

FISIOLOGIA REPRODUTIVA DE CADELAS E EFEITOS DO USO INADEQUADO DE FÁRMACOS CONTRACEPTIVOS

Tainá Rodrigues Roque¹; Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi²

¹Graduanda do curso de medicina veterinária da Universidade Federal de Uberlândia. Email: tainaroque145@gmail.com

²Docente FAMEV – UFU, Uberlândia.

Recebido em: 15/05/2023 – Aprovado em: 15/06/2023 – Publicado em: 30/06/2023

DOI: 10.18677/EnciBio_2023B13

RESUMO

As características do sistema reprodutor de cadelas são únicas entre os animais domésticos, e incluem ciclos ovarianos com maturação do oócito após a ovulação, aumento pré-ovulatório da progesterona sérica associado à luteinização pré-ovulatória dos folículos e anestro obrigatório de inatividade ovariana aparente que persiste por tempos variados (dois a 10 meses). Estas características contribuem para o aumento populacional e a utilização de fármacos contraceptivos como meio de controle populacional de cães e é uma realidade no Brasil. A utilização de progestágenos sem a orientação de um profissional médico veterinário, pode levar à aplicação de doses elevadas e em fases inadequadas do ciclo estral, acarretando efeitos reprodutivos adversos como piometra, mucometra, hiperplasia das glândulas mamárias, hiperplasia endometrial e abortos. Devido ao preço acessível desses medicamentos os tutores, muitas vezes optam por fazer o uso deste meio de controle reprodutivo, ao invés de realizar a castração eletiva. A falta de esclarecimentos sobre riscos que esses medicamentos podem causar ao seu animal de estimação contribui para esta prática. Esta revisão tem como objetivo abordar a aspectos relacionados à fisiologia e endocrinologia reprodutiva na cadela, as particularidades do ciclo estral canino e os efeitos ocasionadas pelo uso de progestágenos.

PALAVRAS-CHAVE: canino; progestágenos; patologias reprodutivas.

REPRODUCTIVE PHYSIOLOGY OF FEMALE DOGS AND EFFECTS OF INAPPROPRIATE USE OF CONTRACEPTIVE DRUGS

ABSTRACT

Characteristics of the female reproductive system are unique among domestic animals, and include ovarian cycles with oocyte maturation after ovulation, preovulatory rise in serum progesterone associated with preovulatory luteinization of follicles, and obligatory anestrus from apparent ovarian inactivity that persists for varying lengths of time (two to ten months). These characteristics contribute to the population increase and the use of contraceptive drugs as a means of dog population control is a reality in Brazil. The use of progestogens without the guidance of a veterinary professional can lead to the application of high doses and in inappropriate phases of the estrous cycle, causing adverse reproductive effects such as pyometra, mucometra, mammary gland hyperplasia, endometrial hyperplasia and abortions.

Due to the affordable price of these drugs, tutors often choose to use this means of reproductive control, instead of performing elective castration. The lack of clarification about the risks that these drugs can cause to the pet contributes to this practice. This review aims to address aspects related to physiology and reproductive endocrinology in the female dog, the particularities of the canine estrous cycle and the effects caused by the use of progestogens.

KEYWORDS: canine; progestogens; reproductive diseases.

INTRODUÇÃO

A população de animais de companhia tem crescido significativamente no mundo todo e, no Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as espécies canina e felina destacam-se por possuir cerca de 52,2 milhões e 22,1 milhões de animais, respectivamente no ano de 2013 (IBGE, 2013). Os fatores associados ao aumento dessas populações estão relacionados aos cães e gatos serem animais pluríparos, de curto período gestacional, aproximadamente 60 dias, com alto número de filhotes por gestação e que iniciam a puberdade precocemente (BUENO; RÉDUA, 2020; FERNANDES *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2022). Nesse contexto, é imprescindível que hajam políticas públicas de controle populacional de forma a diminuir a transmissão de doenças entre animais e a ocorrência de zoonoses (FERNANDES *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2022).

Considerando essa problemática do aumento populacional de cães e gatos de forma descontrolada, muitos tutores optam por realizar meios de controle mais acessíveis como uso de fármacos contraceptivos, tendo um baixo custo e sendo encontrados com frequência em casas de ração e lojas que vendem produtos animais (MOURA *et al.*, 2016; FERNANDES *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2022). Entretanto, o uso dessas drogas pode acarretar efeitos adversos de importância na rotina médica veterinária, entre eles piometra, hiperplasia das glândulas mamárias, do endométrio e abortos (BOCARDI *et al.*, 2008).

Os progestágenos são vendidos em lojas agropecuárias, em sua maioria na forma injetável, sem a orientação de um profissional médico veterinário, o que geralmente leva à aplicação de doses elevadas e em fases inadequadas do ciclo estral, acarretando efeitos colaterais (DALLANORA; FREITAS, 2017; PRADO *et al.*, 2020).

Sob o ponto de vista de impacto social, sabe-se que são os tutores de menor poder aquisitivo aqueles que mais frequentemente fazem uso da administração de progestágenos como método contraceptivo (LIMA *et al.*, 2022). Em um estudo sobre saúde reprodutiva de cães e gatos, Schmitt *et al.*, (2020) afirmam que dos entrevistados que possuíam fêmeas, 19% já tinha feito a aplicação de contraceptivos pelo menos uma vez e desses, 72% sabiam os efeitos colaterais que esses fármacos produzem.

O estudo da fisiologia da reprodução, juntamente com a interação endócrina para o controle do ciclo estral, é importante para o adequado manejo reprodutivo e controle da população canina. Da mesma forma, o estudo dos efeitos de progestágenos sobre o sistema reprodutor de cadelas pode contribuir para desestimular o uso de progestágenos e redução dos gastos com medicamentos, tratamento cirúrgico e outros relacionados às afecções uterinas em cadelas. Esta revisão teve como objetivo abordar a fisiologia e endocrinologia reprodutiva na cadela, as particularidades do ciclo estral canino e os efeitos ocasionados pelo uso inadequado de progestágenos.

FISIOLOGIA DA REPRODUÇÃO

Ciclo estral da cadela

A espécie canina apresenta características de ciclo estral diferente das outras espécies domésticas. Na cadela, o ciclo reprodutivo é marcado por quatro fases: proestro, estro, diestro e anestro (LUZ *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2021). Em média o intervalo entre ciclos estrais é de seis meses, podendo variar de animal para animal e não sofre influência da sazonalidade (SILVA; LIMA, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Dependendo da fase do ciclo estral, a cadela passa por uma variação hormonal. Os principais hormônios que influenciam o ciclo reprodutivo da fêmea são hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estrogênio (E2) e progesterona (P4). Nessa espécie, o pico de LH é considerado o primeiro dia do estro, tendo em vista que ele caracteriza o fim da fase folicular e o início da fase lútea (ALVES; COVIZZI, 2015).

Em cadelas e gatas as técnicas como citologia vaginal e dosagem de progesterona são feitas para identificar em qual momento do ciclo estral a fêmea está (DAVIDSON; STABENFELDT, 2021a).

Puberdade na cadela

A puberdade é o começo da vida reprodutiva do animal, sendo marcada pelo começo da atividade ovariana nas fêmeas (DAVIDSON; STABENFELDT, 2021a). Nas cadelas, a puberdade ocorre em média entre os seis a 12 meses de idade, após dois ou três meses de atingir o peso corporal da idade adulta (ALVES; COVIZZI, 2015). Dessa forma, o tamanho da fêmea influencia diretamente, já que cães de pequeno porte atingem o peso adulto mais cedo que cães de grande porte (ALVES; COVIZZI, 2015).

No primeiro cio, as fêmeas apresentam sinais mais discretos, podendo não ser percebido com facilidade, ou até mesmo ser silencioso e de duração mais curta e alcança a maturidade reprodutiva após o segundo ou terceiro estro (ALVES; COVIZZI, 2015; LUZ *et al.*, 2019).

Proestro

Em média o proestro tem duração de sete a nove dias, podendo ter variações individuais (ALVES; COVIZZI, 2015; LUZ *et al.*, 2019). Durante essa fase, ocorre o crescimento folicular e o aumento das concentrações séricas de E2. Inicialmente as concentrações de estrógeno estão acima de 25 pg/mL e pode atingir níveis séricos maiores que 60 a 70 pg/mL ao final do proestro. Sendo que o pico de estradiol ocorre nas 24 a 48 horas antes do final do proestro (OLIVEIRA *et al.*, 2003). As concentrações desse hormônio começam a cair depois de cinco a nove dias que a secreção sanguinolenta se iniciou. Ao mesmo tempo se observa um aumento na concentração sérica de progesterona (ALVES; COVIZZI, 2015).

Os sinais clínicos que a cadela apresenta durante essa fase são em decorrência do aumento de E2, sendo: edema de vulva, secreção sanguinolenta que ocorre pela diapedese dos eritrócitos e ruptura dos capilares subendoteliais. Nessa fase as fêmeas atraem o macho, mas ainda não são receptivas à cópula (CRUSCO, 2022).

O aumento da progesterona nas cadelas ocorre em função da maturação folicular, na qual a camada granulosa dos folículos sofre luteinização por influência do LH. Durante as 24 a 48 horas antes da onda pré-ovulatória de LH os níveis de

progesterona aumentam de 0,5 ng/mL para 1 ng/mL. No momento da onda pré-ovulatória 2 – 4 ng/mL (ALVES; COVIZZI, 2015).

Estro

O estro é a fase em que a cadela fica receptiva ao macho. A duração é em média sete a nove dias, com variações entre três e 21 dias. Nessa fase as concentrações séricas de E2 começam a diminuir progressivamente e as de P4 aumentam, o que resulta na mudança de comportamento da fêmea e a aceitação para a monta (OLIVEIRA *et al.*, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015). Além disso, essa mudança hormonal faz um *feedback* positivo no hipotálamo e na hipófise levando à secreção de FSH e na onda pré-ovulatória de LH (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

A vulva fica mais edemaciada e flácida e o corrimento serosanguinolento tende a ficar mais esbranquiçado e tende a diminuir (OLIVEIRA *et al.*, 2021; CRUSCO, 2022). A ovulação irá ocorrer entre 36 a 50 horas após o pico pré-ovulatório de LH e as concentrações de progesterona nesse momento ficam em 4 ng/mL– 10 ng/mL. Há a emissão do oócito primário, que completa a maturação após dois a cinco dias no oviduto onde ocorre a primeira divisão meiótica, com a liberação do segundo corpúsculo polar e formação do oócito secundário (OLIVEIRA *et al.*, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Diestro

O diestro tem duração de aproximadamente 75 dias e é definido como o fim do estro, no qual a cadela deixa de ficar receptiva à cópula (SILVA; LIMA, 2018). O edema vulvar e o corrimento vaginal diminuem progressivamente até não estarem mais presentes. Nessa fase o hormônio predominante é a P4, devido a atividade luteínica. No início do diestro, as concentrações de P4 estão elevadas, e declinam ao final do diestro até atingir os valores basais. Os outros hormônios ficam nos níveis basais (OLIVEIRA *et al.*, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015).

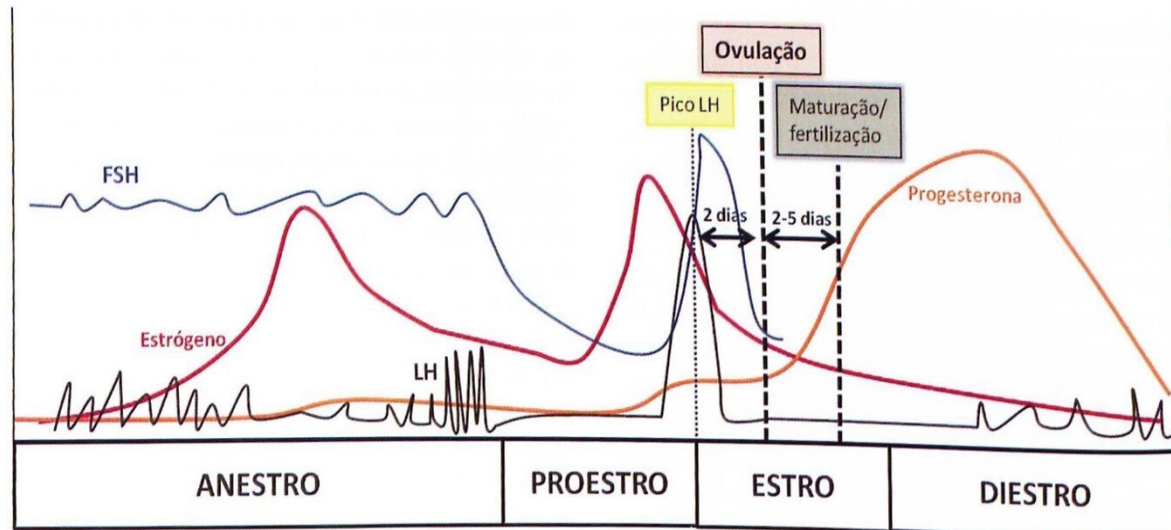
Ocorre uma preparação do útero para receber o conceito, mesmo que a cadela não esteja grávida. A progesterona propicia a hipertrofia do endométrio, desenvolvimento das glândulas endometriais e aumenta a vascularização do estroma uterino. A regressão do corpo lúteo (CL) não tem influência das prostaglandinas (ALVES; COVISSI, 2015).

O declínio da progesterona pode influenciar a síntese de prolactina (hormônio luteotrófico) e pode levar a pseudogestação em cadelas que não estão gestantes (DAVIDSON; STABENFELDT, 2021b). Essa alteração hormonal leva ao desenvolvimento de glândulas mamárias, podendo ter produção de leite e induz o comportamento materno basais (OLIVEIRA *et al.*, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015). Além disso, o longo período de altas concentrações de progesterona e suas modificações no endométrio, levam a hiperplasia endometrial cística, que pode evoluir para piometra, principalmente em animais mais velhos (ALVES; COVIZZI, 2015).

Anestro

Essa é a fase mais longa do ciclo estral da cadela podendo durar de um a seis meses. Ao início do anestro os hormônios sexuais encontram-se em níveis basais, com aumento de FSH e E2 ao final do mesmo (SILVA; LIMA, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2021). Se caracteriza pela involução uterina, reparo endometrial e não aceitação do macho. Pulsos de LH ocorrem durante todo o anestro, com maior intensidade ao fim do anestro, sendo ilustrado na figura 1 (OLIVEIRA *et al.*, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015).

FIGURA 1 – Representação gráfica das concentrações hormonais durante as fases do ciclo estral em fêmeas caninas.



Apparício, M.

Fonte: Vicente e Apparício (2015, p. 20).

CITOLOGIA VAGINAL

A citologia vaginal em cadelas é um método diagnóstico que permite avaliar em que fase do ciclo estral a fêmea se encontra, bem como reconhecer algumas patologias do sistema reprodutor feminino (KUSTRITZ, 2021). Ao corte histológico o epitélio vaginal é classificado como estratificado pavimentoso e é sensível ao E2, levando às alterações epiteliais específicas de cada fase do ciclo estral e aparecimento de tipos celulares diferentes (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

As células do epitélio vaginal são classificadas em: basais, parabasais, intermediárias e superficiais ou células anucleadas (OLIVEIRA *et al.*, 2003). As células basais são as precursoras das demais células do epitélio vaginal, são pequenas e de núcleo arredondado, com uma relação núcleo-citoplasma alta. É raro encontrar esse tipo celular na citologia vaginal (CAMUS *et al.*, 2020). As células parabasais são pequenas, arredondadas, com um grande núcleo vesiculado e possui pouco citoplasma (CAMUS *et al.*, 2020; KUSTRITZ, 2021). As células intermediárias são superficiais a células parabasais, sendo maiores que as mesmas, além disso apresentam mais citoplasma (KUSTRITZ, 2021). As células superficiais se formam por ação dos altos níveis de concentração sérica de estrogênio, que induz as células parabasais a se dividirem (KUSTRITZ, 2021). Elas são as maiores células observadas na citologia vaginal, possuem grande quantidade de citoplasma que é angular, plano, pontiagudo e dobrado. Além disso, o núcleo é picnótico ou pode não estar presente. Podem ser chamadas de células queratinizadas ou cornificadas (CAMUS *et al.*, 2020; KUSTRITZ, 2021).

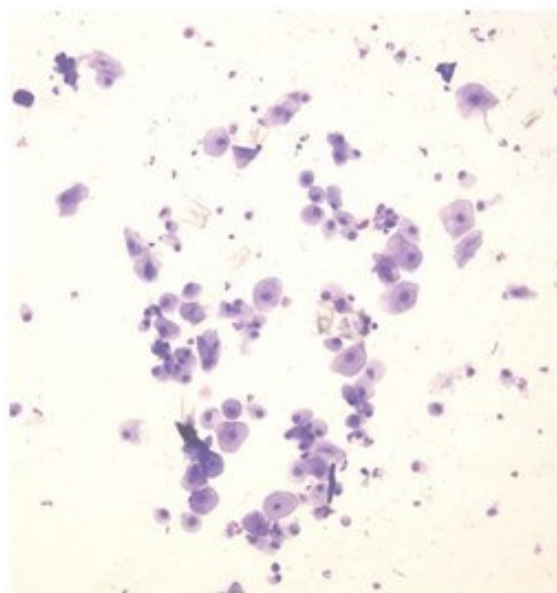
Podem ser encontrados também outros tipos celulares na citologia vaginal como células do metaestro - células não cornificadas com neutrófilos no citoplasma (CAMUS *et al.*, 2020). Além disso, podem ser encontrados também neutrófilos, hemácias e bactérias (KUSTRITZ, 2021). Em fêmeas que acasalaram recentemente é comum ver a presença de espermatozoides (CAMUS *et al.*, 2020).

Fases do ciclo estral e tipos celulares predominantes na citologia vaginal de cadelas

Proestro

Na fase inicial do proestro é possível observar a presença de hemácias, células parabasais, intermediárias grandes e pequenas, superficiais e neutrófilos. Ao fundo pode haver a presença de um muco corado basofilicamente (CAMUS *et al.*, 2020) Na figura 2 é possível observar uma citologia vaginal do início do proestro.

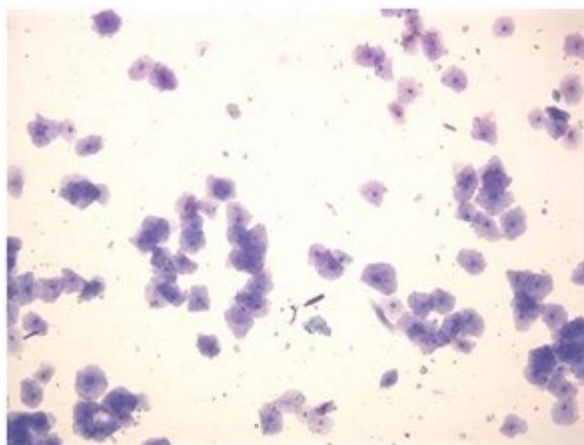
FIGURA 2- Citologia Vaginal de uma cadela no início do proestro (coloração de Wright, 400x).



Fonte: Sharkey *et al.*, (2021, p. 553).

No momento intermediário do proestro o número de células basais e parabasais diminuem e são substituídas por células superficiais nucleadas e anucleadas, não há a presença de neutrófilos e pode haver ou não hemácias, como apresentado na figura 3 (CAMUS *et al.*, 2020; KUSTRITZ, 2021).

FIGURA 3 - Citologia vaginal do meio do proestro. (coloração de Wright, 400x).



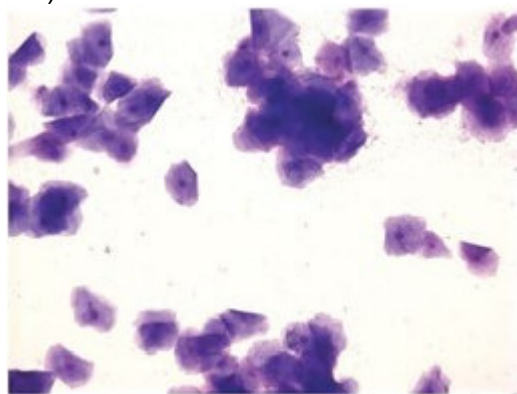
Fonte: Sharkey *et al.* (2021, p. 553).

Bactérias, em diferentes quantidades, podem ser encontradas no fundo da lâmina. Ao final do proestro 80% das células são superficiais, não tem a presença de neutrófilos, pode ou não ter eritrócitos e o fundo da lâmina é claro. Essa característica citológica é igual a encontrada no estro, sendo impossível diferenciar ambas as fases (CAMUS *et al.*, 2020).

Estro

Durante o estro ocorre predominância de células superficiais (Figura 4), chegando a ser mais de 80% das células presentes na lâmina (CAMUS *et al.*, 2020).

FIGURA 4 - Citologia vaginal de uma cadela no estro. (coloração de Wright, 400x).



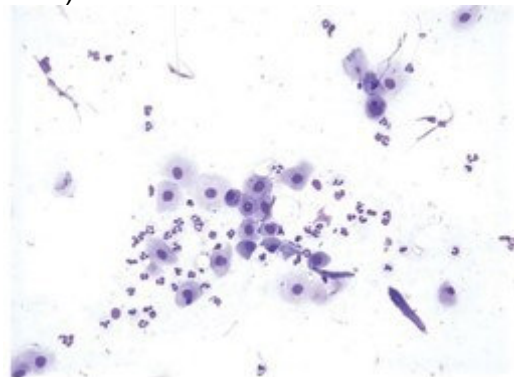
Fonte: Sharkey *et al.* (2021, p. 553).

Podem ter núcleo picnótico ou serem anucleadas (> 50%) e os neutrófilos estão ausentes nessa fase (MACNEILL, 2017; KUSTRITZ, 2021). A queratinização total das mesmas ocorre entre seis dias antes a três dias depois do pico de LH. Dessa forma, como a ovulação ocorre de um a dois dias após o pico de LH, a citologia vaginal não é base para a previsão exata da ovulação (CAMUS *et al.*, 2020).

Diestro

Nas primeiras 24 – 48 horas do início do diestro ocorre a diminuição drástica do número de células epiteliais, com um aumento de células parabasais e intermediárias. Além disso, pode ter a presença de neutrófilos e ocasionalmente de células do metaestro, como ilustrado na figura 5 (KUSTRITZ, 2021).

FIGURA 5- Citologia vaginal de uma cadela no diestro (coloração de Wright, 400x).



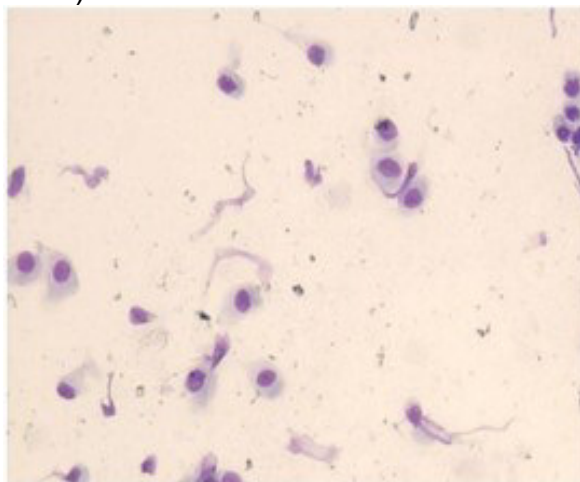
Fonte: Sharkey *et al.* (2021, p. 554).

Segundo Macneill (2017), ao final do diestro o número de células parabasais e os neutrófilos diminuem e há predominância de células intermediárias, podendo haver também, hemácias, linfócitos e eosinófilos, porém esses últimos são raros. Vale ressaltar que as características citológicas vistas no início do proestro e diestro são parecidas, sendo mais difícil diferenciar esses estágios (CAMUS *et al.*, 2020).

Anestro

Nessa fase do ciclo estral são encontradas células parabasais, intermediárias pequenas e neutrófilos (MACNEILL, 2017; ZOPPEI *et al.*, 2019). Bactérias podem ser observadas em pouca quantidade, e quando presentes, em geral fazem parte da microbiota natural do epitélio vaginal (CAMUS *et al.*, 2020). A figura 6 mostra uma citologia vaginal na fase do anestro.

FIGURA 6 - Citologia vaginal de uma cadela no anestro (coloração de Wright, 400x).



Fonte: Sharkey *et al.* (2021, p. 554).

CITOLOGIA UTERINA

O uso da citologia vaginal não é comum para espécies caninas, mas esta pode ser feita através de *imprints* na mucosa do órgão ou coletadas via endoscopia (MACNEILL, 2017). Segundo Krimer e Miller (2021) a citologia pode ser usada como exame para saber a saúde reprodutiva da fêmea, já que pode ser avaliada a infecção uterina através da citologia. Essa técnica foi empregada em cadelas para o estudo das características morfológicas das células do endométrio normal e com patologias (PRADERIO *et al.*, 2019). Nas cadelas, as células epiteliais são cuboides no proestro e estro e colunar no diestro e anestro. O epitélio luminal e glandular não são diferenciados na citologia, o citoplasma é pálido e é raro ter glóbulos de mucina (KRIMER; MILLER, 2021).

Além das células endometriais, outros tipos celulares podem ser encontrados na citologia vaginal de acordo com a fase do ciclo estral que a cadela se encontra. No estro e proestro podem ser observados alguns neutrófilos e raros linfócitos (MACNEILL, 2017). No final do diestro e início do anestro há vacuolização do citoplasma das células epiteliais e picnose (MACNEILL, 2017; KRIMER; MILLER,

2021). Durante o fim do anestro, as células epiteliais já não estão mais degeneradas e tem a presença de macrófagos, linfócitos e plasmócitos (MACNEILL, 2017).

Da mesma forma que na citologia vaginal, podem ser encontradas bactérias, sendo estas mais visualizadas durante o proestro, estro e ao final do anestro (KRIMER; MILLER, 2021).

HISTOLOGIA DO SISTEMA REPRODUTOR

Assim como ocorre com o epitélio vaginal, de acordo com a fase do ciclo estral em que a fêmea se encontra, é possível observar mudanças histológicas no ovário e útero. Essas mudanças são decorrentes dos efeitos dos hormônios sexuais.

Ovário

O ovário é um órgão que realiza a função exócrina (formação de óvulos) e endócrina (secreção de hormônios ovarianos). Histologicamente, é dividido em córtex, região mais periférica, e medula, região mais central. Possui um revestimento de epitélio cuboide superficial e abaixo deste está a túnica albugínea, uma camada de tecido espessa de tecido conjuntivo (ZOPPEL *et al.*, 2019). No córtex estão presentes folículos em diferentes estágios de desenvolvimento, corpos lúteos e o estroma cortical (LIEBICH, 2019). Nas cadelas e gatas essa última estrutura contém glândulas intersticiais, que são cordões de células epitelioides derivadas de células da granulosa e da teca interna dos folículos antrais que entraram em atresia (BACHA JUNIOR; BACHA, 2003).

A medula é formada por tecido conjuntivo frouxo com predominância de fibras elásticas e reticulares, sendo contínuos ao ligamento do mesovário. Possui vasos sanguíneos de grande extensão, nervos, vasos linfáticos e cordões celulares chamados *retia ovarii*, que são estruturas embrionárias remanescentes revestidos por epitélio cuboide (BANKS, 1991).

No proestro é possível perceber a presença de vários folículos entrais em desenvolvimento, com células da granulosa revestindo seu interior. Pode haver também a presença de CLs atrésicos provenientes do ciclo anterior. No estro, os ovários apresentam de dois a três folículos terciários cada, com células na granulosa se projetando para dentro do espaço antral, formando dobras e ficando mais visíveis. Ao fim do estro é observado a formação precoce do CL. Já no início do diestro são observados CLs com suas células em divisão ativa com citoplasma eosinofílico e homogêneo. Ao final do diestro as células lúteas se tornam vacuolizadas. No anestro os CLs ficam pequenos e com a superfície irregular e as células lúteas apresentam grandes vacúolos no citoplasma. No fim do anestro pode ser observado que os CLs contêm deposição lipofuscinosa e há a presença de folículos primários e secundários (REHM *et al.*, 2007; CHANDRA; ADLER, 2008).

Útero

O útero é o órgão em que ocorre a fixação e desenvolvimento do conceito, além disso ele realiza contrações que são indispensáveis para o transporte espermático. É formado por cérvix, corpo e cornos uterinos. Histologicamente, a parede do útero é dividida em três porções: endométrio, miométrio e perimétrio (BANKS, 1991).

O endométrio é dividido em zona basal e zona funcional, sendo que esta última é revestida por epitélio colunar simples e a porção subendotelial é revestida por tecido conjuntivo frouxo, sendo altamente vascularizado com presença de

mastócitos, macrófagos, fibrócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. (PRIEDKALNS; LEISER, 2012). De entremeio a lâmina própria há a presença de glândulas endometriais ramificadas e simples (BACHA JUNIOR; BACHA, 2003).

O miométrio é formado por duas camadas de músculo liso. Uma camada circular, espessa, que é interna e outra longitudinal fina mais externa que é contínua ao mesométrio. Em entremeio a essas duas camadas, se observa o estrato vascular (BANKS, 1991; BACHA JUNIOR; BACHA, 2003). O estrato vascular é composto por veias, artérias, vasos linfáticos e fibras nervosas que vão até o endométrio (LIEBICH, 2019). O perimétrio é constituído de tecido conjuntivo frouxo que é revestido pelo mesotélio peritoneal, células musculares lisas, vasos linfáticos, sanguíneos e nervos (PRIEDKALNS; LEISER, 2012).

Ao corte histológico do útero durante o proestro o epitélio endometrial de revestimento é mais espesso que no anestro, com coloração eosinofílica e pode ter extravasamento de hemácias para o lúmen uterino. As células do miométrio são eosinofílicas e hipertrofiadas. No estro as células epiteliais ficam aumentadas de volume, há o aumento do colágeno estromal, aumento de glândulas secretoras maduras e o músculo liso do miométrio ainda está hipertrofiando. Na fase inicial do diestro o endométrio e miométrio atingem a maior espessura e ao final o epitélio diminui de tamanho, ficando mais fino, há perda do colágeno estromal. Por fim, no anestro, o endométrio e miométrio são atróficos, com citoplasma reduzido (REHM *et al.*, 2007; CHANDRA; ADLER, 2008).

USO DE HORMÔNIOS CONTRACEPTIVOS EM CADELAS

As cadelas possuem características reprodutivas de serem pluríparas, atingem a maturidade sexual cedo e têm gestação rápida, fatores estes que associados a irresponsabilidade de tutores levam ao aumento da população canina (BUENO; RÉDUA, 2020; FERNADES *et al.*, 2020). Dessa forma, meios como a esterilização cirúrgica e aplicação de hormônios contraceptivos são usados a fim de diminuir a superpopulação.

Os hormônios contraceptivos mais utilizados para a supressão do estro são sintéticos análogos a progesterona, sendo conhecidos como progestágenos, com ênfase no megestrol, na medroxiprogesterona e a proligestona (FERNADES *et al.*, 2020). Esses fármacos agem no eixo hipotalâmico-hipofisário e modulam a secreção de GnRH, reduzindo a liberação de LH e FSH e assim suprimindo o crescimento folicular e ovulação (BUENO; RÉDUA, 2020; FERNADES *et al.*, 2020).

Os progestágenos, se usados de forma indiscriminada, levam à efeitos adversos por vezes irreversíveis. Porém devido ao fácil acesso e baixo custo ele é muito utilizado por tutores no Brasil (MOURA *et al.*, 2016).

Em um estudo sócio-epidemiológico, realizado por Lima *et al.* (2022), 22% dos entrevistados já haviam feito uso de inibidores de estro, sendo que 90% relataram que conheciam outras pessoas que já haviam feito uso desse fármaco. Lima *et al.*, (2022) ainda destacaram que o grau de escolaridade e a renda influenciaram na utilização de progestágenos, sendo que o grupo que utilizou anticoncepcionais tinha uma proporção maior de pessoas com baixa escolaridade e renda inferior a um salário mínimo.

No Distrito Federal, Bueno e Rédua (2020), relataram que mais de 49% dos participantes do estudo não sabiam dos efeitos adversos associados ao uso de progestágenos. Já no estudo realizado por Lima *et al.*, (2022), 26,2% não conheciam os efeitos adversos.

Quanto à venda de inibidores de estro, Prado *et al.*, (2020) verificaram que no interior do estado de São Paulo, 90% dos estabelecimentos veterinários vendiam esse tipo de fármaco e 97,5% não se baseava no peso do animal para determinar a dose. Esta forma de comercialização de progestágenos pode acarretar alterações em cadelas, principalmente no que diz respeito às patologias do sistema reprodutor. Além disso, 16% dos estabelecimentos não alertavam os tutores sobre os efeitos que o uso desses medicamentos poderiam acarretar.

É importante ressaltar que a recomendação para utilização de progestágenos é que os mesmos devem ser utilizados em fêmeas na fase adulta de anestro. Dessa forma, o médico veterinário precisa ser consultado para fazer a avaliação do ciclo estral (BUENO; RÉDUA, 2020) antes da utilização dos progestágenos. Porém, essa não é a realidade no Brasil, sendo que a maioria da população faz a aplicação nas fases de proestro e estro ou mesmo na fêmea gestante, o que leva ao agravamento dos efeitos colaterais (PRADO *et al.*, 2020).

Os efeitos adversos incluem êmese, diarreia, letargia (OLIVEIRA *et al.*, 2003). Segundo Kutzler e Wood (2006) a piometra foi o principal efeito colateral observado em cadelas após o uso de acetato de megestrol. Outros efeitos como hiperplasia mamária, aumento do apetite com ganho de peso, inquietação, neoplasias mamárias e diabetes mellitus também foram relatados. Além disso, pode ser observado também acromegalia, supressão da adrenal e alterações na derme (MONTEIRO *et al.*, 2009). Quando utilizados no período gestacional, prolonga a gestação levando a morte fetal, distocias e maceração fetal (PRADO *et al.*, 2020). No que tange aos efeitos colaterais no sistema reprodutor, Vasetska e Mass (2017) relataram a ocorrência de hiperplasia endometrial, endometrite, metrite, piometra, hidrometra e ovários policísticos, podendo ter a ocorrência de patologias mistas (ovários policísticos e piometra). Das patologias citadas, hiperplasia endometrial cística e piometra foram as mais observadas em cadelas.

Em estudo realizado por Souza Junior *et al.* (2018), as alterações patológicas encontradas foram hiperplasia mamária, neoplasia mamária, piometra, e feto macerado e em comparação com as gatas, a cadelas tiveram maior incidência de piometra. Sala *et al.*, (2021) observaram que no exame físico de cadelas que fizeram uma única aplicação de progestágeno, 60% apresentavam hiperplasia mamária. No exame histológico do útero 90% das cadelas apresentaram alterações microscópicas de hiperplasia endometrial cística e, dessas, 27,7% apresentaram secreção purulenta no útero, caracterizando assim piometra. Oliveira *et al.*, (2021) avaliaram o útero de cadelas submetidas a castração eletiva, sendo que 12,3% usaram anticoncepcional ao menos uma vez e, dessas, 100% apresentaram alguma alteração uterina ou ovariana de hiperplasia endometrial cística, ovários policísticos ou hiperplasia endometrial cística associada à cistos foliculares.

CONCLUSÃO

A cadela possui uma fisiologia da reprodução particular em relação as outras espécies, o que contribui para superpopulação canina. A utilização de progestágenos a fim de inibir a manifestação do estro pode levar à doenças no sistema reprodutor. Porém, a maioria das pesquisas realizadas sobre o uso de drogas para controle populacional ocorrem no âmbito epidemiológico, sendo necessários mais estudos que façam uma correlação direta com uso de progestágenos e alterações uterinas e ovarianas.

A instituição da terapia hormonal como método contraceptivo deve ser conduzida por quem tenha conhecimento da fisiologia endócrina reprodutiva da cadela. Vale ressaltar a importância do médico veterinário como disseminador de informação, alertando os tutores sobre os efeitos colaterais do uso inadequado de progestágenos em cadelas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento de pesquisa e bolsa de iniciação científica.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. E.; COVIZZI, G. J. Fisiologia Reprodutiva de Cadelas. *In*: VICENTE, W. R. R.; APPARÍCIO, M. (ed.). Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos. 1. ed. São Paulo, SP: **MedVet**, cap. 3, p. 17 – 21, 2015.

CRUSCO, S. E. Tópicos do ciclo estral em cadelas. **Revista Brasileira Reprodução Animal**, [s.l.], v.46, n.4, p.373-376, 2022. Disponível em: <<http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v46/n4/RB1045%20Crusco%20p.373-376.pdf>>. DOI: 10.21451/1809-3000.RBRA2022.032.

CAMUS, M. S; ALLISON, R. W; MILLER, D. Female Reproductive Tract. *In*: COWELL, R. L; VALENCIANO, A. C. (ed.). **Diagnostic Cytology And Hematology Of The Dog And Cat**. 5. Ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, cap. 25, p. 423 – 437, 2020.

BACHA JUNIOR, W. J.; BACHA, L. M. **Atlas colorido de Histologia Veterinária**. 2. ed. São Paulo, SP: Roca, 2003.

BANKS, W. J. **Histologia Veterinária Aplicada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991.

BOCARD, M; DABUS. D. M. M; TETRIN, T. C; LIMA, G. S. BARIANI, M. H. Influência hormonal na carcinogênese mamária em cadelas. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 6, n. 11, p. 1- 6, 2008. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/MaJNCbwjWaJta8j_2013-6-13-15-59-36.pdf>.

BUENO, L. C. V.; RÉDUA, C. R. O. Uso e consequências dos principais métodos contraceptivos em cadelas na região do distrito federal. **Revista Ciência e Saúde Animal**, Águas Claras, DF, v. 2, n. 1, p. 9- 21 jan/ 2020. Disponível em: <<http://revistas.icesp.br/index.php/CSA/article/view/927/672>>. DOI: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11691105.v1>

CHANDRA S.A.; ADLER R. R. Frequency of different estrous stages in purpose-bred beagles: a retrospective study. **Toxicologic Pathology**, Thousand Oaks, n. 36, p. 944-949, 2008. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0192623308326150>>. DOI: 10.1177/0192623308326150

DALLA NORA, L. R.; FREITAS, E. S. Estudo retrospectivo das implicações patológicas em cadelas expostas a hormônios contraceptivos no período de 2015 a 2017 em clínica veterinária no município de Capitão Leônidas Marques/PR. *In: Congresso Nacional de Medicina Veterinária* FAG, 1., 2017, Cascavel. **Anais [...]**. Cascavel: [s.n.], p. 22 – 29, 2017. Disponível em: <<https://themaetscientia.fag.edu.br/index.php/ACNMVF/article/view/16/89>>.

DAVIDSON, A. P.; STABENFELDT, G. H. Ciclo Estral/Menstrual. *In: KLEIN, B. G. Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, cap. 37, p. 450 – 457, 2021a. E-book. ISBN 9788595158085. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158085/>>.

DAVIDSON, A. P.; STABENFELDT, G. H. Ciclo Ovariano. *In: KLEIN, B. G. Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021b. cap. 36, p. 444 – 449, 2021b. E-book. ISBN 9788595158085. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158085/>>.

FERNANDES, E. R. L; MELO, W. G. G; SOUSA, M. P; CHAVES, L. D. C. S; SILVA, L. N, *et al.* Uso de fármacos contraceptivos e seus efeitos colaterais em cães e gatos: revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 17, n. 23, p. 1-14, 2020. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/n908HDT2y67Kcun_2020-6-18-9-5-32.pdf>.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2013**. População de animais de estimação no Brasil. Local: IBGE, 2013. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf/view>>.

KRIMER, P. M.; MILLER, D. M. Uterine Cytology. *In: SHARKEY, L. C.; RADIN, M. J.; SEELIG, D. (ed.). Veterinary cytology*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, cap. 43, p. 559 – 581, 2021.

KUSTRITZ, M. V. R. Vaginal Cytology in the Bitch and Queen. *In: SHARKEY, L. C.; RADIN, M. J.; SEELIG, D. (ed.). Veterinary cytology*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2021. cap. 42, p 552 – 558, 2021.

KUTZLER, M.; WOOD, A. Non-surgical methods of contraceptive and sterilization. **Theriogenology**, [s.l.], v. 66, p. 514–525, 2006. Disponível em: <Non-surgical methods of contraception and sterilization - ScienceDirect>.DOI:10.1016/j.theriogenology.2006.04.014.

LIEBICH, H. G. **Veterinary Histology of domestic mammals and birds**. 5. ed. Sheffield: 5M Publishing, 2019.

LIMA, G. R. R; SOARES, L. G; LIMA, J. V; FREITAS, M. E. S; FERNANDES, L. M. *et al.* Estudo sobre o uso indiscriminado de anticoncepcionais em cadelas e seus aspectos sócio-epidemiológicos. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 1 – 11, e20811628942, 2022. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28942>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28942>.

LUZ, M. R.; SILVA, A. R.; CUNHA, I. C. N. Órgãos reprodutivos: como funcionam. *In*: LUZ, M. R.; SILVA, A. R. **Reprodução de cães**. Barueri: Editora Manole, cap. 3, p 29 – 51, 2019. E-book. ISBN 9788520455449. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455449/>. Acesso em: 09 nov. 2022.

MACNEILL, A. L. Cytology of the Reproductive System. *In*: BARGER, A. M; MACNEILL, A. L. (ed.). **Small Animal Cytologic Diagnosis**. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, cap. 17, p 433 – 454, 2017.

MONTEIRO, C. M. R. PERRI, S. H. V; CARVALHO, R. G; KOIVIST, M. B. Histologia e morfometria em cornos uterinos de cadelas nulíparas, múltiparas e tratadas com contraceptivos. **Pesquisa Veterinária Brasil**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 10, p. 847-851, out/2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pvb/a/xZ5gnPcNGw48xNG688TsfjR/?format=pdf&lang=pt>>.

MOURA, R. B. R; JACOB, T. M; VOSS, G. P; SANTOS, A. P. D; Rosa, P. R. B. Estudo dos efeitos de contraceptivos. *In*: Mostra de Iniciação Científica e Tecnológica, 1.: Ciências Agrárias e da Saúde. FEA, 2016, Andradina. **Anais Mostra de Iniciação Científica e Tecnológica**, 1. Andradina: Revista Científica, 18 nov. p. 68 – 72, 2016. Disponível em: <https://www.fea.br/wp-content/uploads/2020/09/ANAIS_MICTEC_2016.pdf>.

OLIVEIRA, B. C. MALINSKI, A. C; GRUCHOUSKEI, L; ELIAS, F. Avaliação anatomopatológica de úteros e ovários de cadelas submetidas à ovariosterectomia eletiva *In*: **Jornada de iniciação científica e tecnológica**, 11., 2021. [s.l.] Anais [...]. [s.l.]:[s.n.], v. 1 n. 1, 2021. Disponível em: <<https://portaleventos.uffs.edu.br/index.php/JORNADA/issue/view/120>>.

OLIVEIRA, E.C.S.; MARQUES JÚNIOR, A.P.; NEVES, M.M. Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela – revisão. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 8, n. 1, p. 1 - 12, 2003. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/4007>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v8i1.4007>

OLIVEIRA, G. P; SOUZA, H. F. F; BATISTA, D. P; SILVA, A; SILVA, W. C. *et al.* Emprego da citologia vaginal na detecção da fase do ciclo estral de cadelas e sua relação com a idade e escore de condição corporal, Belém, Pará. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9. e25310917921, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/17921/16101/225866>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17921>.

PRADERIO, R. G; MITACEK, M.C. G; FAVRE, R. N; REARTE, R; de la SOTA; R. L. *et al.* Uterine endometrial cytology, biopsy, bacteriology, and serum C-reactive protein in clinically healthy diestrus bitches. **Theriogenology**. v.131, p. 153-161, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093691X18305946?via%3Dihub>>. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2019.03.039.

PRADO, M. E; APEL, T. L; AUGUSTO, I. L; MANIERI; A. F; FRACÁCIO, C. P. *et al.* Levantamento do uso e riscos terapêuticos de anticoncepcionais em cadelas e gatas. **ARS veterinária**, Jaboticabal, SP, v. 36, n. 1, p. 52 - 58, 2020. Disponível em: <<http://arsveterinaria.org.br/ars/article/view/1251/1190>>.

PRIEDKALNS, J.; LEISER, R. Sistema Reprodutivo da Fêmea. *In*: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. **Histologia veterinária de Dellmann**. 6. ed. Barueri: Editora Manole, 2012. cap. 13, p. 256 – 278, 2012. E-book. ISBN 9788520455722. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455722>>.

REHM, S; STANISLAUS, D. J; WILLIAMS, A. M. Estrous Cycle-Dependent Histology and Review of Sex Steroid Receptor Expression in Dog Reproductive Tissues and Mammary Gland and Associated Hormone Levels. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 80, n. 3, pág. 233-245, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdrb.20121>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdrb.20121?casa_token=kXWbs80_e04AAAAA:3XGHSnAaR-w4Q6suXQmZiVaJhLettLBAPW9le8nRSs9cmxZOox_UZe0iORLZ7TqEyKAL1r1TckTu8eSf>.

SALA, P. L; ASSIS, M. M. Q; RIBEIRO, R. C. L; SÁ, T. C; ROCHA, A. G. P. *ET al.* Does a single application of contraceptive cause pathological changes in bitches?. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.73, n.3, p.752-756, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abmvz/a/XFxsD87jpQkmmyqFddnvnwh/?lang=en&format=pdf>>.

SILVA, F.L; SILVA, C. R. A; SOUSA, M. P; CASTRO, L. R. M. S; ROCHA, A. O. *et al.* Avaliação do uso de anticoncepcionais em cães e gatos. **PubVet**, Maringá, v.14, n.10, a674, p.1-5, out/2020. Disponível em: <<https://www.pubvet.com.br/uploads/01141557af7b02dac8d32f9ad6b9ff08.pdf>>. DOI: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n10a674.1-5>.

SCHMITT, C. I; PEREIRA, K. C. A. F; OLIVEIRA, M. J. G; ZIMERMANN, E; PEGORARO, J. R. Saúde reprodutiva de cães e gatos **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 1, p.2388-24, 2020. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/6152/5470>>. DOI:10.34117/bjdv6n1-176.

SHARKEY, L. C.; RADIN, M. J.; SEELIG, D. (ed.). **Veterinary cytology**. 1. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2021.

SILVA, L. D. M; LIMA, D. B. C. Aspectos da fisiologia reprodutiva da cadela. **Revista Brasileira Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.42, n.3-4, p.135-140, 2018. Disponível em: < [http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v42/n3-4/p135-140%20\(RB750\).pdf](http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v42/n3-4/p135-140%20(RB750).pdf) >.

SOUZA JÚNIOR, M. D. G; CARDOSO, B. S. P; SILVA, W. A. M; PACHECO, H. F. C. CARDOSO, A. M. C.; Efeito do uso de anticoncepcionais em cadelas e gatas *In*: III Congresso Internacional das Ciências Agrárias – III **Cointer PDVAgro**, Graças: [s.n.], 2018. Disponível em: < <https://cointer-pdvagro.com.br/wp-content/uploads/2019/02/EFEITO-DO-USO-DE-ANTICONCEPCIONAIS-EM-CADELAS-E-GATAS.pdf> >. DOI: <https://doi.org/10.31692/2526-7701.IIICOINTERPDVAGRO.2018.00452>.

VASETSKA A. I.; MASS A. A. The use of hormone containing contraceptive drugs and their effects on the reproductive system of dogs and cats. **Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety**, Kharkov, v. 3, n. 1, p. 21 – 25, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/317067739_THE_USE_OF_HORMONE_CONTAINING_CONTRACEPTIVE_DRUGS_AND_THEIR_EFFECTS_ON_THE_REPRODUCTIVE_SYSTEM_OF_DOGS_AND_CATS>.

ZOPPEI, A. P; PINTO NETO, A.; OLIVEIRA, W; MERTINEZ, A. C. *et al.* Morfofisiologia ovariana das cadelas, **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.16 n.29; p. 1102-1118, 2019. Disponível em: <<https://www.conhecer.org.br/enciclop/2019a/agrar/morfo.pdf> >.