

Aspectos histopatológicos do útero de ratas utilizadas como modelo experimental de endometrite.

Histopathological aspects of female rats uterus used as endometritis experimental model

MENDONÇA, F. S.^{1*}; EVÊNCIO-NETO², J.; BARATELLA-EVÊNCIO³, L.; SIMÕES⁴, M. J.

¹Médico Veterinário, Mestre em Ciência Veterinária, Professor da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Cuiabá.

²Médico Veterinário, Doutor em Cirurgia Experimental, Professor Adjunto do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

³Dentista, Doutora em Morfologia, Professora Adjunta do Departamento de Histologia e Embriologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco.

⁴Médico. Livre Docente. Professor Adjunto do Departamento de Morfologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

*Endereço para correspondência: mendoncaf@yahoo.com.br.

RESUMO

Os progestágenos se constituem em importantes reguladores da atividade funcional e estrutural do sistema reprodutor feminino. Em medicina veterinária, a prescrição de drogas que atuam nesse sistema, como o acetato de medroxiprogesterona, têm diversas finalidades, como: servir de instrumento no manejo reprodutivo ou no controle farmacológico do ciclo estral; tratamento de patologias ou limitação e controle da fertilidade. Considerando-se sua importância e sua freqüente utilização, realizamos o presente trabalho que teve por objetivo estudar aspectos histopatológicos do útero de ratas tratadas com progesterona. Para a realização deste estudo foram utilizadas 36 ratas albinas da linhagem wistar, induzidas hormonalmente à endometrite através do tratamento com diferentes doses de acetato de medroxiprogesterona e divididas em quatro grupos: grupo I (ratas não tratadas com acetato de medroxiprogesterona e avaliadas aos 10, 20 e 30 dias do experimento); grupos II, III e IV (ratas tratadas com 0,75 mg, 1,5 mg e 4,5 mg de acetato de medroxiprogesterona respectivamente e avaliadas aos 10, 20 e 30 dias do experimento). De acordo com nossos resultados, podemos concluir que o endométrio dos grupos tratados apresentou-se pouco desenvolvido. Quanto ao número de glândulas endometriais, observou-se uma maior quantidade no grupo I (controle) do que nos grupos II, III e IV

(tratados). Esses resultados evidenciam que houve hipotrofia endometrial, metaplasia celular para o tipo cúbico e a formação de projeções papilares no útero de ratas.

Palavras-chave: Endometrite; acetato de medroxiprogesterona; ratas.

SUMMARY

Progestagens are functional and structural important regulators of female reproductive system activity. Nowadays the progesterone usage, like medroxiprogesterone acetate, has a lot of purposes. Reproductive management, estrus cycle pharmacological control, pathologies treatment and fecundity control are some examples of it. The aim of this research was to study the histopathological aspects of the female rat uterus treated with progesterone. The animals were induced to endometritis by the usage of different medroxiprogesterone acetate dosages. We used thirty six albino, adult female normal estrus rats. These animals were divided in four groups: GI (control group), GII, GIII and GIV (female rats submitted to 0,75 mg, 1,5 mg e 4,5 mg of medroxiprogesterone acetate dosages and valued after ten, twenty and thirty days). Based on our results, we can conclude that: the endometrium of treated groups had lower development. The number of endometrial glands was higher at the control group than the groups II, III and

IV (treated). On treated groups this results shows a endometrial hypotrophy, cubic cellular metaplasia and cellular projections of the female rats uterus.

Key words: Endometritis; medroxiprogesterone acetate; female rats.

INTRODUÇÃO

Durante o ciclo estral, o útero das fêmeas domésticas sofre um variado número de transformações morfológicas sob a influência do estrógeno e da progesterona. A atividade cíclica feminina se manifesta macro e microscopicamente, assim como comportamentalmente. Esses vários estágios morfológicos, funcionais e comportamentais estão diretamente relacionados ao ciclo estral (BANKS, 1991).

Nas espécies domésticas de companhia, a endometrite pode ser causada por uma resposta anormal do útero aos hormônios ovarianos (MILLER-LIEBL *et al.*, 1994). Além disso, essa patologia é evidenciada por uma resposta exagerada do útero à estimulação progesterônica crônica e repetitiva, durante a fase luteal do ciclo estral, com o acúmulo de fluídos no interior das glândulas endometriais e no lúmen uterino. Esses fenômenos são considerados por muitos autores como a fase inicial do desenvolvimento da piometra (HARDY *et al.*, 1980; SEVELIUS *et al.*, 1990). As lesões da piometra são consideradas o resultado da interação entre os eventos hormonais e da infecção bacteriana, com os fatores hormonais atuando como predisponentes para o desenvolvimento da doença (HARDY *et al.*, 1980; MILLER-LIEBL *et al.*, 1994).

Atualmente, em medicina humana, os estrogênios e progestogênios administrados por via oral estão entre os fármacos mais prescritos. Os efeitos da progesterona são necessariamente dependentes da ação do estrógeno no tecido alvo, havendo, assim, um efeito sinérgico. As funções desse hormônio incluem: manter em repouso o

miométrio e estimular a secreção de glândulas endometriais; estimular o crescimento dos alvéolos mamários para a lactação; preparar o útero para a gestação atuando sobre o miométrio, inibindo sua atividade e preparando o órgão para a nidação do ovo e fixação do embrião (WILLIAMS e STANCEL *et al.*, 1996).

Em medicina veterinária, a prescrição de drogas que atuam no sistema reprodutor feminino tem diversas finalidades, como servir de instrumento no manejo reprodutivo ou no controle farmacológico do ciclo estral, tratamento de patologias, auxílio diagnóstico ou limitação e controle da fertilidade (ANDRADE, 1997). Terapias reprodutivas inadequadas em animais de companhia são consideradas uma das principais causas da infertilidade feminina (PERKINS e THRELFALL *et al.*, 1998). Segundo Palhano *et al.* (2002), as principais enfermidades uterinas observadas em cadelas estão relacionadas a manipulações hormonais visando o anestro ou interrupção de gestação indesejada, bem como a problemas relacionados à gestação e parto. Segundo Dukes (1996), períodos prolongados de exposição à progesterona, associados à alta responsividade do endométrio a esse hormônio, eventualmente, resultam em endometrite e hiperplasia cística endometrial.

Como se depreende da análise da literatura, a progesterona constitui-se um importante regulador da atividade funcional e estrutural do sistema reprodutor feminino. Considerando sua importância na sincronização do ciclo estral dos mamíferos domésticos e de sua freqüente utilização

como método contraceptivo, além de sua utilização terapêutica em diversas patologias, propusemo-nos a realizar este trabalho que teve por objetivo estudar aspectos histopatológicos do útero de ratas tratadas com progesterona. Consideramos que a atualização dos conhecimentos nessa área poderá servir de suporte teórico aos profissionais na prevenção e tratamento de patologias reprodutivas, freqüentes e de extrema importância na clínica médica veterinária.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do experimento seguiram-se os princípios éticos da experimentação animal, do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Foram utilizadas 36 ratas albinas da linhagem wistar (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia), adultas, virgens e púberes, pesando entre 200 e 220 gramas, provenientes do biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Após um período de adaptação, foram realizados esfregaços vaginais para a determinação da regularidade do ciclo estral. Os animais que apresentaram três ciclos estrais regulares foram divididos em quatro grupos de nove animais e submetidos aos seguintes procedimentos: grupo I (ratas não tratadas com acetato de medroxiprogesterona e avaliadas aos 10, 20 e 30 dias do experimento); grupo II (ratas tratadas com 0,75 mg de acetato de medroxiprogesterona e avaliadas aos 10, 20 e 30 dias do experimento); grupo III (ratas tratadas com 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona e avaliadas aos 10, 20 e 30 dias do experimento) e; grupo IV (ratas tratadas com 4,5 mg de acetato de medroxiprogesterona e avaliadas aos 10, 20 e 30 dias do experimento).

As doses supracitadas foram estimadas segundo as utilizadas em cadelas (5,0 mg/kg) e, de acordo com o cálculo alométrico citado por MORRIS (1995). O acetato de medroxiprogesterona (Tempogest®) foi administrado através da via subcutânea, sempre em períodos de diestro. Durante os dias do experimento, foram realizados exames colpocitológicos nos animais, para o acompanhamento das modificações ocorridas no ciclo estral das ratas tratadas com o hormônio.

Ao fim do experimento os animais foram eutanasiados por aprofundamento anestésico com tiopental sódico 2,5%. Realizou-se então a abertura da cavidade abdominal. Em seguida, coletaram-se fragmentos do terço médio do útero, que após a retirada dos tecidos adjacentes, foram mergulhadas imediatamente em líquido de Bouin, permanecendo nesse fixador por 24 horas. Após esses procedimentos, os fragmentos foram desidratados em álcool etílico em concentrações crescentes, diafanizados pelo xilol, impregnados pelo *paraplast* líquido em estufa, regulada à temperatura de 59 °C e incluídos em *paraplast*. Seguindo, os blocos foram cortados em micrótomo do tipo *Minot*, ajustado para 5 micrômetros (μm). Os cortes assim obtidos foram transferidos para lâminas previamente untadas com albumina de Mayer e mantidos em estufa regulados à temperatura de 37 °C, durante 24 horas, para secagem e colagem. Em seqüência, os cortes foram submetidos à técnica de coloração pela hematoxilina-eosina (H.E), para posterior análise morfológica em microscópio de luz e fotografados em fotomicroscópio.

A morfometria do endométrio foi realizada utilizando-se uma ocular de 10 x, contendo no seu interior um retículo de Weibel com 25 pontos. Esse retículo foi projetado sobre o endométrio onde foram contados os pontos que incidiram sobre as glândulas endometriais. O procedimento foi realizado

utilizando-se a objetiva de 10X, totalizando um aumento final de 100 x. Foram contados 100 pontos por animal, totalizando 900 pontos por grupo. Os resultados foram avaliados de acordo com a média, desvio médio, desvio padrão e análise de variância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trato reprodutor da fêmea está sujeito a alterações periódicas cíclicas mais intensas que o trato reprodutor do macho. Além disso, a atividade cíclica da fêmea se manifesta macro e microscopicamente, assim como comportamentalmente (ALTMAN, 2004). Esses vários estágios morfológicos, funcionais e comportamentais estão diretamente relacionados ao ciclo estral através do controle hipotalâmico-adenohipofisário-ovariano, sob ação de mecanismos endócrinos e neuroendócrinos (KOVACS, 2003).

A ação fisiológica dos hormônios da reprodução sobre a morfologia do útero já é bem relatada na literatura científica. A morfologia do útero da rata de aspecto normal pode ser observada na Figura 1. Sabe-se que a utilização exógena de progesterona sintética com fins contraceptivos em cadelas e gatas e na sincronização do cio em vacas pode resultar em efeitos colaterais como hiperplasia cística endometrial, mucometra, hidrometra e endometrite supurativa. Um artigo publicado por Mendonça et al., (2003) relata esses efeitos em ratas. Esses autores, estudando o ciclo estral de ratas tratadas com diferentes doses de progesterona, identificaram nos exames colpocitológicos alterações referentes aos ciclos reprodutivos das ratas utilizadas. Foi observado que, quando tratadas com o hormônio, as ratas apresentavam uma secreção espessa e amarelada produzida a partir da mucosa

uterina ou mucosa vaginal. O exame citológico da secreção evidenciou a presença de inúmeros neutrófilos, sugerindo um processo inflamatório induzido por progestágenos.

Como revela Acland (1998) a hiperplasia endometrial é de importância na ovelha e na cadela, ocorre em vacas, gatas e porcas, e é rara em éguas. Em animais de fazenda, a influência hormonal é o hiperestrogenismo prolongado. Esses dados corroboram com nossos resultados já que a administração exógena de acetato de medroxiprogesterona interfere diretamente sobre a morfofisiologia das glândulas endometriais, aumentando sua resposta ao hormônio, elevando a síntese secretória dessas glândulas. Acreditamos que esse fator predispõe a infecção ascendente a partir da mucosa vaginal. Tal pensamento é compartilhado por diversos autores como GALABOVA et al., (2003), DE BOSSCHERE et al., (2002a) e DE BOSSCHERE et al., (2002b).

Os resultados morfométricos indicaram que os endométrios dos grupos tratados apresentaram pouco desenvolvimento. Quanto ao número de glândulas endometriais observou-se uma maior quantidade no grupo I - controle (considerável estatisticamente), do que nos grupos II, III e IV (tratados), que apresentaram médias de 5,2; 2,34; 1,3 e 1,2, respectivamente. Esses resultados evidenciam que houve hipotrofia das glândulas endometriais dos grupos experimentais, como pode ser observado no gráfico 01. Galabova et al., (2003) relata que o tratamento hormonal com altas doses de progesterona, por um período de tempo prolongado, promove proliferação endometrial e aumento da secreção glandular. Segundo esse autor o incremento da secreção glandular endometrial fornece um excelente meio de cultura para o crescimento microbiano. Nós concordamos com as afirmações relatadas pelo autor. Entretanto, no presente estudo, não foi

possível comprovar a proliferação de glândulas endometriais. Esse fato é provavelmente devido à adiantada presença de lesões degenerativas na mucosa uterina e sobre o endométrio, como se pode observar na Figura 2. Além desses fatores mencionados, sabe-se que o útero é mais suscetível à infecção quando está sobre influência da progesterona. Counis (2004)

relata que a progesterona reduz a migração de neutrófilos do sangue e reduz a capacidade dessas células em fagocitar e matar bactérias. Entretanto, segundo o referido autor, ainda permanece desconhecido o mecanismo de ação dos hormônios sexuais sobre os neutrófilos, pois receptores para hormônios sexuais não têm sido demonstrados em neutrófilos.

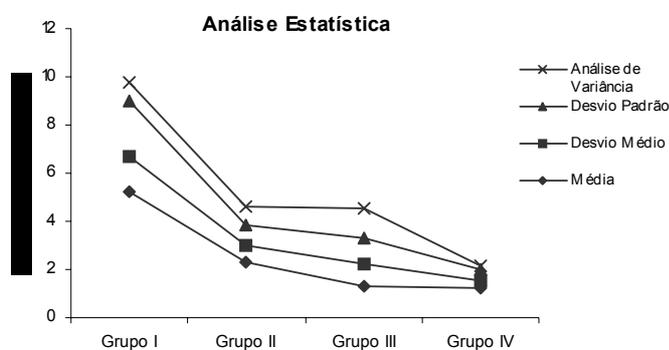


Gráfico. 01. Análise estatística do número de glândulas endometriais dos grupos I, II, III e IV. *Não há diferença estatística ente os grupos tratados.

Os dados morfométricos encontrados neste estudo divergem dos relatados por Lawler et al. (1991) que descrevem a ocorrência de mudanças proliferativas no epitélio superficial e glandular, com hiperplasia miometrial em gatas apresentando doença uterina inflamatória. Em outro estudo realizado por Potter et al. (1984), resultados semelhantes também foram encontrados, em que 71% de um total de 48 gatas estudadas apresentaram hiperplasia endometrial e inflamação uterina. Acreditamos que as divergências de resultados se devem às diferenças entre as espécies, visto que as respostas fisiológicas frente às terapias progestacinais ocorrem de diversas maneiras. De certa forma nossos resultados podem ser comparados aos de Andrade (1997) quando esse autor afirma que a

administração de progesterona em altas doses inibe a liberação de GnRH e gonadotrofina pela hipófise, o que poderia levar ao aparecimento de efeitos colaterais. Nossos resultados indicam que a utilização de progestágenos sintéticos é uma eficiente metodologia para a inibição da regularidade estral em ratas. A utilização de 0,75 mg, 1,5 mg e 4,5 mg de acetato de medroxiprogesterona em ratas parecem inibir a fase proliferativa endometrial por induzir a processos degenerativos. A ocorrência de efeitos colaterais a partir da utilização exógena de progesterona sintética foi caracterizada por inibição da proliferação glandular endometrial, do tecido conjuntivo da lâmina própria, com retardo da espessura do endométrio e, degeneração do epitélio da mucosa uterina. Nas ratas tratadas com 4,5

mg de acetato de medroxiprogesterona, os distúrbios foram bastante evidentes.

Quase todas as infecções uterinas começam como endometrites. Endometrite aguda discreta geralmente pode ser pouco definida macroscopicamente. Counis (2004) relata que, em casos mais graves, a mucosa está edemaciada e tem uma superfície rugosa. Aderidos a essa superfície, freqüentemente observam-se filamentos de fibrina e detritos necróticos. Ainda segundo esse autor, microscopicamente, observam-se neutrófilos, desde alguns poucos, até numerosos, no estroma e nas glândulas. Nossos resultados estão de acordo com os descritos por Counis (2004). Como pode ser observado na Figura 3, está evidente a presença maciça de neutrófilos no lúmen da mucosa uterina. Ainda segundo Counis (2004) as alterações da superfície podem variar de descamação de algumas células epiteliais de revestimento até necrose celular intensa. Essas alterações também puderam ser observadas com diferentes níveis de intensidade nos grupos experimentais.

Fazendo uma correlação, a utilização desse hormônio com fins anticoncepcionais em cadelas ou gatas, sabidamente predispostas à infecção uterina, não se demonstra segura. A progesterona predis põe a infecção uterina de duas formas: após um período prolongado de tempo, esses hormônios podem causar hiperplasia cística do endométrio, reduzindo sua resistência bacteriana e, quando as concentrações plasmáticas de progesterona são altas, a intensidade da resposta inflamatória no útero é diminuída, o que aumenta a proliferação bacteriana. Ferreira et al. (2000), estudando a endometrite,

observou que a estimulação progesterônica crônica e repetitiva e a utilização de estrógenos e progestógenos sintéticos, como o acetato de medroxiprogesterona, como métodos contraceptivos levam a uma maior ocorrência dessa patologia. Resultados semelhantes também foram encontrados por Mialot (1984) e Feldman et al. (1996). Nosso estudo evidencia que após a primeira aplicação do hormônio já ocorrem alterações morfológicas endometriais importantes, como a metaplasia epitelial para o tipo cúbico. Ainda pudemos notar que após a segunda aplicação ocorreu a formação de projeções papilares em 33% dos animais, como observado na Figura 02.

Jones (2000) relata que em cadelas, num estágio mais avançado, as projeções papilares salientam-se formando cistos multiloculados, contendo secreção aquosa ou mucinosa, requisitos necessários para a caracterização da hidrometra ou mucometra nessa espécie. No presente estudo, utilizando-se ratas como modelo experimental, não foram observadas formações de cistos endometriais. Entretanto, pôde-se constatar que as glândulas endometriais de todos os grupos tratados foram fortemente influenciadas pelo acetato de medroxiprogesterona, encontrando-se visivelmente preenchidas por secreção mucinosa. Nas outras camadas da parede do útero (miométrio e serosa), não foram observadas alterações morfológicas significativas. O relato dessas alterações evidenciam lesões degenerativas induzidas por progestágenos. Os resultados corroboram com os achados relatados por MOUWEN e GROOT (1987).

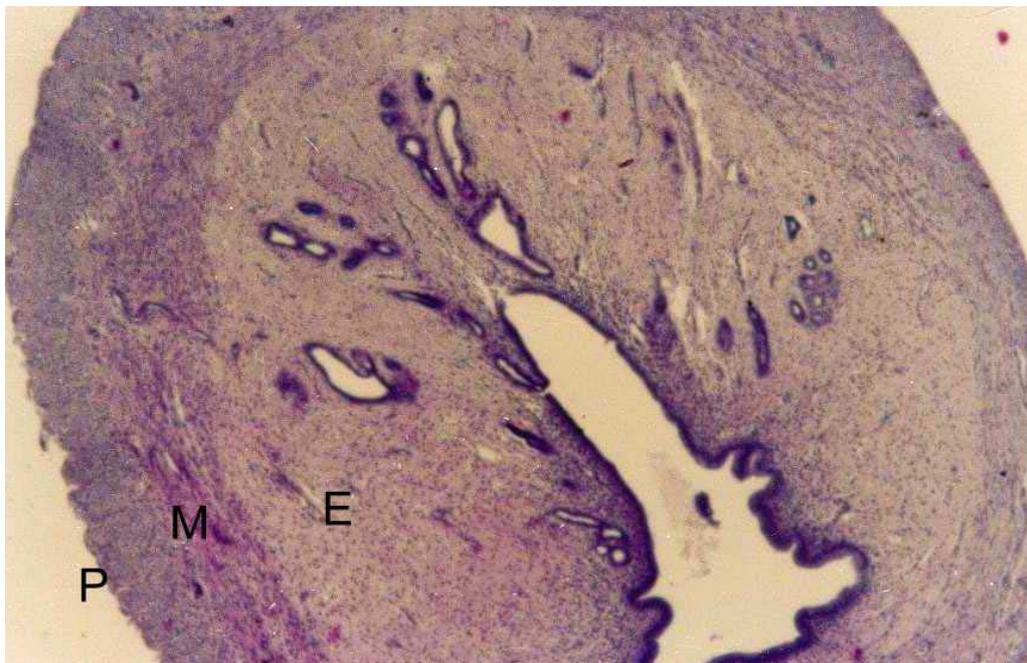


Figura 1. Fotomicrografia do útero de rata do grupo controle (GI). Observar a camada serosa (P) uma camada muscular lisa (M) e o endométrio (E) com várias glândulas endometriais. Coloração: H.E. Aumento 42 X.

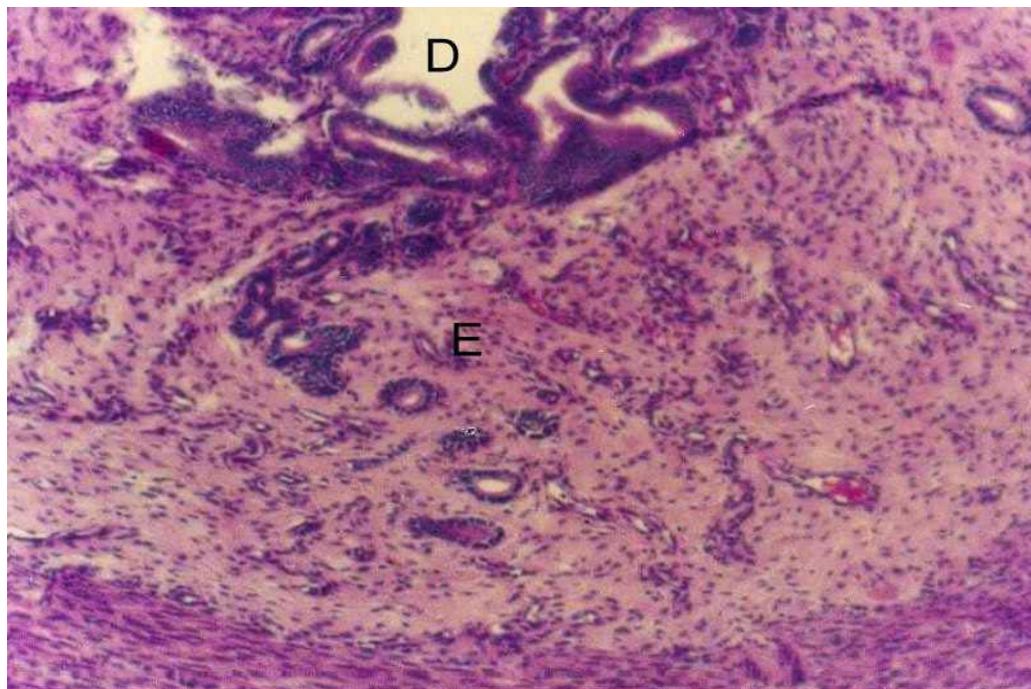


Figura 2. Fotomicrografia do útero de rata do grupo tratado com 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (GIII). Observar a camada mucosa formando projeções papilares e epitélio hiper cromático (D). Em (E), endométrio contendo algumas glândulas preenchidas por secreção. Coloração: H.E. Aumento 214 X.

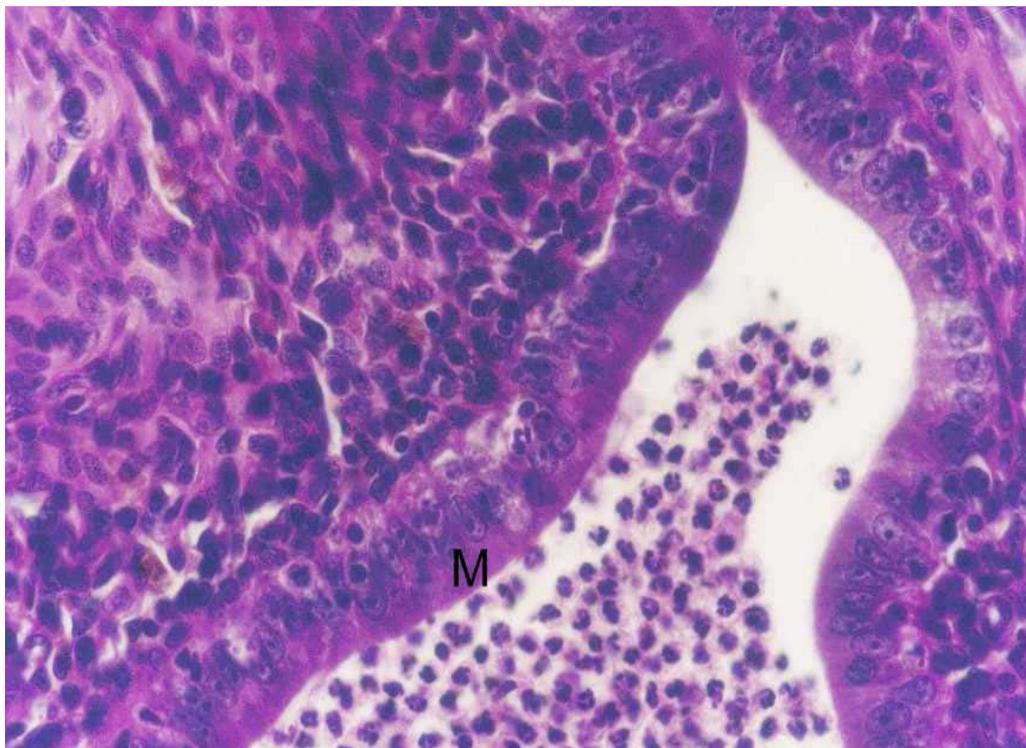


Figura 3. Fotomicrografia do útero de rata do grupo tratado com 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (GIII). Observar na mucosa (M) a presença de vários neutrófilos. Coloração: H.E. Aumento 428 X.

CONCLUSÃO

De acordo com o exposto e com base nos resultados, podemos concluir que a utilização de acetato de medroxiprogesterona

em ratas, em dose única de 0,75 mg, induz a lesões degenerativas que predisõem a endometrite.

REFERÊNCIAS

ACLAND, H. M. *Sistema reprodutor da fêmea*. In: CARLTON, W.W. **Patologia veterinária especial de Thompson**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. 672p.

ALTMAN, J. Gonadal hormones humour the brain. **Neuroendocrinology**, v. 79, n.6, p. 287-95, 2004.

ANDRADE, S. F. Terapêutica do sistema reprodutor. In: _____ **Manual de terapêutica veterinária**. São Paulo: Roca, 1997. p.300-313,

BANKS, W. J. Sistema reprodutor feminino. In: _____ **Histologia veterinária aplicada**. São Paulo: Manole, 1991. p. 565-587,

COUNIS, R. Introduction reproductive neuroendocrinology: gnRH research thirty years after its discovery. **J Soc Biol**. v. 198, n.1, p. 51-52, 2004.

DE BOSSCHERE, A.; DUCATELLE, R.; TSHAMALA, M.; CORYN, M. Changes in sex hormone receptors during administration of

progesterone to prevent estrus in the bitch. **Theriogenology**. v. 58, p. 1209-1217, 2002a.

DE BOSSCHERE, A.; DUCATELLE, R.; VERMEIRSCH, H.; SIMOENS, P.; CORYN, M. Estrogen- α and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch. **Animal Reproduction Science**. v. 70, p. 251-259, 2002b.

DUKES, A.H.H. Processos reprodutivos de fêmea. In: STABENFELDT, G.T.; EDQUIST, L.E. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 645-659.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Canine female reproduction. In: **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p.605-618, 1996.

FERREIRA, C.R.; LOPES, D.L. Complexo hiperplasia cística endometrial / piometra em cadelas. **Clínica Veterinária**, v.5, p.36-42, julho/agosto, 2000.

GALABOVA, G.; EGERBACHER, M.; AURICH, JE.; LEITNER, M.; WALTER, I. Morphological changes of the endometrial epithelium in the bitch during metoestrus and anoestrus. **Reprod. Dom. Anim**. v. 38, p. 415-420, 2003.

HARDY R.M.; OSBORNE C.A., Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. **J Am Anim Hosp Assoc.**, v.10, p.245-268, 1980.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia veterinária**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2000, p. 1180-1189.

KOVACS, C. J. Pharmacology of progestogens used in oral contraceptives: an historical review to contemporary prescribing. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 42, p. 4-9, 2003.

LAWLER, D.F.; EVANS, R.H.; REIMERS, T.J.; COLBY, E.D.; MONTI, K.L.

Histopathologic features, environmental factors, and serum estrogens, progesterone, and prolactin values associated with ovarian phase and inflammatory uterine disease in cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc**, v. 198, n.8, p. 1427-1431, 1991.

MENDONÇA, F.S.; EVÊNCIO-NETO, J.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; SÁ, F.B.; SIMÕES, M.J. - Avaliação do ciclo estral de ratas (*Rattus norvegicus albinus*) tratadas com diferentes dosagens de acetato de medroxiprogesterona. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo: v. 70, p.276-280, 2003. (supl.)

MIALOT, J.P. Patologia da reprodução dos carnívoros domésticos. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, p.47-58, 1984.

MILLER-LIEBL, D.; FAYER-HOSKEN, R.; CAUDLE, A.; DOWNS, M. Reproductive tract diseases that cause infertility in the bitch. **Vet Med.**, v. 89, p. 1047-1054, 1994.

MORRIS, T. H. Antibiotics therapeutics in laboratory animals. **Lab. Anim**. v. 29, p. 16-36, 1995.

MOUWEN, J.M.V.M.; GROOT, E.C.B.M. **Atlas de patologia veterinária**. São Paulo: Manole, 1987. p. 91-102.

PALHANO, H.B; LEMOS, S.G; IGLI, G.P; RESENDE, L Afecções uterinas em cadelas. Disponível em: <www.coopers.com.br/VetNews/54_a.htm>. Acesso em: out. 2002.

PERKINS, R. N.; THRELFALL, W.R. Infertilidade. In: BICHARD, J.B.; SHERDING, G.S. **Manual saunders: clínica de pequenos animais**. São Paulo; Roca, 1998, p. 1038-1053.

POTTER, K.; HANCOCK, D.H.; GALLINA, A.M. Clinical and pathologic features of endometrial hyperplasia, pyometra, and endometrites in cats. **Pathol. Res. Pract**. v. 178, n.6, p. 527-537, 1984.

SEVELIUS E.; TIDHOLM A.; THOREN-
TOLLING K. Pyometra in the dog. **J Am Anim
Hosp Assoc.** v. 36, p. 33-38, 1990.

WILLIAMS, C.L.; STANCEL, G.M. Estrogênio
e progestogênios In: GOODMAN, L.S. **As bases
farmacológicas da terapêutica**, 9.ed. Rio de
Janeiro: McGraw-Hill, 1996, p. 1046-1065.