



Sangramentos genitais em cadelas

Genital bleeding in bitches

Berenice de Ávila Rodrigues[‡]

MV, MSc, PhD em Ciências Veterinárias e Pós doutorado UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Resumo

O aparelho genital da fêmea canina está constituído por várias estruturas ou órgãos de função complexa. A fertilidade da fêmea está vinculada ao seu correto funcionamento. Diferentes aspectos relacionados a disfunções e alterações temporárias ou permanentes do sistema reprodutivo em cadelas permanecem sem explicação. O interesse clínico na compreensão e na resolução dessas questões é importante para assegurar a saúde geral e reprodutiva dos animais acometidos. Uma alteração facilmente identificada em ginecologia canina é o sangramento observado através da vagina. Muitas vezes, o sangramento, que varia em intensidade, podendo ser classificado como hemorragia nas situações de profusão, é o resultado de uma patologia genuína genital. Em outros casos, o sangramento é o resultado de uma disfunção sistêmica e/ou endócrina. O diagnóstico se baseia no histórico, na anamnese e nos achados clínicos, associado a exames complementares.

Palavras-chave: sangramento, vagina, ovário, cães.

Abstract

The female dog genital tract consists of several structures or organs with complex functions. The fertility of the female is linked to its correct functioning. Different aspects related to dysfunctions and temporary or permanent alterations of the reproductive system in bitches remain unexplained. The clinical interest in understanding and solving these issues is important to ensure the general and reproductive health of the affected animals. An easily identified change in canine gynecology is the bleeding observed through the vagina. Often, bleeding, which varies in intensity, and can be classified as hemorrhage in situations of profusion, is the result of a genuine genital pathology. In other cases, bleeding is the result of a systemic and/or endocrine dysfunction. The diagnosis is based on the history, anamnesis and clinical findings associated with complementary tests.

Keywords: bleeding, vagina, ovary, dogs

Introdução

Nas cadelas, o sangramento observado através da vagina apresenta uma etiologia variada relacionada a patologias genuínas genitais, sistêmicas e/ou endócrinas passíveis inclusive de cursar com alteração do mecanismo de coagulação. O grande desafio clínico é chegar rapidamente ao diagnóstico preciso do sangramento disfuncional, considerando-se que nos casos de hemorragia poderá haver necessidade de tratamento de urgência, com reposição volumétrica e substâncias hemostáticas e ainda situações, em que o encaminhamento cirúrgico pode ser necessário. Assim, estabelecer a causa do sangramento é requerida para instituição da terapêutica adequada para aquela situação clínica. Traçar uma linha de pensamento (sistematização) de acordo com os sintomas dos animais apresentados com esta disfunção faz-se essencial para estabelecer um diagnóstico compatível com os achados de exame clínico-físico e complementares. O objetivo deste artigo é abordar situações clínicas ginecológicas que cursam com sangramentos em cadelas.

Sistematização aplicada ao sangramento genital na cadela

A condução inicial prevê um histórico detalhado do aparecimento e da evolução do sangramento, enfocando fatores de risco associados à paciente, porque várias patologias estão associadas à faixa etária e ou à condição reprodutiva da fêmea. A anamnese deve incluir investigação para doenças sistêmicas que cursam com presença de hemocitozoários, coagulopatias hereditárias, medicamentos em uso, bem como exame físico completo com foco em petéquias, contusões, lesões na vagina ou aumento de volume abdominal, o que pode sugerir uma disfunção uterina. A realização de exames laboratoriais, citológicos e de imagem são aconselhados para aprofundar a investigação. Inicialmente, faz-se necessário excluir os sangramentos cíclicos, facilmente identificados na cadela através da correlação endócrina, citológica e da morfologia endometrial durante o ciclo estral. A transformação morfológica sofrida pelo endométrio ao longo do ciclo estral é hormonal, alterando-se de convexa no proestro e no estro, para morfológicamente variável no início do metaestro. Isso acontece no decorrer do ciclo estral normal com a progesterona induzindo à regulação negativa dos receptores para estrógeno no endométrio, fazendo com que o

[‡]Correspondência: berenice@portoweb.com.br

Recebido: 15 de fevereiro de 2019

Aceito: 28 de março de 2019



processo proliferativo seja interrompido (van Cruchten et al., 2003). Anomalias raciais e ou hereditárias como hiperplasia e prolapso vaginal, que podem ser observadas durante a fase de influência estrogênica no ciclo ou lesões provocadas por massas vaginais pediculadas expostas através da vulva e hiperplasia de clitóris são responsáveis por sangramentos ocasionados pelo trauma infligido à mucosa exposta.

Tumores vulvares e vaginais

Os tumores do sistema reprodutivo canino feminino são raros. A incidência de tumores vaginais e vulvares representa apenas 2,8% e 3,0%, respectivamente de todos os tumores registrados na espécie (Cotchin, 1954; Brodey e Roszel, 1967; Gonzalez et al., 1997). Entre os tumores especificamente ligados ao sistema reprodutivo esse índice sobe para 41,0% entre os tumores vaginais e para 34,2% entre os tumores vulvares. Entre os tumores vaginais, e de ocorrência bastante difundida especialmente em animais errantes não castrados, encontra-se o tumor venéreo transmissível (TVT). O tumor venéreo transmissível canino (TVT) é uma neoplasia sexualmente transmissível da genitália externa de cães. Acomete especialmente cães imunocomprometidos. As células do TVT contêm 59+/- 5 cromossomas, contrastando com o número normal de 78 cromossomas nas células somáticas da espécie canina (Purohit, 2008). Embora o DNA desse câncer tenha sofrido mutações ao longo dos anos, suas características antigênicas sugerem que todos os TVTs tem a mesma procedência e origem num único tumor, de um único cão, conhecido como 'cão progenitor do TVT', que viveu há vários milhares de anos (Rogers 1997; Leathlobhair, 2018). Os tumores venéreos transmissíveis caninos (TVT) apresentam um aspecto morfológico irregular, pedunculado, nodular, papilar ou multilobulado. Eles variam em tamanho, desde um pequeno nódulo (0,5cm) até uma grande massa (>10 cm) que é firme, embora friável. A superfície é muitas vezes ulcerada, inflamada e sangra com facilidade. A disseminação metastática (hematógena ou linfática) é rara (0-17%) (Albanese et al., 2002). Metástases cutâneas são consideradas extensões mecânicas do tumor primário. Metástases foram também relatadas nos linfonodos inguinais, no fígado, nos olhos (Sreekumar et al., 2015), nos ovários e no útero (Bastan et al., 2008; Romero et al., 2014). Em um levantamento realizado por Meirelles et al. (2010) a prevalência de TVT na região metropolitana de Porto Alegre (RS) entre 2002 e 2007 foi de 1,2% (12/1017 casos). É interessante salientar que as neoplasias da genitália (útero, cérvix, vagina e vulva) mais comuns em cadelas são as de origem mesenquimal, que são representadas por leiomioma (18,4%), fibroma (43,4%), fibroleiomioma e leiomiossarcoma. O lipoma também aparece na relação das neoplasias genitais com incidência de 5,5%. Esses tumores são frequentes em cadelas de idade avançada (média 9 anos). São considerados comuns e são benignos em 81,6% dos casos (Barner, 2007). De modo geral, considera-se que a participação hormonal é responsável pelo seu aparecimento. O leiomioma, por exemplo, tem receptores para estrógeno e progesterona. Geralmente, cursa com corrimento vaginal sanguinolento ou purulento (Ettinger e Feldman, 2004; Slatter, 2007). Considerando que não provoca esfoliação, as células neoplásicas dificilmente são observadas por colpocitologia (Nelson e Couto, 2001). Essa neoplasia deriva de células do músculo liso da parede da vagina. O leiomioma aparece como uma massa globóide e de base séssil, ou como uma massa polipóide pedunculada que se salienta no lúmen vaginal ou vulvar. Os tumores podem sofrer alterações degenerativas, representadas por necrose intensa ou edema central significativo, causados pelo comprometimento da circulação (Jones et al., 2000). Os sinais clínicos de neoplasia vaginal podem incluir saliência do períneo, prolapso tecidual pela vulva, disúria, polaciúria, tenesmo e obstrução à cópula (fêmeas não castradas). O aspecto histopatológico dos leiomiomas e fibromas vaginais em cadelas são muito semelhantes, o que torna necessário o diagnóstico diferencial através da imunohistoquímica utilizando-se marcadores para Actina alfa de músculo liso (1A4) e Vimentina (vim 3B4) (Teixeira et al., 2006). Recentemente, Souza et al. (2012) também ressaltaram a importância dos marcadores Vimentina e Desmina na caracterização e diferenciação neoplásica de leiomiomas, fibromas, fibroleiomiomas e leiomiossarcomas. Entre outros tumores que promovem descarga vaginal sanguinolenta encontram-se os hamartomas (Becaglia et al., 2008) e os rbdomiossarcomas, que promovem metástases (Bae et al., 2007). Diferenciar neoplasias benignas de malignas tem sido objeto de estudos ultrassonográficos. O aspecto ultrassonográfico do leiomioma é descrito como uma massa que se projeta para o lúmen orgânico com isoecogenicidade em comparação ao padrão dos tecidos uterinos regionais (Poffenbarger e Feeney, 1986).

Tumores uterinos

No epitélio do útero, o estradiol-17 β (E2) induz à proliferação celular, enquanto a progesterona (P4) inibe essa resposta e causa diferenciação celular. Alterações nos níveis séricos de P4: E2 influenciam a expressão dos seus respectivos receptores no endométrio com relação ao padrão de distribuição e número, podendo causar proliferação aberrante do epitélio endometrial, resultando em hiperplasia ou neoplasia (Kim e Chapman-Davis, 2010). Os tumores uterinos são raros e representam menos de 0,5% dos tumores do trato reprodutivo em cães e gatos (Brodey e Roszel, 1967; Klein, 2001; Araújo et al., 2015). Os leiomiomas, responsáveis por 85% a 90% de todos os tumores uterinos caninos, são os tumores mais comuns da genitália tubular no cão; geralmente são múltiplos e de dependência endócrina. Frequentemente estão associados a cistos foliculares, tumores ovarianos secretores de estrógeno, hiperplasia e neoplasia mamária e hiperplasia endometrial (Klein, 2001). A prevalência, a exemplo dos tumores vaginais e vulvares, é observada em cadelas de faixa etária avançada. Millán et al. (2007) e Rollon et al. (2008) relataram a prevalência da expressão de receptores para progesterona sobre aqueles para estrógeno nos



leiomiomas e fibromas, respectivamente. Já os leiomiiossarcomas são relatados em conjunto com outras patologias uterinas, incluindo piometra (Tsioli et al., 2011). Os leiomiiossarcomas são geralmente tumores invasivos não encapsulados com uma incidência de 50% de metástases (Cooper e Valentine, 2002). Há uma escassez de relatos sobre as características ultrassonográficas dos tumores uterinos em cães. Seguindo seu padrão histológico composto de células musculares lisas fusiformes, arranjadas em formatos ovóides, separadas por quantidades variáveis de tecido conjuntivo fibroso, os leiomiomas e os fibroleiomiomas apresentam uma aparência ultrassonográfica de massa ecogênica densa. Em tumores maiores, a degeneração cística e a necrose que geram áreas semelhantes a cistos e a associação com mineralização tecidual contribuem para um padrão ultrassonográfico heterogêneo. No entanto, não há como diferenciar os leiomiomas, os fibroleiomiomas e os leiomiiossarcomas com base exclusiva em sua aparência ultrassonográfica (Patsikas et al., 2014). Outros autores (Exacoustos et al., 2007) observaram que a vascularização nos leiomiomas está aumentada periféricamente em comparação com a do miométrio normal e com a da região central do tumor. Esses autores observaram que os leiomiiossarcomas (LMS) tem uma distribuição vascular diferente, centralmente aumentada, diferente do que é observado nos leiomiomas. Os LMS são cercados por artérias periféricas, das quais os ramos centrípetos atingem o centro. Mais recentemente, Alejos Blanco et al. (2018) descreveram a aparência tomográfica de tumores de músculo liso uterino e vaginal canino e estabeleceram a utilidade da tomografia computadorizada sobre a localização da doença, extensão e envolvimento de estruturas adjacentes. Os achados tomográficos ajudaram a identificar o componente adiposo de um leiomiolipoma, embora não tenha sido útil na diferenciação entre lesões benignas ou malignas. No que se refere a tratamento, foi relatado do uso de antiprogéstágenos no bloqueio dos receptores hormonais para progesterona presentes nos leiomiomas e fibromas (Millán et al., 2007; Rollon et al., 2008). Rollon et al. (2008) alcançaram sucesso terapêutico parcial na redução de um fibroma após administração do antiprogéstágeno aglepristona. Al-Hendy e Salama (2006) relataram sobre a possibilidade do emprego de terapia gênica no controle e erradicação de tumores uterinos (fibroma, leiomioma) em humanos. Os autores, baseados no fato de que fatores angiogênicos e hormônios esteróides (estrógeno e progesterona) desempenham papel fundamental no desenvolvimento e progressão tumoral, acreditam que a via de sinalização desses hormônios possa representar um alvo potencial para a terapia gênica do leiomioma. Al-Hendy e Salama (2006) propuseram usar um receptor de estrógeno (ER) dominante negativo para interceptar a via de sinalização de estrógeno com consequente apoptose das células tumorais.

Cisto ovariano, tumor ovariano e ovário remanescente

As disfunções ovarianas representada pelos cistos, tumores e remanescentes de ovários promovem sangramentos, que estão relacionados a condições endógenas associadas à falha na regulação hormonal endócrina ou então a condições exógenas promovidas por iatrogenia (terapia com estrógeno, progéstágeno) (Oliveira Conrado et al., 2009). De acordo com a origem, os cistos ovarianos são distribuídos em: a) foliculares, que ao exame macroscópico se assemelham a folículos de Graaf, sendo maiores que um folículo normal (Dow, 1960; Payan-Carreira e Pires, 2016) possuem resquícius de ovócitos ou de células da granulosa, b) cistos luteinizados, que possuem tecido luteal e parede espessada, c) cistos germinativos também conhecidos como cistos epiteliais de estruturas subsuperficiais (Dow, 1960; Luz, 2017), possuem pequena dimensão (raramente maiores que 5mm) e são derivados do córtex ovariano e finalmente d) *rete cysts* de tamanhos variados, que representam dilatações da rede tubular e estão situados na região do hilo ovariano (Dow, 1960; Payan-Carreira e Pires, 2016). A patogênese dos cistos foliculares é desconhecida (Johnston et al., 2001). No entanto, recentemente foi relatado que a morfologia do ovário canino, juntamente com a tendência para um crescimento desordenado das estruturas subepiteliais, predispõe à degeneração cística, o que pode comprometer a ovulação e limitar a fertilidade da cadela (Payan-Carreira e Pires, 2016). Knauf (2012) e Knauf et al. (2014) relataram que os cistos ovarianos podem ser observados de forma única ou múltipla (71%, n=111), com apresentação bilateral em 68% dos casos e, nos referidos estudos, com dimensão variando de < 0,5cm a 0,6 ± 0,2cm. No entanto, cistos com dimensões avantajadas já foram observados por outros autores (Sontas et al., 2010). A associação entre os níveis hormonais de estradiol-17β e progesterona no plasma sanguíneo, assim como as concentrações médias desses hormônios no fluido cístico foi estatisticamente significativa em 50% dos animais avaliados no estudo apresentado por Knauf (2012). É interessante observar que o conteúdo de diferentes cistos localizados no mesmo ovário exibe diferenças nas suas concentrações hormonais, sugerindo dessa forma que a atividade endócrina de cada cisto é independente uma da outra (Knauf et al. (2014). Adicionalmente, no estudo de Knauf (2012) foi relatado que esta patologia ovariana encontra-se associada com hiperplasia cística de endométrio (HCE) e piometra em 46% dos casos acompanhados (n=111). Ultrassonograficamente, os cistos ovarianos são visíveis em 63% dos casos; apresentam contorno circular uniforme, parede delgada e conteúdo anecogênico (líquido) ou hipocogênico intraluminal. Cistos ovarianos funcionalmente ativos são facilmente identificados por colpocitologia, mensuração da progesterona sanguínea e através da clínica que manifestam, que é similar àquela observada no período estral da fêmea. A presença de cistos funcionalmente inativos foi comprovada em um estudo através da estimulação da secreção de estradiol via administração de análogos de GnRH (Urhausen et al., 2012). Walter et al. (2018) constataram que cadelas apresentando cistos ovarianos (foliculares, luteinizados e germinativos) possuem concentrações maiores de hormônio anti-mulleriano do que aquelas sem essa patologia ovariana. Adicionalmente, as concentrações de hormônio anti-mulleriano foram marcadamente elevadas em cadelas com tumor de células da granulosa (TCG). Entre os tumores ovarianos, Sforza et al. (2003) encontraram uma



prevalência de 1,04% comparativamente a todas as neoplasias de cães, com predomínio nas raças Boxer, Pastor alemão e Yorkshire terrier, sendo a média de idade de 8,5 anos. O tumor das células da granulosa (TCG) é classificado dentro do grupo de tumores do estroma dos cordões sexuais, que representa a segunda maior incidência entre os tumores ovarianos nos caninos. Os padrões conhecidos incluem: a) difuso: massa tumoral grande (evidenciada por palpação e ultrassonografia), b) cístico: evidenciado por ultrassonografia, c) de Sertoli: sem aumento considerável do ovário. Os tumores das células da granulosa produzem estradiol, progesterona e alpha inibina (Marino et al., 2003) e assim, dependendo da produção hormonal, são observados sinais clínicos de estro persistente, edema vulvar e sangramento serosanguinolento. Em cadelas com tumor de células da granulosa funcionais, alterações do eixo pituitário-ovariano caracterizadas por elevação nas concentrações basais de hormônio luteinizante (LH) em associação com aumento nas concentrações circulantes de estradiol e ou progesterona são relatadas na literatura (Buijtels et al. 2010). O aparecimento desses tumores parece estar associado com a presença de ovários remanescentes. Quando a remoção do ovário é incompleta em fêmeas ovariohisterectomizadas, o tecido ovariano remanescente é revascularizado e torna-se funcional, podendo eventualmente evoluir para processos neoplásicos. A incidência de neoplasias no tecido ovariano residual (ovário remanescente) em cadelas é relatada como prevalente (26,3%) (Ball et al., 2010), quando comparada à incidência em ovários intactos (6,0%) (Klein, 2001). Metástases são relatadas em 10% a 20% dos casos registrados com tumor das células da granulosa (Madewell e Theilen, 1987).

Hemorragia puerperal e sub-involução de sítios placentários

Histologicamente, o período de involução uterina após o parto é de 12 semanas (Al-Bassam et al., 1981a). A maior parte da involução acontece entre 4 e 6 semanas após o parto (Feldman e Nelson, 1987). Contudo, Barbosa et al. (2013), após estudo ultrassonográfico demonstraram que já a partir da quarta semana após o parto o útero canino readquire seu diâmetro normal de anestro, macroscopicamente estimado entre 0,8cm a 1,5cm (Al-Bassam et al., 1981a). Durante o período de involução, são observadas descargas vaginais sanguinolentas consideradas normais, que gradativamente se reduzem e devem cessar ao término da quarta semana após o parto. A descarga vulvar sanguínea persistente no período de pós-parto pode ser atribuída a diferentes situações, incluindo trauma associado à ruptura uterina, neoplasia do trato genital, endometrite, brucelose, distúrbios de coagulação e sub-involução de sítios placentários (SIPS). Na cadela a persistência de sangramento vaginal acima de 16 semanas após o parto, é indicativa de sub-involução dos sítios placentários, uma condição que afeta principalmente cadelas jovens e primíparas (Wheeler, 1986). A etiologia da doença continua obscura, embora alguns fatores sejam referenciados como predisponentes e incluem obesidade, alto teor de cálcio e baixo teor de zinco na dieta, hipoglicemia subclínica, inércia uterina e parto prematuro (Mshella e Chaudhari, 2001). Nas situações de hemorragia puerperal há saída contínua de uma quantidade abundante de sangue fresco ou de coágulos sanguíneos pela da vulva. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e laboratorial, verificando-se o perfil hemostático da cadela, o valor do hematócrito, o número e o tipo de glóbulos brancos e o número de plaquetas (Orfanou et al., 2009). A citologia vaginal é relevante para diferenciar o SIPS da metrite, já que os eritrócitos são os tipos de células predominantes no esfregaço. Considerada a gravidade da situação, podem ser necessárias atitudes enérgicas para controle da hemorragia, que consistem em transfusão sanguínea e até mesmo ovariohisterectomia. A sub-involução dos sítios placentários é uma condição que ocorre em consequência da erosão da parede uterina por remanescentes trofoblásticos. As células do trofoblasto não degeneram após o parto e continuam invadindo o endométrio e até mesmo o miométrio (Al-Bassam et al., 1981b; Johnston et al., 2001). Desta forma, a formação normal de trombo nos vasos do endométrio não ocorre. Este defeito pode afetar um ou geralmente mais sítios placentários (Al-Bassam et al., 1981b). A descarga sanguinolenta pode, ocasionalmente, ser evidente até o proestro subsequente (Johnston et al., 2001). Na maioria dos casos, a saúde geral do animal não é afetada. Nenhuma característica bioquímica ou hematológica anormal é evidente. No entanto, eventualmente, pode ocorrer deterioração da saúde do animal, juntamente com o aumento da quantidade de descarga hemorrágica (Álamo, 2017). Ao exame ultrassonográfico, pode-se observar áreas de hipocogenicidade de grande diâmetro (1,5 cm, retratando locais placentários sub-involuídos) alternando com áreas de maior ecogenicidade com menor diâmetro (1,0 cm) representando áreas interplacentárias. A presença de conteúdo hipocogênico heterogêneo intraluminal e espessamento parietal uterino é referenciado na literatura (Álamo, 2017). Ao exame citológico da cérvis a presença de células semelhantes a trofoblasto são indicativas da sub-involução de sítios placentários (Sontas et al., 2011). A confirmação diagnóstica somente é possível pelo exame histopatológico, que pode revelar grandes quantidades de colágeno, hemorragias e extensas glândulas uterinas nos locais da placenta, com dimensões que podem ser o dobro do normal. Os resíduos de trofoblasto que formam o sincício também podem ser vistos no miométrio (Al-Bassam et al., 1981b). A terapêutica usual reside na administração de alcalóides do ergot (maleato de metilergonovina; ergometrina), que possuem ação vasoconstritora para controlar o sangramento.

Considerações finais

Este artigo de revisão se propôs a compilar informações bibliográficas sobre o tema sangramentos genitais na cadela. Através das informações aqui descritas pode-se chegar à seguinte conclusão: o contingente de patologias



que cursam com sangramentos genitais na cadela é diversificado. Por vezes específicas e peculiares, as disfunções hemorrágicas exigem análise criteriosa, sendo necessário estabelecer uma sistematização investigativa no sentido de alcançar um diagnóstico confiável para instauração de tratamento adequado, que possa restaurar ou garantir a saúde geral e reprodutiva dos animais acometidos. Além dos tratamentos convencionalmente usados na medicina veterinária, que variam de acordo com o sangramento patológico (quimioterapia, remoção cirúrgica, estratégias hormonais, alcalóides do ergot), linhas terapêuticas experimentais recentes propõem a aplicação de terapia gênica via sinalização hormonal, usando receptores de hormônios esteróides presentes em tumores genitais como forma de repressão à ativação do conjugado celular para, dessa maneira impedir diferenciação e crescimento tumoral. Embora, os mecanismos exatos nessas linhas de tratamento ainda estejam sendo estudados primariamente em humanos, eles poderão representar uma alternativa terapêutica promissora para uso em cadelas com disfunções reprodutivas, especialmente nos casos onde seja desejável a manutenção do potencial de fertilidade.

Referências

- Álamo MMR.** Severe subinvolution of placental sites in a bitch after an eleven-puppies Csection. *J Vet Med Allied Sci.* v.1, n.1, p.11-12, 2017.
- Albanese F, Poli A, Milanta F, Abramo F.** Primary cutaneous extragenital canine transmissible venereal tumour with *Leishmania*-laden neoplastic cells: a further suggestion of histiocytic origin? *Vet Dermatol*, v. 13, p. 243-246, 2002.
- Al Bassam MA, Thomson RG, O'Donnell L.** Normal postpartum involution in the uterus in the dog. *Can J Comp Med*, v. 45, p. 217-232, 1981a.
- Al-Bassam MA, Thomson RG, O'Donnell L.** Involution abnormalities in the postpartum uterus of the bitch. *Vet Pathol.* v.18, p. 208-218, 1981b.
- Alejos Blanco LR, Massó JFB, Gallach RG, Rosselió GC, Pellaéz MJ.** Computed tomographic (CT) features of uterine and vaginal smooth muscle tumor in 7 dogs ESVONC maio 2018.
- Al-Hendy A, Salama S.** Gene therapy and uterine leiomyoma: a review. *HRU*, v.12, n.4, p. 385-400, 2006.
- Araujo EAB, Silva LFMC, Oliveira SN, Dalanezi FM, Costa LD, Rodrigues JC, Zahn FS, Prestes NC.** Fibroma uterino em cadela. *R Bras Ci Vet.*, v. 22, n. 2, p. 119-123, 2015.
- Bae I-H, Kim Y, Pakhrin B, You M-H, Hwang C-Y, Kim J-H, Kim D-Y.** Genitourinary Rhabdomyosarcoma with Systemic Metastasis in a Young Dog. *Vet Pathol*, v. 44, p.518-520, 2007.
- Ball RL, Birchard SJ, Lauren MR, Threlfall WR, Young GS.** Ovarian remnant in dogs and cats: 21 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc.* v. 236 p.548-553, 2010.
- Barbosa CC, Souza Mb, Freitas LA, Silva TFP, Domingues SFS, Silva LDM.** Assessment of uterine involution in bitches using B-mode and Doppler ultrasonography. *Anim Reprod Sci*, v. 139, n.1-4, p.121-126, 2013.
- Barner D.** Vaginopathien bei der Hündin. Dissertação FU Berlin, Alemanha. 104p, 2007.
- Bastan A, Acar DB, Cengiz M.** Uterine and ovarian metastasis of Transmissible Venereal Tumor in a bitch. *J Vet Anim Sci.* v.32, n.1, p. 65-66, 2008.
- Beccaglia M, Battocchio M, Sironi G, Luvoni GC.** Unusual vaginal angiomatous neof ormation in a 3-year-old pug. *Reprod Dom Anim.* v. 43, n.2, p.144-146, 2008.
- Brodey RS, Roszel JF.** Neoplasms of the canine uterus, vagina and vulva. A clinicopathologic survey of 90 cases. *J Am Vet Med Assoc.* v. 151, p. 1294-1307, 1967.
- Buijtel JJCWM, de Gier, J, Kooistra HS, Veldhuis Kroeze EJB, Okkens AC.** Alterations of the pituitary-ovarian axis in dogs with a functional granulosa cell tumor. *Theriogenology*, v.73, p. 11-19, 2010.
- Cooper BJ, Valentine BA.** Tumors of Muscle. 319-363. In: Mueten D.J. (ed.): *Tumors in Domestic Animals*. 4ed. Iowa State Press, Iowa, 2002, 788p.
- Cotchin E.** Neoplasia in the dog. *Vet Rec.* v.66, p. 879-884, 1954.
- Dow, C.** Ovarian Abnormalities in the Bitch. *J Comp Pathol.* v.70, p.59-70, 1960.
- Ettinger SJ, Feldman EC.** Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5ed. São Paulo: Editora Guanabara Koogan, 2004, 2156p.
- Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, Arduini D.** Can Gray-Scale and Color Doppler Sonography Differentiate between Uterine Leiomyosarcoma (LMS) and Leiomyoma (LM)? *J Clin Ultrasound.* v.35, n.8, p. 449-457, 2007.
- Feldman EC, Nelson RW.** Peri and Postpartum concerns (not including dystocia). In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* WB Saunders Company, Eds: Feldman EC, Nelson RW, 1987, p.443.
- Gonzalez, CG, Sanchez BCA, Velez HME, et al.** Neoplasms of the reproductive system in bitches: Retrospective study over 6 years. *Vet Mexico*, v.28, p. 31-34, 1997.
- Johnston SD, Kustritz MV, Olson PNS.** Periparturient disorders in the bitch. In: Johnston SD, Kustritz MV, Olson PNS, editors. *Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: Saunders, 2001, pp. 139-141.
- Jones TC, Hunt RD, King NW.** Patologia Veterinária. 6 ed. Barueri: Manole, 2000, p.1210-11.
- Kim JJ, Chapman-Davis E.** Role of Progesterone in Endometrial Cancer. *Semin Reprod Med*, v.28, n.1, p. 81-90, 2010.
- Klein MK.** Tumors of the female reproductive system. In: *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd edn. Eds S. J.



- Withrow and E. G. MacEwen. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2001, p. 445-454.
- Knauf Y, Bostedt H, Failing K, Knauf S, Wehrend A.** Gross pathology and endocrinology of ovarian cysts in bitches. *Reprod Dom Anim*, v.49, p.463-468, 2014.
- Knauf Y.** Untersuchung zur Bedeutung, klinischen Symptomatik und Therapie von Ovarialzysten bei der Hündin; INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet. beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, 159 p., 2012.
- Leathlobhair N, Perri M, Irving-Pease AR, Witt EK, KE, Linderholm KE et al.** The Evolutionary History of Dogs in the Americas. *Science*; 6 July 2018; DOI: 10.1126/science.aao4776
- Luz MR.** Cistos ovarianos em cadelas: classificação, relevância clínica, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Reprod Anim*, v.41, n.1, p.54-58, 2017.
- Madewell BR, Theilen GH.** Tumors of the urogenital tract. In: Theilen GH, Madewell BR eds. *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia. Lea & Febiger, 1987. P.: 567-600.
- Marino G, Zanghi A, Catone G, Bontempo RA, Nicòtina PA.** Expression of Inhibin/Activin α , βA and βB Subunits in the Ovary of the Bitch. *Vet Res Commun*, v.27, Suppl 1, p. 611-614, 2003.
- Meirelles A, E.C. Oliveira EC, Rodrigues BA, Costa GR, Sonne L, Tesser ES, Driemeier D.** Prevalência de neoplasmas cutâneos em cães da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS: 1.017 casos (2002-2007). *Pesq. Vet. Bras.*, v.30, n.11, p.968-973, 2010.
- Millán Y, Gordon A, de los Monteros AE, Reymundo C, de las Mulas JM.** Steroid Receptors in Canine and Human Female Genital Tract Tumours with Smooth Muscle Differentiation. *J Comp Pathol*, 136, n. 2-3, p.197-201, 2007.
- Mshella GD, Chaudhari SUR.** Sub-involution of placental sites (SIPS): Possible predisposing factors and consequences on the fertility of bitch. *Int J Agri Biol*, v.3, p. 263-265, 2001.
- Nelson RW, Couto CG.** Fundamentos de medicina interna de pequenos animais. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2001, 737p.
- Oliveira Conrado F, de Avila Rodrigues B, de Almeida Lacerda L, Lasta CS, Esteves VS, González FH.** Use of lithium carbonate in the treatment of a suspected case of oestrogen-induced bone marrow aplasia in a bitch. *Vet Rec*, v.164, 9, p.274-275, 2009.
- Orfanou DC, Ververidis HN, Pourlis A, et al.** Post-partum involution of the canine uterus – gross anatomical and histological features. *Reprod Dom Anim*, v.44, n.2, p.152-155, 2009.
- Patsikas M, Papazoglou LG, Jakovljevic S, Papaioannou NG, Papadopoulou PL, Sultani CB, Chrysosgonidis IA, Kouskouras KA, Tziris NE, Charitanti AA.** Radiographic and Ultrasonographic Findings of Uterine Neoplasms in Nine Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, v.50, p. 330-337, 2014.
- Payan- Carreira R, Pires MA.** Ovarian cysts in dogs' practice. In: *Advances in Medicine and Biology*. Ed: Berhardt, LV. Nova Science Publishers, Inc. v.94, cap XX, p. 1-25, 2016.
- Poffenbarger EM, Feeney DA.** Use of gray-scale ultrasonography in the diagnosis of reproductive disease in the bitch: 18 cases (1981-1984). *JAVMA*, v.189, n.1, p.90-95, 1986.
- Purohit G.** Canine Transmissible Venereal Tumor: A Review. *The Internet Journal of Veterinary Medicine*. v.6, n.1, 2008.
- Rogers KS.** Canine transmissible venereal tumor. *Compen Cont Educ Pract Vet*, v.19, p.1036-1045, 1997.
- Rollon E, Millan Y, Martin de Las Mulas L.** Effects of alogliptone, a progesterone receptor antagonist in a dog with a vaginal fibroma. *J. Small Anim Pract*, v.49, p. 41-43, 2008.
- Romero F, Martins MIM, Green KT, Machado A.** Tumor Venéreo Transmissível com metástase ovariana em cadela-relato de caso. *ClinVet*, v. 111, p.66-72, 2014.
- Sforna M, Brachelente C., Lepri E, Mechelli L.** Canine ovarian tumours: A retrospective study of 49 cases. *Vet Res Commun*, v.27, p.359-361, 2003.
- Slatter D.** Manual de cirurgia de pequenos animais. 3.ed. Barueri: Manole, 2007. 1216p.
- Sontas BH, Stelletta C, Milani C, Mollo A, Ferrari V, Romagnoli S.** Subinvolution of placental sites in a Staffordshire terrier bitch: full recovery without surgical approach. 7th EVSSAR Congress (Louvain-La-Neuve, 14th-15th, 2011).
- Sontas BH, Milani C, Romagnoli S, Bertolini G, Caldin M, Caliarì D, Zappulli V, Mollo A.** A huge ovarian cyst in a hysterectomized bitch. *Reprod Dom Anim*, v.46, p.1107-1111, 2010.
- Souza SO, Watanabe TTN, Casagrande RA, Wouters ATB, Wouters F, Driemeier D.** Caracterização histopatológica e imuno-histoquímica de neoplasmas mesenquimais da genitália em 43 cadelas. *Pesq Vet Bras*, v.32, n.12, p. 1313-1318, 2012.
- Sreekumar KS, Narendran PV, Ajidhan VB.** Case Study of Canine Transmissible Venereal Tumor. *ECVE* v2, n.2, p. 109-117, 2015.
- Teixeira LBC, Franco PA, Amorim RL, AMS Talden EMI.** Histopathological and Immunohistochemical Differentiation of the Vaginal Leyomiomas and Fibromas in Bitches. *Bol Med Vet*, v.2, n.2, p.3-14, 2006.
- Tsioli VG, Gouletsou PG, Loukopoulos P, Zavlaris M, Galatos AD.** Uterine leiomyosarcoma and pyometra in a dog. *J Small Anim Pract*, v. 52, n.2, p.121-124, 2011.
- Urhausen C, Buschhaus J, Wolf K, Kramer S, Piechotta M, Beyerbach M, Günzel-Apel A.** Identification of ovarian remnant tissue in the bitch after incomplete ovariectomy or ovariohysterectomy. *Proceedings of the 7th*



International Symposium on Canine and Feline Reproduction - ISCFR, 2012 - Whistler, Canadá

Van Cruchten S, van den Broeck W, Roels F, Simoens P. Cyclic Changes of the Canine Endometrial Surface: An Electron-Microscopic Study. CTO, v. 173, p.46–53, 2003.

Walter B, Coelfen A, Jäger K, Reese S, Meyer-Lindenberg A, Aupperle-Lellbach H. Anti-Muellerian hormone concentration in bitches with histopathologically diagnosed ovarian tumours and cysts. *Reprod Dom Anim*, v. 53, n.3, p.159-162, 2018.

Wheeler SL. Subinvolution of placental sites in the bitch. in: D.A. Morrow (ed) *Current therapy in theriogenology*. 1986; 2ed, pp. 513-515.
