ARTÉRIA RENAL E
UTERINA EM CADELAS COM COMPLEXO HIPERPLASIA
ENDOMETRIAL CÍSTICA - PIOMETRA**

LETÍCIA AMANDA DOS SANTOS CORREIA

**DOSAGEM DE DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA) E
A ULTRASSONOGRRAFIA DOPPLER DE ARTÉRIA RENAL E
UTERINA EM CADELAS COM COMPLEXO HIPERPLASIA
ENDOMETRIAL CÍSTICA - PIOMETRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Isabel Mello Martins.

Londrina
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

C824 CORREIA, LETICIA AMANDA DOS SANTOS CORREIA.
DOSAGEM DE DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA) E A
ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER DE ARTÉRIA RENAL E UTERINA EM
CADELAS COM COMPLEXO HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CÍSTICA
-PIOMETRA / LETICIA AMANDA DOS SANTOS CORREIA CORREIA. -
Londrina, 2021.
91 f. : il.

Orientador: Maria Isabel Mello Martins Martins.
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de
Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência
Animal, 2021.
Inclui bibliografia.

1. Infecção uterina - Tese. 2. SDMA - Tese. 3. Doppler pulsado - Tese. 4. UPC
- Tese. I. Martins, Maria Isabel Mello Martins. II. Universidade Estadual de
Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência
Animal. III. Título.

CDU 619

LETÍCIA AMANDA DOS SANTOS CORREIA

**DOSAGEM DE DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA) E
A ULTRASSONOGRRAFIA DOPPLER DE ARTÉRIA RENAL E
UTERINA EM CADELAS COM COMPLEXO HIPERPLASIA
ENDOMETRIAL CÍSTICA - PIOMETRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Mello Martins
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Fábio Nelson Gava
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Maria Denise Lopes Universidade
Estadual Paulista - FMVZ/UNESP

Londrina, 07 de junho de 2021.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido João Paulo da Silva, minha mãe Celia Maria dos Santos e a minha vó Rosa Leite dos Santos, os quais são minha base e fortaleza. Eles são aqueles que sempre fizeram de tudo para que eu crescesse e se tornasse quem eu sou.

AGRADECIMENTOS

E desde quando eu nasci, fui guiada por Deus para chegar até onde cheguei, e mais do que merecido, gostaria de agradecer a Ele por tudo que tem pensado e realizado na minha vida. Tenho a certeza que meu viver sempre esteve nos Seus projetos e Deus se fez presente em cada momento, cada detalhe até aqui.

Agradecimento mais que especial ao meu marido, João Paulo, pelo seu apoio incondicional, pela sua fé em tudo que eu faço, como se tudo fosse sempre o melhor e o mais perfeito. Você é meu apoio, meu porto de segurança e amor. Você me surpreende a cada dia com seu positivismo e como deu conta de me segurar e segurar a nossa família nas suas mãos onde eu já não tinha forças pra continuar. Meu agradecimento e meu amor por você.

A minha mãe Celia e minha vó Rosa eu não tenho palavras de como agradece-las. Primeiramente sei o quantos vocês se doaram e fizeram de tudo para que eu tivesse o melhor na vida e nos estudos. Agradeço primeiramente a mulher que me fizeram, com caráter, carinho e amor. Nada faria sentido se vocês não estivessem me apoiando e se orgulhando de quem eu sou. Dedico minha vida, meu amor e minhas conquistas a vocês.

A professora Maria Isabel, minha orientadora, minha eterna gratidão. Desde a graduação a senhora acreditou em mim, e hoje eu sou o que sou e cheguei até onde cheguei porque te tive ao meu lado. Me ensinou a ser veterinária, me ensinou a ser pesquisadora, me ensinou a ser forte quando o chão parecia ter saído dos meus pés. Não existem palavras para expressar o quanto você é na minha vida. Agradeço a Deus por ter te colocado em meu caminho e pelo dom da sua vida. A senhora tem um espaço enorme no meu coração.

A equipe LARAA que são mais que top, são “topsters”. Uma pessoa sozinha não consegue colher bons frutos, mas aqueles que tem com quem contar conseguem realizar os melhores trabalhos para apresentar. Agradeço ao Luiz Guilherme por cada ensinamento, cada ultrassom, cada momento de tensão para a aferição perfeita do Doppler. Luiz, digo que se algum dia eu for 20% do que você é eu serei muito feliz. Sua capacidade é incrível e sua sabedoria é divina. Bia e Myrian, a dupla mais perfeita desse Brasil, meu agradecimento do fundo do coração. A estatística nunca foi meu forte, mas vocês tiveram a paciência e o amor de me ensinar de um jeito leve e me salvar em meio as angustias e choros. Muito mais que isso, o apoio e o entusiasmo de vocês com o meu projeto sempre foram uma alavanca para eu acreditar que isso daria bons frutos. Vocês duas fizeram toda a diferença. Josiana, só nós duas sabemos de tudo que passamos e como chegamos até aqui. Agradeço por sua presença e sua amizade, que nunca

se acabe. Minha eterna “filha” de residência, minha parceira da clínica e empreitadas. Que gatos bonzinhos cruzem nossos caminhos e melhorem nossa história.

A professora Luciene Giordano agradeço por quase me tornar uma veterinária de laboratório de microbiologia. Sua paciência, seu sorriso e seu empenho nunca será esquecido, e ainda teremos muito trabalho pela frente. A professora Karina Keller Marques da Costa Flaiban que abriu as portas do laboratório de patologia clínica, junto com sua equipe maravilhosa que analisou muitas amostras para que este trabalho fosse realizado. Laís Sodré Santana Alves, desde a graduação até aqui com sua amizade e ajudinhas para mais uma conquista, obrigada.

A toda equipe HV-UEL por sempre estarem dispostos a me receber e auxiliarem na colheita e monitoração dos pacientes, aos professores do DCV e aos residentes da área de animais de companhia, principalmente aos colegas da TAC, minha gratidão.

A UEL sempre foi um sonho para mim, e nela foi possível alcançar meus desejos profissionais e humanos. Aqui é minha casa, meu lugar.

Agradecimento especial ao médico veterinário Edgar Hoshi e sua equipe, que abriu as portas da sua clínica para a realização de exames específicos do projeto. A simpatia e acolhida sempre foram impecáveis, e isso foi imprescindível para mim.

Aos proprietários que concordaram e se dispuseram a realizar os exames, e no seu retorno enfrentaram risco de uma pandemia, que permitiram que este trabalho fosse concluído. Aos pacientes, que sempre foram o motivo de tudo isso, porque cuidar de vocês é o que nos faz ir além.

Aos membros da banca, meu agradecimento por aceitar este convite. Tenho a certeza que meu trabalho ficará melhor depois de suas sabedorias depositadas nele.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudos

" Em seu coração o homem planeja o seu caminho, mas o
Senhor determina os seus passos.

Provérbios 16:9."

CORREIA, Letícia Amanda dos Santos. **Dosagem de Dimetilarginina Simétrica (SDMA) e a ultrassonografia Doppler de artéria renal e uterina em cadelas com complexo hiperplasia endometrial cística-piometra.** 2021. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

RESUMO

O Complexo Hiperplasia Endometrial Cística (HEC)– piometra é uma afecção frequente de trato reprodutivo feminino de cadelas de caráter urgente e a lesão renal aguda é de comum ocorrência. Este estudo teve como objetivo a realização de exames hematológicos, bioquímicos, mensuração da SDMA, avaliação Dopplervelocimétrica de artérias uterinas e renais de paciente com complexo Hiperplasia Endometrial Cística-piometra no momento do diagnóstico e a média 6 meses para avaliação renal. Foram avaliadas cadelas em dois momentos: M1 (dia do diagnóstico de HEC-piometra) com n=36 e M2 (retorno médio após 6 meses após tratamento) com n=16. Para o grupo controle foram selecionadas seis cadelas sem alterações em exames hematológicos e bioquímicos, sem histórico de doenças anteriores, nas quais foram realizadas avaliação ultrassonográfica Doppler de artéria uterina e artérias renais. Em M1 foi realizado hemograma, creatinina, ureia, e SDMA sérico (n=15), relação proteína-creatinina urinária (UPC), aferição de pressão arterial sistólica, ultrassom Doppler de artéria uterina e das artérias renais, cultura de secreção uterina. Em M1 as pacientes foram classificadas em azotêmicas (AZO) e não azotêmicas (NAZO). No M2 foi realizado hemograma, creatinina, ureia, e SDMA sérico (n=16), UPC, aferição de pressão arterial sistólica e ultrassom Doppler de artérias renais (n=13). A comparação entre o M1 e M2 foi realizada entre os animais que estiveram presente nos dois momentos. Para avaliação de significância estatística foi considerado $p < 0,05$. No M1 não houve diferença entre pacientes AZO e NAZO para leucócitos ($p = 0,092$), SDMA ($p = 0,059$), porém as médias de SDMA estavam acima do limite de referência nos dois grupos. Em cadelas com complexo HEC-piometra o SDMA sérico obteve diferença ($p = 0,009$) com valores superiores quando cervix fechada comparadas a aberta. Em M2 os valores médios de creatinina, ureia e SDMA séricos foram de 0,92 mg/dL, 33,8 mg/dL, e 11,8µg/dL, respectivamente, e não houve azotemia em nenhum dos casos avaliados, porém houve aumento dos limites de referência do SDMA em duas cadelas (15 µg/dL) totalizando 12,5% dos animais. A comparação entre M1 e M2 foi significativa para SDMA e ureia ($p = 0,008$ e $p = 0,037$) e não significativa entre creatinina ($p = 0,058$). A UPC média dos animais de M1 foi de $0,82 \pm 0,35$, com 71,5% considerado proteinúrico e 28,5% proteinúricos limítrofes, e em M2 a média foi de $0,25 \pm 0,17$ com apenas uma paciente considerada proteinúrica. A média da pressão arterial sistólica em M1 e M2 foi de $123,86 \pm 28,77$ e $144,58 \pm 11,37$ respectivamente, onde a maioria das cadelas (66,6%) obtiveram pressão arterial em M2 classificada em pré-hipertensas e hipertensas com diferença estatística ($p = 0,021$). Para avaliação ultrassonográfica houve diferença estatística entre animais controle e animais com HEC-piometra nos parâmetros velocidade de pico sistólico (PSV) artéria uterina ($p = 0,001$), velocidade final diastólica (EDV) de artéria uterina ($p < 0,001$), índice de pulsatilidade (PI) de artéria uterina ($p = 0,003$), índice de resistividade (RI) de artéria uterina ($p = 0,001$). Houve diferença significativa entre o grupo AZO E NAZO em PI de artéria renal esquerda e direita e RI de artéria renal direita ($p = 0,008$), porém na comparação entre os momentos M1 e M2 não houve diferença, demonstrando persistência das alterações Dopplervelocimétricas renais a longo prazo. A presença de correlações em M1 foi observada entre SDMA e Creatinina ($r = 0,721$), SDMA e ureia ($r = 0,808$), SDMA e EDV ART UTER ($r = 0,722$), SDMA e PI RD ($r = 0,789$), SDMA e PSV RIM ESQ ($r = 0,840$) e SDMA e EDV RIM ESQ ($r = 0,660$), sendo correlações positivas fortes e moderadas. Este trabalho

permite afirmar que o SDMA se encontra aumentado em pacientes com complexo HEC-piometra não azotêmicos e que a pressão arterial na maioria dos animais pode estar aumentada a longo prazo. Além das mensurações Dopplervelocimétricas de artéria uterina se encontram aumentadas em cadelas com HEC-Piometra e possuem altas correções com aumento de EDV de artéria uterina com SDMA e há aumento do fluxo sanguíneo de artérias renais no momento do diagnóstico e a média 6 meses.

Palavras-chave: infecção uterina; SDMA; doppler pulsado; UPC; canino.

CORREIA, Letícia Amanda dos Santos. **Symmetrical Dimethylarginine (SDMA) and Doppler ultrasonography of the renal and uterine artery in bitches with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex.** 2021. 90 p. Dissertation (Master's degree in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

ABSTRACT

The Cystic Endometrial Hyperplasia Complex (CEC) – pyometra is a frequent affection of the female reproductive tract of urgent female dogs and acute kidney injury is a common occurrence. This study aimed to carry out hematological and biochemical tests, measurement of SDMA, Dopplervelocimetric assessment of uterine and renal arteries of a patient with Cystic Endometrial Hyperplasia-pyometra complex at the time of diagnosis and an average of 6 months for renal assessment. Bitches were evaluated in two moments: M1 (day of diagnosis of HEC-pyometra) with n=36 and M2 (mean return after 6 months after treatment) with n=16. For the control group, six bitches without alterations in hematological and biochemical exams, with no history of previous diseases, were selected, in which Doppler ultrasound evaluation of the uterine artery and renal arteries was performed. In M1, blood count, creatinine, urea, and serum SDMA (n=15), urinary protein-creatinine ratio (UPC), systolic blood pressure measurement, Doppler ultrasound of the uterine artery and renal arteries, and culture of uterine secretion were performed. In M1 the patients were classified as azotemic (AZO) and non-azotemic (NAZO). In M2, blood count, creatinine, urea, and serum SDMA (n=16), UPC, systolic blood pressure measurement and Doppler ultrasound of renal arteries (n=13) were performed. The comparison between M1 and M2 was performed between the animals that were present at both times. For the evaluation of statistical significance, $p < 0.05$ was considered. At M1 there was no difference between AZO and NAZO patients for leukocytes ($p=0.092$), SDMA ($p=0.059$), but the SDMA means were above the reference limit in both groups. In bitches with HEC-pyometra complex, serum SDMA had a difference ($p=0.009$) with higher values when cervix closed compared to open. In M2, the mean values of serum creatinine, urea and SDMA were 0.92 mg/dL, 33.8 mg/dL, and 11.8 $\mu\text{g/dL}$, respectively, and there was no azotemia in any of the cases evaluated, but there was an increase of the SDMA reference limits in two bitches (15 $\mu\text{g/dL}$) totaling 12.5% of the animals. The comparison between M1 and M2 was significant for SDMA and urea ($p=0.008$ and $p=0.037$) and not significant for creatinine ($p=0.058$). The mean UPC of the animals in M1 was 0.82 ± 0.35 , with 71.5% considered proteinuric and 28.5% borderline proteinuric, and in M2 the mean was 0.25 ± 0.17 with only one patient considered proteinuric. The mean systolic blood pressure in M1 and M2 was 123.86 ± 28.77 and 144.58 ± 11.37 respectively, where most bitches (66.6%) had blood pressure in M2 classified as pre-hypertensive and hypertensive with statistical difference ($p=0.021$). For ultrasonographic evaluation, there was statistical difference between control animals and animals with HEC-pyometra in the parameters of peak systolic velocity (PSV) uterine artery ($p=0.001$), end diastolic velocity (EDV) of uterine artery ($p < 0.001$), pulsatility index (PI) of uterine artery ($p=0.003$), resistivity index (RI) of uterine artery ($p=0.001$). There was a significant difference between the AZO and NAZO group in PI of the left and right renal artery and RI of the right renal artery ($p=0.008$), but when comparing moments M1 and M2 there was no difference, demonstrating the persistence of long-term renal Doppler velocimetric alterations deadline. The presence of correlations in M1 was observed between SDMA and Creatinine ($r=0.721$), SDMA and urea ($r=0.808$), SDMA and EDV ART UTER ($r=0.722$), SDMA and PI RD ($r=0.789$), SDMA and PSV RIM ESQ ($r=0.840$) and SDMA and EDV RIM ESQ ($r=0.660$), with Strong and moderate positive correlations. This work allows us to affirm that SDMA is increased in

patients with non-azotemic HEC-pyometra complex and that blood pressure in most animals may be increased in the long term. In addition to Doppler velocimetric measurements of the uterine artery, they are increased in bitches with HEC-Piometra and have high corrections with an increase in uterine artery EDV with SDMA and there is increased blood flow to renal arteries at the time of diagnosis and an average of 6 months.

Key words: uterine infection; SDMA; pulsed doppler; UPC; canine.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Classificação dos estágios da doença renal crônica em cães	21
Quadro 2 -	Interpretação dos valores de UPC para cães	22
Quadro 3 -	Interpretação dos valores de pressão sanguínea sistólica, classificação e risco de dano renal em cães	22

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Média (máximo- mínimo) de leucócitos, creatinina, uréia e SDMA de cadelas diagnosticadas com complexo HEC –piometra divididas nos grupos de animais azotêmicos (AZO) e não azotêmicos (NAZO) em M156
- Tabela 2** - Média (máximo- mínimo) de creatinina, uréia e SDMA de cadelas com complexo HEC - piometra no momento do diagnóstico (M1) e após longo prazo, média de 6 meses após o tratamento (M2)57
- Tabela 3** - Média (máximo- mínimo) da velocidade pico sistólico (PSV), velocidade final diastólica (EDV), índice de resistividade (RI) e índice de pulsatilidade (PI) da artéria uterina (ART UTER) em cadelas nos grupos: controle, cadelas com HEC-piometra: azotêmicas (AZO) e não azotêmicas (NAZO) no momento do diagnóstico (M1)59
- Tabela 4** - Média (máximo- mínimo) da velocidade pico sistólico (PSV), velocidade final diastólica (EDV), índice de resistividade (RI) e índice de pulsatilidade (PI) da artéria renal esquerda (RIM ESQ) e artéria renal direita (RIM DIR) em cadelas nos grupos: controle, cadelas com HEC -piometra: azotêmicas (AZO) e não azotêmicas (NAZO) no momento do diagnóstico (M1)60
- Tabela 5** - Média (máximo- mínimo) de velocidade pico sistólico (PSV), velocidade final diastólica (EDV), índice de resistividade (RI) e índice de pulsatilidade (PI) da artéria renal esquerda (RIM ESQ) e artéria renal direita (RIM DIR) de cadelas com complexo HEC - piometra no momento do diagnóstico (M1) e após longo prazo (média de 6 meses) do tratamento (M2)61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
CEUA	Comitê De Ética De Uso De Animais
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
EDV	Velocidade Final Diastólica
FA	Fosfatase alcalina
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GGT	Gama Glutamil Transpeptidase
HEC	Hiperplasia Endometrial Cística
HV	Hospital Veterinário
IECA	Inibidor de Enzima Conversora de Angiotensina
IL	Interleucina
IRIS	Internacional Renal Interest Society
Kg	Quilograma
LH	Hormônio Luterinizante
LRA	Lesão Renal Aguda
NAG	N-Acetil-BD-glucosaminidase
OH	Ovariohisterectomia
PAF	Fatores Ativadores de Plaquetas
PGF2 α	Prostaglandina F2 α
PI	Índice de Pulsatilidade
PRF	Frequência De Repetição De Pulso
PSV	Velocidade de Pico Diastólico
RI	Índice de Resistividade
sCr	Creatinina Sérica
SDMA	Dimetilarginina Simétrica
SID	Administração uma vez ao dia
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica
SRD	Sem Raça Definida
TGF	Taxa de Filtração Glomerular
TNF	Fator de Necrose Tumoral

UEL
UPC

Universidade Estadual de Londrina
Relação Proteína-Creatinina Urinária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	APONTAMENTOS BIBLIOGRÁFICOS	3
2.1	FISIOLOGIA REPRODUTIVA DAS CADELAS	3
2.1.1	Proestro	3
2.1.2	Estro	4
2.1.3	Diestro	5
2.1.4	Anestro	5
2.2	FISIOPATOLOGIA DA HEC-PIOMETRA	6
2.3	EPIDEMIOLOGIA	7
2.4	DIAGNÓSTICO	7
2.5	AVALIAÇÃO DOPPLER	9
2.5.1	Ultrassonografia DOPPLER de Artéria Renal	9
2.5.2	Ultrassonografia DOPPLER Artéria Uterina	11
2.6	SINAIS CLÍNICOS	12
2.7	MICROBIOLOGIA	13
2.8	ALTERAÇÕES LABORATORIAIS	15
2.9	LESÃO RENAL AGUDA	16
2.10	DOENÇA RENAL CRÔNICA	19
2.11	LESÃO RENAL NA HEC-PIOMETRA	24
2.12	BIOMARCADORES DE FUNÇÃO RENAL	26
2.12.1	Creatinina	28
2.12.2	Dimetilarginina Simétrica (SDMA)	29
2.13	TRATAMENTO	32
2.13.1	Tratamento Médico	32
2.13.2	Tratamento Cirúrgico	35
2.14	PROGNÓSTICO	36
3	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	37
4	HIPÓTESE	43

5	OBJETIVOS	44
5.1	OBJETIVO GERAL	44
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
6	ARTIGO	45
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73

1- INTRODUÇÃO

O complexo hiperplasia endometrial cística (HEC) - piometra canina é a doença do sistema reprodutivo de fêmeas mais prevalente do meio clínico. É caracterizada por inflamação endometrial e acúmulo de pus intrauterino associada à hiperplasia endometrial cística. Esta doença tem alta incidência pela suscetibilidade a infecção bacteriana associada ao ciclo estral (LEE et al., 2020; PATI; MISHRA; PATRA, 2021; SANT'ANNA et al., 2014). Sua ocorrência é geralmente após o estro e durante a fase lútea do ciclo estral, com período de predominância da progesterona (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014; KUMAR et al., 2016).

O desenvolvimento da doença pode ser caracterizado por uma interação complexa de fatores etiológicos, incluindo as condições endometriais, tipo de bactéria e seus fatores de virulência, efeitos hormonais e mecanismos de imunidade individual (LEE et al., 2020). A doença afeta em média 19% das cadelas intactas até 10 anos, de diversas raças (HAGMAN, 2017).

A infecção uterina pode ser classificada em cérvix aberta ou fechada, sendo que na aberta há presença de secreção vaginal purulenta, a qual não é observada em HEC-piometra de cérvix fechada. A piometra de cérvix fechada é caracterizada por sinais clínicos mais graves e está associada ao pior prognóstico (KUMAR et al., 2016; PRAPAIWAN et al., 2017).

Predominantemente 70% dos casos são causados pela *E. coli*, pelo fato desta estar presente como microbiota natural de epitélio vaginal e ser oportunista no momento do estro do ciclo estral. Após entrarem no útero, colonizam e revestem o epitélio uterino, sendo algumas cepas capazes de apresentar fatores de virulência específicos para o endométrio canino e promover a liberação de mediadores inflamatórios (AHUJA et al., 2019; KUMAR et al., 2016).

Os sinais clínicos incluem apatia, anorexia, inapetência, poliúria, polidipsia, vômitos, diarreia e distensão abdominal, podendo evoluir para SIRS, sepse e choque (KUMAR et al., 2016; SANT'ANNA et al., 2014). O diagnóstico pode ser feito por meio da anamnese, exame físico, achados laboratoriais e exames complementares de imagem (SACHAN et al., 2019).

Alterações comuns nos exames laboratoriais são leucocitose por neutrofilia, anemia, trombocitopenia, aumento da atividade de enzimas hepáticas e azotemia, essa última devido a disfunção renal causada por lesão glomerular e tubular (SANT'ANNA et al., 2014).

O tratamento mais indicado é a ovariectomia (OH), pois nele é realizado a remoção do foco infeccioso. O tratamento medicamentoso é indicado em casos específicos, em

animais de importância zootécnica e tem como objetivo a remoção do fluido intrauterino e cessar o crescimento e ação bacteriana (COVIZZI, 2015). O prognóstico da doença é bom, nos casos onde não há falência múltipla de órgãos (HAGMAN, 2018).

Lesão renal aguda (LRA) é definida pela redução rápida da taxa de filtração glomerular (TFG), e pode ser causada por diversos fatores, inclusive por fatores infecciosos (QUINN, 2016). A azotemia pode ser classificada de origem pré renal, renal e pós renal (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012). Doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela lesão renal existente há pelo menos três meses, com etiologia multifatorial e muito comum na clínica de pequenos animais (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017).

Na HEC-piometra, diversos estudos demonstram a ocorrência de dano renal de forma aguda, podendo evoluir para doença renal crônica. A azotemia é um achado frequente em quadros de infecção uterina (FIGUEIREDO et al., 2017). Glomérulos e túbulos proximais são os locais danificados do órgão (HEIENE et al., 2007; SANT'ANNA et al., 2019). Não é bem esclarecida a fisiopatogenia da lesão renal na HEC-piometra (MADDENS et al., 2011).

Biomarcadores de função renal possuem a capacidade de mensurar indicadores da função renal, sendo o SDMA sérico um biomarcador mais precoce e sensível que a creatinina, sendo reconhecido como auxílio no estadiamento da doença renal crônica (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

O ultrassom Doppler é uma ferramenta diagnóstica não invasiva, com capacidade de estudar a perfusão hemodinâmica dos órgãos (CARVALHO; ADDAD, 2009). Ultrassonografia Doppler renal possui capacidade de avaliar a perfusão renal antes do aparecimento em demais exames complementares. Já a ultrassonografia Doppler uterina é considerada importante no diagnóstico da HEC-piometra (PATI et al., 2019 BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017).

Com a alta frequência do acometimento de cadelas com complexo HEC-piometra e a possibilidade destes animais terem lesão renal aguda podendo evoluir para doença renal crônica. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo uma atualização e demonstração de novas ferramentas diagnósticas e prognósticas para paciente que passarão por tratamento do complexo HEC-piometra.

2- APONTAMENTOS BIBLIOGRÁFICOS

2.1- FISIOLOGIA REPRODUTIVA DAS CADELAS

As cadelas são consideradas monoéstricas não estacionais, de ovulação espontânea seguida de fase lútea independente da gestação, e de anestro obrigatório de longa duração. Normalmente os ciclos tem intervalo de 5 a 12 meses, sendo em média de 6 a 7 meses de duração e com correlação positiva quanto ao tamanho da raça, ou seja, quanto maior a raça, mais longo o ciclo reprodutivo (CONCANNON, 2011).

As variações hormonais durante o ciclo estral provocam alterações no epitélio da mucosa vaginal, mudanças físicas e comportamentais, sendo então a citologia vaginal uma ferramenta importante para a determinação da fase do ciclo estral. Dosagens hormonais ajudam no diagnóstico mais fidedigno do período (NOGUEIRA et al., 2019). O epitélio vaginal é altamente influenciado pelas alterações do estrógeno. As células próximas a membrana basal iniciam um processo de mitoses intenso, levando a proliferação e afastamento dessas células do suprimento nutritivo e conseqüentemente causando a degeneração celular, apresentando diferentes formas frente as fases do ciclo estral (ALVES; COVIZZI, 2015; CONCANNON, 2011; SHARMA; SHARMA, 2016).

A ovulação ocorre após 48 a 60 horas do pico de hormônio luteinizante (LH). O ócito é liberado de forma imatura, e o tempo para a maturação nas tubas uterinas distais ocorre dois dias após o processo de ovulação. (CONCANNON, 2011).

A fertilidade para o acasalamento a partir do pico de LH (dia 0) é até o dia 5, com diminuição nos próximos três dias, porque neste período ocorre o fechamento da cérvix (CONCANNON, 2011). O ciclo reprodutivo é dividido em quatro fases. Proestro com duração de 5 a 20 dias, estro com 5 a 15 dias, diestro com 50 a 80 dias e o anestro podendo durar 80 a 240 dias (ALVES; COVIZZI, 2015; CONCANNON, 2011).

2.1.1- Proestro

O proestro possui uma duração média de 9 dias. É caracterizado pelas mudanças físicas como turgor de vulva progressivo, corrimento vaginal serosanguinolento, secreção de feromônios de atração. O macho possui atração pela fêmea, porém a mesma não permite a monta (ALVES; COVIZZI, 2015; CONCANNON, 2011).

A proliferação epitelial vaginal demonstram aumento de células epiteliais. No exame colpocitológico tem a mudança de células parabasais acompanhadas de neutrófilos para células intermediárias pequenas, e sucessivamente para grandes, até se tornarem 98 a 100 % da composição da lâmina de acompanhamento, sem nenhum neutrófilo (CONCANNON, 2011; SHARMA; SHARMA, 2016). Há o pico de queratinização das células epiteliais vaginais e a degeneração celular acentuada (SILVA; LIMA, 2019).

A secreção serosanguinolenta envolve fluídos e eritrócitos íntegros e hemolisados originados pela diapedese do útero, causada pelo efeito do estrogênio, e não há características confiáveis quanto a mudança da sua quantidade ou forma para estimar o final do proestro (CONCANNON, 2011; SHARMA; SHARMA, 2016).

Ao exame de vaginoscopia a coloração da mucosa vaginal é mudada do rosado para pálido e o pronunciamento das pregas vaginais, com aparente edema das pregas (CONCANNON, 2011; SILVA, 2016).

O estradiol tem um aumento sérico progressivo (5 a 15 pg/mL a picos de 40 a 120 pg/mL). Neste momento ocorre um pico de hormônio luteinizante (LH). A liberação de oócitos imaturos é uma particularidade de fêmeas caninas. Estes precisam de 48 horas no lúmen da tuba uterina, para a quebra da vesícula germinativa, o processo de maturação, para finalmente poderem ser fecundáveis (SILVA; LIMA, 2019). Ocorrem a aparição das pregas vaginais secundárias e crenação da mucosa (CONCANNON, 2011; SILVA; LIMA, 2019).

O proestro termina com o comportamento receptivo da fêmea ao macho após o pico LH e a ovulação. Endocrinamente é delimitado pelo pico de LH pré ovulatório (CONCANNON, 2011).

2.1.2- Estro

Estro é marcado pelo início da aceitação da monta pela fêmea e a procura da cadela por machos. Possui um tempo médio de 9 dias, com variações individuais. A ovulação tem ocorrência nesta fase, sendo de 48 a 60 horas após o pico de LH (ALVES; COVIZZI, 2015; CONCANNON, 2011).

Clinicamente este período dura até a anatomia e a citologia vaginal não demonstrarem mais a estratificação total ou máxima, sendo encontradas células superficiais na lâmina de

colpocitologia. Inicia o aparecimento de pregas vaginais secundárias e crenação de mucosa por endoscopia vaginal em resposta ao declínio de estrogênio e aumento de progesterona. Crenulação máxima ocorre entre quatro e cinco dias (CONCANNON, 2011).

O estro é iniciado após o pico de LH, que resulta em aumento dos níveis de progesterona (1 a 3ng/mL), que se mantém aumentados durante todo o período de diestro/gestação (10 a 25ng/mL). A diminuição do estrógeno, que antecede o aumento do pico de LH, é também um dos fatores que levam ao estro (SILVA E LIMA, 2019).

2.1.3- Diestro

É definido com o fim do comportamento estral, e aumento sérico de progesterona que se mantém elevada independente de gestação (CONCANNON, 2011).

Esta fase do ciclo possui a presença da atividade luteínica, sendo a progesterona o principal hormônio atuante (ALVES E COVIZZI, 2015). O corpo lúteo possui um processo de luteólise lenta nas cadelas que ovulam e não gestam. Não há nenhum sinal endócrino anti-luteolítico para modular a função luteolítica. O corpo lúteo passa por mudanças morfológicas e funcionais para completar seu tempo de vida útil, das quais aparentam estar ligadas ao envelhecimento do mesmo, com uma degeneração gordurosa progressiva. Nas cadelas gestante o corpo lúteo regride de forma lenta inicialmente e de forma abrupta com a luteólise pré-parto, por rápido aumento de $PGF2\alpha$ (SILVA E LIMA, 2019).

2.1.4- Anestro

O anestro canino é considerado um período de duração mínima de 7 semanas (média de 18 a 20 semanas) de ocorrência obrigatória, com queda de progesterona a níveis basais de 1–2 ng/mL. O estradiol sérico fica em torno de 5-10 pg/mL (CONCANNON, 2011).

Há ausência de sinais externos (SILVA E LIMA, 2019). A vulva se apresenta de tamanho pequeno, sem corrimentos. Não há presença de pregas vaginais durante vaginoscopia e a coloração é rósea. No exame citológico, há a presença de células parabasais pequenas, bactérias e neutrófilos em pequena quantidade (ALVES E COVIZZI, 2015).

É considerado um período uterino importante, pois é neste em que ocorre a reparação endometrial uterina. A apoptose e a porcentagem de células epiteliais vão reduzindo com o decorrer dos dias, sendo que no dia 120 há ausência dessa celularidade (CONCANNON, 2011).

A parede vaginal parece fina e vermelha, com presença de capilares visíveis. A superfície vaginal parece frágil e é facilmente traumatizada. Os níveis hormonais permanecem em níveis basais (CONCANNON, 2011).

A mudança de fase do anestro para o proestro é marcada pelo aumento da concentração de FSH, iniciando uma nova onda folicular (SILVA, 2016).

2.2- FISIOPATOLOGIA DA HEC-PIOMETRA

A fisiopatologia da HEC-piometra não foi completamente elucidada, mas os fatores hormonais e microbiológicos estão associados ao quadro. O ambiente uterino é considerado local ideal para desenvolvimento fetal e para o crescimento bacteriano (HAGMAN, 2018; TRAUTWEIN et al., 2017, 2018).

A progesterona induz o fechamento de cérvix, estimula o crescimento e proliferação das glândulas endometriais e o aumento da secreção destas e a supressão das contrações uterinas. A resposta imunológica inata específica do útero reduz e a resistência a infecção uterina bacteriana também diminui (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014; HAGMAN, 2018; PRAPAIWAN et al., 2017; TRAUTWEIN et al., 2018).

Para a classificação entre aberta e fechada, ainda não foram descobertos os fatores que influenciam neste mecanismo, mas a degradação e o remodelamento dos colágenos presentes na cérvix interferem na abertura da mesma (VOLPATO et al., 2018).

Corpos lúteos e cistos foliculares são frequentemente encontrados nos ovários destes animais, sendo um acréscimo de mais um sinergismo hormonal (HAGMAN, 2018).

O aumento dos níveis de progesterona induz ao desenvolvimento das glândulas císticas endometriais, acumulando fluido no lúmen uterino, com ou sem HEC, podendo desenvolver outras afecções conhecidas como mucometra, hidrometra ou hemometra. Esta variação depende do conteúdo uterino encontrado no lúmen do órgão (HAGMAN, 2018).

A presença de bactérias uterinas varia dependendo do ciclo estral, sendo possível que haja infecção ascendente de epitélio vaginal, mas as infecções hematogênicas também podem ocorrer. *Escherichia coli* é a de maior ocorrência por pertencer a flora vaginal e ter a capacidade de se aderir a receptores específicos do endométrio induzidas por progesterona. Certas cepas são capazes de desempenhar fatores de virulência, e causar a piometra por serem mais patogênicas (HAGMAN, 2017, 2018).

Estudos demonstram que a expressão genética e a localização dos receptores sexuais dos tecidos reprodutivo, como receptores de ocitocina, progesterona e estrógeno estão envolvidos na patogênese da piometra durante o proestro (PRAPAIWAN et al., 2017).

2.3- EPIDEMIOLOGIA

A HEC-piometra é considerada uma doença de alta ocorrência em países onde a castração eletiva de cadelas e gatas não é realizada. Em sua maioria a infecção uterina é diagnosticada em animais de meia idade a idosas, com uma idade média (7 a 10 anos), entretanto, estudos relatam a presença de piometra em animais de 4 meses a 18 anos (HAGMAN, 2018; LEE et al., 2020).

Paciente nulíparas tem incidência maior do que cadelas múltíparas (THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018). A incidência de aparecimento é de 199 por 10000 cães. Em gatas a incidência é menor por sua particularidade de ciclo, visto que a ovulação dependente na maioria das vezes de indução por cópula (HAGMAN, 2018).

A aplicação de hormônios esteroides exógenos para tratamento ou evitar novos ciclos reprodutivos, aumenta a resposta da progesterona, sendo considerado um fator de predisposição ao acometimento de HEC e Piometra (DAHLEM et al., 2017; HAGMAN, 2018; PRAPAIWAN et al., 2017).

As raças com maior prevalência na literatura foram Maltês, Yorkshire terrier, Schnauzer miniatura, Poodle, Retriviers, Terriers, São Bernardo e Rottweiler, embora cães sem raça definida sejam acometidos com frequência (LEE et al., 2020; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018).

2.4- DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do complexo HEC-piometra é fácil em casos clássicos com piometra aberta, alterações laboratoriais evidentes e distensão uterina importante, mas pode se tornar um desafio quando não há ocorrência de corrimento vaginal e o útero encontra-se pouco distendido e com conteúdo indistinto no exame ultrassonográfico (HAGMAN, 2018; SACHAN et al., 2019).

Deve ser incluso como diagnóstico diferencial em pós estro, com ocorrência maior dentro de 12 semanas após o estro, lembrando que pode ocorrer em qualquer fase do ciclo (HAGMAN, 2018; SACHAN et al., 2019).

O diagnóstico é baseado na anamnese, exame físico, análises hematológicas e bioquímicas do sangue, além de ultrassom e em alguns casos a radiografia abdominal (COVIZZI, 2015).

A palpação abdominal cuidadosa deve ser realizada, para que não haja ruptura uterina em casos de distensão exacerbada do órgão (HAGMAN, 2018). Em casos de piometra fechada, o útero é mais facilmente reconhecido pela sua distensão do que em casos de piometra aberta (SACHAN et al., 2019).

O ultrassom é o exame de imagem mais específico, pois nele é possível avaliar a extensão uterina, extensão de parede endometrial e características ultrassonográficas do conteúdo uterino, além da detecção de cistos ovarianos (HAGMAN, 2018; SACHAN et al., 2019). Presença de órgão tubular preenchido com conteúdo anecóico a hipocóico, onde pode se observar glândulas endometriais em casos de hiperplasia endometrial cística associada (SAMANTHA et al., 2018; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018; TRAUTWEIN et al., 2018). O fluxo sanguíneo uterino é capaz de diferenciar HEC-piometra de mucometra, em casos de distensão do útero com conteúdo (PATI et al., 2019).

A radiografia é capaz de identificar uma estrutura grande e tubular em região abdominal caudal ventral com radiopacidade de tecidos moles em região hipogástrica e mesogástrica (HAGMAN, 2018; TRAUTWEIN et al., 2018), mas em casos onde não há distensão uterina evidente este exame tem limitações para o diagnóstico, não realizando a diferenciação entre outras alterações uterinas (SACHAN et al., 2019; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018)

2.5- AVALIAÇÃO DOPLER

A ultrassonografia Doppler é uma ferramenta que possibilita o estudo da perfusão hemodinâmica corporal de maneira não invasiva. Nesta técnica, o operador e o equipamento devem possuir uma interação para a produção de imagens de alta qualidade com resultados fidedignos a realidade (CARVALHO; ADDAD, 2009). É uma técnica não invasiva e de fácil execução, tanto em humanos quanto nos animais (KOENHEMSI et al., 2016).

As medidas do Doppler oferecem informações do fluxo vascular em tempo real. O índice de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP) são os principais índices utilizados na rotina para informações sobre a resistência dentro de uma artéria (KOENHEMSI et al., 2016).

2.5.1- Ultrassonografia Doppler de artéria renal

O ultrassom em modo B é capaz de colaborar para a decisão a favor da biópsia renal em casos de DRC, com achados de ecogenicidade aumentada, contorno irregular, diminuição ou ausência de relação corticomedular e diminuição de volume renal (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017).

O ultrassom Doppler é pouco utilizado na medicina veterinária, mas a mudança da perfusão renal é um dos primeiros sinais de função renal alterada, e sua redução ou aumento pode estar relacionada a função renal (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017).

Além de exames laboratoriais capazes de identificar as disfunções renais, a ultrassonografia Doppler tem permitido a avaliação de fluxo sanguíneo, além sua direção, quantidade e alterações. É uma técnica complementar capaz de estudar a perfusão renal por meio dos fluxos sanguíneos em tempo real (CARVALHO, 2009; SANTOS et al., 2013).

O rim canino tem suprimento vascular arterial pelos ramos da aorta abdominal com saída das artérias renais esquerda e direita, com cerca de 3 a 4 mm de diâmetro. Com frequência, as artérias se dividem em ramos ventral e dorsal antes de chegarem aos rins. Em 20 % dos cães, as artérias renais podem ser duplas, principalmente no lado esquerdo. A artéria renal se divide em diversas artérias interlobares que atravessam a medular do rim e seguem em direção a

cortical, formando as artérias arqueadas e seguindo as artérias interlobulares. As veias seguem paralelamente ventrais as artérias correspondentes (CARVALHO, 2009).

Os eixos de feixe sonoro e dos vasos devem estar em paralelo com ângulo de insonação menor que 60°. Sem a presença de artefatos e correção do ângulo, com a imagem congelada se avalia a morfologia das ondas (CARVALHO, 2009).

A Dopplervelocimetria pode ser útil para auxiliar na interpretação das imagens em escala de cinza, pois a ultrassonografia abdominal, muito utilizada e valiosa na clínica de animais de companhia pode ser limitada para diferenciação de diversas doenças com mesma impressão ultrassonográfica (CARVALHO, 2009).

Em casos de doença renal crônica a perfusão renal é aumentada, e proporcionalmente aumentam com a maior gravidade da lesão (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017).

RI e PI acima do limite superior indica presença de doença renal, e existe uma correlação positiva de RI e PI nos estudos em humanos (KOENHEMSI; GONUL, 2019).

Um RI aumentado pode sugerir doença tubulointersticial ativa ou vascular. A vasoconstrição ocorrida após uma lesão renal reduz o fluxo diastólico resultando em uma velocidade diastólica final mais baixa, levando ao aumento do índice de resistividade (SANTOS et al., 2013).

Com o aumento da desidratação e diminuição da perfusão renal, o RI apresenta aumento dos índices. Níveis elevados de RI são compatíveis com doença túbulointersticial em vez de glomerular. Em cinco cães com aumento de creatina e uréia sérica, a IR de todos foram aumentados (KOENHEMSI et al., 2016).

O RI normal em cães adultos varia de 0,56 a 0,67. O limite superior de RI em cães deve ser de 0,72. Os valores médios de RI e PI para cadelas com HEC-piometra foi de $0,65 \pm 0,02$ e $1,73 \pm 0,09$, e para cães saudáveis $0,55 \pm 0,03$ e $1,18 \pm 0,03$ (CARVALHO, 2017; KOENHEMSI et al., 2016).

Quando há mudanças da função renal acompanhadas de RI aumentada os índices devem ser avaliados para a progressão ou a reversão da lesão renal (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017; KOENHEMSI; GONUL, 2019).

Os animais que tiveram alto RI renal apresentaram nefrite intersticial ou degeneração tubular. RI acima de 0,8 apresentam níveis elevados de creatinina, com aumento gradativo de disfunção renal, sendo este um fator de piora do prognóstico. Na progressão do estágio de DRC o aumento de RI também foi observado (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017). Valores superiores a 0,65 de RI apresentam piora da função renal frente a pacientes com índices inferiores a 0,65 (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017).

PI de cães com doença renal demonstrou correlação positiva com níveis de creatinina (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017). PI pode variar de 1,00 a 1,3, com valores acima de 1,52 para PI é relatado como achados anormais (KOENHEMSI; GONUL, 2019). e o

PI é mais sensível que RI na determinação de anormalidade pois não é afetado por fatores externos, e foi encontrado aumentado em maior número de casos de cães em DRC do que IR (KOENHEMSI et al., 2016).

2.5.2 Ultrassonografia Doppler artéria uterina

Ultrassonografia bidimensional modo B, Doppler colorido e Doppler espectral estão sendo utilizados para a obstetrícia e ginecologia em vários animais. Doppler permite a avaliação quantitativa e qualitativa do fluxo sanguíneo em tempo real, fornecendo informações sobre a perfusão do órgão de forma não invasiva (BARBOSA; SILVA, 2012; BATISTA et al., 2018; PATI et al., 2019).

Na cadela, o suprimento sanguíneo chega pelas artérias uterinas e ovarianas, sendo a artéria uterina a principal responsável pela irrigação do órgão. A artéria uterina se origina da artéria vaginal, um dos principais ramos da artéria ilíaca interna. A artéria uterina tem tamanho variável conforme a raça e o peso, e a fase do estado reprodutivo de cadelas e sofre uma modificação no seu diâmetro a medida ao longo dos cornos uterinos (ALVAREZ -CLAU; LISTE, 2005; BARBOSA; SILVA, 2012).

Em um estudo realizado por Pati et al (2019) foram avaliadas 30 cadelas, onde neste grupo estavam cadelas saudáveis não gestantes (CNG), Hiperplasia endometrial cística (HEC) e cadelas com complexo HEC- piometra(CHP). A avaliação Dopplervelocimétrica foi realizada após a identificação da artéria dorsal a bexiga. Os valores médios de PI encontrados foram de $1,296 \pm 0,017$, $1,277 \pm 0,014$ e $1,15 \pm 0,013$ para CNG, HEC e CHP, respectivamente.

Este parâmetro apresentou diferença estatística significativa entre o grupo de animais com piometra e HEC, e sem diferenças significativas entre CNG e HEC. Os valores médios de RI de CNG, HEC e CHP encontrados foram de $0,634 \pm 0,027$, $0,472 \pm 0,012$ e $0,246 \pm 0,016$ com diferença estatística encontrada entre os três grupos avaliados. A redução do RI em cadelas com piometra demonstra alto metabolismo do útero.

O PSV encontrado nos grupos CNG, HEC e CHP foi de $6,140 \pm 1,161$, $46,197 \pm 2,503$, $69,006 \pm 0,473$ e EDV de $1,819 \pm 0,262$, $8,814 \pm 0,179$, $27,570 \pm 0,452$ respectivamente (PATI et al., 2019).

2.6- SINAIS CLÍNICOS

Sinais clínicos comuns são corrimento vaginal purulento, letargia, depressão, poliúria, polidipsia, vômito, diarreia, hipertermia seguida por hipotermia, taquicardia e taquipnéia, sendo paciente com HEC-piometra aberta menos sistemicamente sintomáticas (SACHAN et al., 2019; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018).

O conteúdo purulento uterino é espesso, podendo possuir cores de amarelo a marrom avermelhado ou tingido de sangue. Normalmente acompanha odor fétido (SACHAN et al., 2019). A vulva pode estar edemaciada ou enrugada em pequena parcela dos animais, podendo ser causada pela lambadura excessiva pela paciente (SAMANTHA et al., 2018).

A palpação abdominal pode apresentar abdômen rígido e reação dolorosa, e deve ser realizada cuidadosamente (SACHAN et al., 2019; TRAUTWEIN et al., 2018).

A polidipsia e a poliúria se dá pela perda da função renal que prejudica a capacidade de reabsorção dos túbulos coletores e a baixa sensibilidade do hormônio diurético, resultando na incapacidade de concentração de urina (SACHAN et al., 2019).

Bactérias e produtos bacterianos são potentes indutores de inflamação local e sistêmica. As endotoxinas possuem componentes de lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativas, como a *E. coli*, são liberadas na circulação durante a desintegração bacteriana e induz a sinais de febre, letargia, taquicardia, taquipnéia (HAGMAN, 2018; TRAUTWEIN et al., 2018).

Sinais neurológicos podem acometer os pacientes, sendo a letargia o mais frequente. Estes sinais podem ser explicados pela disfunção orgânica, redução da perfusão cerebral por hipotensão, hipovolemia ou micro trombos causando obstrução arterial (JUNIOR; ARIAS; PERUGINI, 2020).

Altas concentrações destas endotoxinas podem causar o choque, a coagulação intravascular disseminada (CID), podendo afetar vários órgãos (HAGMAN, 2018).

Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é um fator prognóstico negativo nos casos de HEC-piometra e são encontradas com alta frequência nos paciente com infecção uterina (SAMANTHA et al., 2018; SANT'ANNA et al., 2014; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018).

Aproximadamente 60% das cadelas estão em sepse quando são atendidas (HAGMAN, 2017, 2018). Sepse e choque séptico são encontrados comumente em animais com infecções. São incluídos animais em sepse, os que tem a presença de dois ou mais sinais da SIRS, com a confirmação de infecção, sendo marcadores prognósticos negativos para a recuperação do paciente (JUNIOR; ARIAS; PERUGINI, 2020).

Peritonite é capaz de atingir 10% dos casos de infecção uterina e está associada a altas taxas de mortalidade. Paciente com leucopenia e anormalidade de temperatura tem chance de 18 vezes maiores de estarem desenvolvendo peritonite (HAGMAN, 2017).

Os sinais clínicos em piometra fechada são mais graves, pois não há drenagem de conteúdo uterino (TRAUTWEIN et al., 2018). A mortalidade de casos de piometra foram de 10%, incluindo os casos de eutanásia (HAGMAN, 2017). Por isto é considerada uma urgência médica e importante tratamento imediato (HAGMAN, 2018).

2.7- MICROBIOLOGIA

Os microrganismos encontrados na piometra são principalmente *E.coli*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp*, *Streptococcus spp* e *Staphylococcus spp*. (DEMIREL et al., 2018; JUNIOR; ARIAS; PERUGINI, 2020; KUMAR et al., 2016; SANT'ANNA et al., 2014).

Bactérias gram negativas representam 75% dos crescimentos bacterianos (DEMIREL et al., 2018). Bactérias gram positivas são capazes também de causar danos renais, por lesões glomerulares, tubulares e intersticiais (SANT'ANNA et al., 2017).

Na infecção, o útero tem como resposta a formação de uma rede de neutrófilos, que liberam o seu DNA como tentativa para combater os agentes patogênicos, porém não se sabe se este mecanismo é capaz de combater ou contribuir para a infecção (REBORDÃO et al., 2017).

Cerca de 50 a 90 % dos casos tem a *E. coli* como principal agente causador. Esta bactéria é capaz de produzir endotoxinas capazes de iniciar a cascata de citocinas e liberação de diversos mediadores inflamatórios (KUMAR et al., 2016; SANCHES et al., 2015; SANT'ANNA et al., 2014). Além da sua afinidade com as camadas de endométrio e miométrio uterino, a *E. coli* constitui um meio de defesa como a lactoferrina e mucina (DEMIREL et al., 2018).

A *E. coli* é capaz de produzir um biofilme uterino, o qual tem capacidade de dificultar o tratamento medicamentoso (FIAMENGO et al., 2020). As bactérias que pertencem ao grupo filogenético B2, caracterizado por *E. coli* uropatogênicas em grande quantidade são consideradas mais patogênicas (HENRIQUES et al., 2016).

Estreptococos beta-hemolíticos, são capazes de causar infecções agudas por secretarem fatores de virulência como a estreptolisina que demonstram risco de óbito. Estafilococcus coagulase positivos foram isolados em 2 casos dos quais evoluíram a óbito, pois levaram a uma falência múltipla de órgãos (DEMIREL et al., 2018).

Amostras com ausência de crescimento bacteriano na semeadura foram encontrada em 26,7 a 20%, mostrando a importância de novos estudos quanto a microbiologia relacionada a HEC-piometra (SANCHES et al., 2015; TRAUTWEIN et al., 2017).

Crescimento bacteriano em cultura de sangue demonstra um sinal crítico para o prognóstico de sepse, onde o óbito é relatado em 25% dos animais com hemoinfecção (JUNIOR; ARIAS; PERUGINI, 2020).

Cadelas com complexo HEC-piometra apresentaram cultura urinária positiva, mesmo não demonstrando sinais clínicos referentes a infecção urinária, sugerindo que haja infecção simultânea entre trato reprodutivo e urinário das fêmeas (TRAUTWEIN et al., 2017).

Cepas bacterianas multirresistentes possuem a prevalência de 35,6%, possuindo resistência a mais de 2 grupos de antibióticos. O uso indiscriminado de antibióticos no Brasil pode ter colaborado para estes resultados (SANT'ANNA et al., 2014).

2.8- ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Leucocitose com neutrofilia com desvio a esquerda e monocitose são achados comuns da infecção uterina, juntamente com anemia normocítica normocrômica (AHUJA et al., 2019; HAGMAN, 2018; LEE et al., 2020).

A anemia pode ser causada pela baixa de hemoglobina e a baixa contagem de eritrócitos, sendo classificada como uma anemia não regenerativa (AHUJA et al., 2019). Isto se deve a perda de glóbulos vermelhos pela diapedese de lúmen uterino, além da eritropoiese prejudicada pela toxemia da medula óssea em casos graves (PATI; MISHRA; PATRA, 2021; SAMANTHA et al., 2018).

A anemia normocítica normocrômica pode ser associada a depressão tóxica da medula óssea ao passo que possa evoluir para a anemia não regenerativa, microcítica, hipocrômica com leucocitose (PATI; MISHRA; PATRA, 2021; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018).

Trombocitopenia também é relatada como efeito adverso das endotoxinas, causando a depressão da medula óssea e a falha na produção de plaquetas. A baixa contagem de linfócitos pode ser explicada pelo aumento absoluto da contagem de neutrófilos em resposta a inflamação e a redução de produção também pela medula (SAMANTHA et al., 2018).

Leucocitose em diferentes graus foram encontradas e isso se deve a gravidade da inflamação e uma variação individual dos pacientes (PATI; MISHRA; PATRA, 2021; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018). A elevação dos leucócitos frequentemente excede 30.000 células/mm³ e comum que haja desvio degenerativo a esquerda (SACHAN et al., 2019; SAMANTHA et al., 2018).

Monocitose pode ser encontrada em resposta a cronicidade de alguns pacientes como resposta a inflamação crônica (SAMANTHA et al., 2018).

Hiperalbuminemia, hiperproteinemia, hiperglobulinemia, aumento da atividade da fosfatase alcalina (FA) sérica e aumento de creatinina são achados comuns nos exames de sangue e estão alteradas de forma intensa em casos de septicemia e hipóxia (LEE et al., 2020).

Os níveis aumentados de creatinina e ureia são achados comuns em animais com complexo HEC-piometra, sendo causada pela toxemia, levando a decomposição de proteínas corporais e ao processo de redução da perfusão renal e desidratação, com deposição de imunocomplexos em glomérulos resultando em glomerulonefrite e lesão tubular proximal (PATI; MISHRA; PATRA, 2021; SACHAN et al., 2019). Disfunção renal é comum, demonstrando a presença de proteinúria grave (HAGMAN, 2018). A hemoconcentração e a baixa de pressão sanguínea levam a diminuição da taxa de filtração glomerular e prejudicam a função dos rins (SACHAN et al., 2019)

Alguns autores relatam que a insuficiência renal é consequência das toxinas bacterianas, especialmente da *E. coli* nos túbulos renais. O aumento de ureia sérica pode estar associada a um aumento de produção ou sua eliminação defeituosa por fatores pré-renais e renais (PATI; MISHRA; PATRA, 2021). Níveis de creatinina acima de 2,5mg/gL foram associadas a maior tempo de hospitalização e morte (SANT'ANNA et al., 2014; TRAUTWEIN et al., 2017).

O aumento da atividade da FA e da ALT pode ser associado a disfunção renal (AHUJA et al., 2019). Os níveis de FA se demonstram aumentados devido a colestase. A ALT pode ser explicada pelos danos hepatocelulares causados pela septicemia e endotoxemia (PATI; MISHRA; PATRA, 2021; SACHAN et al., 2019).

Mediadores inflamatórios e as proteínas de fase aguda também estão aumentadas nos casos de piometra (HAGMAN, 2018).

2.9- LESÃO RENAL AGUDA

Uma das funções mais importantes do rim é a filtração e a excreção de produtos residuais nitrogenados do sangue. A ureia e a creatinina são os indicadores mais utilizados para avaliação da diminuição da função renal (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012)

A lesão renal aguda (LRA) é definida como o rápido declínio na taxa de filtração glomerular (TGF), resultando na retenção dos resíduos nitrogenados. A LRA pode ser causada por diversos fatores, como infecções, vasculites, fármacos nefrotóxicos, e obstrução das vias urinárias (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012; QUINN, 2016).

Tradicionalmente classificada em azotemia de etiologia pré renal, renal e pós renais, embora esta classificação ajude na compreensão da fisiopatologia, a relevância é questionável, visto que o dano é causado por muitos fatores, como doenças sistêmicas ou insultos específicos nos rins ou extra renais (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012; LANGSTON; EATROFF, 2016).

O curso clínico de LRA prossegue por 4 fases: iniciação, extensão, manutenção e recuperação. A manutenção para uma TGF normal é dependente da adequada perfusão renal (LANGSTON; EATROFF, 2016).

A azotemia pré renal é caracterizada pela redução da TFG por diminuição da pressão e perfusão renal sem danos aos rins. Os rins recebem 25% do débito cardíaco, e qualquer redução na circulação geral ou local podem ter impacto extenso na perfusão renal. Causas comuns de azotemia pré-renal são por hipovolemia, consequência de hemorragia, vômitos, diarreia, má ingestão, queimaduras, sudoreses excessiva, diurese, redução do débito cardíaco, resistência vascular aumentada (vasodilatação periférica) resultante de sepse, medicamentos vasodilatadores anafilaxia e vasoconstrição renal (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012).

Os rins respondem a condições pré-renais com a capacidade de concentração urinária ao máximo, reabsorvendo sódio assiduamente para manter e/ou aumentar o volume intravascular para normalização da perfusão renal. A terapia deve ter como objetivo restaurar a vascularização e perfusão renal dos rins para regularizar a função renal. Em casos de azotemia pré-renal prolongada ou grave é considerada LRA isquêmica (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012).

As causas pós renais de LRA são caracterizadas por obstrução do fluxo urinário, causando aumento da pressão tubular e diminuindo a TFG. Obstrução urinária em qualquer nível pode causar LRA, envolvendo ambos os rins para que a ocorra insuficiência renal significativa. A obstrução urinária pode se apresentar como anúria ou poliúria com oligúria (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012).

Etiologias renais para LRA são amplas e podem ser causadas por inúmeros fatores. Em geral há um dano estrutural nos rins, podendo ser em túbulos, glomérulos, interstício e casos sanguíneos intra-renais (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012).

Necrose tubular aguda é o termo utilizado para designar os danos tubulares por LRA, sendo de causas isquêmicas ou nefrotóxicas. Dano glomerular são resultados de uma glomerulonefrite grave. Dano intersticial causado por nefrite aguda, por reação alérgica ou infecção, por dano vascular em vasos com redução da perfusão causadas por trombos, hipertensão (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012)

O diagnóstico é um desafio, pois a falta de especificidade dos sinais clínicos e manifestações é baixa. Normalmente os sinais da síndrome urêmica são os mais comuns. É necessário conhecimento do histórico, com sinais de aparecimento em menos de 1 semana. Apatia, anorexia, diarreia, fraqueza, perda de peso são comuns (CARVALHO, 2017).

Urinálise é um exame complementar essencial, pois permite a avaliação da capacidade de filtração renal. Presença de sedimentos, como cilindros são indicativos de lesão renal, sendo sua variação importante para a localização do dano tubular, glomerular ou intersticial (CARVALHO, 2017).

Os exames bioquímicos devem incluir creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fosforo, proteína total, albumina, bicarbonato, glicose. O aumento de creatinina e ureia podem ocorrer em quatro dias após o dano renal. É comum o aparecimento de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipo ou hipercalemia, hipoproteinemia, baixa de bicarbonato (CARVALHO, 2017).

O diagnóstico por imagem deve ser realizado para avaliação da estrutura, tamanho e alterações no parênquima renal. Raio x deve ser utilizados para avaliação de forma e exclusão de urólitos radiopacos. Ultrassonografia é capaz de identificar alterações em parênquima e pelve renal, porém na grande maioria são alterações muito discretas ou inexistentes que não determinam diagnóstico (CARVALHO, 2017).

O tratamento é complexo, deve se instituir o tratamento específico para eliminar ou controlar a causa da lesão e terapia de suporte, que será essencial. Monitoração constante do paciente, principalmente da produção urinária, fluidoterapia, cuidados com o quadro clínico, correção de desequilíbrios hidroeletrólíticos, ajustes de fármacos de excreção renal, e cuidados com fármacos nefrotóxicos (CARVALHO, 2017).

Após os episódios de LRA, os paciente podem se recuperar da lesão ou não restabelecer a função renal por completo desenvolvendo a DRC (QUINN, 2016).

2.10- DOENÇA RENAL CRÔNICA

A progressão da doença renal crônica (DRC) é caracterizada pelo avanço da lesão renal aguda, e da continua disfunção do órgão com danos estruturais aos néfrons, levando a cicatrizes irreversíveis formado por tecido conjuntivo fibroso. Estes danos levam a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipertensão glomerular, dislipidemia e proteinúria (QUINN, 2016).

LRA e DRC eram doenças isoladas, mas hoje estudos em humanos demonstram que estas estão intimamente interligadas, com fatores de risco em comum, sendo a IRA um fator de risco para a DRC, e o contrário sendo verdadeiro (QUINN, 2016).

A falência renal crônica e insuficiência renal crônica ocorrem em estágios finais da DRC, onde os mecanismos compensatórios não conseguem mais manter as funções de regulação de eletrólitos, água, homeostasia acidobásica e síntese de hormônios (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017).

A DRC pode ser definida como: lesão renal existente há pelo menos 3 meses, com ou sem diminuição da TFG ou com redução de TFG em mais de 50%, persistente por ao menos 3 meses, acompanhada de mecanismos compensatórios, para preservar a função renal (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017).

A prevalência é comum em pequenos animais, acometendo 0,5 a 1,5% dos cães, e 1 a 3% dos gatos. Animais de todas as idades podem ser acometidos, porém animais mais idosos tem maior prevalência de acometimento (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017).

Sua etiologia é multifatorial, podendo ser congênita, adquirida ou genética. Possui diferentes origens: glomerular, tubular, intersticial, vascular, doença renal familiar, alterações bioquímicas (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017).

A síndrome urêmica ou uremia é o conjunto de alterações ocasionada pelo dano renal irreversível, sinais gastrointestinais, como melena, estomatite e necrose de bordos de língua;

anemia normocítica, normocrômica não regenerativa são as mais comuns. Outras complicações como o hiperparatireodismo secundário renal, hipertensão arterial sistêmica, acidose metabólica, proteinúria, hipopotassemia são resposta ao dano renal permanente (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017)

Os sinais clínicos são dependentes do grau da disfunção renal. A DRC é considerada uma doença silenciosa, que se expressa apenas em estágios avançados (QUINN, 2016). Poliúria e polidipsia são os primeiros sinais demonstrados pelos pacientes (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017).

O *International Renal Interest Society* (IRIS) foi criado no final do século passado com o intuito de instruir os médicos veterinários a diagnosticar e tratar cães e gatos com doença renal crônica. Esta classificação se baseia em valores séricos de creatinina e em marcadores de função renal. O paciente deve ser avaliado momentos estáveis e hidratado. Em 2015, o SDMA foi incorporado as diretrizes para antecipar o diagnóstico, reconhecendo-o como biomarcador precoce da lesão renal, como demonstrado a seguir no quadro 1 (IRIS, 2019a; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Quadro 1. Classificação dos estágios da doença renal crônica em cães.

ESTÁGIO	CREATININA (mg/dL)	SDMA (µg / dL)	COMENTÁRIOS
1	<1,4	<18	Anormalidade renal ou urinária. Aumento persistente de concentração de SDMA (>14 (µg / dl))
2	1,4 -2,8	18-35	Sinais clínicos leves ou ausentes
3	2,9-5,0	36-54	Sinais extrarrenais presentes, quando sinais ausentes, pode se considerar estágio 3 inicial, com muitos sinais já se considera estágio 3 tardio.
4	>5,0	>54	Aumento dos riscos de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas

Fonte: adaptado de IRIS (2019).

No estágio 1, não há azotemia. No estágio 2 a azotemia é discreta com creatinina entre 1,4 a 2,8dL para cães. No estágio 3 há presença de azotemia moderada com creatinina entre 2,9 a 5 mg/dL, e no estágio 4, a creatinina esta superior a 5 mg/dL. Quadros de encefalopatias e neuropatias são comuns nos estágios 3 e 4 (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017).

O diagnóstico é embasado no histórico, anamnese, exame físico e laboratoriais. Exames de imagem são importantes para avaliação do tamanho, formato e parênquima renal, com redução da definição corticomedular. Hemograma, urinálise, análises bioquímicas, hemogasometria. A TFG é o padrão ouro, porém inviável na rotina clínica. Testes de depuração de creatinina sérica devem ser realizados em 24 horas para avaliação mais fidedigna (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017).

O subestadiamento da proteinúria é realizado após ser descartado causas pré e pós renais. As proteínas encontradas na urinálise padrão podem demonstrar resultados falsos

positivos, e por isso é indicada a utilização da relação proteína-creatinina urinária (UPC) (IRIS, 2019a).

Deve ser realizada em todos os pacientes em DRC, sem inflamação ou hemorragia. Deve ser realizada 2 coletas em um período de mínimo 2 semanas. A proteinúria pode reduzir com o avanço da doença renal, sendo o estágio 3 e 4 com proteinúria menos frequente (IRIS, 2019a). A seguir, no quadro 2 é demonstrada a classificação dos pacientes segundo valores de UPC.

Quadro 2. Interpretação dos valores de UPC para cães

UPC EM CÃES	SUBESTÁGIO
<0,2	Não proteinúrico
0,2-0,5	Proteinúrico limítrofe
>0,5	Proteinúrico

Fonte: adaptado IRIS (2019).

Os pacientes precisam de aferições de pressão em diferentes tempos e são subestagiados conforme o pico sistólico do fluxo sanguíneo com o grau de risco ao órgão alvo. Porém é necessário se atentar, pois algumas raças possuem pressão arterial sistólica mais alta. Risco mínimo é quando a pressão sistólica é <140mmHg. Baixo risco com pressão entre 140 a 159 mmHg das referências. Risco moderado entre 160 a 179 mmHg e alto risco com pressão sistólica > 180mmHg do intervalo de referência (IRIS, 2019a).

Quadro 3. Interpretação dos valores de pressão sanguínea sistólica, classificação e risco de dano renal em cães

Pressão arterial sistólica	Substágio de pressão sanguínea	Risco de dano ao órgão alvo
<140	Normotensivo	Mínimo
140-159	Prehipertensivo	Baixo
160-179	Hipertenso	Moderado
>180	Hipertenso severo	Alto

Fonte: adaptado IRIS (2019).

O tratamento é realizado segundo os estágios da doença e é individual a cada paciente. As recomendações são úteis para o ponto de partida, mas a monitoração seriada dos paciente

deve continuar. Mudanças no estágio podem acontecer, e perante estas o tratamento deve ser instituído. Retardar a progressão da DRC e a melhor qualidade de vida aos pacientes são os objetivos do tratamento (IRIS, 2019b).

No estágio 1 a redução da proteinúria é o principal objetivo, através de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), alimentação com redução de sódio, além da investigação da causa base da lesão renal. No estágio 2, deve se atentar a causas de desidratação. Tratamento anti-hipertensivo com IECA, suplementação de vitamina D nos casos de desfalque, dieta com níveis equilibrados de sódio, administração de ácido acetilsalicílico ou clopidogrel para pacientes com hipoalbuminemia, restrição dietética de fosfato pode colaborar com o tratamento. No estágio 3 a correção de desidratação é de extrema importância, correção de desequilíbrios hidroeletrólíticos, suporte aos sinais gastrointestinais, alimentação proteica e fibrosa e suplementação de ácidos graxos evitando catabolismo e uremia. Quanto a anemia, após descartadas outras causas patogênicas deve incluir a terapia com eritropoietina com hematócrito menos que 15%, juntamente com a suplementação de ferro. No estágio 4, as demais terapias devem ser instituídas, podendo ser proposto as hemodiálises para crises urêmicas. Transplantes renais não demonstraram bons resultados em comparação com tratamento medicamentoso. Os tratamentos são adjuvantes, sendo no estágio 4 recomendado a realização dos demais estágios anteriores (IRIS, 2019b; KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2017; MADDENS et al., 2011; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

O reconhecimento precoce da doença oferece a oportunidade de investigação da causa base, diagnóstico, tratamento e monitoração dos pacientes em estágios iniciais. Infecção do trato urinário superior, doença por vetores, doença de Lyme, erliquiose, leishmaniose, urolíase obstrutiva e toxicidades crônicas, são as mais comuns encontradas (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Mesmo não se conhecendo a causa, o diagnóstico de lesão renal e o tratamento, podem reduzir a progressão da DRC e aumentar o tempo de vida dos pacientes (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

2.11- LESÃO RENAL NA HEC-PIOMETRA

O dano renal afeta cadelas com HEC-piometra que podem ser irreversíveis levando a doença renal crônica. Lesões em diferentes partes do rim podem ocorrer. A redução da perfusão renal, glomerulonefrite imunomediada e diminuição da TFG são comumente encontradas. A azotemia é encontrada entre 17 a 34% das cadelas diagnosticadas por piometra (FIGUEIREDO et al., 2017).

TFG diminuída pode ser encontrada até mesmo em cadelas não azotêmicas e reidratadas, e com sinais de uma glomerulonefrite com alteração de perfusão renal (FIGUEIREDO et al., 2017)

Um estudo realizado demonstrou aumento de fosfatase alcalina, GGT e NAG urinária nos casos de HEC-piometra, que tiveram redução gradual em 12 dias após procedimento de OH, do qual se mantiveram em níveis normais 60 dias após o procedimento (FIGUEIREDO et al., 2017).

Paciente com azotemia no período de 10 a 60 dias após a cirurgia, podem demonstrar a cronicidade das alterações renais, considerados doentes renais crônicos. A hipertensão persistente tem relatos com danos progressivos aos rins. Foi verificada a presença de proteínas urinárias após 60 dias de cirurgia, demonstrando que a avaliação da função renal deve ocorrer por longos períodos (FIGUEIREDO et al., 2017).

Cadelas com HEC-piometra apresentam diminuição da capacidade de concentrar a urina, apesar da desidratação, do qual pode ser explicado por disfunção dos receptores de hormônio antidiurético por ação de endotoxinas liberadas pelas bactérias (FIGUEIREDO et al., 2017; SANTOS et al., 2013).

Lesão tubular proximal degenerativa foi encontrada na maioria das cadelas com piometra em análise histológica com enzimas urinárias elevadas, porém sem redução geral de TFG. Estas mudanças renais podem ser ocasionadas pela piometra, porém não se sabe da pré existência do problema (HEIENE; MOE; MOLMEN, 2001).

A média da TFG foi normalizada durante o período de acompanhamento de 60 dias, sendo explicado que o dano renal causado pela HEC-piometra foi temporário e removido após procedimento cirúrgico (HEIENE; MOE; MOLMEN, 2001)

Em relação a proteinúria, 65% dos cães apresentavam UPC aumentado, no momento do diagnóstico, se estendendo até 48 horas após procedimento cirúrgico (FIGUEIREDO et al., 2017). A proteinúria é a característica registrada da doença glomerular, dos quais são características comuns da HEC-piometra, juntamente com poliúria e polidipsia. Estes sinais clínicos desaparecem após o tratamento, e as lesões renais são descritas como temporárias (HEIENE et al., 2007).

Proteinúria está presente em cerca de 50% dos casos do complexo HEC-piometra, embora seja leve e transitória. Poucos cães permaneceram com proteinúria importante, necessitando de intervenção terapêutica (HEIENE et al., 2007)

A disfunção renal relacionada ao complexo HEC-piometra afeta a região glomerular e no nível proximal dos túbulos, porém é considerada transitória na maioria dos cães. Glomerulonefrite e nefrite tubular intersticial são agravantes em cães com piometra comparado a cães saudáveis (HEIENE et al., 2007).

A estimulação crônica do sistema imunológico por excesso de antígenos podem produzir imunocomplexos circulantes que precipitam no glomérulo causando disfunção glomerular aguda, porém outros estudos demonstram danos tubulares e intersticiais, glomeruloesclerose, atrofia tubular e nefrite intersticial foram comuns nas biópsias renais (MADDENS et al., 2010).

A leucocitose foi mais evidente no grupo de cadelas azotêmicas, o que pode demonstrar a capacidade da resposta inflamatória de estar associada a patogênese da lesão renal (SANT'ANNA et al., 2019). Foi sugerido que o complexo imunológico é capaz de mediar a glomerulonefrite secundária a HEC-piometra. Lesão glomerular e túbulo intersticial são descritas por glomerulonefrite imunomediada (HEIENE et al., 2007). Porém não foi identificada evidência de imunocomplexos causando glomerulopatias na avaliação microscópica de imunofluorescência (MADDENS et al., 2011).

O complexo HEC-piometra pode exacerbar a glomeruloesclerose focal e segmentar em cães (MADDENS et al., 2011). Após 2 a 4 meses paciente permaneceram com proteinúria (HEIENE; MOE; MOLMEN, 2001). A ocorrência de esclerose glomerular e fibrose glomerular são achados em animais idosos com HEC-piometra. (HEIENE et al., 2007).

Foi realizado uma pesquisa ao prazo de oito anos após a HEC-piometra, por meio de uma pesquisa por ligação telefônica, dentre de 41 cães, apenas dois apresentaram óbito por

doença renal constatada por exames e autópsia. Onze destes paciente não tiveram a causa renal completamente excluída por não se ter conhecimento da causa ou sinais. Trinta e seis dos animais não demonstraram sinais de insuficiência renal (HEIENE et al., 2007).

O UPC é capaz de detectar a lesão renal antes mesmo do aparecimento de azotemia (SANT'ANNA et al., 2019). Animais com UPC superior a 1 e altas proporções de biomarcadores urinários apresenta maiores probabilidades de apresentarem lesões histológicas renais evidentes e que estas devem ser monitoradas a longo prazo. Em 15% das cadelas com HEC-piometra tiveram UPC >2 com indicação de permeabilidade glomerular severamente alterada. Poucos os cães com acompanhamento mantiveram níveis de UPC superiores a 2, mas não se pode concluir que não houvesse causas preexistentes da doença renal (MADDENS et al., 2011).

Há a sugestão de acompanhamento pós cirúrgico em animais tratadas por HEC-piometra, com urinálise e UPC visando diagnóstico de lesões renais permanentes, antes que a azotemia se instale no paciente, oferecendo assim tratamento precoce para tais pacientes (SANT'ANNA et al., 2019). Em um acompanhamento de 6 meses pós cirúrgico de HEC-piometra as enzimas renais se mostraram iguais aos de animais saudáveis, indicando que a disfunção renal é transitória. Porém 8% dos pacientes desenvolveram insuficiência renal aguda e foram eutanasiados (MADDENS et al., 2010).

2.12- BIOMARCADORES DE FUNÇÃO RENAL

Nos últimos anos, pesquisadores em nefrologia tem buscado descobrir biomarcadores mais sensíveis e específicos (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017). Com o aumento da expectativa de vida dos animais domésticos, a doença renal tem se tornado cada vez mais comum, sendo ela de forma aguda ou crônica (SUBAPRIYA et al., 2020).

Os biomarcadores são definidos como indicadores físicos, funcionais ou bioquímicos fisiológicos ou patológicos com a capacidade diagnóstica ou prognóstica do momento em questão (QUINN, 2016). Os biomarcadores tem o objetivo de mensurar e avaliar indicadores para um processo biológico ou patológico, resposta farmacológica ou terapêutica (SUBAPRIYA et al., 2020).

A urina e os biomarcadores comuns, como a creatinina e a ureia são usados a muitos anos na medicina humana e veterinária, porém suas limitações são pouco confiáveis no diagnóstico precoce. Surge então a necessidade de indicar a perda de função renal em estágios iniciais o que é imprescindível para tratamento precoce (HOKAMP; NABITY, 2016).

Para que seja considerado um biomarcador ideal, deve ter as seguintes características: identificar a lesão renal precocemente, antes que haja aumento da creatinina; ser detectável na urina e /ou no plasma; ser específica para os rins, sendo de alta especificidade e sensibilidade; conhecer a etiologia da lesão (glomérulos ou túbulos renais); associação com a gravidade da lesão; ter custo benefício acessível a rotina clínica; indicar lesão e processos de reparo e com uma previsão de recuperação da funcionalidade. (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017; QUINN, 2016; SUBAPRIYA et al., 2020). Todos estes requerimentos são desconhecidos até o momento para um único biomarcador, sendo assim, para que todas essas funções se cumpram é necessário um painel de biomarcadores para que se completem e ofereçam as informações necessários para o prognóstico, sendo de alto custo (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017; HOKAMP; NABITY, 2016).

Até o momento são diversos os tipos de biomarcadores descobertos dos quais são capazes de identificar os locais de lesão renal, como túbulos e glomérulos, e também com melhor capacidade para identificação de lesão renal aguda ou doença renal crônica (SUBAPRIYA et al., 2020).

Para a lesão renal aguda os biomarcadores podem ser utilizados como triagem, pois sua precocidade ao demonstrar lesão renal pode ser de alta colaboração no processo terapêutico, ou na remoção de determinados medicamentos que possam induzir dano renal. Leva se em consideração, que no momento onde há aumento da creatinina a funcionalidade renal já possa ser comprometida de forma irreversível (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017)

Quando se pensa em doença renal crônica (DRC) é um processo de dano progressivo a ocorre em maior prazo, onde há processo de inflamação e substituição do parênquima renal por tecido cicatricial. Este dano pode estar ativo, o que leva a progressão da doença renal crônica, sendo necessária sua monitoração com mensurações mais específicas e sensíveis. Além dos biomarcadores serem importante para a determinação e estadiamento da doença, principalmente na IRIS 1, onde ainda é um desafio no diagnóstico, levando em conta assim,

tratamento mais específico para que não haja aumento da progressão do dano renal (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017).

2.12.1- Creatinina

A creatinina séria (sCR) é utilizado como teste padrão para a função renal há cerca de 100 anos (QUINN, 2016). A creatinina é o marcador de função renal mais utilizado atualmente, apesar dos inúmeras deficiências frente ao diagnóstico (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017).

É uma molécula pequena de carga neutra que permite que esta seja filtrada livremente pelos glomérulos. Possui relação inversa com a TFG, sendo que com a diminuição da TFG, há aumento dos níveis séricos de creatinina (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016a).

A alta variabilidade de raças existentes fazem com que os valores de referência estejam em uma faixa mais ampla, causando diminuição da sensibilidade e da especificidade dos pacientes. Seu aumento da concentração sérica só se dá após perda de 75% da funcionalidade renal. Além de sofrer interferência por fatores externos, como a massa muscular individual ou tipo de alimentação que é ingerida, sendo as com maiores níveis proteicos causando mais alterações na sua mensuração (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017; HOKAMP; NABITY, 2016).

A creatinina é um marcador da funcionalidade dos rins e não representa a gravidade da disfunção até que a creatinina tenha alcançado seu estado estacionário, sendo assim, mudanças importantes na TFG podem não levar a grandes mudanças na creatinina sérica, dificultando a detecção de pequenas perdas de função (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017; QUINN, 2016). Pequenos aumentos de sCr podem demonstrar diminuição na TFG em um paciente em individual, sendo que 0,3 mg/dL (23 - 27 μ M) ou 17% do valor absoluto quando relacionados a cães e gatos saudáveis (HOKAMP; NABITY, 2016).

Para que a sCr tenha uma melhor avaliação são necessárias medições de acompanhamento, com o paciente em jejum, procurando aumentos ou declínios leves que indiquem melhora ou piora do quadro paciente. Este tipo de avaliação tem se sido mais empregada em quadros de lesão renal aguda (HOKAMP; NABITY, 2016).

As influências não renais ligadas a creatinina são a massa muscular, idade, escore corporal dos animais, sendo que possa ser superestimado os níveis do marcador animais mais idosos, muito jovens ou caquéticos (HOKAMP; NABITY, 2016). Mesmo com todas as suas

limitações, ainda a creatinina permanece como exame padrão para a avaliação de função renal (QUINN, 2016).

Compostos endógenos como ascorbato, piruvato, bilirrubina, glicose e cetoácidos são capazes de superestimar a creatinina. Amostras hemolisadas ou lipêmicas podem interferir na medição óptica e dar resultados destoados da sCr. Antibióticos da classe das cefalosporinas, aminoglicosídeos podem causar falsos aumentos na aferição sérica. A alimentação com carnes, mesmo que a longo tempo podem aumentar em média 0,4 mg/dL após várias horas de ingestão, ou 20% dos valores obtidos, sendo importante realização de jejum antes da coleta de exames (QUINN, 2016; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016a).

Taxas de desidratação levam a perda de fluídos intracelulares levando ao aumento da concentração sérica do composto. O uso de corticosteroides, como a prednisona acelera o metabolismo muscular, causando aumento da creatinina (QUINN, 2016).

Ter a creatinina como único parâmetro para acompanhamento da função renal não é o ideal, sendo ela incapaz da avaliação precisa da função do órgão (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017).

2.12.2- Dimetilarginina Simétrica (SDMA)

O diagnóstico de DRC faz parte da rotina clínica de animais de companhia, sendo então incluso o dimetilarginina simétrica (SDMA) como o novo biomarcador renal, capaz de antecipando o diagnóstico, assim, antecipar tratamento e expectativa de vida (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

O SDMA é uma molécula estável que tem origem de proteínas intracelulares com papel integral no metabolismo básico, do qual são produzidas no núcleo de todas as células. É a forma metilada do aminoácido arginina, do qual é composto com 3 subtipos: monometilarginina, dimetilarginina assimétrica e a dimetilarginina simétrica. Todos estes são derivados da metilação intranuclear da L-arginina pela proteína arginina metiltransferase e liberada na circulação sanguínea após proteólise (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017; QUINN, 2016).

Foi descoberta a cerca de 50 anos, e foi associada a função renal apenas 27 anos após a sua descoberta, através de paciente que passavam pela hemodiálise. Os primeiros estudos na

medicina veterinária demonstraram uma correlação importante entre SDMA com a creatinina em gatos com DRC e hipertensão (QUINN, 2016; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Sua molécula possui tamanho de 202 daltons, semelhante ao da creatinina (113 Da).(HOKAMP; NABITY, 2016). Seu tamanho e sua carga positiva permite que seja filtrada livremente nos glomérulos (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016)

É eliminada principalmente pela filtração e excreção renal, sendo assim considerado um biomarcador endógeno com precisão da TGF (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016, QUINN, 2016). Não há estudos sobre a reabsorção desta pelos túbulos. Na medicina, estudos demonstraram a precocidade da identificação em paciente cardiopatas. Na medicina veterinária é considerado um marcador da disfunção renal precoce (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017).

Para sua aferição, o padrão ouro é a espectrometria de massas, mas estão disponíveis em teste ELISA e aferição pela cromatografia líquida oferecida pelos laboratórios da IDEXX, do qual se demonstraram confiáveis e aplicáveis na clínica, pelo custo mais acessível (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). A estabilidade da amostra é considerada com 7 dias em temperatura ambiente, refrigerado por 14 dias a 4° C, e 3 ciclos de descongelamento entre – 80°C e temperatura ambiente, e possibilidade de estabilidade por 5 anos por congelamento (-20°C a -80°C) (HOKAMP; NABITY, 2016).

O limite de referência da molécula foi estabelecido com a aferição do SDMA em 120 cães saudáveis de diversas raças e idades, do qual foi estabelecido entre 6 a 14 µg/dL. No entanto este valores podem exceder de 14 µg/dL em cães jovens e saudáveis (HOKAMP; NABITY, 2016)

A SDMA é uma molécula considerada constante, porém pode sofrer interferência na quebra de proteínas ou com a metilação da arginina. Sua depuração é semelhante ao da creatinina, portanto sendo filtrada pelo glomérulo, e com excreção renal. Alguns estudos demonstraram que em humanos pode haver a depuração hepática da molécula, e em ratos estudos demonstram grau de depuração intestinal (HOKAMP; NABITY, 2016).

Um determinado grau de degradação enzimática é possível, pela alanina-glioxilato amino-transferase 2 (Agxt2) e a sua reabsorção parece ser improvável. A perda de peso, processos inflamatórios, massa muscular, exercícios intensos, cardiopatia e terapia estrogênica

não demonstram influência nas aferições de SDMA, além de outros estudos demonstrando que a idade, raça, escore corporal e sexo não demonstram interferências significativas (HOKAMP; NABITY, 2016; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Não foi possível verificar interferência em relação aos níveis séricos de arginina, enzimas hepáticas (ALT e FA) e biomarcadores cardíacos (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

Tanto a creatinina como o SDMA são marcadores da filtração renal, porém o biomarcador precoce possui vantagens de não interferência da massa muscular dos cães. Um estudo realizado em felinos, demonstram que o SDMA foi capaz de detectar lesão renal em média 17 meses antes do aumento de creatinina, e em cães a precocidade chegou a 9,8 meses (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017; QUINN, 2016).

Em 2015, a IRIS reconheceu este biomarcador como parte da avaliação renal dos pacientes, sendo possível a identificação de paciente em estágio 1 e início de estágio 2, sendo que nestes, os níveis de creatinina estão dentro dos limites de referência e os sinais da doença são leves e pouco perceptíveis (CHEN; AVITAL; SEGEV, 2017; QUINN, 2016; RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

A TFG é considerada o padrão ouro para a determinação da função renal, porém a mesma não pode ser medida diretamente, sendo utilizada a urina ou a depuração plasmática de diversas moléculas. A mensuração da TFG não é realizada rotineiramente, pois são necessárias múltiplas amostras de sangue ou urina e a necessidade de administrar um marcador de filtração adequado, sendo processos longos e pouco aplicados a prática do dia a dia (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). Estudos demonstram que a medida com que há mudanças na TGF, há modificações na aferição do SDMA (QUINN, 2016).

Os demais tipos de marcadores renais têm grande aplicabilidade, porém os mesmos são de difícil acesso e usado comumente em ensaios clínicos e pesquisas. Na medicina humana foram criados cálculos para calcular a TFG, sendo inseridas sCR, peso e fatores individuais, como sexo, idade e raça. Na medicina veterinária estes algoritmos se tornaram inviáveis pela variedade individual dos pacientes (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

SDMA é um promissor marcador endógeno de função renal, detectando precocemente lesão renal, não tendo interferências, como a massa muscular e a perda da mesma, sendo assim um teste de triagem mais sensível para a detecção precoce da disfunção renal (HOKAMP; NABITY, 2016).

A IRIS reconhece este biomarcador como mais precoce para estadiamento de doença renal crônica inicial e como guia para tratamento de doença avançada. Deve ser realizado junto com a sCr, ureia e urinálise completa, nunca baseando o caso apenas em um único parâmetro (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016).

2.13- TRATAMENTO DO COMPLEXO HEC -PIOMETRA

O tratamento deve ser focado na resolução do choque, septicemia, desidratação e desequilíbrios metabólicos (SACHAN et al., 2019).

A ovariectomia (OH) é o tratamento mais seguro e eficaz, pois neste é removido a fonte de infecção juntamente com os produtos bacterianos produzidos no lúmen uterino e é evitada a recorrência do quadro (HAGMAN, 2018; LEE et al., 2020).

Videolaparoscopias são pouco utilizadas como métodos de tratamento, e somente utilizados em casos leves e com pequena distensão uterina (HAGMAN, 2018). Com a disposição do equipamento e um cirurgião experiente tem se mostrado uma opção, visto reduzir o tempo de recuperação e reposta ao estresse e dor (HAGMAN, 2017).

A realização da cultura microbiológica e testes de antibiograma são requisitos importantes para a seleção da melhor escolha da terapia antimicrobiana (HAGMAN, 2018).

Os princípios gerais se aplicam independentemente do tipo de tratamento, sendo o colar elisabetano utilizado com a prevenção de ingestão de secreção vulvar, administração de antibióticos não nefrotóxicos, e correção de desidratação corporal com fluidoterapia (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014). Suporte com fluidoterapia com colóide e/ou cristaloides são necessários para estabilização hemodinâmica (SACHAN et al., 2019; TRAUTWEIN et al., 2018).

2.13.1 Tratamento médico

Para este tipo de tratamento, uma seleção cuidadosa do paciente é de extrema importância para que o resultado positivo seja atingido. São escolhidas paciente jovens, reprodutoras com alto valor genético, saudáveis, sem presença de cistos ovarianos, animais

muito velhos em que a anestesia seja perigosa e melhora do quadro antes do procedimento cirúrgico (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014; HAGMAN, 2018). Recomenda-se que estas cadelas não tenham mais de 6 anos de idade (SACHAN et al., 2019).

O efeito do tratamento medicamentoso pode demorar até 48 horas para acontecer, por isso é importante que as fêmeas diagnosticadas estejam estáveis e não estejam em estado crítico. Febre, hipotermia, peritonite, sepse, disfunções orgânicas, restos fetais intrauterinos são sinais e evidências que excluem os animais deste tipo de tratamento (HAGMAN, 2018).

As medicações podem promover efeitos adversos, modificando um quadro estável para um quadro de emergência. Portanto, a hospitalização destes animais tem importância significativa para o acompanhamento por médicos veterinários permitindo que haja tratamento de suporte e intervenções rápidas (COVIZZI, 2015; HAGMAN, 2018).

A paciente em tratamento demonstra sinais de melhora geralmente em 1 a 3 semanas, e neste tempo pode ser que haja a necessidade de tratamento cirúrgico. Tratamento apenas com antibióticos podem reduzir a doença mas não previne sua progressão e cicatrização uterina (HAGMAN, 2018).

Os tratamentos médicos tem o objetivo de reduzir, cessar a ação da progesterona, eliminar a infecção uterina, promover o relaxamento da cérvix e a eliminação do pus intraluminal e facilitar a cicatrização uterina (HAGMAN, 2018; SACHAN et al., 2019).

Os medicamentos comumente usados são a prostaglandinas F_{2α} (PGF_{2α}), ou o cloprostenol (análogo sintético), agonista da dopamina (cabergolina e bromocriptina) e aglepristone (bloqueador de receptores da progesterona) (COVIZZI, 2015; HAGMAN, 2018).

A utilização de antibióticos de amplo espectro, em conjunto com os fármacos já mencionados são fundamentais para impedir o crescimento e desenvolvimento bacteriano (HAGMAN, 2018).

A PGF_{2α} tem ação luteolítica e uterotônica, estimulando a musculatura lisa (SACHAN et al., 2019). Possui efeitos colaterais como hipotermia, defecação frequente, diarreia, salivação, vômito, inquietação, tremores e depressão. Estes efeitos podem durar até 1 hora após a administração da medicação. Náuseas e vômitos são outros efeitos comuns da administração deste composto, deve ser utilizado em animais em jejum e o tratamento adjunto com

metoclopramida é indicado para reduzir este sinal clínico (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014; HAGMAN, 2018; SACHAN et al., 2019).

O uso de $PGF2\alpha$ está vetado em casos de piometra fechada pois está associada ao risco de peritonite por extravasamento de fluido purulento pelas tubas uterinas até o ovário para a cavidade abdominal ou causando rupturas na parede uterina (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014; SACHAN et al., 2019).

A dosagem da $PGF2\alpha$ medicação deve ser meticulosamente calculada, visto que a janela terapêutica é pequena, sendo sempre preferível que sejam usadas menores doses possíveis. Morte, choque a taquicardia ventricular são alguns dos efeitos relatados, e por estas causas o tutor deve estar ciente do risco e consentir o uso da droga. A dosagem ideal ainda não foi estabelecida. Para a $PGF2\alpha$ natural, a administração subcutânea de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a cada 12 a 24 horas até a resolução do quadro é recomendada para cães e gatos, porém estas doses mais baixas estão associadas a efeitos colaterais maiores. Alguns utilizam doses de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por via subcutânea 5 vezes num primeiro dia e aumentado para 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 5 vezes no segundo dia e 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no dia 3, seguindo com essa dose durante tempo de tratamento. Outros relatos mostram a administração de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, SID, durante 7 dias consecutivos, tendo altas taxas de efeitos colaterais (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014; HAGMAN, 2018; SACHAN et al., 2019).

O cloprostenol é utilizado numa dose de 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por via subcutânea a cada 12 a 24 horas. Possuem menos efeitos colaterais e atividade mais potente. Notavelmente são utilizadas doses mais baixas, o que se torna crucial para diminuição de efeitos colaterais, tendo bons resultados quanto a recuperação dos animais e recuperação das taxas de fertilidade (HAGMAN, 2018; SACHAN et al., 2019).

Os antagonistas de dopamina (cabergolina e bromocriptina) são luteolíticos, e têm sido utilizados juntos as $PGF2\alpha$ para tratamento intensificado de HEC-piometra. A cabergolina causa menos vômito que a bromocriptina e tem ótimos resultados de eficácia quando associado ao cloprostenol (HAGMAN, 2018).

O aglepristone é um bloqueador de progesterona por meio da competição dos receptores evitando os estímulos do hormônio e dificultam a adesão das bactérias no miométrio (SACHAN et al., 2019). Os efeitos colaterais são raros e sutis. É recomendado a dose de 10mg/kg por via subcutânea, SID, nos dias 1, 2, 7 ou 8 e 14 ou 15, com boas taxas de sucesso e taxas de fertilidade subsequentes. (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014; HAGMAN, 2018). A

abertura de cérvix fechada foi em média 25 horas após a administração do fármaco, não havendo abertura após 48 horas de administração (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014)

Alguns autores demonstram métodos locais de tratamento com eficácia comprovada. Infusão intravaginal de prostaglandinas e antimicrobianos, ou de aglepristone com antibióticos são estudos que mostraram a recuperação da maior porcentagem dos animais (HAGMAN, 2018). Antibióticos e antissépticos como o iodo-povidona tem sucesso terapêutico na lavagem uterina (SACHAN et al., 2019).

Após o tratamento medicamentosos as taxas de recorrência da HEC-piometra são altas, sugerindo uma infecção subclínica persistente(SACHAN et al., 2019).

2.13.2- Tratamento cirúrgico

O procedimento cirúrgico de OH é o tratamento mais indicado, com resolução e recuperação rápida das manifestações clínicas (SACHAN et al., 2019; TRAUTWEIN et al., 2018)

Antes do procedimento cirúrgico, a paciente deve ser estabilização adequada para correção de hipotensão, hipoperfusão, choque, desidratação, desequilíbrios acidobásicos, anormalidade eletrolíticas e disfunções orgânicas (HAGMAN, 2018). A realização de antibióticos antes da OH é recomendada para redução da morbidade (LEE et al., 2020; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018).

O procedimento de OH é realizado e necessita de cuidados com a manipulação do útero, pois este pode se encontrar grande, friável e sujeito a ruptura. A cavidade abdominal deve ser protegida de extravasamentos de secreções purulentas. A remoção da infecção é fundamental, e a cirurgia deve ocorrer o mais rapidamente possível, pelos riscos de endotoxemia, quando há contaminação da cavidade abdominal com pus, esta deve ser lavada com solução fisiológica abundante e realizada drenagem do conteúdo líquido. No estado em que a saúde estiver próximo ao normal, ou com leve comprometimento a OH é considerada curativa (HAGMAN, 2018).

Após a remoção do órgão infeccionado é indicado colheita de urina por cistocentese para cultura e urinálise (HAGMAN, 2018).

A colheita de material do interior do lúmen uterino, envio para análises microbiológicas e realização de antibiogramas são essenciais. Até os resultados serem

possíveis, já se inicia o protocolo com antibióticos de amplo espectro, pensando no crescimento bacteriano mais comum presente em isolados de piometra (HAGMAN, 2018; TRAUTWEIN et al., 2018).

A monitoração do paciente no pós-operatório é essencial, com internação em cerca de um a dois dias. Normalmente há melhora nas anormalidades laboratoriais em duas semanas após o tratamento. Considerando a gravidade da HEC-piometra, o prognóstico de sobrevivência é bom, e as taxas de mortalidade são relativamente baixas (HAGMAN, 2018).

A desvantagem do tratamento cirúrgico é o risco anestésico, porém este risco tem baixos índices de mortalidade comparados com a taxa de sucesso de 92% dos casos (FIENI; TOPIE; GOGNY, 2014; SACHAN et al., 2019).

2.14- PROGNÓSTICO

O índice de mortalidade do complexo HEC-piometra atinge 3 a 4%, sendo considerada baixa. Porém complicações sistêmicas disseminadas, como SIRS e sepse estão relacionadas ao prognóstico ruim (HAGMAN, 2018). Dificuldade respiratória e a presença de disfunção orgânica são altamente associadas a mortalidade (JUNIOR; ARIAS; PERUGINI, 2020).

Alguns estudos demonstram que o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL1), interleucina 6 (IL6), fatores ativadores de plaquetas (PAF) e a saturação venosa central de oxigênio demonstrem piores prognósticos. Porém estes testes não possuem disponibilidade acessível na rotina clínica (LEE et al., 2020).

Segundo Lee et al (2020) a distensão abdominal, distúrbios urológicos e gastrointestinais e a concentração de ureia altas são fatores considerados fatores prognósticos negativos para o paciente.

Baseado neste levantamento bibliográfico, este estudo teve como objetivo a realização de exames complementares hematológicos, bioquímicos, mensuração da SDMA, avaliação Dopplervelocimétrica de artérias uterinas e renais de paciente com complexo Hiperplasia Endometrial Cística-piometra no momento diagnóstico e a longo prazo para avaliação de alterações renais.

3- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- AHUJA, A. K. et al. Association of canine pyometra with systemic inflammatory response syndrome. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 7, n. 1, p. 1409–1412, 2019.
- ALVAREZ -CLAU, A.; LISTE, F. L. Ultrasonographic characterization of the uterine artery in the nonestrus bitch. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 31, n. 12, p. 1583–1587, 2005.
- ALVES, A.; COVIZZI, G. Fisiologia Reprodutiva de Cadelas. In: APPARÍCIO, M. .; VICENTE, W. (Eds.). . **Reprodução e Obstetrícia em cães e gatos**. Primeira ed. São Paulo: MedVet, 2015. p. 23–30.
- BARBOSA, C. C.; SILVA, L. D. M. Ultrassonografia Doppler para avaliação reprodutiva de fêmeas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 36, n. 4, p. 220–224, 2012.
- BASILE, D. P.; ANDERSON, M. D.; SUTTON, T. A. Pathophysiology of acute kidney injury. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 2, p. 1303–1353, 2012.
- BATISTA, P. R. et al. Theriogenology Uterine blood flow evaluation in bitches suffering from cystic endometrial hyperplasia (CEH) and CEH-pyometra complex. **Theriogenology**, v. 85, p. 1258–1261, 2016.
- BATISTA, P. R. et al. Reference range of gestational uterine artery resistance index in small canine breeds. **Theriogenology**, v. 114, p. 81–84, 2018.
- BRAGATO, N.; BORGES, N. C.; FIORAVANTI, M. C. S. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Research Communications**, v. 41, p. 307–315, 2017.
- CARVALHO, C. F. Ultrassom Doppler Renal. In: CARVALHO, C. F. (Ed.). . **Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais**. Primeira ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 71–83.
- CARVALHO, C. F.; ADDAD, C. DE A. Doppler: Histórico e Princípios Físicos. In: CARVALHO, C. F. (Ed.). . **Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais**. Primeira ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 3–6.
- CARVALHO, C. F.; CHAMMAS, M. C.; CERRI, G. G. Princípios físicos do Doppler em ultrassonografia. **Ciência Rural**, v. 38, n. 3, p. 872–879, 2008.

CARVALHO, M. B. Insuficiência Renal Aguda. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. DE A.; KOGIKA, M. M. (Eds.). . **Tratado de medicina interna de cães e gato**. Primeira ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 1365–1409.

CHEN, H.; AVITAL, Y.; SEGEV, G. Markers of Acute Kidney Injury. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, v. 72, n. 1, p. 3–12, 2017.

CONCANNON, P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. **Animal Reproduction Science**, v. 124, n. 3–4, p. 200–210, 2011.

COVIZZI, G. J. Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra. In: APPARÍCIO, M.; VICENTE, W. (Eds.). . **Reprodução e Obstetrícia em cães e gatos**. Primeira ed. São Paulo: MedVet, 2015. p. 75–92.

DAHLEM, D. P. et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 799–804, 2017.

DEMIREL, A. et al. Köpeklerde Endotoksik Pyometran ın Klinik , Bakteriyolojik ve Histopatolojik Clinical , Bacteriological , and Histopathological Aspects of Endotoxic Köpeklerde Endotoksik Pyometranın Klinik , Bakteriyolojik ve Histopatolojik Özellikleri. **Research Gate**, v. 24, n. 5, p. 663–671, 2018.

ERNST, R. et al. Comparative performance of IDEXX SDMA Test and the DLD SDMA ELISA for the measurement of SDMA in canine and feline serum. **Plos One**, v. 13, n. 10, p. 1–11, 2018.

FIAMENGO, T. E. et al. Evaluation of Bio fi lm Production by Escherichia coli Isolated From Clinical Cases of Canine Pyometra. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 39, p. 100429, 2020.

FIENI, F.; TOPIE, E.; GOGNY, A. Medical Treatment for Pyometra in Dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 2, p. 28–32, 2014.

FIGUEIREDO, S. et al. Renal injury in female dogs with pyometra. **Ciência Rural**, v. 47, n. 05, p. 1–7, 2017.

HAGMAN, R. Canine pyometra: What is new? **Reproduction in Domestic Animals**, v. 52, p. 288–292, 2017.

HAGMAN, R. Pyometra in Small Animals. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, v. 48, n. 4, p. 639–661, 2018.

HEIENE, R. et al. Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, n. 1, p. 1–9, 2007.

HEIENE, R.; MOE, L.; MOLMEN, G. Calculation of urinary enzyme excretion, with renal structure and function in dogs with pyometra. **Research in Veterinary Science**, v. 70, n. 2, p. 129–137, 2001.

HENRIQUES, S. et al. Immunomodulation in the canine endometrium by uteropathogenic *Escherichia coli*. **Veterinary Research**, v. 47, n. 114, p. 1–17, 2016.

HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 28–56, 2016.

IRIS. **Staging of chronic kidney disease (2019)**. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>>.

IRIS. **Treatment Recommendations for CKD in Dogs (2019)**. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS-DOG-Treatment_Recommendations_2019.pdf>.

JUNIOR, V.; ARIAS, M. V. B.; PERUGINI, M. Clinical and microbiological characteristics of dogs in sepsis in an academic veterinary hospital in the north of Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 11, p. 903–913, 2020.

KANEKO; J, J.; HARVEY; J.W; BRUSS; M. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th. ed. New York: [s.n.].

KOENHEMSI, L. et al. Evaluation of early renal disease in bitches with pyometra based on renal doppler measurements. **Veterinarni Medicina**, v. 2016, n. 6, p. 344–347, 2016.

KOENHEMSI, L.; GONUL, R. Determination of renal blood flow with Doppler ultrasound and the hypertension prevalence and acid-base level in dogs with chronic renal failure. **Lora. Journal of Istanbul Veterinary Sciences**, v. 3, n. 1, p. 6–12, 2019.

KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R. Doença Renal Crônica. In: **Tratado de medicina interna de cães e gato**. Primeira ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 1394–1409.

KUMAR, A. et al. Pyometra and its complication in bitches - A case report. **International Journal of Science, Environment and Technology**, v. 5, n. 2, p. 774–780, 2016.

LANGSTON, C.; EATROFF, A. **Acute Kidney Injury**. [s.l.] Elsevier Inc., 2016. v. 7

LEE, J. A. et al. Determination of possible prognostic indicators in dogs with pyometra. **Journal of Veterinary Clinics**, v. 37, n. 4, p. 191–197, 2020.

MADDENS, B. et al. Escherichia coli pyometra induces transiente glomerular and tubular dysfunction in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 9, p. 1263–1270, 2010.

MADDENS, B. et al. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 5, p. 1075–1083, 2011.

NOGUEIRA, C. DA S. et al. Brazilian Journal of Animal and Environmental Research. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 2, n. 3, p. 1037–1045, 2019.

NOGUEIRA, I. B. et al. Uterine haemodynamic , vascularization and blood pressure changes along the oestrous cycle in bitches. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 52, n. 2, p. 52–57, 2017.

PATI, P. et al. Hemodynamic changes in uterine artery during pyometra in bitches. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 8, n. 05, p. 381–385, 2019.

PATI, P.; MISHRA, P. C.; PATRA, B. K. Pyometra in bitches : A haematological , biochemical and ultrasonographical study. **The Pharma Innovation Journal**, v. 10, n. 1, p. 98–101, 2021.

PRAPAIWAN, N. et al. Theriogenology Expression of oxytocin , progesterone , and estrogen receptors in the reproductive tract of bitches with pyometra. **Theriogenology**, v. 89, p. 131–139, 2017.

QUINN, J. Kidney disease and the nus of chronic kidney disease and acute kidney injury. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 961–993, 2016.

REBORDÃO, M. R. et al. Veterinary immunology and immunopathology bacteria causing pyometra in bitch and queen induce neutrophil extracellular traps. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 192, n. August, p. 8–12, 2017.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 941–960, 2016a.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 941–960, 2016b.

SACHAN, V. et al. Diagnosis and treatment of canine Pyometra : A Review. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 7, n. 2, p. 939–942, 2019.

SAMANTHA, G. et al. Ultrasonographic and haemato-biochemical evaluation of bitches affected with Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex ultrasonographic and haemato-biochemical evaluation of bitches affected with Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 7, n. June, p. 2327–2338, 2018.

SANCHES, F. et al. Avaliação bacteriológica uterina de cadelas com piometra. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 9, n. 1, p. 111–121, 2015.

SANT'ANNA, M. et al. The importance of Gram positive bacteria as the cause of canine pyometra A importância de bactérias Gram positivas como etiologia na piometra canina. **Semina: Ciências Agrárias ISSN:**, v. 38, n. 2, p. 1077–1082, 2017.

SANT'ANNA, M. C. et al. Prognostic markers of canine pyometra. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 6, p. 1711–1717, 2014.

SANT'ANNA, M. C. et al. Protein-to-creatinine urinary in the early diagnosis of renal injury in canine pyometra. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 39, n. 3, p. 186–191, 2019.

SANTOS, R. V et al. Ultrassonografia Doppler na avaliação renal de cadelas diagnosticadas com piometra antes e após tratamento. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 33, n. 5, p. 635–642, 2013.

SHARMA, M.; SHARMA, N. Vaginal Cytology : An Historical Perspective on its Diagnostic Use. **Advances in Animal and Veterinary Sciences**, v. 4, n. June, p. 283–288, 2016.

SILVA, L. Controle do ciclo estral em cadelas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 40, n. 4, p. 180–187, 2016.

SILVA, L.; LIMA, D. Aspectos da fisiologia reprodutiva da cadela. **Anais do IX Congresso Norte e Nordeste de Reprodução Animal**, n. Conera, p. 8–13, 2019.

SUBAPRIYA, S. et al. Biomarkers in canine renal disorders. **The Pharma Innovation Journal**, v. 9, n. March, p. 446–451, 2020.

THANGAMANI, A.; SRINIVAS, M.; CHANDRA PRASAD, B. Pyometra in bitches: a critical analysis. **International Journal of Science, Environment and Technology**, v. 7, n. 3, p. 1072–1078, 2018.

TRAUTWEIN, L. G. C. et al. Piometras em cadelas: relação entre o prognóstico clínico e o diagnóstico laboratorial. **Ciência Animal Brasileira**, v. 18, p. 1–10, 2017.

TRAUTWEIN, V. E. L. G. C. et al. Guia revisado sobre o diagnóstico e prognóstico da piometra canina. **Investigação**, v. 17, n. 1, p. 16–23, 2018.

VOLPATO, R. et al. Infiltrado leucocitário em cérvix de cadelas com piometra aberta e fechada. **Revista Científica De Medicina Veterinária**, v. 30, n. jan, p. 1–12, 2018.

4- HIPÓTESE

1. O biomarcador SDMA é precoce na avaliação de lesão renal de cadelas com complexo Hiperplasia Endometrial Cística – piometra.
2. Aumento da vascularização uterina tem correlação com alterações renais presentes em cadelas com complexo Hiperplasia Endometrial Cística – piometra
3. Cadelas que foram tratadas para complexo Hiperplasia Endometrial Cística – piometra devem ser acompanhadas em média 6 meses para avaliação de parâmetros renais.

5- OBJETIVOS

5.1- OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo com biomarcador de lesão renal (SDMA sérico) e ultrassonografia Doppler das artérias renal e uterina em cadelas portadoras de complexo hiperplasia endometrial cística (HEC)-piometra.

5.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Validar a utilização de amostras de soro congelado para a mensuração da SDMA IDEXX em cadelas com HEC-piometra.
2. Avaliar a lesão renal, por meio da mensuração do SDMA sérico, em cadelas com complexo HEC - piometra no dia do diagnóstico e após cerca de seis meses do tratamento.
3. Comparar a mensuração de leucócitos totais, creatinina, ureia e SDMA em pacientes com complexo HEC – piometra azotêmicas e não azotêmicas
4. Comparar os valores de SDMA sérico em cadelas com complexo HEC – piometra de cérvix aberta e fechada.
5. Avaliar a relação proteína-creatinina urinária (UPC) em cadelas com complexo HEC – piometra e acompanhar este parâmetro a longo prazo (média 6 meses).
6. Mensurar a pressão arterial sistólica (PAS) em cadelas com complexo HEC – piometra e acompanhar este parâmetro a longo prazo (média 6 meses).
7. Avaliação ultrassonográfica Doppler da artéria uterina em cadelas azotêmicas e não azotêmicas, portadoras de complexo HEC - piometra.
8. Realização ultrassonográfica Doppler das artérias renais em cadelas azotêmicas e não azotêmicas, portadoras de complexo HEC – piometra a longo prazo (média de 6 meses).

6- ARTIGO

Dosagem de Dimetilarginina Simétrica (SDMA) e a ultrassonografia Doppler de artéria renal e uterina em cadelas com complexo hiperplasia endometrial cística-piometra

RESUMO

O Complexo Hiperplasia Endometrial Cística (HEC)– piometra é uma afecção frequente de trato reprodutivo feminino de cadelas de caráter urgente e a lesão renal aguda é de comum ocorrência. Este estudo teve como objetivo a realização de exames hematológicos, bioquímicos, mensuração da SDMA, avaliação Dopplervelocimétrica de artérias uterinas e renais de paciente com complexo Hiperplasia Endometrial Cística-piometra no momento do diagnóstico e a média 6 meses para avaliação renal. Foram avaliadas cadelas em dois momentos: M1 (dia do diagnóstico de HEC-piometra) com n=36 e M2 (retorno médio após 6 meses após tratamento) com n=16. Para o grupo controle foram selecionadas seis cadelas sem alterações em exames hematológicos e bioquímicos, sem histórico de doenças anteriores, nas quais foram realizadas avaliação ultrassonográfica Doppler de artéria uterina e artérias renais. Em M1 foi realizado hemograma, creatinina, ureia, e SDMA sérico (n=15), relação proteína-creatinina urinária (UPC), aferição de pressão arterial sistólica, ultrassom Doppler de artéria uterina e das artérias renais, cultura de secreção uterina. Em M1 as pacientes foram classificadas em azotêmicas (AZO) e não azotêmicas (NAZO). No M2 foi realizado hemograma, creatinina, ureia, e SDMA sérico (n=16), UPC, aferição de pressão arterial sistólica e ultrassom Doppler de artérias renais (n=13). A comparação entre o M1 e M2 foi realizada entre os animais que estiveram presente nos dois momentos. Para avaliação de significância estatística foi considerado $p < 0,05$. No M1 não houve diferença entre pacientes AZO e NAZO para leucócitos ($p = 0,092$), SDMA ($p = 0,059$), porém as médias de SDMA estavam acima do limite de referência nos dois grupos. Em cadelas com complexo HEC-piometra o SDMA sérico obteve diferença ($p = 0,009$) com valores superiores quando cérvix fechada comparadas a aberta. Em M2 os valores médios de creatinina, ureia e SDMA séricos foram de 0,92 mg/dL, 33,8 mg/dL, e 11,8 μ g/dL, respectivamente, e não houve azotemia em nenhum dos casos avaliados, porém houve aumento dos limites de referência do SDMA em duas cadelas (15 μ g/dL) totalizando 12,5% dos animais. A comparação entre M1 e M2 foi significativa para SDMA e ureia ($p = 0,008$ e $p = 0,037$) e não significativa entre creatinina ($p = 0,058$). A UPC média dos animais de M1 foi de $0,82 \pm 0,35$, com 71,5% considerado proteinúrico e 28,5% proteinúricos limítrofes, e em M2 a média foi de $0,25 \pm 0,17$ com apenas uma paciente considerada proteinúrica. A média da pressão arterial sistólica em M1 e M2 foi de $123,86 \pm 28,77$ e $144,58 \pm 11,37$ respectivamente, onde a maioria das cadelas (66,6%) obtiveram pressão arterial em M2 classificada em pré-hipertensas e hipertensas com diferença estatística ($p = 0,021$). Para avaliação ultrassonográfica houve diferença estatística entre animais controle e animais com HEC-piometra nos parâmetros velocidade de pico sistólico (PSV) artéria uterina ($p = 0,001$), velocidade final diastólica (EDV) de artéria uterina ($p < 0,001$), índice de pulsatilidade (PI) de artéria uterina ($p = 0,003$), índice de resistividade (RI) de artéria uterina ($p = 0,001$). Houve diferença significativa entre o grupo AZO E NAZO em PI de artéria renal esquerda e direita e RI de artéria renal direita ($p = 0,008$), porém na comparação entre os momentos M1 e M2 não houve diferença, demonstrando persistência das alterações Dopplervelocimétricas renais a longo prazo. A presença de correlações em M1 foi observada entre SDMA e Creatinina ($r = 0,721$), SDMA e ureia ($r = 0,808$), SDMA e EDV ART UTER ($r = 0,722$), SDMA e PI RD ($r = 0,789$), SDMA e PSV RIM ESQ ($r = 0,840$) e SDMA e EDV RIM ESQ ($r = 0,660$), sendo correlações positivas fortes e

moderadas. Este trabalho permite afirmar que o SDMA se encontra aumentado em pacientes com complexo HEC-piometra não azotêmicos e que a pressão arterial na maioria dos animais pode estar aumentada a longo prazo. Além das mensurações Dopplervelocimétricas de artéria uterina se encontram aumentadas em cadelas com HEC-Piometra e possuir altas correções com aumento de EDV de artéria uterina com SDMA e há aumento do fluxo sanguíneo de artérias renais no momento do diagnóstico e a média 6 meses.

Palavras-chave: Infecção uterina, SDMA, Doppler pulsado, UPC, canino.

Symmetrical Dimethylarginine (SDMA) and Doppler ultrasonography of the renal and uterine artery in bitches with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex

ABSTRACT

The Cystic Endometrial Hyperplasia Complex (CEC) – pyometra is a frequent affection of the female reproductive tract of urgent female dogs and acute kidney injury is a common occurrence. This study aimed to carry out hematological and biochemical tests, measurement of SDMA, Dopplervelocimetric assessment of uterine and renal arteries of a patient with Cystic Endometrial Hyperplasia-pyometra complex at the time of diagnosis and an average of 6 months for renal assessment. Bitches were evaluated in two moments: M1 (day of diagnosis of HEC-pyometra) with n=36 and M2 (mean return after 6 months after treatment) with n=16. For the control group, six bitches without alterations in hematological and biochemical exams, with no history of previous diseases, were selected, in which Doppler ultrasound evaluation of the uterine artery and renal arteries was performed. In M1, blood count, creatinine, urea, and serum SDMA (n=15), urinary protein-creatinine ratio (UPC), systolic blood pressure measurement, Doppler ultrasound of the uterine artery and renal arteries, and culture of uterine secretion were performed. In M1 the patients were classified as azotemic (AZO) and non-azotemic (NAZO). In M2, blood count, creatinine, urea, and serum SDMA (n=16), UPC, systolic blood pressure measurement and Doppler ultrasound of renal arteries (n=13) were performed. The comparison between M1 and M2 was performed between the animals that were present at both times. For the evaluation of statistical significance, $p < 0.05$ was considered. At M1 there was no difference between AZO and NAZO patients for leukocytes ($p = 0.092$), SDMA ($p = 0.059$), but the SDMA means were above the reference limit in both groups. In bitches with HEC-pyometra complex, serum SDMA had a difference ($p = 0.009$) with higher values when cervix closed compared to open. In M2, the mean values of serum creatinine, urea and SDMA were 0.92 mg/dL, 33.8 mg/dL, and 11.8 $\mu\text{g/dL}$, respectively, and there was no azotemia in any of the cases evaluated, but there was an increase of the SDMA reference limits in two bitches (15 $\mu\text{g/dL}$) totaling 12.5% of the animals. The comparison between M1 and M2 was significant for SDMA and urea ($p = 0.008$ and $p = 0.037$) and not significant for creatinine ($p = 0.058$). The mean UPC of the animals in M1 was 0.82 ± 0.35 , with 71.5% considered proteinuric and 28.5% borderline proteinuric, and in M2 the mean was 0.25 ± 0.17 with only one patient considered proteinuric. The mean systolic blood pressure in M1 and M2 was 123.86 ± 28.77 and 144.58 ± 11.37 respectively, where most bitches (66.6%) had blood pressure in M2 classified as prehypertensive and hypertensive with statistical difference ($p = 0.021$). For ultrasonographic evaluation, there was statistical difference between control animals and animals with HEC-pyometra in the parameters of peak systolic velocity (PSV) uterine artery ($p = 0.001$), end diastolic velocity (EDV) of uterine artery ($p < 0.001$), pulsatility index (PI) of uterine artery ($p = 0.003$), resistivity index (RI) of uterine artery ($p = 0.001$). There was a significant difference between the AZO and NAZO group in PI of the left and right renal artery and RI of the right renal artery ($p = 0.008$), but when comparing moments M1 and M2 there was no difference, demonstrating the persistence of long-term renal Doppler velocimetric alterations deadline. The presence of correlations in M1 was observed between SDMA and Creatinine ($r = 0.721$), SDMA and urea ($r = 0.808$), SDMA and EDV ART UTER ($r = 0.722$), SDMA and PI RD ($r = 0.789$), SDMA and PSV RIM ESQ ($r = 0.840$) and SDMA and EDV RIM ESQ ($r = 0.660$), with strong and moderate positive correlations. This work allows us to affirm that SDMA is increased in patients with non-azotemic HEC-pyometra complex and that blood pressure in most animals may be increased in the long term. In addition to Doppler velocimetric measurements of the uterine artery, they are increased in bitches with HEC-Piometra and have high corrections with

an increase in uterine artery EDV with SDMA and there is increased blood flow to renal arteries at the time of diagnosis and an average of 6 months.

Keywords: Uterine infection, SDMA, Pulsed Doppler, UPC, canine.

1. Introdução

O complexo hiperplasia endometrial cística (HEC)–piometra é a doença inflamatória uterina com acúmulo de pus, com ocorrência comum em cadelas de meia idade a idosas na fase de diestro (PRAPAIWAN et al., 2017; TRAUTWEIN et al., 2018; VOLPATO et al., 2018). A patogenia da doença não é completamente elucidada, sendo a predominância de progesterona responsável por promover a proliferação e atividade glandular, fechamento de cérvix, redução de imunidade intrauterina e redução da contratilidade endometrial (LEE et al., 2020).

Piometra pode ser classificada em dois grupos: piometra de cérvix aberta e fechada, sendo que os sinais clínicos da piometra fechada são mais severos (PRAPAIWAN et al., 2017). Os sinais clínicos comuns são anorexia, poliúria, polidipsia, desidratação, distensão abdominal. SIRS, sepse, disfunção múltipla de órgãos e choque séptico são sinais encontrados em pacientes com pior prognóstico (AHUJA et al., 2019; LEE et al., 2020; PRAPAIWAN et al., 2017).

O diagnóstico é realizado por meio do histórico, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem, sendo a ultrassonografia o exame de imagem mais específico (HAGMAN, 2018; LEE et al., 2020). Leucocitose, anemia, azotemia e aumento da atividade de enzimas hepáticas são encontrados comumente nos exames laboratoriais (PATI; MISHRA; PATRA, 2021; SACHAN et al., 2019).

As bactérias envolvidas na HEC-piometra normalmente estão relacionadas a microbiota vaginal, por via ascendente. *E. coli* é o microrganismo encontrado em 52,6 a 96,5% das cultura de conteúdo uterino (AHUJA et al., 2019; TRAUTWEIN et al., 2018; VOLPATO et al., 2018).

O complexo HEC–piometra causa lesão renal aguda pelos efeitos tóxicos de bactérias, baixa perfusão renal e diminuição da TFG (FIGUEIREDO et al., 2017; KUMAR et al., 2016). Azotemia é causada por disfunção glomerular e tubular nos rins (HEIENE et al., 2007; SANT’ANNA et al., 2019).

SDMA é um biomarcador de lesão renal endógeno precoce, capaz de antecipar o diagnóstico de lesão renal antes da creatinina, e seu aumento é esperado em animais com acometimento renal entre 25 a 40%, comparada com o aumento de creatinina com 70% do comprometimento da função renal (ERNST et al., 2018).

A ultrassonografia Doppler é uma ferramenta não invasiva, capaz de avaliar a perfusão hemodinâmica dos órgãos (CARVALHO; ADDAD, 2009). A avaliação da perfusão renal é capaz de detectar os primeiros sinais de disfunção renal, e a avaliação Doppler de artéria uterina possui capacidade de diagnósticos diferenciais entre as afecções uterinas (BATISTA et al., 2016; BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017; SANTOS et al., 2013).

Visto a frequência do acometimento de cadelas com complexo HEC-piometra e a possibilidade destes animais apresentarem lesão renal aguda com possibilidade de evoluir para doença renal crônica, este estudo tem como objetivo a realização de exames como hemograma, creatinina, uréia, mensuração da SDMA sérica, avaliação Dopplervelocimétrica de artérias uterinas e renais de cadelas com complexo HEC-piometra no momento diagnóstico para avaliação das alterações renais imediatas e a longo prazo.

2. Material e métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal Institucional, com o número do processo CEUA 9629.2019.48. Os guardiões responsáveis estavam cientes e concordaram com o estudo.

2.1- Seleção de pacientes e colheita de amostras

Foram incluídas no estudo 36 cadelas diagnosticadas com HEC-piometra, por meio de histórico, anamnese, exames físicos, laboratoriais e ultrassonografia Doppler, sendo excluídos animais com doenças concomitantes ou histórico de doença renal anterior.

Para o grupo controle foram selecionadas seis pacientes não castradas adultas, com dois anos ou mais, sem histórico de doenças anteriores e sem doença concomitante e que não demonstraram sinais clínicos de desordens do sistema urinário e sem alterações em hemograma e creatinina e ureia séricas.

As cadelas foram avaliadas em dois momentos (M1 E M2). M1 ocorreu no dia do diagnóstico da HEC-piometra (entre 0 e 12 horas), sendo este dia realizado os exames laboratoriais e de imagem e colheita de material purulento intrauterino após o tratamento cirúrgico de ovariosterectomia (OH).

O momento M2 contou com a avaliação de 16 animais que foram acompanhados em M1 e retornaram entre 4 a 11 meses (média 6 meses) após o tratamento de OH, para colheita de sangue e urina para exames como hemograma, creatinina, uréia e SDMA séricos e urinálise, também ultrassom Doppler renal das pacientes. Neste momento foi realizado anamnese, com perguntas relevantes ao sistema urinário de cada paciente.

2.2- Cultura microbiológica

Imediatamente após as ovariectomias, os conteúdos uterinos foram aspirados com auxílio de seringa e agulha estéril e cultivados em Ágar Sangue 5% (Himedia®, Mumbai, Índia) e Ágar MacConkey por método de esgotamento e incubados aerobicamente a 37°C por 48 a 72 horas. A identificação das características microbiológicas foi realizada de forma macroscópica e microscópica, pelo sistema Bactray (Laborclin ® Pinhais, Brasil) e após a lâmina passar por coloração de Gram.

2.3- Patologia clínica

Em ambos os momentos (M1 e M2), a colheita de sangue foi realizada por punção da jugular externa após antissepsia com álcool 70%. Foi colhido 5 mL de sangue, distribuídos em um tubo contendo EDTA, e dois tubos secos dos quais um foi encaminhado para análises bioquímicas, e outro centrifugado, e o soro congelado a -20°C ou refrigerado a 4°C para mensuração de SDMA.

As análises de hemoglobina, hemácias, volume globular e contagem de leucócitos totais foram realizadas automaticamente pelo Sysmex pocH-100iV Diff. A contagem dos diferenciais leucocitários e plaquetas foi realizado a partir de esfregaço sanguíneo corado em panótico rápido. Plaquetas foram obtidas pela média de 5 campos observados e os resultados multiplicados por três.

A realização da mensuração de ureia e creatinina foi realizado por método cinético. A dosagem da proteína urinária pelo método colorimétrico vermelho de pirogalol.

Para a avaliação do sedimento urinário foi realizada centrifugação durante 5 minutos a 1.500g e a visualização de sedimento em microscopia em câmara de Neubauer. A UPC é resultado da divisão da proteína urinária pela creatinina urinária.

Foram aceitos valores de referência de creatinina, ureia, leucócitos e UPC em cães de 0,5 a 1,5mg/dL; 21 a 60mg/dL; 6000 a 17000 mil/mm, até 0,5 respectivamente (IRIS, 2019b; KANEKO; J; HARVEY;J.W; BRUSS; M, 1997). Para a classificação de cadelas não azotêmicas é estabelecido creatinina $\leq 1,5$ mg/dL e azotêmicas de acima de $>1,5$ mg/dL (KANEKO; J; HARVEY;J.W; BRUSS; M, 1997).

2.4- Dimetilarginina Simétrica (SDMA)

Foi realizada a mensuração do SDMA no soro de 16 animais, em M1 e 15 animais em M2. As amostras do momento M1 foram mantidas congeladas a -20°C por 4 a 11 meses, após esse período foi descongelado e realizada a mensuração do biomarcador. Em M2 as amostras foram mantidas refrigeradas (2 a 8°C) por até 3 dias.

Para a validação do SDMA congelado do M1, foi realizada avaliação do soro para determinação de SDMA das análises de M2, conforme orientação do fabricante, cujo o teste deve ser feito com soro e realizado a fresco ou refrigerado em até 3 dias para evitar interferências. As mesmas amostras analisadas foram congeladas a -20°C durante 2 meses. Após este período foram realizadas novas análises.

Foi utilizado o aparelho IDEXX Catalyst One ® para o processamento da amostra juntamente com o kit IDEXX SDMA. Foi considerado intervalo de referência mensurações de 0 a 14 $\mu\text{g/dL}$.

2.5- Urinálise e UPC

A colheita de urina de M1 foi realizada por cistocentese transcirurgica após a ovariectomia nas cadelas com complexo HEC-piometra e nas do grupo controle. A urina imediatamente foi enviada para urinálise. O UPC foi realizado apenas nas amostras sem sedimento urinário, visto que mais que cinco leucócitos ou hemácias por campo poderiam interferir na mensuração. Densidade urinária não foi considerada no momento (M1), pois as

pacientes poderiam estar em fluidoterapia entre 0 e 12 horas, fato que poderia interferir na mensuração.

A urina no M2 foi colhida por cistocentese guiada por ultrassom. Após a realização de antissepsia como clorexidine degermante e álcool 70%, utilizando agulha 25x07 mm e seringa 10 mL estéreis, posicionada a probe do ultrassom e realizado a colheita de urina. Foi possível a colheita de urina em apenas 12 animais, pois os demais não possuíam distensão vesical e urina em quantidade suficiente.

2.6- Aferição de pressão arterial sistólica

Nos dois momentos foram realizadas aferições de pressão arterial não invasiva por Doppler vascular veterinário Previtec, modelo DV610V. Para a realização destas, as pacientes eram posicionadas em decúbito lateral e realizado tricotomia de região palmar metacarpiana de membro torácico próximo ao coxim, onde com aplicação do gel de ultrassom, o transdutor do aparelho de Doppler foi posicionado até ser encontrado o pulso arterial. O manguito foi posicionado em região radio-ulnar do terço proximal, com largura correspondente à 40 % da circunferência do membro, onde era inflado até que o som se tornasse inaudível e lentamente desinflado até que se tornasse audível, determinando a pressão sistólica. Em M1 e M2 foi possível aferição fidedigna em 30 cadelas no M1 e 12 cadelas em M2.

2.7- Avaliação ultrassonográfica Doppler

As pacientes foram submetidas à avaliação ultrassonográfica em modo B e Doppler, previamente à cirurgia de ovariectomia. Não houve necessidade de sedação para realização dos exames. Todos os exames foram realizados pelo mesmo avaliador, a fim de evitar variações inter-observacionais.

As pacientes foram posicionadas em decúbito ventro-dorsal e foi realizada tricotomia da região abdominal. Após a aplicação do gel de ultrassom, foi realizada a avaliação ultrassonográfica com probe linear de 5-7 MHz em aparelho ultrassonográfico estacionário modelo DC7 (Mindray, Shenzhen, China).

Para avaliação da artéria uterina a probe foi posicionada em região de avaliação de vesícula urinária e movimentos em leque foram realizados até a identificação do corpo do útero, uma estrutura tubular em região dorsal à bexiga. O Doppler colorido foi utilizado para identificação da artéria uterina, lateral ao corpo do útero. Após localizada a artéria uterina, o Doppler pulsado foi utilizado para avaliar o fluxo sanguíneo.

Para avaliação das artérias renais, ambos os rins foram identificados em cortes longitudinais e seu hilo evidenciado. O Doppler colorido permitiu a localização da artéria e veia renal. O Doppler pulsado foi selecionado e o *gate* posicionado antes da entrada da artéria renal na pelve.

Para todas as aferições, a frequência de repetição de pulso (PRF) e o ganho do Doppler foram ajustados com o intuito de reduzir a formação de *aliasing*. O tamanho do *gate* do Doppler pulsado foi ajustado de maneira que preenchesse 2/3 do diâmetro total do vaso. A avaliação Doppler velocimétrica foi realizada após a ocorrência de três ondas consecutivas, sempre com ângulo de insonação menor que 60°. As variáveis avaliadas foram velocidade de pico sistólico (PSV), velocidade diastólica final (EDV), índice de resistividade (RI) e índice de pulsatilidade (PI).

Para a avaliação ultrassonográfica Doppler 32/36 pacientes foram submetidas ao exame, as perdas foram causadas pelo estado geral da paciente. A distensão uterina e o conteúdo em seu lúmen contribuíram para as perdas dos dados por não permitirem o acesso ao órgão e mensurações do fluxo sanguíneo renal. Não foi possível realizar a avaliação Doppler de artéria uterina em seis casos, por desconforto abdominal da paciente e possível risco de ruptura uterina.

Avaliação Dopplervelocimétrica de artérias renais foi impossibilitada em cinco artérias renais direitas e artérias renais esquerdas. O rim direito é localizado anatomicamente abaixo das últimas costelas, sendo o lado com maior dificuldade de acesso ultrassonográfico.

O ultrassom Doppler em M2 foi realizado em 13/16 animais em ambas artérias renais, as perdas foram causadas pela movimentação e temperamento individual que não permitiram a aferição das medidas Dopplervelocimétricas.

3. Análise Estatística

Os dados passaram pelo teste de Shapiro Wilk para determinar o pressuposto de normalidade. Os grupos azotêmico (AZO) e não azotêmico (NAZO) foram comparados pelo teste T ou Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados. Para avaliar diferenças entre os grupos controle, AZO e NAZO foi conduzida uma análise de variância (ANOVA) seguido de teste de Tukey para as amostras paramétricas; as amostras sem distribuição normal passaram pelo teste de Kruskal-Wallis acompanhado pelo teste de Dunn. Para detectar diferenças entre os momentos, M1 e M2, foi feito o teste T pareado para os dados paramétricos e o teste de Wilcoxon foi executado para amostras não paramétricas. Para avaliar as relações entre os parâmetros analisados, a correlação de Pearson foi realizada. As análises foram feitas no software Sigma Plot 11.0, e a diferença estatística foi considerada quando valor de $p < 0,05$.

4. Resultados

No M1 as 36 cadelas com complexo HEC-piometra apresentaram média de idade de 8,6 anos, com mínimo de dois anos e máxima de 14 anos. Dentre as raças, a maioria foi de S.R.D. (44%), seguidas de Pinscher (9%), Fila Brasileiro (6%), Lhasa Apso (6%), Poodle (6%), Pitbull (6%), Golden Retriever (3%), Teckel (3%), Rottweiler (3%), Yorkshire terrier (3%), Chow chow (3%), Blue Riller (3%) e Maltês (3%). O peso médio dos animais foi de $12,9 \text{ kg} \pm 8,82$. A classificação da cérvix foi 28/36 (87,5%) animais com piometra aberta e 4/36 (12,5%) com piometra fechada. Bactérias gram negativas foram predominantes na cultura de 30/36 (83,3%) amostras de conteúdo uterino, seguidas de 4/36 (11,1%) gram positivas e 2/36 (5,6%) amostras sem crescimento bacteriano.

No momento 2 (M2) os resultados médios do SDMA do soro refrigerado foram de $11,8 \pm 2,21$ e do soro congelado a -20°C foram $10,13 \pm 2,74$, e não houve diferença estatística significativa ($p=0,078$).

Os resultados dos exames hematológicos e bioquímicos das cadelas diagnosticadas com o complexo HEC-piometra em M1 estão divididos nos grupos das pacientes azotêmicas e não azotêmicas e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1- Média (máximo- mínimo) de leucócitos, creatinina, uréia e SDMA de cadelas diagnosticadas com complexo HEC –piometra divididas nos grupos de animais azotêmicos (AZO) e não azotêmicos (NAZO) em M1.

Parâmetros	Grupos		p
	AZO	NAZO	
	Média (máx-mín)	Média (máx-mín)	
Leucócitos (mm ³)	59.816,67 (171600 – 23000)	37.333,33 (78200 – 10600)	0,092
Creatinina (mg/dL)	2,433 (5,3 – 1,6)	0,983 (1,4 – 0,5)	< 0,001
Uréia (mg/dL)	106,4167 (186- 25)	36 (105-13)	<0,001
SDMA (µg/dL)	28 (8 – 42)	16,833 (8-36)	0,059

p < 0,05

Os valores de leucócitos não foram diferentes (p= 0,092) nos grupos AZO e NAZO. Os leucócitos estiveram acima dos valores de referência em 34/36 leucogramas realizados, com média de 44.828mm³, sendo que 2/36 animais com leucócitos dentro dos valores de referência.

Foi detectada diferença estatística entre os parâmetros creatinina e ureia (p<0,001) em M1 em animais azotêmicos e não azotêmicos, porém não foram encontrados valores estatisticamente significativos da SDMA (p=0,059) entre estes animais com média em NAZO de 16,833 µg/dL e AZO de 28 µg/dL em M1.

O valor da SDMA nos animais de M1 apresentou diferença estatística (p=0,009) entre cadelas com piometra com cérvix aberta e fechada, com média de 15,889 µg/dL e 32 µg/dL, respectivamente.

No M2, nenhum dos 16 animais avaliados apresentaram níveis de creatinina e uréia acima dos valores de referência, apresentando média de 0,91 mg/dL e 33,87±10,18 mg/dL, respectivamente. O valor médio de SDMA no M2 foi de 11,8µg/dL, sendo 2/16 (12,5%) pacientes com valores acima da referência (15 µg/dL).

Na Tabela 2 estão demonstrados os valores de creatinina, ureia e SDMA sérico dos

animais em M1 e M2 e os resultados estatísticos.

Tabela 2- Média (máximo- mínimo) de creatinina, uréia e SDMA de cadelas com complexo HEC - piometra no momento do diagnóstico (M1) e após longo prazo, média de 6 meses após o tratamento (M2).

Parâmetros	Momentos		p
	M1	M2	
	média (max-min)	média (max-min)	
Creatinina (mg/dL)	1,55 (5,3 – 0,5)	0,9187 (1,3 – 0,6)	0,058
Uréia (mg/dL)	69,28 (174 – 13)	33,875 (53 – 20)	0,037
SDMA (µg/dL)	20,4 (42 – 8)	11,8 (15 – 7)	0,008

p < 0,05

A média de creatinina nos momentos M1 e M2 foi de $1,55 \pm 1,23$ e $0,91 \pm 0,20$ mg/dL, respectivamente. Destas análises, apenas 4/36 pacientes foram consideradas azotêmicas (creatinina > 1,5 mg/dL) no M1 e nenhuma (0/16) em M2. Para ureia foram encontrados valores de $66 \pm 44,08$ e $33,87 \pm 10,18$ mg/dL para M1 e M2 respectivamente, e nenhuma das mensurações de M2 acima dos valores de referência (> 60 mg/dL). Para o SDMA de M1 e M2 foram encontradas médias de $20,4 \pm 10,23$ e $11,81 \pm 2,13$ µg/dL respectivamente, sendo que em M1 10/16 pacientes encontravam valores de SDMA acima da referência (> 14 µg/dL) e em M2 apenas 2/15.

Na comparação entre as mesmas cadelas nos momentos M1 e M2, a creatinina não demonstrou significância estatística entre os momentos (p=0,058). Já os valores de SDMA e de ureia apresentaram diferenças significativas (p=0,008 e p=0,037) (Tabela 2).

Foram analisados dados de UPC de apenas 7/36 animais em M1, pois a realização deste exame não foi possível pela presença de sedimento urinário que interferiria nos resultados negativamente. A média dos valores de UPC coletados foi de $0,82 \pm 0,35$, sendo que 2/7 (28,5%) animais proteinúricos limítrofes, sendo as demais cadelas, 5/7 consideradas proteinúricas

(71,5%). Em M2, 13 pacientes apresentaram UPC médio de $0,25 \pm 0,17$. Sendo 1/13 (7,6%) paciente considerada proteinúrica, 6/13 (46,1%) pacientes como proteinúricas limítrofes e 6/13 (46,1%) pacientes não proteinúricas. Não foi realizada comparação estatística do UPC entre os momentos M1 e M2 pois não haviam dados suficientes no M1 para comparação, devido a presença de sedimentos na urina em M1.

As aferições de pressão arterial sistólica das pacientes apresentaram diferenças estatísticas significantes entre os momentos M1 e M2 ($p=0,021$) com média de $123,86 \pm 28,77$ e $144,58 \pm 11,37$ respectivamente. As pressões sistólicas em M1 foram de 19/30 (63,3%) normotensas, 7/30 (23,3%) pré-hipertensas, 2/30 (6,6%) hipertensas e 2/30 (6,6%) hipertensas severas, e em M2 foram 4/12 (33,3%) normotensas, 5/12 (41,6%) pré-hipertensos e 3/12 (25%) hipertensos.

Entre os parâmetros ultrassonográficos Doppler de artéria uterina apresentados na Tabela 3 foram identificadas diferenças estatísticas entre os grupos controle e ao grupo de cadelas com HEC-piometra (AZO e NAZO) em todos os parâmetros avaliados (PSV ART UTER ($p=0,001$), EDV ART UTER ($p<0,001$), PI ART UTER ($p=0,003$), RI ART UTER ($p<0,001$)), porém não houve diferença estatística entre os grupos AZO e NAZO.

Tabela 3- Média (máximo- mínimo) da velocidade pico sistólico (PSV), velocidade final diastólica (EDV), índice de resistividade (RI) e índice de pulsatilidade (PI) da artéria uterina (ART UTER) em cadelas nos grupos: controle, cadelas com HEC-piometra: azotêmicas (AZO) e não azotêmicas (NAZO) no momento do diagnóstico (M1).

Parâmetros	Grupos			p
	CONTROLE	AZO	NAZO	
	Média (máx-mín)	Média (máx-mín)	Média (máx-mín)	
PSV ART UTER (cm/s)	33,97 ^B (23,21 – 43,73)	106,036 ^A (107 – 31,92)	93,999 ^A (179,52 – 11,43)	0,001
EDV ART UTER (cm)	5,541 ^B (1,73 – 9,21)	45,21 ^A (81,42- 10,41)	38,857 ^A (85,18 - 19,13)	<0,001
PI ART UTER	2,56 ^A (1,17 – 3,88)	1,010 ^B (1,64 – 0,73)	1,084 ^B (1,6 – 0,55)	0,003
RI ART UTER	0,831 ^A (0,66 – 0,94)	0,597 ^B (0,8 – 0,5)	0,609 ^B (0,76 – 0,4)	<0,001

^{A,B}- Nas linhas as letras diferentes indicam diferença estatística significativa ($p < 0,05$)

A avaliação da ultrassonografia Doppler da artéria renal das cadelas diagnosticadas com o complexo HEC-piometra em M1 foi dividida em grupos de animais azotêmicos (AZO) e não azotêmicos (NAZO) e está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4- Média (máximo- mínimo) da velocidade pico sistólico (PSV), velocidade final diastólica (EDV), índice de resistividade (RI) e índice de pulsatilidade (PI) da artéria renal esquerda (RIM ESQ) e artéria renal direita (RIM DIR) em cadelas nos grupos: controle, cadelas com HEC -piometra: azotêmicas (AZO) e não azotêmicas (NAZO) no momento do diagnóstico (M1).

Parâmetros	Grupos			p
	CONTROLE	AZO	NAZO	
	Média (máx-mín)	Média (máx-mín)	Média (máx-mín)	
PSV RIM ESQ (cm/s)	65,946 ^A (52,93 – 78,31)	82,237 ^A (153,79 – 45,53)	66,734 ^A (102,82 – 35,29)	0,111
EDV RIM ESQ (cm/s)	18,914 ^A (13,93 – 24,1)	16,71 ^A (27,32 – 6,05)	18,318 ^A (29,02 – 9,44)	0,747
PI RIM ESQ	1,472 ^{AB} (1,07 – 1,86)	1,949 ^A (2,71 – 1,17)	1,466 ^B (2,35 – 0,82)	0,013
RI RIM ESQ	0,712 ^A (0,63 – 0,79)	0,793 ^A (0,9 – 0,65)	0,721 ^A (0,85 – 0,55)	0,054
PSV RIM DIR (cm/s)	72,62 ^A (62,28 – 89,32)	82,8 ^A (111,09 – 40,68)	67,383 ^A (102,66 – 25,39)	0,100
EDV RIM DIR (cm/s)	25,705 ^A (20,93 – 30,35)	17,894 ^A (29,69 – 7,51)	19,859 ^A (31,37 – 7,59)	0,270
PI RIM DIR	1,147 ^B (0,92 – 1,49)	1,86 ^A (2,9 – 1,31)	1,403 ^B (2,14 – 0,97)	0,004
RI RIM DIR	0,64 ^B (0,59 – 0,72)	0,782 ^A (0,89 – 0,65)	0,713 ^{AB} (0,84 – 0,59)	0,008

^{A,B}- Nas linhas as letras diferentes indicam diferença estatística significativa (p<0,05)

Na avaliação ultrassonográfica Doppler de artéria renal não foram visibilizadas diferenças estatísticas entre as mensurações das cadelas controle e as com HEC-piometra azotêmicas (AZO) e as não azotêmicas (NAZO) nos parâmetros: PSV RIM ESQ, EDV RIM ESQ, PI RIM ESQ, RI RIM ESQ, PSV RIM DIR, EDV RIM DIR, PI RIM DIR, RI RIM DIR.

Foram identificadas diferenças estatísticas entre os rins das cadelas AZO e NAZO em PI RIM ESQ, PI RIM DIREITO e RI RIM DIR.

A aferição Dopplervelocimétrica das artérias renais foi comparado nos dois momentos (Tabela 5), e não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($p>0,05$).

Tabela 5- Média (máximo- mínimo) de velocidade pico sistólico (PSV), velocidade final diastólica (EDV), índice de resistividade (RI) e índice de pulsatilidade (PI) da artéria renal esquerda (RIM ESQ) e artéria renal direita (RIM DIR) de cadelas com complexo HEC - piometra no momento do diagnóstico (M1) e após longo prazo (média de 6 meses) do tratamento (M2).

Parâmetros	Momentos		p
	M1	M2	
	média (max-min)	média (max-min)	
PSV RIM ESQ (cm/s)	78,561 (153,79 – 42,38)	73,133 (94,65 – 44,67)	0,486
EDV RIM ESQ (cm/s)	16,21 (27,32 – 8,17)	18,202 (39,24 – 8,02)	0,304
PI RIM ESQ	1,921 (2,58 – 1,38)	1,76 (3,15 – 0,95)	0,527
RI RIM ESQ	0,79 (0,9 – 0,68)	0,757 (0,88 – 0,58)	0,351
PSV RIM DIR (cm/s)	75,646 (111,09 – 25,39)	76,915 (97,66 – 39,37)	0,784
EDV RIM DIR (cm/s)	18,658 (31,37 – 7,59)	22,806 (32,21 – 4,73)	0,143
PI RIM DIR	1,582 (2,56 – 0,97)	1,501 (2,68 – 1,05)	0,757
RI RIM DIR	0,744 (0,88 – 0,6)	0,714 (0,88 – 0,63)	0,493

Foram observadas correlações em M1 entre SDMA e Creatinina ($p=0,00240$; $r=0,721$), SDMA e ureia ($p=0,000832$; $r=0,808$), SDMA e EDV ART UTER ($p=0,184$; $r=0,722$), SDMA e PIRD ($p=0,00668$; $r=0,789$), SDMA e PSV RIM ESQ ($p=0,00234$; $r=0,840$) e SDMA e EDV RIM ESQ ($p=0,0378$; $r=0,660$).

5. Discussão

A idade média das cadelas do estudo foi de 8,1 anos, resultado similar ao encontrado na literatura, em que o acometimento de HEC-piometra acontece com maior prevalência em animais de meia idade a idosos. Mesmo aceitando estas afirmações, animais jovens podem desenvolver piometra, apesar de pouca incidência (HAGMAN, 2018; LEE et al., 2020). Animais de diversas raças foram identificadas neste estudo, sendo na maioria das vezes semelhante ao que se encontra na literatura internacional (LEE et al., 2020; THANGAMANI; SRINIVAS; CHANDRA PRASAD, 2018), entretanto, o SRD foi a de maior prevalência, assim como os resultados de Sant'Anna et al (2014), que desenvolveram o estudo na mesma região deste. Importante que seja levado em consideração a população atendida e seus desafios econômicos, onde SRD tem maior prevalência nos atendimentos de urgência e emergência no Hospital Veterinário Institucional. Ressaltando que as diversas raças que são acometidas pela infecção uterina têm dependência da região e atendem a popularidade temporal, podendo ser estas modificadas ao longo do tempo e local de pesquisa.

Bactérias gram negativas foram as mais identificadas na cultura do conteúdo uterino, com predomínio de 83,3% (30/36) de todo crescimento, o que se encontra acima dos valores descritos por Demirel e Vural (2018). Embora não tenha sido realizada a identificação das bactérias neste estudo, acredita-se que *E. coli* seja a principal responsável pela infecção uterina por ser componente natural da microbiota vaginal (FIAMENGO et al., 2020; REBORDÃO et al., 2017). Cerca de 5,6% (2/36) das culturas do conteúdo uterino não apresentaram crescimento bacteriano, apesar dos animais possuírem conteúdo uterino purulento e sinais clínicos e hematológicos de HEC-piometra. Essa porcentagem foi baixa quando comparada aos resultados de Trautwein et al (2017) e Sanches et al (2015) onde 20 a 26,7% do não crescimento *in vitro* das bactérias, respectivamente. É necessário que esses conteúdos uterinos recebam avaliações mais avançadas, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), para a detecção do agente ocasionador da HEC- piometra.

Embora o fabricante não indique a congelação das amostras séricas para a mensuração do SDMA, a avaliação entre as amostras, congeladas a -20°C e refrigeradas a 4°C no M2 não demonstrou diferença estatísticas entre elas, afirmando que é possível realizar a mensuração de SDMA em soro congelado em um período médio de seis meses sem interferência de dados, validando o SDMA mensurado neste estudo, e confirmando os resultados de Hokamp e Nability (2016) que há estabilidade das amostras de SDMA após congelação.

Os leucócitos totais aumentados é uma característica descrita por diversos autores, como sendo a alteração comumente encontrada no leucograma, porém não existe diferença significativa entre os seus valores e a azotemia encontrada no complexo HEC-piometra, mostrando que não há relação entre o aumento de leucócitos totais e o aumento da creatinina sérica (LEE et al., 2020; SAMANTHA et al., 2018).

A detecção de diferença estatística demonstrada na Tabela 1 para a creatinina era esperada, pois este foi o parâmetro utilizado para a separação do grupo, do qual foi acompanhada pela ureia, sendo os dois biomarcadores mais utilizados na rotina clínica.

Não houve diferença estatística entre o SDMA de cadelas azotêmicas e não azotêmicas com 5/15 das cadelas com resultados dentro dos valores de referência, as quais tinham valores de creatinina dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie. Sendo assim, animais não azotêmicos (NAZO) também apresentaram altas mensurações de SDMA (média de $16,833\ \mu\text{g/dL}$) em M1. Resultados semelhantes aos de Dahlem et al (2017) que afirmaram que o SDMA é um biomarcador capaz de demonstrar lesão renal aguda. Neste estudo, observamos que pacientes com HEC-piometra desenvolveram sinais de lesão renal aguda, mesmo não apresentando azotemia, similar ao descrito por Figueiredo et al (2017).

Nas comparações realizadas entre cadelas que apresentavam HEC-piometra de cérvix aberta e fechada e a mensuração do SDMA, foi detectado que o SDMA é mais elevado em cadelas com HEC-piometra fechada. Na busca bibliográfica realizada não foram encontrados dados para comparação na literatura, é possível afirmar que a lesão renal das cadelas com cérvix fechada é mais grave e que os riscos de lesão renal mais acentuados são possíveis, sendo necessário tratamento e acompanhamento mais intensivos para evitar um prognóstico ruim. HEC- piometra de cérvix fechada sempre foi considerada com sinais clínicos e laboratoriais de piores (HAGMAN, 2018; TRAUTWEIN et al., 2018).

Em M2 todas as pacientes avaliadas apresentaram níveis de creatinina e ureia dentro

dos parâmetros fisiológicos normais e nenhuma delas possuía sinais clínicos de poliúria e polidipsia. A mensuração de SDMA apresentou valores dentro da normalidade na maioria das pacientes, sendo que apenas 2/15 apresentaram valores de 15 µg/dL. Segundo a classificação da IRIS (2019) os valores persistentes acima de 14 µg/dL a 18 µg/dL são considerados pacientes com doença renal crônica grau I, portanto esse estudo demonstrou que 12,5% das cadelas que tiveram HEC-piometra podem apresentar aumento de SDMA persistente a longo prazo, sendo necessário acompanhamento clínico da função renal destas pacientes.

Poucos animais demonstraram níveis séricos de creatinina elevada em M1, sendo acompanhados por aumento de ureia, porém o aumento do SDMA e o UPC presente neste momento revelam sinais de lesão renal aguda, dos quais o paciente deve receber suporte para que se restabeleça a funcionalidade dos rins. Neste momento demonstra que o SDMA tem precocidade da identificação da lesão renal frente a creatinina.

A creatinina sérica se demonstrou um parâmetro sem mudanças significativas para pacientes em M1 e M2, devendo esta ser acompanhada com outras mensurações de biomarcadores renais e a urinálise para avaliação renal mais completa.

As poucas análises de UPC (7/36) realizadas no M1 mostraram uma alta relação proteína-creatinina, demonstrando que os animais possuíam uma TGF alterada no momento da infecção, observada em lesão renal aguda também na literatura (BASILE; ANDERSON; SUTTON, 2012; QUINN, 2016). Neste estudo, a taxa de proteinúria encontrada (71,5%) foi superior a de Hagman (2017) que identificou em 50% dos pacientes, confirmando os dados de literatura, que esse aumento ocorreu de forma transitória sem necessidade terapêutica específica.

A pressão arterial sistólica foi mais alta nos pacientes em M2 comparados a M1. O estresse da cadela para a mensuração de PAS, pode ter sido a causa da alteração da pressão arterial em M2 ou a mensuração em M1 ter sido afetada pela infecção em andamento por vasodilatação periférica, causando redução na pressão arterial sistólica são algumas das possíveis respostas deste resultado, porém novos estudos devem ser conduzidos para melhor investigação.

Os parâmetros Dopplervelocimétricos da artéria uterina detectaram diferenças estatísticas relevantes em comparação com animais do grupo controle demonstrando que animais afetados pela HEC-piometra possuem diferenças na perfusão hemodinâmica uterina,

porém a azotemia não causa diferença na aferição Doppler da artéria uterina, indicando que a perfusão uterina independe do acometimento renal das pacientes.

A Velocidade de Pico Diastólico (PSV) da artéria uterina apresentou índices elevados nos animais com HEC-piometra, comparada aos animais saudáveis, demonstrando que o fluxo sanguíneo uterino tem um aumento exacerbado na inflamação e infecção. A média encontrada neste estudo entre o grupo azotêmico e não azotêmico para PSV ART UTER foi de 100,017 cm/s, sendo superior aos encontrados nos animais em diestro tardio por Nogueira et al (2017) cujos valores foram de $62,8 \pm 10,4$. Pati et al. (2019) encontraram valores de PSV de $69,006 \pm 0,473$ em animais com piometra, sendo animais com hiperplasia endometrial cística e cadelas no diestro com $46,197 \pm 2,50$ e $6,140 \pm 1,161$, respectivamente. Os resultados de PSV de artéria uterina deste estudo são semelhantes aos de Batista et al (2016), que demonstram diferença significativa ($p < 0,01$) entre mensurações de animais com piometra entre animais saudáveis, apenas com HEC.

A Velocidade Final Diastólica (EDV) da artéria uterina também apresentou, em cadelas com HEC-piometra, índices muito elevados da mensuração comparada ao grupo controle. EDV de artéria uterina de animais em final de diestro foi de $10,8 \pm 0,8$ para Nogueira et al (2017) e $1,819 \pm 0,262$ para Pati et al (2019), porém este último encontrou EDV em animais com piometra $27,570 \pm 0,452$. Em nosso estudo a média de EDV ART UTER em cadelas com piometra foi de 42,033.

Portanto, os valores de PSV e EDV da artéria uterina das cadelas com HEC-piometra foram mais altos neste estudo quando comparados com a literatura, demonstrando que a vascularização uterina estava aumentada nas cadelas com o complexo HEC- piometra, provavelmente a explicação desse aumento seria a inflamação exacerbada do útero.

As médias dos índices de pulsatilidade (PI) e resistividade (RI) foram menores em cadelas doentes do que em saudáveis. O PI médio de cadelas com HEC-piometra encontradas nesse trabalho foi de $1,056 \pm 0,299$, valores semelhantes quando comparados com índices encontrados por Pati, Mishra e Patra (2021), que encontraram valores de $1,15 \pm 0,013$ em animais com piometra, $1,277 \pm 0,01$, em animais com HEC $1,296 \pm 0,01$ e animais saudáveis em diestro com $1,296 \pm 0,01$. Nogueira et al (2017) encontraram valores de PI $3,1 \pm 0,4$ para animais hígdos. Isto demonstra que o índice de pulsatilidade das artérias uterinas em paciente com HEC-piometra tendem a ser inferiores a animais saudáveis.

Os índices de resistividade uterina na piometra encontrados em literatura foi de $0,246 \pm 0,016$ e $0,634 \pm 0,02$ em diestro (PATI et al., 2019), e $0,81 \pm 0,02$ (NOGUEIRA et al.,

2017). Neste estudo, $0,605 \pm 0,095$ foi a média das artérias uterinas; a baixa resistividade encontrada na artéria uterina pode demonstrar que o metabolismo do útero é alto (CARVALHO; ADDAD, 2009; CARVALHO; CHAMMAS; CERRI, 2008).

Na literatura os valores de PI de artéria renal em cães normais variam entre 1 a 1,3, sendo os valores médios em cadelas com piometra encontrados em $1,73 \pm 0,09$ (CARVALHO, 2017; KOENHEMSI et al., 2016). A média de PI encontrado foi de $1,949 \pm 0,497$ em AZO e $1,466 \pm 0,392$ em animais NAZO no rim esquerdo e $1,86 \pm 0,519$ em AZO e $1,403 \pm 0,334$ em NAZO no rim direito. Ambas as aferições demonstram o aumento do índice de pulsatilidade renal, que se agrava em animais azotêmicos, podendo esta ser a causa da lesão renal aguda nestes pacientes. Este estudo demonstrou que não houve diferença significativa entre a mensuração de ambos os rins.

O RI de artéria renal encontrado neste estudo revelou diferença significativa apenas no rim esquerdo de animais azotêmicos comparados aos animais do grupo controle, porém esta diferença não ocorreu quando da comparação entre os rins, resultados semelhantes ao de Santos et al (2013) que afirmou não haver diferença estatísticas entre mensurações dos rins direito e esquerdo.

A média de RI, na literatura, de artéria renal de animais saudáveis é de $0,54 \pm 0,01$, e animais com doença renal crônica (DCR) de $0,68 \pm 0,02$ (KOENHEMSI; GONUL, 2019). Neste estudo foi encontrado uma média de 0,752 entre ambos os rins. Koehemse e Gonul (2019) afirmaram que RI acima de 0,7 é considerado fator importante para DRC, porém foi encontrado em ambos os rins desse estudo em pacientes que se encontraram com lesão renal aguda.

Algumas cadelas avaliadas apresentaram valores de RI superiores a 0,8, necessitando de acompanhamento veterinário e exames de rotina para avaliação da função renal, visto que paciente que apresentam RI maior que 0,8 poder ter fator preditivo para pior prognóstico de função renal (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017). Sendo RI alto sugestivo de nefrite intersticial ou degeneração tubular renal. O aumento de PI e RI renal indicam a presença de lesão renal (KOENHEMSI; GONUL, 2019). Caracteriza-se os rins das paciente com piometra com alta resistividade, o que sugere que os rins possuam baixo metabolismo (CARVALHO; CHAMMAS; CERRI, 2008).

As aferições Doppler em ambos os rins não representaram diferenças significativas, demonstrando que não houve mudanças nos parâmetros Dopplervelocimétricos renais de M1 para M2, permanecendo o aumento de RI e PI que indicam lesão renal (KOENHEMSI;

GONUL, 2019). Importante colocar em discussão que, estes foram os únicos parâmetros que permaneceram sem diferença significativa entre o M1 e M2 após o período de avaliação. A pressão arterial sistólica mais alta encontrada nos animais em M2 podem ser a causa da permanência de alterações nas mensurações de artérias renais nestes pacientes. É importante que pesquisas futuras sejam realizadas quanto a alteração renal crônica do fluxo sanguíneo dos pacientes, visto que paciente com DRC com IR igual ou superior a 0,7 mostraram redução da função renal ao longo do tempo comparado a animais com aferições menores que 0,7 (BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017).

Baseado nos parâmetros e exames realizados nestas pacientes, duas cadelas podem ser classificadas como doentes renais crônicas em estágio 1, admitindo que a maioria das cadelas possuíam lesão renal aguda transitória, mas que uma pequena parte possa apresentar sinais de lesão renal persistente com alterações no SDMA.

Correlações positivas fortes foram encontradas em M1. O SDMA obteve correlações altas com creatinina e ureia, como era esperado, porém também estar correlacionado com EDV uterino, demonstrando que, com o aumento do fluxo sanguíneo uterino maior as mensurações da SDMA da paciente, o que pode ser explicado por maior circulação sanguínea uterina e disseminação de bactérias e seus compostos na corrente sanguínea e seus efeitos negativos sobre a função renal. O SDMA também esteve correlacionado com o PI de artéria renal direita, PSV de artéria renal esquerda e EDV de artéria renal esquerda demonstrando que aumentos das mensurações renais estão altamente ligadas ao aumento da SDMA.

6. Conclusões

Baseado nos resultados obtidos neste estudo, pode - se concluir que aumento do biomarcador SDMA é visto em pacientes com complexo HEC-piometra não azotêmicas, demonstrando lesão renal aguda e este tem aumento superior em animais com piometra de cérvix fechada comparada a aberta.

As mensurações Dopplervelocimétricas de artéria uterinas são alteradas de forma significativas em paciente com complexo HEC- piometra e possuem correlações as alterações Dopplervelocimétricas de artérias renais. As alterações Dopplervelocimétricas das artérias renais estão alteradas negativamente em cadelas com complexo HEC- piometra e assim

permanecem a longo prazo após tratamento cirúrgico de ovariohisterectomia, e possui correlações fortes a moderada com o SDMA mensurado no momento do diagnóstico da doença.

Como nota prévia é possível realizar a mensuração do SDMA com soro congelado a -20°C por um período médio de seis meses é possível de ser realizado sem alterações nos resultados.

7. Referências Bibliográficas

AHUJA, A. K. et al. Association of canine pyometra with systemic inflammatory response syndrome. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 7, n. 1, p. 1409–1412, 2019.

ALVAREZ-CLAU, A.; LISTE, F. L. Ultrasonographic characterization of the uterine artery in the nonestrus bitch. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 31, n. 12, p. 1583–1587, 2005.

ALVES, A.; COVIZZI, G. Fisiologia Reprodutiva de Cadelas. In: APPARÍCIO, M. .; VICENTE, W. (Eds.). . **Reprodução e Obstetrícia em cães e gatos**. Primeira ed. São Paulo: MedVet, 2015. p. 23–30.

BARBOSA, C. C.; SILVA, L. D. M. Ultrassonografia Doppler para avaliação reprodutiva de fêmeas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 36, n. 4, p. 220–224, 2012.

BASILE, D. P.; ANDERSON, M. D.; SUTTON, T. A. Pathophysiology of acute kidney injury. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 2, p. 1303–1353, 2012.

BATISTA, P. R. et al. Theriogenology Uterine blood flow evaluation in bitches suffering from cystic endometrial hyperplasia (CEH) and CEH-pyometra complex. **Theriogenology**, v. 85, p. 1258–1261, 2016.

BATISTA, P. R. et al. Reference range of gestational uterine artery resistance index in small canine breeds. **Theriogenology**, v. 114, p. 81–84, 2018.

BRAGATO, N.; BORGES, N. C.; FIORAVANTI, M. C. S. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Research Communications**, v. 41, p. 307–315, 2017.

CARVALHO, C. F. Ultrassom Doppler Renal. In: CARVALHO, C. F. (Ed.). . **Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais**. Primeira ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 71–83.

CARVALHO, C. F.; ADDAD, C. DE A. Doppler: Histórico e Princípios Físicos. In: CARVALHO, C. F. (Ed.). . **Ultrassonografia Doppler em Pequenos Animais**. Primeira ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 3–6.

CARVALHO, C. F.; CHAMMAS, M. C.; CERRI, G. G. Princípios físicos do Doppler em ultrassonografia. **Ciência Rural**, v. 38, n. 3, p. 872–879, 2008.

CARVALHO, M. B. Insuficiência Renal Aguda. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. DE A.; KOGIKA, M. M. (Eds.). . **Tratado de medicina interna de cães e gato**. Primeira ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 1365–1409.

- CHEN, H.; AVITAL, Y.; SEGEV, G. Markers of Acute Kidney Injury. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, v. 72, n. 1, p. 3–12, 2017.
- CONCANNON, P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. **Animal Reproduction Science**, v. 124, n. 3–4, p. 200–210, 2011.
- COVIZZI, G. J. Complexo Hiperplasia Endometrial Cística/Piometra. In: APPARÍCIO, M.; VICENTE, W. (Eds.). . **Reprodução e Obstetrícia em cães e gatos**. Primeira ed. São Paulo: MedVet, 2015. p. 75–92.
- DAHLEM, D. P. et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 799–804, 2017.
- DEMIREL, A. et al. Köpeklerde Endotoksik Pyometran ın Klinik , Bakteriyolojik ve Histopatolojik Clinical , Bacteriological , and Histopathological Aspects of Endotoxic Köpeklerde Endotoksik Pyometranın Klinik , Bakteriyolojik ve Histopatolojik Özellikleri. **Research Gate**, v. 24, n. 5, p. 663–671, 2018.
- ERNST, R. et al. Comparative performance of IDEXX SDMA Test and the DLD SDMA ELISA for the measurement of SDMA in canine and feline serum. **Plos One**, v. 13, n. 10, p. 1–11, 2018.
- FIAMENGO, T. E. et al. Evaluation of Bio film Production by Escherichia coli Isolated From Clinical Cases of Canine Pyometra. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 39, p. 100429, 2020.
- FIENI, F.; TOPIE, E.; GOGNY, A. Medical Treatment for Pyometra in Dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 2, p. 28–32, 2014.
- FIGUEIREDO, S. et al. Renal injury in female dogs with pyometra. **Ciência Rural**, v. 47, n. 05, p. 1–7, 2017.
- HAGMAN, R. Canine pyometra: What is new? **Reproduction in Domestic Animals**, v. 52, p. 288–292, 2017.
- HAGMAN, R. Pyometra in Small Animals. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, v. 48, n. 4, p. 639–661, 2018.
- HEIENE, R. et al. Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, n. 1, p. 1–9, 2007.
- HEIENE, R.; MOE, L.; MOLMEN, G. Calculation of urinary enzyme excretion, with renal structure and function in dogs with pyometra. **Research in Veterinary Science**, v. 70, n. 2, p. 129–137, 2001.
- HENRIQUES, S. et al. Immunomodulation in the canine endometrium by uteropathogenic Escherichia coli. **Veterinary Research**, v. 47, n. 114, p. 1–17, 2016.
- HOKAMP, J. A.; NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 28–56, 2016.
- IRIS. **Staging of chronic kidney disease (2019)**. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>>.

- IRIS. **Treatment Recommendations for CKD in Dogs (2019)**. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS-DOG-Treatment_Recommendations_2019.pdf>.
- JUNIOR, V.; ARIAS, M. V. B.; PERUGINI, M. Clinical and microbiological characteristics of dogs in sepsis in an academic veterinary hospital in the north of Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 11, p. 903–913, 2020.
- KANEKO; J, J.; HARVEY; J.W; BRUSS; M. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th. ed. New York: [s.n.].
- KOENHEMSI, L. et al. Evaluation of early renal disease in bitches with pyometra based on renal doppler measurements. **Veterinarni Medicina**, v. 2016, n. 6, p. 344–347, 2016.
- KOENHEMSI, L.; GONUL, R. Determination of renal blood flow with Doppler ultrasound and the hypertension prevalence and acid-base level in dogs with chronic renal failure. Lora. **Journal of Istanbul Veterinary Sciences**, v. 3, n. 1, p. 6–12, 2019.
- KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R. Doença Renal Crônica. In: **Tratado de medicina interna de cães e gato**. Primeira ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 1394–1409.
- KUMAR, A. et al. Pyometra and its complication in bitches - A case report. **International Journal of Science, Environment and Technology**, v. 5, n. 2, p. 774–780, 2016.
- LANGSTON, C.; EATROFF, A. **Acute Kidney Injury**. [s.l.] Elsevier Inc., 2016. v. 7
- LEE, J. A. et al. Determination of possible prognostic indicators in dogs with pyometra. **Journal of Veterinary Clinics**, v. 37, n. 4, p. 191–197, 2020.
- MADDENS, B. et al. Escherichia coli pyometra induces transiente glomerular and tubular dysfunction in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 9, p. 1263–1270, 2010.
- MADDENS, B. et al. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 5, p. 1075–1083, 2011.
- NOGUEIRA, C. DA S. et al. Brazilian Journal of Animal and Environmental Research. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 2, n. 3, p. 1037–1045, 2019.
- NOGUEIRA, I. B. et al. Uterine haemodynamic , vascularization and blood pressure changes along the oestrous cycle in bitches. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 52, n. 2, p. 52–57, 2017.
- PATI, P. et al. Hemodynamic changes in uterine artery during pyometra in bitches. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 8, n. 05, p. 381–385, 2019.
- PATI, P.; MISHRA, P. C.; PATRA, B. K. Pyometra in bitches : A haematological , biochemical and ultrasonographical study. **The Pharma Innovation Journal**, v. 10, n. 1, p. 98–101, 2021.
- PRAPAIWAN, N. et al. Theriogenology Expression of oxytocin , progesterone , and estrogen receptors in the reproductive tract of bitches with pyometra. **Theriogenology**, v. 89, p. 131–139, 2017.
- QUINN, J. Kidney disease and the nus of chronic kidney disease and acute kidney injury. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 961–993, 2016.

- REBORDÃO, M. R. et al. Veterinary immunology and immunopathology bacteria causing pyometra in bitch and queen induce neutrophil extracellular traps. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 192, n. August, p. 8–12, 2017.
- RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 941–960, 2016a.
- RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 941–960, 2016b.
- SACHAN, V. et al. Diagnosis and treatment of canine Pyometra: A Review. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 7, n. 2, p. 939–942, 2019.
- SAMANTHA, G. et al. Ultrasonographic and haemato-biochemical evaluation of bitches affected with Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex ultrasonographic and haemato-biochemical evaluation of bitches affected with Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 7, n. June, p. 2327–2338, 2018.
- SANCHES, F. et al. Avaliação bacteriológica uterina de cadelas com piometra. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 9, n. 1, p. 111–121, 2015.
- SANT'ANNA, M. et al. The importance of Gram positive bacteria as the cause of canine pyometra A importância de bactérias Gram positivas como etiologia na piometra canina. **Semina: Ciências Agrárias ISSN:**, v. 38, n. 2, p. 1077–1082, 2017.
- SANT'ANNA, M. C. et al. Prognostic markers of canine pyometra. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 6, p. 1711–1717, 2014.
- SANT'ANNA, M. C. et al. Protein-to-creatinine urinary in the early diagnosis of renal injury in canine pyometra. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 39, n. 3, p. 186–191, 2019.
- SANTOS, R. V et al. Ultrassonografia Doppler na avaliação renal de cadelas diagnosticadas com piometra antes e após tratamento. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 5, p. 635–642, 2013.
- SHARMA, M.; SHARMA, N. Vaginal Cytology: An Historical Perspective on its Diagnostic Use. **Advances in Animal and Veterinary Sciences**, v. 4, n. June, p. 283–288, 2016.
- SILVA, L. Controle do ciclo estral em cadelas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 40, n. 4, p. 180–187, 2016.
- SILVA, L.; LIMA, D. Aspectos da fisiologia reprodutiva da cadela. **Anais do IX Congresso Norte e Nordeste de Reprodução Anima**, n. Conera, p. 8–13, 2019.
- SUBAPRIYA, S. et al. Biomarkers in canine renal disorders. **The Pharma Innovation Journal**, v. 9, n. March, p. 446–451, 2020.
- THANGAMANI, A.; SRINIVAS, M.; CHANDRA PRASAD, B. Pyometra in bitches: a critical analysis. **International Journal of Science, Environment and Technology**, v. 7, n. 3, p. 1072–1078, 2018.
- TRAUTWEIN, L. G. C. et al. Piometras em cadelas: relação entre o prognóstico clínico e o diagnóstico laboratorial. **Ciência Animal Brasileira**, v. 18, p. 1–10, 2017.

TRAUTWEIN, V. E. L. G. C. et al. Guia revisado sobre o diagnóstico e prognóstico da piometra canina. **Investigação**, v. 17, n. 1, p. 16–23, 2018.

VOLPATO, R. et al. Infiltrado leucocitário em cérvix de cadelas com piometra aberta e fechada. **Revista Científica De Medicina Veterinária**, v. 30, n. jan, p. 1–12, 2018.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A necessidade deste estudo surgiu pelo aparecimento de casos de doença renal crônica em estágio final em cadelas que tinham histórico de piometra anterior ao quadro renal. A dificuldade de tratamento e o prognóstico desses animais impossibilitava a qualidade de vida e muitas vezes culminava com a morte ou eutanásia do paciente a curto ou médio prazo. Isto levava ao sofrimento dos tutores e do médico veterinário que se via sem possibilidades reais de melhora da função renal. Este convívio clínico estimulou esta pesquisa a fim de dar continuidade a cuidados básicos e acompanhamento clínico destes pacientes.

A complexidade da HEC-piometra necessita de mais estudos para que haja qualidade de vida após o tratamento das cadelas e trabalhar com a prevenção a outras disfunções orgânicas as quais podem colocar mais um vez em risco os animais de companhia.

O crescimento profissional e pessoal proporcionado durante toda esta fase do trabalho foi intenso, com todos os seus desafios e colaboração de diversas pessoas. Uma pandemia vivida em meio ao experimento foi um dos grandes desafios, onde a convivência e a proximidade com as pessoas levava e trazia riscos à saúde. Ao final, foi possível realizar o estudo com resultados que instigam nosso olhar pesquisador e nos abre novos caminhos de pesquisa e novas possibilidades de melhorar a qualidade de vida a aqueles que nos levaram a estar nesta profissão: os animais.