

HORMÔNIOTERAPIA EM PEQUENOS ANIMAIS*

Introdução

Recentemente tem se observado um aumento nos estudos da biologia reprodutiva na espécie canina e felina. A combinação desses conhecimentos com as novas preparações farmacológicas hormonais é uma opção para o tratamento de endocrinopatias e outros transtornos reprodutivos, em fêmeas e machos, assim como para o controle e manipulação do ciclo estral.

Entre os fatores que devemos analisar antes de indicar a administração de drogas com atividade hormonal para os pacientes caninos e felinos estão os efeitos colaterais, a relação custo e benefício do tratamento, a transmissão de características indesejáveis a prole (nos tratamentos para criptorquidismo, por exemplo) e que as indicações e dosagens recomendadas para a espécie canina, são, em muitos casos, são extrapoladas para os gatos.

Endocrinologia reprodutiva das cadelas

A cadela é considerada uma espécie monoéstrica estacional, porém alguns autores consideram que não existam fatores sazonais comprovadamente relacionados nessa espécie. A apresentação cíclica ocorre entre 5 a 12 meses, o início da puberdade se inicia no 6 até 24 meses, conforme raça e seu ciclo reprodutivo apresenta 4 fases distintas que proporcionam modificações no perfil hormonal, nas estruturas anatômicas e histológicas e no comportamento da cadela: pró-estro, estro, metaestro/diestro e anestro.

Pró-estro

O pró-estro tem duração média de 7 dias e nessa fase ocorre o crescimento folicular, com conseqüente aumento dos níveis séricos de estradiol 17- β , aparecimento do pico de LH, início do aumento da secreção de progesterona (fato que ocorre exclusivamente na espécie canina) pela luteinização precoce das células da teca. A cadela se apresenta com a vulva aumentada e congesta, liberando descarga serosanguinolenta e passa a atrair o macho, porém sem aceitar a monta.

* Seminário apresentado pela aluna LUCILA CARBONEIRO DOS SANTOS na disciplina de ENDOCRINOLOGIA DA REPRODUÇÃO, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2004. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

Esse aumento dos níveis séricos de progesterona plasmática antes da formação do corpo lúteo, segundo alguns autores, tem origem nos folículos pré-ovulatórios e nas células intersticiais ovarianas, em função de uma produção excessiva desse hormônio, formado como precursor da síntese de estradiol 17- β . A queda do estradiol 17- β e a elevação discreta de progesterona (2 a 3 ng/mL) induzem a secreção das gonadotróficas hipofisárias, principalmente o LH, sendo seu pico considerado o dia 0 do estro na cadela, ocorrendo as múltiplas ovulações em torno de 36 a 50 horas após esse evento.

Estro

O estro tem duração de 5 a 9 dias e nessa fase as cadelas aceitam a monta e ocorre a supressão da secreção serosanguinolenta, a vulva se apresenta macia e flácida e a citologia vaginal apresenta uma predominância de células superficial, devido a epitelização e proliferação celular no final do pró-estro, em função do efeito do aumento do estradiol 17- β . Após o pico de LH e a liberação dos ovócitos, se inicia a luteinização e conseqüente aumento gradativo de progesterona.

Metaestro e diestro

O metaestro se caracteriza pela transição da fase estrogênica para a fase luteal e o diestro pela predominância de progesterona. Nesse momento, a cadela passa a rejeitar o acasalamento e a vulva regride de tamanho. Os perfis hormonais da cadela prenhe ou não prenhe são similares e a progesterona se mantém em níveis elevados (30 ng/mL em média) até 40 dias após o pico de LH. Após esse período, seus níveis vão reduzindo até o parto, onde se encontram valores semelhantes aos basais.

A luteólise, nas cadelas prenhes, se deve a secreção de PGF_{2 α} produzida no útero. Nas cadelas não prenhes, a luteólise ocorre em função de uma suposta programação de apoptose em um determinado tempo ou por uma insuficiência de fatores luteotróficos. A queda de progesterona coincide com um aumento dos níveis de prolactina e da relaxina. Na espécie canina a prolactina é liberada por estimulação estrogênica hipofisária (direta) e hipotalâmica (indireta) através do TRH e tem como função a manutenção do corpo lúteo, sendo o principal fator luteotrófico em caninos, além disso a hiperprolactinemia diminui a secreção da dopamina (feed-back negativo) e conseqüente bloqueio da liberação de GnRH pelo hipotálamo.

Anestro

Durante o anestro, a hipófise e os ovários se encontram em atividade, sendo observados níveis pulsáteis constantes de LH e FSH. Esse período varia de 2 a 10 meses e a cadela não apresenta

sinais de atração do macho. A prolactina tem função de inibição tônica sobre a liberação de LH no anestro.

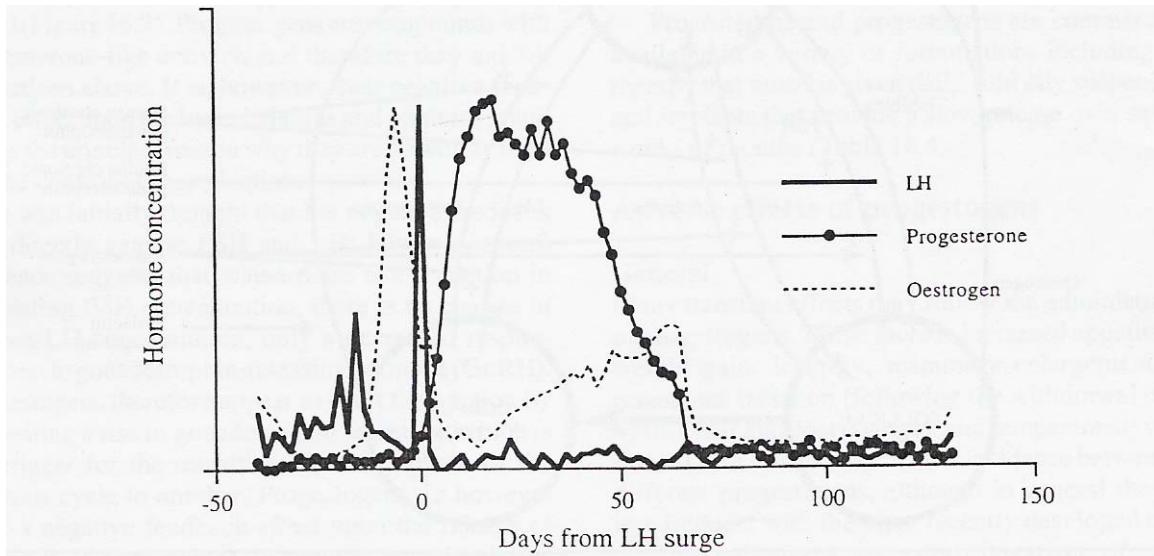


Figura 1: Perfil hormonal do ciclo estral da cadela

Endocrinologia reprodutiva das gatas

Nas gatas, o início da manifestação do ciclo estral e a puberdade estão diretamente relacionados ao fotoperíodo, sendo estimulados pelo aumento das horas luz/dia, que promove uma redução da secreção de melatonina, na glândula pineal, desencadeando um estímulo positivo para a liberação de GnRH no hipotálamo e liberação das gonadotrofinas hipofisárias. Gatas de raças de pêlo curto apresentam uma puberdade mais precoce, quando comparadas as de pêlo longo e a estação do ano em que a gata nasce também influencia na idade a puberdade. O ciclo estral da gata é composto pelo pró-estro, estro, diestro, anestro e interestro.

Anestro

Essa fase tem duração média de 90 dias, ocorrendo nos meses com dias de menos duração (outono e inverno). A fêmea não aceita, nem atrai o macho e os níveis dos hormônios se encontram em valores semelhantes aos basais.

Pró-estro e estro

O pró-estro tem duração de 1 a 2 dias e muitas vezes não é identificado pelo proprietário. A gata manifesta atração ao macho, porém não aceita a monta. Os níveis de estradiol 17- β atingem de 12 a 40 pg/mL em 48 horas, em função do crescimento folicular. LH e a progesterona se mantêm em valores basais.

O estro duração média de 7 dias e nesse período a gata passa a aceitar a monta. Devido a cornificação do epitélio vaginal, por influência do estradiol 17- β , podemos observar nesse período, um predomínio das células superficiais no exame de citologia vaginal. A liberação do GnRH e a ovulação, e a é induzida pelo coito ou por estímulo comparável. A estimulação vaginal é transmitida através de via nervosa aferente espinhal até o hipotálamo, onde é convertida em sinal hormonal com a liberação de GnRH que, por sua vez promove a liberação de FSH e LH. Nessa fase, o FSH contribui para o crescimento final do folículo e o LH para a ovulação e a luteinização do corpo lúteo, que ocorre em torno de 24 horas pós-ovulação.

O número de ovulações está relacionado com a intensidade dos pulsos de LH, que tem relação com o número de coitos ou estimulações vaginais e seus intervalos. A hora da ovulação também depende do momento do estro. Quando a monta ocorre no início do estro, a ovulação é tardia e quando o coito ocorre no fim do estro, a ovulação ocorre mais cedo. O acasalamento, na espécie felina, é considerado o dia 0 do ciclo estral.

Interestro

O interestro tem duração média de 7 dias e se manifesta quando não ocorre cópula ou se o acasalamento ocorre antes da maturação do folículo ou ainda se não houve um pulso adequado de LH. Sem a ovulação, ocorre a atresia dos folículos e uma redução da produção de estradiol 17- β e após, ocorre novo recrutamento e crescimento folicular. Nesse período, não se observa comportamento sexual, nem alterações anatômicas e fisiológicas.

O interestro, diferentemente do anestro, é um momento de ausência de sinais comportamentais que ocorre durante o período reprodutivo, sendo freqüente se observar, em algumas gatas, a permanência dos sinais comportamentais durante o interestro, em função de uma manutenção dos níveis de estradiol 17- β , ocorrendo a chamada permanência do estro ou falsa ninfomania.

Metaestro

Nessa fase se observa um aumento dos níveis de progesterona que se inicia em torno de 24 a 50 horas após o pico ovulatório de LH. Se ocorrer a chamada pseudogestação (ovulação sem

fecundação) a progesterona começa a reduzir seus níveis em torno do dia 25 e chega no nível basal ao redor dos dias 30 a 40 pós-cópula. A luteólise nessa fase não é dependente de nenhum fator luteolítico e sim ocorre por programação do corpo lúteo quando não há liberação de fatores luteotróficos. Nas gatas prenhes, os níveis de progesterona se mantêm até em torno de 60 dias, ocorrendo uma redução discreta a partir dos 25 a 35 dias. A relaxina e a prolactina, assim como na espécie canina, são os principais fatores luteotróficos para a manutenção do corpo lúteo nas gatas.

Drogas contraceptivas

Os progestágenos são normalmente utilizados como droga contraceptiva pelo seu efeito de *feed-back* negativo sobre o hipotálamo e hipófise, também exercem um *feed-back* negativo sobre a liberação de prolactina e podem reduzir as concentrações de estrógeno e testosterona. A administração de progestágenos durante a fase de anestro previne o retorno do ciclo estral e a aplicação dessas drogas no pró-estro podem inibir as ovulações.

Acetato de megestrol (Megestar[®], Gynodal[®], Preve-gest[®])

É um progestágeno sintético, de curta duração e a dosagem varia conforme a fase do ciclo estral em que o tratamento será realizado, sendo recomendado para cadelas no anestro a dosagem de 0,55 mg/kg, sid, VO, por 32 dias e no início do pró-estro 2,2 mg/kg, sid, VO, durante 8 dias. Para as gatas, a dosagem é de 5mg, VO, sid, durante 1 semana.

Proligesterone (Covinan[®])

Progesterona sintética de 3^a geração e ação prolongada, é recomendada na dose de 10 a 30 mg/kg, por via subcutânea, aplicados no anestro ou no início do pró-estro, tanto para cadelas, quanto para gatas.

Acetato de medroxiprogesterona (Promone-E[®], Provera[®], Singestar MP[®])

É um Progestágeno sintético de longa duração e a dose preconizada para contracepção é de 2 mg/kg, IM, a cada 3 meses ou 3 mg/kg a cada 4 meses. Nas gatas a dose utilizada é de 25 a 100mg por animal, IM, no período de 6 a 12 meses.

Efeitos colaterais dos progestágenos

Aparentemente as gatas são mais resistentes aos efeitos colaterais dos progestágenos quando comparadas às cadelas. Os efeitos colaterais desses fármacos devem ser considerados e incluem: inibição da imunidade uterina, proliferação das glândulas endometriais com formação de hiperplasia

cística do endométrio, sendo esses efeitos contribuintes para o aparecimento de piometra. A literatura cita ainda um efeito diabetogênico e teratogênico dos progestágenos.

Alguns trabalhos citam um risco aumento de formação de tumores mamários benignos em cadelas. Nas gatas, a administração regular de progestágenos é associada com um risco significativamente maior no aparecimento de tumores mamários benignos e malignos. As lesões benignas mamárias, principalmente a hiperplasia mamária benigna das gatas, também está associada com a utilização de progestágenos exógenos.

Pseudogestação

Essa alteração é mais freqüente nas cadelas e tem como principais sinais clínicos o comportamento de formação de ninho, ganho de peso e desenvolvimento do tecido mamário com secreção de leite, ocorrendo tipicamente em fêmeas não prenhes em torno de 6 a 12 semanas após o estro.

A etiologia dessa patologia ainda não foi completamente estabelecida, mas considera-se que a prolactina (PRL) tenha um papel central nas manifestações clínicas da pseudogestação. Alguns estudos sugerem que em algum período do diestro, as concentrações de PRL sérica tenham um aumento maior nas cadelas com pseudogestação, quando comparadas às cadelas que não apresentam. A pseudogestação também pode ocorrer 3 a 4 dias após a ovariectomia realizada na fase do diestro ou ainda, 3 a 4 meses após a supressão da administração exógena de progesterona.

Em algumas fêmeas, se observa a remissão espontânea dos sinais clínicos da pseudogestação, principalmente em função de uma ausência de estímulos promovidos pela amamentação que acarreta numa não sinalização de reflexos neuroendócrinos, que ocasionam a redução de prolactina.

A utilização de progestágenos é uma alternativa para o tratamento da pseudogestação o tratamento preconizado é 2,5 mg/kg, sid, VO, por 8 dias de acetato de megestrol (Megestar[®], Gynodal[®], Preve-gest[®]). Porém, antes de instituir esse tratamento, devemos considerar os efeitos colaterais de sua utilização, assim como a possibilidade de retorno dos sinais clínicos após o término do tratamento com essa droga.

Atualmente, as drogas mais indicadas e utilizadas para o tratamento da pseudogestação são as anti-prolactínicas. A secreção de PRL é regulada positivamente pela serotonina e negativamente pela dopamina, portanto, os fármacos antagonistas da serotonina (metergolina, Contralac[®]) e

agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, Parlodel[®] e cabergolina, Galastop[®]) causam uma redução da secreção de PRL hipofisária e conseqüente diminuição da lactogênese.

A cabergolina (Galastop[®]) é utilizada na dosagem de 1,5 a 5 mg/kg, sid, VO, por 2 a 8 dias, ocorrendo a remissão dos sinais clínicos em torno de 3 a 4 dias. A metergolina (Contralac[®]) é recomendada na dose de 0,2 mg/kg, sid, por 2 dias. A bromocriptina (Parlodel[®]) pode ser usada na dosagem de 0,01 mg/kg, sid, por 10 dias. Os efeitos colaterais observados estão: vômito, anorexia e depressão.

Indução do estro

Entre os protocolos de indução farmacológica do estro podemos incluir as combinações de gonadotrofinas com ou sem sensibilização prévia de estrógenos, as drogas agonistas GnRH e agonistas dopaminérgicos. A maioria desses tratamentos nas cadelas apresentam resultados insatisfatórios devido a falta de informações sobre os eventos hormonais responsáveis pelo término do período de anestro nessa espécie. Na espécie felina, a indução do estro apresenta resultados melhores e os estímulos sociais e luminosos (10 horas de luz/dia) também podem ser usados, tendo como vantagens o menor custo e a redução dos riscos que os medicamentos acarretam.

Protocolos de indução de estro nas cadelas

- 20 UI/kg de eCG (Folligon[®]), por 5 a 10 dias seguido de 500 a 1000 UI de hCG (Pregnyl[®]).
- DES (Destilbenol[®]) na dose de 5 mg, sid, por 7 dias e 5 mg/animal de LH, IM no 5^o, 9^o e 11^o dia do pró-estro induzido.
- Bromocriptina (Parlodel[®]): 250 mg/kg, bid, VO, até início do pró-estro.
- Cabergolina (Galastop[®]): 5 mg/kg, sid, VO, até início do estro ou por 30 dias no máximo.
- Acetato de buserelina (Suprefact[®]): 1,5 mg/kg, tid, SC, por 11 dias e 0,75 mg/kg por 3 dias.

Protocolos de indução de estro nas gatas

- 2 mg/kg de FSH (Foltropin[®]), sid até início de estro e realização de monta natural ou aplicação de 250 UI de hCG (Pregnyl[®]) para a indução das ovulações.

- 150 UI de eCG (Folligon[®]) e após 84 horas aplicação de 100 UI de hCG (Pregnyl[®]).

Incontinência urinária responsiva a estrógenos

Esse distúrbio é freqüentemente descrito como uma complicação da ovariectomia ou ovariosterectomia. A etiologia da incontinência urinária não é totalmente esclarecida, mas parece estar relacionada a modificações na espessura da mucosa uretral e no tônus do esfíncter uretral externo devido à ausência de estrógeno.

O tratamento recomendado é a administração de 0,3 mg/kg de DES (Destilbenol[®]), sid, VO, por 3 semanas ou 0,03 mg/kg de Etinilestradiol (Sesoral[®]), sid, 3 semanas. Havendo recidiva dos sinais clínicos, o tratamento pode ser repetido. Os efeitos colaterais dos estrógenos devem ser considerados e incluem a anemia aplásica, trombocitopenia e leucopenia.

Supressão do estro

A administração de progestágenos em altas dosagens (acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, altrenogest, etc.) durante o pró-estro nas cadelas e no estro nas gatas promove a supressão dos sinais anatômicos e comportamentais do cio em torno de 5 dias após o tratamento.

Para a supressão do estro em cadelas é indicada a administração de acetato de medroxiprogesterona (Provera[®], Promone-E[®]) na dose de 5 mg/kg, sid, VO, por 5 dias. Nas gatas a dosagem preconizada é de 2,5 a 5 mg/animal, IM, obtendo anestro por períodos prolongados.

Parto distócico

O parto distócico é definido como parto difícil ou incapacidade do útero em expelir o feto e tem como principais causas de origem materna as anormalidades do diâmetro pélvico (canal pélvico estreito, traumatismos anteriores) e do trato reprodutivo (fatores hormonais, defeitos congênitos, inércia uterina primária e secundária), além de causas diversas como medo, estresse do parto dor, obesidade, etc. Entre as causas de origem fetal podemos destacar o tamanho do feto, a apresentação, posição e posturas anormais e o desenvolvimento anormal dos filhotes.

O tratamento hormonal com a ocitocina é indicado para a estimulação das contrações uterinas, desde que a fêmea apresente: posição, apresentação e tamanho fetal normais, ausência de anormalidades pélvicas, e da via fetal (vagina e vulva) e grau de dilatação cervical e lubrificação adequados.

A dosagem de ocitocina recomendada é de 3 a 5 UI, IM ou SC, em intervalos que variam entre 20 a 60 minutos. A administração desse hormônio nunca deve exceder 20 UI, pois pode causar hipoxia fetal e ruptura ou torção uterina. A associação entre ocitocina, gliconato de cálcio a 10% (1 mL/3kg) e glicose a 20% (5 a 10 mL), ambas por via IV, é um protocolo preconizado por diversos autores. Nas gatas a dose recomendada é de 0,5 a 1 UI/kg, podendo ser repetida por 3 vezes em intervalos de 20 a 30 minutos.

A ocitocina também tem indicação em casos de hemorragia moderada pós-parto, metrite pós-parto, retenção de placenta e agalactia e as dosagens variam conforme a severidade do caso.

Tumores mamários

Os hormônios estrógeno e progesterona exercem uma influência central na etiologia dos TGMs em cadelas, porém outros hormônios como a prolactina e o hormônio do crescimento também têm sido encontrados nos tecidos mamários neoplásicos e provavelmente interagem na etiologia dessas neoplasias.

No tecido mamário normal existem receptores para os hormônios estrógeno e progesterona. Esses receptores também são encontrados comumente na maioria dos TGMs benignos e em alguns tumores malignos, porém foram raramente detectados nas metástases.

O Tamoxifen[®] é um antiestrogênico, não esteroide análogo do Clomifeno. Essa droga apresenta tanto efeitos agonistas como antagonistas. A manifestação dessas ações distintas depende da espécie e do tecido considerado. Por exemplo, em humanos essa droga exerce um efeito antagonista do estrógeno na glândula mamária, entretanto apresenta um efeito agonista no útero. Em cães, os mecanismos de ação dessa droga ainda são incertos, porém é sabido que age competitivamente bloqueando os receptores estrogênicos e possivelmente tenha outros mecanismos ainda não determinados. Em mulheres, o Tamoxifen[®] é utilizado para o tratamento de tumores de mama positivos para receptores de estrógenos. Nas cadelas não existem, até o presente momento, dados suficientes que comprovem a eficácia do Tamoxifen[®] para o tratamento dos Tumores mamários. Em um estudo recente com o Tamoxifen[®] em cadelas com carcinoma foram observados bons

resultados no tempo de sobrevivência. A dosagem utilizada nesse experimento foi de 0,4 a 0,8 mg/kg, sid, VO por 4 a 8 semanas, porém mais estudos são necessários para definir qual a forma de tratamento deve ser recomendada com segurança. Devemos considerar ainda que os efeitos colaterais da ação agonista estrogênica do Tamoxifen[®] como a piometra, hiperplasia vaginal, incontinência urinária e alopecia parcial, que podem restringir seu uso futuro em cães.

Em alguns países da Europa, vem se cogitando também o uso de drogas antiprogesterônicas como o Aglepristone (Alizin[®]) e Antiprolactínicas como a Cabergolina (Galastop[®]), Bromocriptina (Parlodel[®]) e Metergolina (Contralac[®]), que teriam seriam um fator positivo na tentativa de cessar os efeitos desses hormônios nos tecidos mamários tumorais.

Interrupção da gestação e indução do parto

Nas cadelas e gatas, a progesterona tem a função de manutenção da gestação, controlando a secreção uterina, da fecundação até os dias 18 a 23 de gestação e posteriormente inibindo as contrações uterinas até o 65º dia de prenhes.

As drogas anti-progesterona são esteróides sintéticos e podem ser utilizadas para a interrupção da gestação e para a indução do parto. Seu mecanismo de ação consiste em se ligar com alta afinidade aos receptores de progesterona uterinos, promovendo uma anulação dos seus efeitos nesse órgão. Os antiprogestágenos existentes no mercado são: Mifepristone (RU 486) e Aglepristone (RU 534). O Mifepristone é um antagonista da progesterona e dos glicocorticóides e seu uso se restringe para a indução de aborto na espécie humana, com 80% de eficácia e sem efeitos colaterais consideráveis.

O Aglepristone (Alizin[®]) possui afinidade aos receptores uterinos 3 vezes maior que a progesterona e está indicada para a indução de parto em cadelas e gatas, após os 65 dias de gestação, na dose de 15 mg/kg, por via subcutânea. O parto deve ocorrer após 30 horas da aplicação, sem ocorrer efeitos colaterais na prole. Para a interrupção da gestação a dose recomendada é de 10 mg/kg, SC, sid, por 2 dias, até 45 dias de gestação, com eficácia de 90 a 100%.

Os efeitos colaterais incluem: inflamação local com reversão em torno de 2 semanas e descarga vaginal de cor marrom, observada a partir das primeiras 24 horas, continuando por 3 a 5 dias. As cadelas e gatas também podem apresentar um grau moderado de anorexia, depressão e congestão das glândulas mamárias.

A prostaglandina-F2-alfa (Dinoprost[®]) pode ser aplicada para a interrupção da gestação pela indução da luteólise e conseqüente redução dos níveis de progesterona. Além disso, a PGF-2 α promove contração uterina facilitando o aborto, porém é pouco eficaz para indução precoce de aborto (antes do dia 1 a 15 de prenhes). O uso da PGF-2 α requer administração intramuscular ou subcutânea, 2 a 3 vezes ao dia, por 4 a 6 dias ou mais e é indicado que o animal fique hospitalizado para o monitoramento dos possíveis efeitos colaterais e a confirmação da eficiência do tratamento. Em função dos efeitos colaterais e da utilização de drogas com indicação para a espécie bovina, o tratamento com prostaglandinas deve ser realizado somente com autorização por escrito do proprietário. A terapia deve ser iniciada no meio do período gestacional (em torno de 30 dias) em dosagens moderadas de 30 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, por 5 a 9 dias, utilizando a dose inicial citada acima e após aumentar para 100 a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, por vários dias ou a administração em altas doses (200 a 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Para a obtenção de aborto antes dos 21 dias de prenhes (entre 5 a 15 de dias de pico de LH) a dose preconizada é de 150 a 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, bid, por 4 a 5 dias. Também é recomendado, nesse caso, a administração em doses menores (20 a 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Os efeitos colaterais relacionados à administração da PGF-2 α incluem vômito, salivação, aumento na frequência de defecação, micção, taquicardia e taquipnéia.

As drogas agonistas da dopamina também têm sido utilizadas na interrupção da gestação (após 30 dias de prenhes) por serem fármacos que promovem uma redução da secreção de prolactina, que nas espécies canina e felina tem papel fundamental na manutenção do corpo lúteo. A Bromocriptina (Parlodel[®]) pode ser usada na dose de 0,1 mg/kg, VO, sid ou bid, até o abortamento. A Cabergolina (Galastop[®]) é indicada na dose de 1,7 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por 5 dias ou a cada 2 dias, por 1 semana, em felinas, a dose para o aborto é de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sid, por 4 a 12 dias.

A literatura cita ainda a administração de Dexametaxona (Azium[®]), a partir da metade do período gestacional, por produzir mecanismo semelhante ao que ocorre no momento do parto de liberação de glicocorticóide fetal. Num estudo recente, realizado na Argentina, foi demonstrada eficiência na indução de aborto na dose de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, VO, bid ou tid, por 7 dias e após redução para 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, durante os 3 dias seguintes. Os efeitos colaterais mais frequentes são: descarga vaginal de cor marrom, poliúria e polidipsia, além dos efeitos imunossupressores.

Piometra

A piometra é normalmente induzida hormonalmente por um distúrbio ocorrido no período do diestro e é mais freqüente nas cadelas. A doença resulta da formação de hiperplasia endometrial cística ocasionada por exposições repetidas do endométrio a altas concentrações de estrógenos, seguida pelas altas concentrações de progesterona sem gestação, que predispõe a infecção bacteriana uterina via ascendente pela cervix parcialmente aberta. Os sinais clínicos mais comumente observados são: útero facilmente palpável, corrimento vaginal purulento (quando a cervix se encontra aberta), depressão, letargia, anorexia, febre, poliúria e polidipsia, vômito e distensão abdominal.

O tratamento hormonal é uma opção a ovariectomia, nos casos de piometra com a cervix aberta e no início do processo infeccioso. Durante o tratamento, o animal deve receber fluidoterapia, antibioticoterapia e ser realizado controle ultrasonográfico a cada 48 horas para acompanhar a evolução do quadro clínico. As drogas mais utilizadas são a PGF₂- α (Dinoprost®), na dosagem de 0,05 a 0,25 mg/kg, SC, sid, por 10 dias e a Cabergolina (Galastop®) na dose de 5 mg/kg, VO, sid, por 10 dias. Esses fármacos podem ser utilizados isolados ou associados. As drogas antagonistas da progesterona como o Aglepristone (Alizin®), também tem sido apontadas como uma opção de tratamento para a piometra, porém ainda não foram estabelecidas as doses terapêuticas para esse distúrbio.

O tratamento com PG F₂- α está contra-indicado para os casos de piometra com cervix fechada, podendo causar ruptura uterina, em função do aumento das contrações uterinas sem que ocorra a drenagem do conteúdo uterino. Os efeitos colaterais observados incluem vômito, salivação, aumento na freqüência de defecação, micção, taquicardia e taquipnéia. Não ocorrendo a remissão do quadro com o tratamento hormonal, em um prazo máximo de 1 semana, fica indicado tratamento cirúrgico.

Vaginite juvenil

A vaginite juvenil tem como principais sinais clínicos a descarga vaginal mucóide e atração dos machos. É comumente observada em cadelas pré-pubescentes com em torno de 8 semanas de idade e na maioria dos casos tem caráter auto-limitante, não necessitando de tratamento. Entretanto, se os sinais clínicos se tornarem mais severos podemos instituir o tratamento na fêmea com estrógenos: 5 mg/animal de DES (Destilbenol®), por via oral, sid, durante 7 dias.

Dermatopatia hormonal

A dermatopatia hormonal é de rara apresentação, podendo ter origem gonadal ou adrenal. Os sinais clínicos tipicamente incluem a ausência de sinais sistêmicos e a presença de alopecia simétrica bilateral e o diagnóstico deve ser estabelecido de acordo com a anamnese, exame físico, biopsia de pele e dosagens hormonais.

A dermatose responsiva aos estrógenos em fêmeas é rara, de etiologia desconhecida, ocorre em fêmeas castradas ou não e tem como sinais clínicos hipotricose na região perineal e genital, podendo se difundir para todo o corpo. Os tetos e a vulva quase sempre são infantis e normalmente a fêmea apresenta incontinência urinária responsiva a estrógenos. O tratamento consiste na administração, por via oral, de 0,1 a 1 mg de DES (Destilbenol[®]), sid, por 3 semanas suspendendo o tratamento pelo mesmo período e após repeti-lo nas mesma dosagem. A supressão da atividade da medula óssea é o principal efeito colateral.

O hipogonadismo em fêmeas intactas tem como etiologia uma diminuição ou anormalidade funcional das gônadas (primário) ou está relacionada ao hipotireoidismo e hiperadrenocorticismo (secundário) e os sinais clínicos incluem a infertilidade e modificação na pelagem, podendo ocorrer a perda de pêlo ser cíclica. O tratamento varia conforme a causa, sendo necessário um estabelecimento correto dos transtornos que estão levando a dermatopatia. O tratamento do hipogonadismo primário, não tem eficiência comprovada e consiste na administração de GnRH (Buserelina, Suprefact[®]) na dose de 2 µg/kg, IM, 2 vezes com intervalos de 10 dias, FSH (Foltropin[®]), na dose de 0,75 a 2 UI/kg, IM, diariamente até que ocorram sinais de pró-estro ou 20 UI/kg, por 10 dias, seguido de injeções semanais de 35 UI/kg de hCG (Pregnyl[®]).

A dermatose responsiva à testosterona em machos (hipoandrogenismo) tem etiologia desconhecida e apresenta sinais clínicos de alopecia bilateral simétrica, modificação na cor da pelagem e ocorre em cães castrados. Entre os diagnósticos diferenciais devemos incluir o hiperadrenocorticismo e o hipossomatotropismo. O tratamento consiste na administração de metiltestosterona (Orandrone[®]), VO, na dose de 1 mg/kg até no Máximo 30 mg em dias alternados. A resposta ao tratamento ocorre geralmente em 3 meses.

Hiperplasia prostática benigna (HPB)

O crescimento e secreção prostática são modulados pela 5α -dihidrotestosterona, forma ativa da testosterona. Essa possui afinidade aos receptores androgênicos 2 vezes maior e uma taxa de dissociação 5 vezes mais menor que a da testosterona. A castração é o tratamento de escolha para a HPB. Compostos estrogênicos também podem ser usados para a diminuição do tamanho da próstata por inibição da secreção de gonadotrofinas pela hipófise, e conseqüentemente reduzir os sinais clínicos. O protocolo descrito é DES (Destilbenol[®]), na dose de 0,2 a 1 mg, sid, por 5 dias.

Os efeitos colaterais dos estrógenos como anemias aplásica, leucopenia, trombocitopenia devem ser considerados, além da possibilidade do aparecimento da metaplasia escamosa da próstata e subsequente estase secretória.

Progesteronas sintéticas podem exercer um *feed-back* negativo sobre a hipófise diminuindo a liberação de gonadotrofinas e concentração de testosterona sérica. O tratamento preconizado é o acetato de megestrol (Megestar[®], Gynodal[®], Preve-gest[®]) na dose de 0,5 mg/kg, sid, por 4 a 8 semanas ou a acetato de medroxiprogesterona (Promone-E[®], Provera[®], Singestar MP[®]) na dose de 3 a 4 mg/kg, SC, com doses subsequêntes com intervalos de 10 semanas.

Os efeitos colaterais podem incluir aumento de apetite, hipotireoidismo ou diabete mellitus em 5% dos cães tratados.

Os azasteróides, compostos que inibem atividade da enzima 5α -redutase e portanto, impedem a conversão da testosterona para dihidrotestosterona, tem sido utilizado no tratamento da HPB. O azasteróide mais utilizado é a finasteride (Proscar[®]) na dose de 5mg/animal. A duração do tratamento ainda é desconhecida e após o término do tratamento os sinais de HPB tendem a retornar.

Alterações comportamentais no macho

Problemas como comportamento agressivo, marcação de território, destruição de objetos, atividade copulatória alterada e excitabilidade, tanto em cães e gatos inteiros, como em castrados podem ser tratados, em alguns casos, com a administração de progestágenos. A ação dos progestágenos, nesses casos, estão relacionados ao efeito anti-androgênico e ação sedativa central.

O tratamento consiste na administração de acetato de medroxiprogesterona (Promone-E[®]), na dose de 3 mg/kg, a cada 6 meses. A castração é o tratamento de escolha para os cães e gatos que não tem fins para a reprodução.

Os efeitos anti-androgênicos dos estrógenos também podem ser úteis em cães com desvio de comportamento, todavia, os efeitos colaterais relacionados à administração dessas drogas por tempos prolongados, restringem o seu uso.

Contraceção no macho

A administração de progestágenos em altas doses por tempo prolongado, pode levar a indução de anormalidades espermáticas e uma possível supressão da espermatogênese. Para a verificação da eficiência do método, deve ser realizado espermograma, onde se evidencia azoospermia no ejaculado. A castração deve ser o método contraceptivo de eleição nos casos de machos sem finalidade de reprodutor.

Os andrógenos, assim como os progestágenos, quando administrados em altas dosagens e por período prolongado, levam a uma redução da qualidade do sêmen por um mecanismo de *feed-back* negativo na liberação de GnRH e gonadotrofinas com conseqüente supressão do processo de espermatogênese.

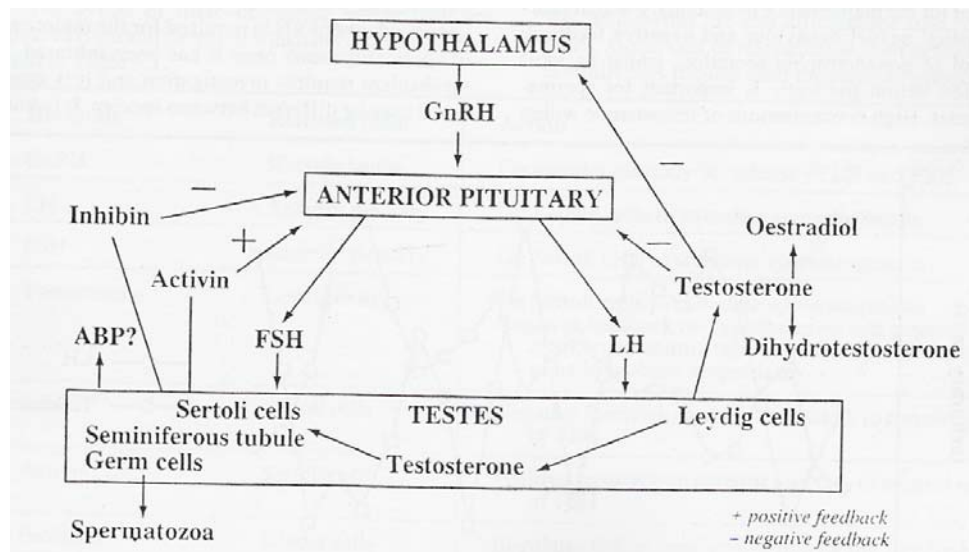


Figura 2: Regulação da produção de testosterona e da espermatogênese

Criptorquidismo

O criptorquidismo se caracteriza pela não descida dos testículos para o saco escrotal, ocorrendo a permanência das gônadas na cavidade abdominal. Essa patologia é congênita e tem correlação a um gene autossômico recessivo e tem predisposição racial, sendo assim, animais criptórquidos e seus pais não deveriam ser usados para a reprodução. A orquiectomia altamente recomendada em animais criptórquidos, pois a permanência dos testículos na cavidade abdominal predispõe à formação de neoplasias (como os tumores das células de Sertoli) e a possível transmissão dessa característica à prole.

O tratamento de machos jovem com andrógenos, como a metiltestosterona (Orandrone[®]) pode ser usada na tentativa de promover a descida dos testículos para o saco escrotal, porém, tendo em vista os fatores relacionados acima, os clínicos devem esclarecer aos proprietários dos riscos ao animal e a prole em realizar a terapia hormonal desse distúrbio.

Feminilização

Tumores testiculares podem ser hormonalmente ativos e produzem estrógenos, desencadeando uma série de sinais clínicos como a ginecomastia e problemas dermatológicos nos machos. Os efeitos da feminilização podem ser reduzidos pela administração de drogas androgênicas, porém o tratamento de escolha nesses casos é a excisão cirúrgica dos testículos.

A utilização da metiltestosterona (Orandrone[®]) pode ser recomendada como terapia coadjuvante à orquiectomia, afim de acelerar o desaparecimento dos sinais de feminilização e os problemas dermatológicos decorrentes dos efeitos estrogênicos.

Terapia anabolizante

Vários andrógenos podem ser utilizados em animais idosos e ou debilitados em função dos seus efeitos anabolizantes. A terapia parenteral é utilizada a cada 1 a 2 semanas e a terapia oral pode ser utilizada diariamente.

Referências bibliográficas

- CONCANNON, P.W. Endocrinologia reprodutiva, contracepção e terminação da gestação em cães. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, v. 2 cap. 124 p. 2242-2257, 1997.
- COTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. **Dermatologia de Pequenos Animais**. São Paulo: interlivros, 1995.
- ENGLAND. G.C.W. Pharmacological control of reproduction in the dog and bitch. In: SIMPSON, G.; HARVEY, M; ENGLAND, G. **Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology**. Hurdington: BSAVA, Cap. 16, p. 197-218, 1998.
- FIENI, F.; BRUYAS, J. F.; BATTUT, I.; TAINTURIER, D. **Clinical use of anti-progestins in the bitch**. Disponível em: <http://www.ivis.com>. Acesso em: 14/09/2004.
- GOBELLO, C.; CONCANNON, P.W.; VERSTEGEN, J. **Canine pseudopregnancy: A review**. Disponível em: <http://www.ivis.com>. Acesso em: 14/09/2004.
- GOBELLO, C.; CORRADA, Y. **Canine mammary tumors: an endocrine clinical approach**. Compendium of Medicine Veterinary, v. 23, n. 8, p. 705-709, Aug. 2001.
- JOHNSTON, S.D; OLSON, P.N. Canine. In: MORROW, D.A. **Current Therapy in Theriogenology**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, cap. 6, p. 453-567, 1986.
- LOPES, M. D. **Hormônioterapia em Pequenos Animais**. In: CONGRESSO PAULISTA DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS, 2002, São Paulo. Anais. São Paulo: Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais de São Paulo, 2002. p. 81-83.
- MISDORP, W. Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4.ed. Iowa: Iowa State Press, 2002, cap. 12, p. 575-606.
- RODRIGUES, B.A.; RODRIGUES, J.R. Endocrinologia reprodutiva na cadela. **Clínica Veterinária**, ano 7, n. 40, p 50-58, 2002.
- ROMAGNOLI, S.E.; CONCANNON, P.W. **Clinical use of progestins in bitches and queens: A review**. Disponível em: <http://www.ivis.com>. Acesso em: 14/09/2004.
- ROTA, A.; MOLLO, A.; MARINELLI, L.; GAVIA, G.; VINCENTI, L. Evaluation of cabergoline and buserelin efficacy for oestrous induction in the bitch. **Reproduction Domestic Animals**, v. 38, p. 440-443, 2003.
- RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Tumors of mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**. 3.ed. Philadelphia: W. B Saunders Company, cap. 23, p. 455-477, 2001.
- SANCHES, S.T.; FERRI, R.C. Reconhecimento e considerações da distocia em fêmeas da espécie canina: revisão. **Clínica Veterinária**, ano 7, n. 41, p. 38-46, 2002.
- SHILLE, V.M.; SOJKA, N.J. Reprodução felina. In: **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, v. 2 cap. 130 p. 2332-2343, 1997.
- TILLEY, L.P.; SMITH, F.W.K. **Consulta Veterinária em 5 Minutos**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2000.
- VERSTEGEN, J.P. Pharmacological control of reproduction in the cat. In: SIMPSON, G.; HARVEY, M; ENGLAND, G. **Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology**. Hurdington: BSAVA, Cap. 17, p. 219-226, 1998.
- VIANA, F.A.B. **Guia Terapêutico Veterinário**. Belo Horizonte: editora Cem, 2003.

WANKE, M.M.; CONCANNON, P.W.; VERSTEGEN, J.; ROMAGNOLI, S.E. **Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists e dexamethasone.** Disponível em: <http://www.ivis.com>. Acesso em: 14/09/2004.