



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS  
CAMPUS ARAGUAÍNA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE ANIMAL E  
SAÚDE PÚBLICA NOS TRÓPICOS

**CRISPIM ANDERSON RODRIGUES CORREIA**

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM PROGESTÁGENOS SOBRE O  
ÚTERO DE GATAS DOMÉSTICAS**

Araguaína/TO  
2019

CRISPIM ANDERSON RODRIGUES CORREIA

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM PROGESTÁGENOS SOBRE O  
ÚTERO DE GATAS DOMÉSTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública dos Trópicos. Foi avaliada para obtenção do título de Mestre e aprovada em sua forma final pelo orientador e pela Banca Examinadora.

Orientadora: Profa. Dra Ana Paula Coelho Ribeiro

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Kelen Felipe Lima

Araguaína/TO  
2019

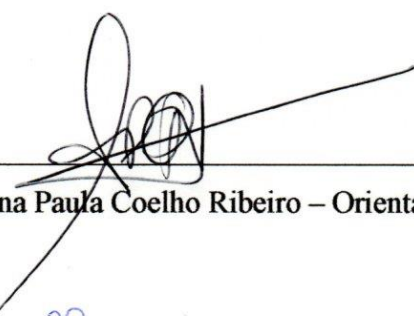
CRISPIM ANDERSON RODRIGUES CORREIA

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM PROGESTÁGENOS SOBRE O ÚTERO  
DE GATAS DOMÉSTICAS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos. Foi avaliada para obtenção do título de Mestre e aprovada em sua forma final pelo orientador e pela Banca Examinadora.

Data de Aprovação: 13 / 03 / 2019

Banca examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Ana Paula Coelho Ribeiro – Orientador, UFT

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Maria de Jesus Veloso Soares, UFT

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Ana Paula Gering- Examinador, UFT

Araguaina, 2019

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins**

---

- C824e CORREIA, CRISPIM ANDERSON RODRIGUES .  
EFEITOS DO TRATAMENTO COM PROGESTÁGENOS SOBRE O  
ÚTERO DE GATAS DOMÉSTICAS . / CRISPIM ANDERSON RODRIGUES  
CORREIA. – Araguaína, TO, 2019.  
65 f.
- Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal do Tocantins  
– Câmpus Universitário de Araguaína - Curso de Pós-Graduação (Mestrado)  
em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, 2019.  
Orientador: ANA PAULA COELHO RIBEIRO  
Coorientador: ANA KELEN FELIPE LIMA
1. Acetato de Medroxiprogesterone. 2. Acetato de Megestrol. 3.  
Contraceptivo. 4. Reprodução. I. Título

**CDD 636.089**

---

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer  
forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte.  
A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184  
do Código Penal.

**Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).**

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, que sempre está comigo me dando forças para caminhar nas diversidades, o seu amor incondicional tem me levado a lugares que jamais imaginei chegar.

À professora Dra. Ana Paula Coelho Ribeiro por ter aceitado me orientar nesse mestrado e em vários aspectos da minha vida, foram dois anos de grande apoio profissional e pessoal.

À professora Ana Kelen que mais uma vez foi uma grande amiga, jamais deixou de me ajudar desde o dia que nos conhecemos.

Ao professor Sandro Estevan Moron pela sua generosidade em abrir as portas do laboratório onde pude trabalhar e analisar minhas amostras.

Aos três dedico esse versículo: Dá instrução ao sábio, e ele se fará mais sábio; ensina o justo e ele aumentará em entendimento. Pv.9:9

Minha amiga Gilzelle Maria da Luz Silva, seu nome tem luz e não é por acaso, obrigado pelo grande apoio, conselhos e carinho.

Aos amigos do laboratório e colegas do mestrado que foram mais que amigo, por certos irmãos, agradeço todo o carinho, ajuda e momentos que me fizeram rir.

A minha família, representado pela minha vó Maria Socorro que com pouco estudo me fez chegar longe, dedico a senhora esse trabalho.

À empresa Birivet que permitiu que eu pudesse fazer esse mestrado com todo tempo necessário.

**“E eles o venceram pelo sangue do Cordeiro e pela palavra do seu testemunho; e não amaram as suas vidas até à morte” Apocalipse 12: 11**  
**EPÍGRAFE**

## RESUMO

O Brasil possui a segunda maior população pet do mundo, e os gatos domésticos têm crescido com maior proporção. Paralelamente a esse crescimento, também tem crescido o número de animais abandonados, além de baixos índices de adoção. A criação desses animais sem acompanhamento do médico veterinário, mobilidade irrestrita e ausência de controle reprodutivo determina prejuízos ao seu bem-estar e podem resultar em agravos aos seres humanos, como transmissão de doenças, contaminação ambiental, formando um quadro problemático para saúde pública. Toda essa problemática da procriação excessiva e as suas decorrências, aumentou também o uso de contraceptivos, que acometem inúmeros efeitos indesejáveis, logo, faz-se necessário o conhecimento da anatomofisiologia reprodutiva da gata doméstica (*Felis catus*), bem como conhecer os protocolos de contracepção mais específicos e eficientes, tendo em vista os mecanismos de ação e indicação, que tragam menos danos colaterais, e métodos mais seguros ao controle reprodutivo. A revisão de literatura teve como objetivo abordar a anatomofisiologia reprodutiva da gata doméstica (*Felis catus*) e os métodos contraceptivos mais utilizados, mecanismo de ação, dosagens utilizadas, vantagens e desvantagens de cada protocolo considerado. Nesse sentido a avaliação e a busca por métodos contraceptivos menos onerosos configura-se como uma alternativa ao controle da natalidade, levando em consideração as relações que os fármacos têm e seus efeitos colaterais. Assim, o experimento teve como objetivo foi avaliar os efeitos de contraceptivos à base de progesterona em gatas domésticas, na macroscopia uterina, o efeito imunossupressor na citologia endometrial e a histopatologia. Foram utilizadas 17 gatas, sem raça definida, com até dois anos de idade, sem histórico de patologias reprodutivas ou aplicação prévia de anticoncepcionais. Esses animais foram divididos em três grupos experimentais, grupo controle (n=7) sem administração de progestágenos, grupo oral (n=4) aplicação de progestágeno oral e grupo injetável (n=6) aplicação de progestágeno injetável. Os animais foram submetidos, após 12 semanas, à ovariosterectomia para análises. As alterações macroscópicas uterinas foram semelhantes nos grupos oral e injetável, onde grande parte apresentou parede uterina espessada, endométrio hipertrofiado com dobras. Os efeitos citológicos demonstraram diminuição da resposta leucocitária nos grupos oral e injetável. Nas análises morfológicas e histológicas, os resultados mostraram glândulas endometriais mais dilatadas no grupo oral, seguido do grupo injetável, acompanhado da diminuição da lâmina própria. As demais estruturas analisadas, miométrio total, circular interna, estrato vascular e longitudinal externa tiveram maiores médias que o grupo controle, o que demonstrou os efeitos da P4 nessas estruturas uterinas, o que confirma a influência da estrutura do órgão. Os efeitos dos progestágenos sobre o útero de gatas tratadas com acetato de megestrol e medroxiprogesterona, onde as principais alterações encontradas foram em altura do epitélio superficial, miométrio total, muscular circular interna, estrato vascular e muscular longitudinal externa.

**Palavras-chaves:** Acetato de Medroxiprogesterone. Acetato de Megestrol. Contraceptivo. Reprodução. Superpopulação.

## ABSTRACT

Brazil has the second largest pet population in the world, and domestic cats have grown to a greater extent. In addition to this growth, the number of abandoned animals has also increased, as well as low rates of adoption. The creation of these animals without accompaniment by the veterinarian, unrestricted mobility and lack of reproductive control will damage their well-being and may result in human suffering, such as disease transmission and environmental contamination, forming a problematic framework for public health. All this problem of excessive procreation and its consequences has also increased the use of contraceptives, which have numerous undesirable effects, so it is necessary to know the reproductive anatomy of the domestic cat (*Felis catus*), as well as to know the protocols of contraception more specific and efficient, in view of the mechanisms of action and indication, which bring less collateral damage, and safer methods to reproductive control. The literature review aimed to address the reproductive anatomy of domestic cat (*Felis catus*) and the most used contraceptive methods, mechanism of action, dosages used, advantages and disadvantages of each protocol considered. In this sense, the evaluation and the search for less costly contraceptive methods is an alternative to birth control, taking into account the relationships that the drugs have and their side effects. The objective of the experiment was to evaluate the effects of progesterone-based contraceptives in domestic cats, uterine macroscopy, immunosuppressive effect in endometrial cytology and histopathology. Seventeen unprotected cats were used up to two years of age, with no history of reproductive pathologies or prior application of contraceptives. These animals were divided in three experimental groups, control group (n = 7) without administration of progestins, oral group (n = 4) application of oral progestogen and injectable group (n = 6) application of injectable progestogen. After 12 weeks, the animals were submitted to ovariohysterectomy for analysis. Uterine macroscopic alterations were similar in the oral and injectable groups, where a large part had a thickened uterine wall, a hypertrophied endometrium with folds. The cytological effects demonstrated a decrease in the leukocyte response in the oral and injectable groups. In the morphological and histological analyzes, the results showed more dilated endometrial glands in the oral group, followed by the injectable group, accompanied by the decrease of the lamina propria. The other structures analyzed, total myometrium, internal circular, vascular and external longitudinal strata had higher mean values than the control group, which demonstrated the effects of P4 in these uterine structures, which confirms the influence of the organ structure. The effects of progestins on the uterus of cats treated with megestrol acetate and medroxyprogesterone, where the main alterations were in height of superficial epithelium, total myometrium, internal circular muscle, vascular stratus and external longitudinal muscle.

**Key-words:** Medroxyprogesterone acetate. Megestrol acetate. Contraceptive. Reproduction. Overpopulation.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Quadro 1- Observações macroscópicas em útero de gatas domésticas do grupo controle (G1) e submetidas ao protocolo progestacional, Acetato de Megestrol (G2) e Acetato de Medroxiprogesterona (G3) .....49
- Figura 1- Útero tenso, pouco distendido, com parede delgada pertencente ao grupo1...50
- Figura 2- Citologia endometrial de uma gata do grupo injetável. A. Células endometriais com núcleo grande, redondo à oval, basofílico, citoplasma pouco visível, verificou-se disposição em blocos em todos os grupos (seta) 100x. B. Presença de Neutrófilo (seta). Panótico Rápido 100x.....51
- Figura 3- Variação da média do número de neutrófilos quantificadas por meio de citologia endometrial, de gatas domésticas submetidas ao protocolo progestacional.....52
- Figura 4- Micrografia de útero de gata do grupo controle (G1). **A** - Parede uterina com endométrio com pregas longitudinais discretas com glândulas evidentes (**E**) e miométrio regular e delgado, circular interna (**CI**), estrato vascular (**EV**) e longitudinal externa (**LE**) 4x. **B** - Endométrio com glândulas discretas e quantidade moderada 10x. **C** - Glândula revestida por epitélio simples cúbico (cabeça da seta) e colunar baixa (Circulo) e lamina própria formada por tecido conjuntivo altamente celularizado e com fibras dispostas regularmente 40x.....56
- Figura 5- Micrografia de útero de gata do grupo injetável (G2). **A**- Parede uterina endometrial (**E**) com glândulas evidentes e miométrio regular espesso, circular interna (**CI**), estrato vascular (**EV**) e longitudinal externa 4x. **B**- Endométrio com glândulas evidentes com conteúdo basofílico uniformemente dispostas em quantidade moderada 10x. **C**- Glândula endometrial na camada interna revestida por epitélio colunar baixo (cabeça da seta) e lamina própria reduzida formada por tecido conjuntivo 40x. **D** – Glândulas da camada intermediária revestidas por epitélio colunar e presença de conteúdo glandular basófilo 40x.....57
- Figura 6- Micrografia do útero de gata do grupo oral (G3). **A** - Endométrio reduzido com estrato vascular bastante evidente 4x. **B** – Glândulas dilatadas revestidas por epitélio colunar por todo o endométrio e lâmina própria reduzida 40x.....58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Morfometria uterinas em gatas tratadas com dois tipos de progestágenos. Médias das mensurações morfológicas de dois estratos (endométrio e miométrio). G1 controle (n=7), G2 injetável (n=6), G3 oral (n=4) .....59

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>%</b>	Porcento
<b>E2</b>	Estrógeno
<b>EG</b>	Epitélio glandular
<b>EL</b>	Epitélio lumial
<b>FSH</b>	Hormônio Foliculo Esimulante
<b>GnRH</b>	Hormônio Estimulador de Gonadotrofina
<b>LH</b>	Hormônio Luteinizante
<b>MA</b>	Acetato de megestrol
<b>mm</b>	Milímetros
<b>MPA</b>	Acetato de medroxiprogesterona
<b>ng/ml</b>	Nanograma por mililitro
<b>OH</b>	Ovariohisterectomia
<b>P4</b>	Progesterona
<b>pg/ml</b>	Picograma por mililitro
<b>PROL</b>	Proligestone
<b>SC</b>	Sub-cutâneo
<b>SID</b>	Uma vez ao dia, do latim “semel in die”
<b>SRD</b>	Sem raça definida
<b>TO</b>	Tocantins
<b>UFT</b>	Universidade Federal do Tocantins
<b>VO</b>	Via oral

## SUMÁRIO

### CAPITULO I

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Sistema Reprodutivo.....</b>	<b>17</b>
2.1.1	Anatomia do sistema reprodutivo em gata domésticas.....	17
2.1.2	Anatomohistofisiologia uterina.....	17
<b>2.2</b>	<b>Puberdade.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Ciclo estral.....</b>	<b>19</b>
2.3.1	Proestro .....	21
2.3.2	Estro.....	21
2.3.3	Interestro.....	22
2.3.4	Diestro.....	23
<b>2.3</b>	<b>Anestro.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4</b>	<b>Contraceptivos.....</b>	<b>24</b>
2.4.1	Gonadectomia.....	24
2.4.2	Contraceptivos reversíveis.....	26
2.4.2.1	Análogos do Homônimo Liberador de Gonadotrofina (GnRH).....	26
2.4.2.2	Melatonina.....	27
2.4.2.3	Imunoconcepção.....	28
2.4.2.4	Progestágeos.....	29
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>36</b>
		32

### CAPITULO II

	<b>RESUMO.....</b>	<b>43</b>
	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>44</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>46</b>
<b>2.1</b>	<b>Comitê de Ética em Pesquisa Animal.....</b>	<b>46</b>
<b>2.2</b>	<b>Animais e Delineamento Experimental.....</b>	<b>46</b>
<b>2.3</b>	<b>Avaliação Macroscópica uterina.....</b>	<b>46</b>
<b>2.4</b>	<b>Citologia Endometrial.....</b>	<b>47</b>

<b>2.5</b>	<b>Processamento Histológico.....</b>	<b>47</b>
<b>2.6</b>	<b>Avaliação estatística.....</b>	<b>48</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>

## **CAPITULO I**

### **BIOLOGIA REPRODUTIVA E CONTRACEPÇÃO EM GATAS DOMÉSTICAS – REVISÃO DE LITERATURA**

## 1 INTRODUÇÃO

Há no Brasil mais de 130 milhões de pets entre cães, gatos e aves, nicho importante que só em 2017 faturou R\$ 20,3 bilhões. Um levantamento feito pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET) em 2013, evidenciou que o Brasil tem a segunda maior população de gatos e cães do mundo, com 22,1 milhões de gatos. Um dado relevante a respeito da população de gatos, que se multiplica em maior proporção e deve ser predominante em menos de dez anos (ABINPET, 2013).

A interação humana com gatos domésticos existe à milhares de anos, essa convivência implica em fatores que podem comprometer a saúde humana e animal e o meio ambiente. O equilíbrio nessa interação implica em benefícios fisiológicos, psicológicos e sociais (BEAVER, 2005).

Por outro lado, essa interação ainda é bastante contraditória, os gatos são frequentemente vítimas de maus tratos, abandono e morte, além dos baixos índices de adoção, o que contribui para superpopulação dessa espécie (GENARO, 2010; PAIXÃO; MACHADO, 2015; NUNES; SOARES, 2018).

A criação desses animais sem acompanhamento do médico veterinário, a sua mobilidade irrestrita e ausência de controle reprodutivo determina prejuízos ao bem-estar desses animais e podem resultar em agravos aos seres humanos, como transmissão de doenças, contaminação ambiental e agressões, formando um quadro problemático para saúde pública (ARMSTRONG; BOTZLER, 2008; MARQUES-MELO et al., 2014).

Segundo Jewgenow et al. (2006) a escolha sobre o melhor protocolo contraceptivo deve ser avaliada na razão do controle, no grau, na urgência e duração da redução populacional requerida, na dinâmica populacional, estrutura social, sistema de acasalamento, comportamento e endocrinologia reprodutiva da espécie a ser considerada. Além do comportamento reprodutivo que é outro determinante na escolha do procedimento contraceptivo. Já que as gatas são poligâmicas, a contracepção deve ser focada nas fêmeas, pois em machos, só há efetividade se 95% forem tratados.

Gatas podem produzir de duas a três ninhadas, cada uma de um a nove filhotes por ninhada (JEMMET; EVANS, 1977; SCHMIDT, 1986; ROOT et al., 1995; POPE, 2000). Baseados nesses números um casal de gatos com duas crias por ano, com

ninhada variando de dois a oito filhotes, poderá em 5 anos gerar aproximadamente 10 mil animais contando com seus descendentes. Esse desequilíbrio levou a excessos populacionais, que junto com a falta de saneamento básico e crescimento desordenado das cidades, propiciaram a disseminação de zoonoses (MAGNABOSCO, 2006).

A condição socioeconômica também é um fator determinante, pois estimula a população a buscar métodos contraceptivos menos onerosos, por esse motivo, os anticoncepcionais a base de hormônios exógenos são os mais utilizados. Destacam-se pelo baixo custo e são vendidos de forma indiscriminada, não havendo obrigatoriedade de ser prescrito pelo médico veterinário, e podem ser encontrados em forma de comprimidos ou injetáveis, e atuam retardando ou suprimindo a fase de aceitação sexual (SBIACHESKI; CRUZ, 2016).

Apesar de serem métodos contraceptivos eficientes, muitos estão associados a sérios efeitos colaterais. Conhecer o modo de ação, eficácia e possíveis distúrbios possibilita a escolha do melhor protocolo a ser utilizado (ACKERMANN et al., 2014).

Partindo dessas informações e considerando-a aos princípios de saúde pública sobre o uso de contraceptivos e seus efeitos indesejáveis, faz-se necessário o conhecimento da anatomofisiologia reprodutiva da gata doméstica (*Felis catus*), bem como conhecer os protocolos de contracepção mais específicos e eficientes, tendo em vista os mecanismos de ação e indicação, que tragam menos danos colaterais, visando métodos mais seguros no controle reprodutivo da espécie supracitada (LOPES & ACKERMANN, 2017).

Essa revisão de literatura teve como objetivo abordar a anatomofisiologia reprodutiva da gata doméstica (*Felis catus*) e os métodos contraceptivos mais utilizados, mecanismo de ação, dosagens utilizadas, vantagens e desvantagens de cada protocolo, considerando as medidas mais assertivas sobre a utilização e efeitos que podem gerar ao organismo animal.



## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Sistema Reprodutivo**

#### **2.1.1 Anatomia do sistema reprodutivo em gatas domésticas**

A vulva está localizada logo abaixo do ânus e é seguida por um vestíbulo de 10 a 30 mm terminando com uma estrutura estreita semelhante a um anel (próximo à uretra). A vagina é reta e longa (tamanho de até 70 mm) e termina com um colo do útero curto que tem uma abertura dorso-craniana. O corpo uterino é parcialmente dividido internamente por um septo que leva a dois cornos relativamente longos (COOKE et al., 2018), com 50-70 mm de comprimento, que são suspensos dorsalmente ao mesométrio. Após a junção útero-tubal, as tubas uterinas são laterais aos ovários e terminam em uma bursa ovariana formada pelo mesossalpinge. Os ovários podem chegar de 5 a 10 mm, se localizam caudalmente para os rins e fixados proximamente pelo ligamento suspensor, e dorsalmente pela mesovária. (BROWN; COMIZZOLI, 2018).

#### **2.1.2 Anatomohistofisiologia uterina**

O útero desempenha um papel importante na reprodução, pois trata-se do local de crescimento e desenvolvimento fetal. O colo uterino possui uma barreira para inibição da passagem de bactérias ou outros agentes infecciosos para dentro do útero, mas sob condições hormonais apropriadas permite e até facilita a passagem de espermatozoides da vagina para o útero (COOKE et al., 2018)

Majoritariamente os mamíferos possuem três segmentos distintos; colo do útero, corpo e cornos. O útero bicórneo é o tipo mais prevalente de útero de mamíferos e é caracterizado por dois cornos distintos e um corpo uterino. A gata possui cornos relativamente grandes com um corpo menor. A histoarquitetura uterina está disposta em quatro camadas de tecido circular chamadas túnicas (mucosa, submucosa, muscular e adventícia / serosa) circundando uma luz uterina central. No entanto, em geral, o útero é dividido em três camadas; endométrio (mucosa e submucosa), miométrio (muscular) e perimétrio (adventícia / serosa) (COOKE et al., 2018).

A mucosa endometrial é revestida por um epitélio cuboide a colunar do lúmen (COOKE et al., 2018). Silva et al. (2015) avaliaram gatas clinicamente saudáveis e

descreveram um revestimento por epitélio simples cúbico, com pregas discretas. Enquanto que Monteiro, Koivisto e Silva (2006) mencionaram para gatas nulíparas um endométrio delgado com dobras longitudinais discretas, revestidas por epitélio simples cúbico. Já nas multíparas, esses mesmos autores descreveram endométrio muitas vezes pregueado, irregular e espesso, revestido superficialmente por epitélio simples cilíndrico e em alguns casos apresentavam células com citoplasma vacuolizado.

A camada de tecido conectivo imediatamente abaixo do epitélio luminal (EL) é a lâmina própria. O EL dá origem ao epitélio glandular (EG) que invagina na submucosa e forma glândulas uterinas tubulares simples ou ramificadas, dependendo da espécie (COOKE et al., 2018). Monteiro, Koivisto e Silva (2006) descreveram para gatas nulíparas glândulas discretas em pequena quantidade e diâmetro reduzido, revestidas por epitélio simples cúbico ou cilíndrico baixo, e a lâmina própria formada por tecido conjuntivo altamente celularizado com fibras dispostas regularmente. Em multíparas, três animais apresentaram glândulas dilatadas revestidas por epitélio simples pavimentoso, denotando aparência cística. Abaixo da mucosa, fibroblastos, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, glóbulos brancos e colágeno tipo III compõem o estroma localizado entre o EL e EG (COOKE et al., 2018).

O miométrio uterino adulto é composto por duas camadas musculares lisas, uma camada interna circular e uma longitudinal externa, separadas por tecido conjuntivo (COOKE et al., 2018). Monteiro, Koivisto e Silva (2006) relataram que em nulíparas as túnicas miométriais eram regulares e delgadas com as duas camadas discretas, a circular interna mais espessa e a longitudinal externa delgada e grande quantidade de vasos sanguíneos de grande diâmetro na delimitação entre ambas as camadas, que constituía o estrato vascular. Em multíparas, em alguns casos, apresentaram miométrio espesso e irregular e o estrato vascular com grande quantidade de vasos sanguíneos dilatados com paredes espessas entre as camadas circular interna e longitudinal externa mais delgada.

A contração do miométrio ajuda a mover o conteúdo uterino para o oviduto durante o estro / fertilização ou o colo do útero durante o parto. Essas camadas sofrem efeito do estrogênio que atua no aumento do tônus miométrial ou intensidade da contração miométrial, enquanto a progesterona no diestro diminui a tônus, ou seja, inibindo a atividade contrátil. O miométrio durante a prenhez passa por uma importante remodelação e é responsável pela maior parte do aumento da pressão uterina (COOKE et al., 2018).

A terceira e última camada é classificada como perimétrio, consiste em uma camada delgada de epitélio escamoso que é contínua com a camada serosa do peritônio e o ligamento largo do útero, onde o ligamento largo comporta os vasos sanguíneos, linfáticos e nervos que suprem o útero (COOKE et al., 2018). Segundo Monteiro, Koivisto e Silva (2006) o perimétrio em gatas foi discreto formado por tecido conjuntivo frouxo revestido por mesotélio na condição de nulíparas. Em múltíparas, o epitélio era típico com exceção de um caso que apresentou espessamento.

## **2.2. Puberdade**

O início da puberdade nas gatas é influenciado por diversos fatores, como raça, ganho de peso e época do ano, sendo que de forma geral, a maioria das fêmeas apresenta a puberdade entre 4 a 12 meses de idade (JOHNSTON et al., 2001), ou quando atingem no mínimo 75% do peso de adulto, que esta em torno de 2,3 a 3,2 kg (TSUTSUI; STABENFELDT, 1993; VERSTEGEN, 1998). Fêmeas de raças de pelos longos são mais tardias para ingressar nessa fase, quando comparadas a de raças de pêlos curtos (BROWN; COMIZZOLI, 2018).

A puberdade também pode sofrer influência com estação do ano que o animal nasceu (TSUTSUI; STABENFELDT, 1993). Dessa forma, fêmeas que coincidem de alcançarem peso ou idade em uma estação fotoperiódica positiva como verão ou primavera atingiram sinais de ciclicidade mais precoces. O período ideal de reprodução da gata acontece entre 1,5 a 7,0 anos, as fêmeas com idade menos de um ano podem apresentarem ciclos irregulares (FELDMAN; NELSON, 1996; CORRADA; GOBELLO, 2000).

## **2.3. Ciclo estral**

Como se trata de uma espécie que sofre influência positiva da luz, a gata tem seu ciclo estral induzido pelo aumento das horas de luz por dia, enquanto a diminuição deste fotoperíodo pode implicar em anestro sazonal (POPE, 2000). Logo, em condições naturais, a gata é poliéstrica sazonal em regiões abaixo e acima dos trópicos, e poliéstricas contínuas em regiões equatoriais, já que a diferença entre os dias que tem maior e menor número de horas de luz é em torno de dois minutos nestas regiões de acordo com HURNI (1981).

Considerando esse aspecto, a duração diária de horas luz relacionada a localização geográfica, contribui como um importante fator no controle reprodutivo. O autor relatou que a permanência da fase reprodutiva de gatas domésticas expostas a condições ambientais naturais, é determinada pela latitude geográfica, e também poderia haver um efeito oriundo do clima local. Na latitude de 20° ao norte do equador, existe uma diferença de cerca de 2 a 5 horas entre o dia mais longo e o mais curto, já na região próxima ao equador, existe uma diferença de cerca de 2 minutos. Essa acentuada diferença na latitude geográfica pode ser preponderante nos aspectos reprodutivos de algumas espécies, incluindo-se a gata doméstica (HURNI, 1981).

Silva et al. (2003) observaram que as gatas mantidas sem cópulas e sob o fotoperíodo equatorial semi-úmido com 12h de luz solar e 12h de escuro, apresentavam sinais de comportamento sexual de forma contínua durante o período chuvoso, onde essas fêmeas demonstravam ausência de interestro comportamental, passando por períodos de aceitação e não aceitação da cópula. Além de concluir que temperatura, umidade e pluviosidade associadas ao efeito social possivelmente exerçam efeito sobre a concentração de gatas em estro mantidas sem cópula no período chuvoso do clima equatorial semi-úmido.

O ciclo estral da gata doméstica (*Felis catus*) apresenta diversas particularidades, o que as tornam singulares entre as espécies domésticas. Consideradas poliéstricas estacional de ovulação induzida, em regiões tropicais, apresenta de dois a três períodos reprodutivos por ano, e cada período corresponde a um ou mais ciclos estrais de acordo a estação do ano que será considerada. É possível observar que as gatas sofrem influência de luz artificial dos lares onde habitam, onde há uma continuidade do ciclo reprodutivo mesmo em épocas de fotoperíodo negativo. Outro dado observado foi que raças de pelo longo possuem uma predominância de ocorrência de estação não reprodutiva (90%), quando comparadas a raças de pelo curto (39,2%) (JEMMET; EVANS, 1977).

A gata durante o ciclo estral sofre variações hormonais de acordo com as fases do ciclo. Essas mudanças implicam em alterações no comportamento sexual e na morfofuncionalidade do trato reprodutor. O ciclo estral da gata doméstica é dividido em cinco fases: o proestro, o estro, o interestro, o diestro e anestro (JOHNSTON et al., 2001).

### 2.3.1 Proestro

A primeira fase do ciclo é classificada na literatura como proestro, tem duração em média de 48 horas, com período que varia entre 12 a 72 horas. Nesse período são observadas mudanças comportamentais como vocalização intensa, docilidade, rolamento do corpo, fricção contínua da cabeça e pescoço contra objetos, postura de lordose, arqueamento das patas anteriores, rolamento e diminuição da hostilidade ao macho, contudo mesmo com esses sinais evidentes e atraindo o macho, nessa fase ela ainda não permite a cópula (FELDMAN; NELSON, 1996; JOHNSTON et al., 2001 e BROWN; COMIZZOLI, 2018).

Pode-se observar crescimento folicular (1-2 mm de diâmetro) e aumento da síntese de estradiol (E2) pelas células da granulosa dos folículos ovários (SHILLE et al., 1979; JOHNSTON et al., 2001). Porém, a genitália da gata não é tão responsiva ao estradiol durante esta fase quando comparado a outras espécies como a cadela. Por esse motivo, é menos perceptível diferenciar o proestro do estro (CHATDARONG, 2001).

Quanto às alterações em citologia vaginal, no início do proestro evidenciam-se as células parabasais e as células intermediárias devido à grande proliferação do epitélio vaginal estimulada pelas altas concentrações de estrógeno. Esse quadro vai se modificando, pois as células sofrem maturação e tornam-se superficiais e anucleadas. Nesta fase, não se evidencia neutrófilos e eritrócitos (SOLANO-GALLEGO; MASSERDOTTI, 2016). Silva (2015) citou presença de células cornificadas e aumento dos debris celulares no início do proestro, enquanto que no final da fase há um maior número de células cornificadas. Já Mills et al. (1979) mencionaram que o proestro é caracterizado por células intermediárias com aumento da eosinofilia e raros neutrófilos.

### 2.3.2. Estro

O Estro é o período de receptividade sexual, inicia quando a fêmea permite a cópula, sendo essa característica a principal evidência que identifica esse período nas gatas. Dura em média sete dias, podendo variar entre 1 a 21 dias, e termina quando o comportamento de receptividade da fêmea cessa. O término dessa fase pode ser influenciado pelo fotoperíodo, números de cópulas e a ocorrência ou não de ovulação (SHILLE et al., 1979; MICHEL, 1993).

A gata exibe uma corte pré-copulatória prolongada, pois o estro ocorre no pico da atividade folicular, diferente da fêmea canina que o estro inicia-se com decréscimo do estradiol (ROMAGNOLI, 2002). O macho observa a fêmea, a cerca e só se aproxima quando sente segurança do momento ideal, porque uma fêmea nessa fase pode ser extremamente agressiva antes e depois da cópula. Ela em comportamento estral também procura o proprietário, possui vocalização, fricção e rolamento de forma mais acentuada quando comparado ao proestro (FELDMAN; NELSON, 1996; JOHNSTON et al., 2001; SILVA, 2015).

Esse comportamento está relacionado aos níveis séricos de E2 sintetizado e secretado pelos folículos ovarianos em crescimento, com a concentração plasmática podendo alcançar 70 pg/ml. Esse aumento provoca o crescimento dos folículos, e estimula a queratinização do epitélio vaginal (SHILLE et al., 1979).

Os ovários aumentam de tamanho, com presença de folículos de 2 a 3 mm. Verstegen (1998) descreveu que nesse período a genitália externa normalmente mostra pouco ou nenhum sinal típico, apresentando-se, às vezes, ligeiramente avermelhada, macia ou edemaciada, sem a presença de descarga.

Contudo, Silvia et al. (2006) observaram a presença de descarga vaginal em mais de 50% das gatas em estro. Na citologia vaginal há predominância das células superficiais entre 40 a 88% seguido de ausência de neutrófilos e com fundo transparente. Nesta fase 90% são células superficiais e escamosas anucleadas, podendo também ser evidenciado eritrócitos e bactérias (JOHNSON, 2009).

Já Silva (2015) mencionou um fundo limpo, com ausência de debris e muco com elementos basofílicos ou eosinofílicos, além da carência de agregados em camadas de células vaginais, e proporcionalidade entre células basais e intermediárias e presença de no mínimo de 80% de células queratinizadas nucleadas. Milles et al (1979) relatam que no estro há uma quase totalidade de células superficiais nucleadas e anucleadas.

### **2.3.3 Interestro**

Quando a gata não ovula, entra na fase de interestro, que é o período compreendido entre o estro não ovulatório e o próximo proestro com duração de 2 a 19 dias com média de 8 dias. Nesse momento, a gata já não apresenta sinais físicos ou comportamento de atividade sexual. Há a regressão dos folículos pré-ovulatórios para

que haja início de uma nova onda folicular (VERSTEGEN, 1998; CORRADA; GOBELLO, 2000).

Por se tratar de uma espécie poliéstrica, as gatas possuem repetidas fases de receptividade sexual em uma estação reprodutiva. Esses períodos de atividade sexual têm relação com ondas foliculares separadas por breves fases de inatividade sexual reprodutiva, nos quais há aparente inatividade ovariana. O esfregaço vaginal apresenta várias células intermediárias com células superficiais, parabasais e basais escassas, e o fundo da lâmina mostra sujo com os debris celulares (SILVA, 2015).

### **2.3.4 Diestro**

O diestro corresponde à fase lútea após o estro de fêmeas que tiveram ovulação induzida e, por isso é definido como a fase de progesterona (P4) dominante, com concentração sérica de 1,5 até mais de 20 ng/ml. O corpo lúteo permanece funcional por 35 a 37 dias no caso de pseudociese e por aproximadamente 60 dias na fêmea prenhe. A presença do corpo lúteo impede o início de outro ciclo até que a concentração deste hormônio fique menor que 1,5 ng/ml, com o encerramento da função luteal (SCHMIDT et al., 1983).

Na citologia vaginal o início do diestro é marcado por redução significativa do número de células superficiais, eritrócitos e bactérias com reaparecimento das células intermediárias e aumento de neutrófilos (JOHNSON, 2009).

A pseudociese é uma alteração fisiológica que há indução da ovulação, mas não ocorre gestação. No entanto, a gata difere da cadela por não haver mudanças comportamentais e produção láctea, além de ser uma condição incomum para essa espécie (TSUTSUI & STABENFELDT, 1993).

### **2.3.5 Anestro**

No anestro, há uma quiescência reprodutiva, as gatas não atraem os machos e não demonstram comportamento sexual ou exibem evidências de atividade da função ovariana. Pode ocorrer pela diminuição do fotoperíodo ou devido à lactação no pós-parto, e um novo estro pode surgir em aproximadamente 10 dias após o desmame (SILVA, 2015).

Nesse período os níveis plasmáticos de E2 e P4 estão basais (BRISTOL-GOULD; WOODRUFF, 2006). A citologia vaginal caracteriza-se pela predominância de células parabasais e por uma pequena quantidade de células intermediárias e leucócitos (COLBY, 1980). As células parabasais são redondas com bordas celulares regulares e possuem relação núcleo/citoplasma diminuída (FROTTIS, 1992). O muco é evidente e há predominância de células basais e parabasais e algumas células intermediárias. Além das causas fisiológicas, outros fatores que favorecem o anestro são falha gonadal prematura, hipotireoidismo, hiperplasia endometrial cística e piometra (SILVA, 2015).

O uso de contraceptivos acaba sendo uma alternativa viável e acessível aos felinos, o que garante a qualidade de vida aos animais, controle populacional e tranquilidade aos tutores.

#### **2.4. Contraceptivos**

Utiliza-se o termo contracepção, de uma forma geral, para se referir à prevenção do nascimento de filhotes, mantendo o potencial de fertilização. Em contraste, o termo esterilização é empregado para métodos considerados permanentes (ASA; AGEW, 2015). Porém, alguns autores consideram métodos irreversíveis e radicais, como as gonadectomias, como métodos contraceptivos (JOHNSTON et al., 2001). A contracepção cirúrgica pela gonadectomia (castração) é frequentemente realizada em cães e gatos de ambos os sexos, e provoca um efeito permanente e irreversível (MOSTACHIO, 2015).

Segundo Jewgenow et al. (2006) a escolha sobre o melhor protocolo contraceptivo deve ser avaliada na razão do controle, no grau, na urgência e duração da redução populacional requerida, na dinâmica populacional, estrutura social, sistema de acasalamento, comportamento e endocrinologia reprodutiva da espécie a ser considerada. Além do comportamento reprodutivo que é outro determinante na escolha do procedimento contraceptivo. Já que as gatas são poligâmicas, a contracepção deve ser focada nas fêmeas, pois em machos, só há efetividade se 95% forem tratados.

Existem hoje no mercado de artigos veterinários, diversas formas de prevenir a reprodução das gatas. De uma forma geral, podemos dividir estas opções em soluções permanentes/irreversíveis e em temporárias/reversíveis. No caso das soluções permanentes/irreversíveis para cadelas e gatas, dispõe-se atualmente apenas de métodos



cirúrgicos tais como a ovariectomia (OH) e a ovariectomia (OVE) eletivas. As soluções para controle da reprodução temporário/reversível disponíveis atualmente recorrem a fármacos contraceptivos, que nas fêmeas previnem ou adiam o estro e nos machos inibem a espermatogênese (GUIMARÃES, 2013).

## **2.4.1. Contraceptivos irreversíveis**

### **2.4.1.1 Gonadectomia**

A gonadectomia representa um dos procedimentos cirúrgicos mais comumente realizados na rotina das clínicas e hospitais veterinários de pequenos animais. Como já mencionado, é realizado OVE ou OH, sendo esta última a mais utilizada, pois visa a retirada dos cornos e corpo uterino para prevenção de surgimento de patologias reprodutivas futuras. Esses procedimentos visam, além do controle populacional, o tratamento de afecções ovarianas e uterinas, tais como tumores, hiperplasia endometrial cística, piometra, subinvolução dos sítios placentários, cistos ovarianos, ruptura e torção uterina, prevenção de tumores mamários e auxílio ao tratamento de doenças endócrinas como diabetes e a epilepsia (MOSTACHIO, 2015).

Vários estudos ao longo de décadas têm demonstrado um efeito protetor da ovariectomia (OH) sobre a incidência dessas neoplasias, bem como relatado que as gatas fêmeas sexualmente intactas, têm sete vezes mais risco de desenvolver um tumor mamário quando comparadas às gatas castradas (KUSTRITZ, 2011). Mostachio (2015) citou que o risco de ocorrência de tumor mamário é de, aproximadamente 0,5% em fêmeas castradas antes do primeiro ciclo estral, 8% para animais castrados após o primeiro estro e, 26% para as fêmeas ovariectomizadas após dois ou mais ciclos.

O procedimento pode ser realizado a partir dos seis primeiros meses de idade, desconsiderando a espera do começo do ciclo estral e a primeira parição da fêmea (SOUZA et al., 2014). Embora seja considerada uma cirurgia relativamente simples, assim como em qualquer outro procedimento, há ocorrências de complicações no trans-operatório e pós-operatório imediato, mediato ou tardio. Hemorragia é o mais relatado, outros também são citados: traumas do ureter, síndrome do ovário remanescente, piometra de coto, incontinência urinária, granulomas de colo uterino, surgimento de fístulas, como também problemas relacionados à celiotomia, obstruções intestinais

(SANTOS et al., 2009; MOSTACHIO, 2015) ganho de peso e provável mudança comportamental (SOARES; SILVA, 1998; STONE, 2002).

## **2.4.2 Contraceptivos reversíveis**

Os principais contraceptivos reversíveis mencionados na literatura são progestágenos, análogos do GnRH, melatonina e imun contraceptivos (LOPES; ACKERMANN, 2017). Diversos métodos contraceptivos reversíveis já foram utilizados em felinos domésticos e silvestres, porém apesar de eficientes, muitos estão associados a sérios efeitos colaterais. Conhecer o modo de ação, eficácia e possíveis efeitos colaterais facilita a escolha do protocolo a ser utilizado (ACKERMANN et al., 2014).

### **2.4.2.1 Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH)**

O GnRH é um hormônio decapeptídeo, liberado de forma pulsátil e possui meia-vida de apenas 2 a 5 minutos. Este hormônio influencia a regulação da síntese e liberação de gonadotrofinas, modulando a gametogênese. Por possuir alta afinidade para os receptores gonadotróficos, o GnRH é um contraceptivo em potencial, podendo ser utilizado na inibição da atividade reprodutiva pela supressão direta do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, tanto em machos quanto em fêmeas (GRAHAM et al., 2004; HERBERT; TRIGG, 2005).

Entre os agonistas disponíveis comercialmente estão a buserelina, o leuprolide, o azagly-naferalina e o acetato de deslorelina. A dessensibilização dos receptores hipofisários após o implante do acetato de deslorelina ocorre devido à aceleração da internalização e degradação dos receptores de GnRH, sem que ocorra uma resposta compensatória ou devido ao desacoplamento dos receptores de GnRH ao seu segundo mensageiro intracelular (LOPES; ACKERMANN, 2017).

Munson et. al. (2001) foram os primeiros a relatar o uso de implante de deslorelina em gatas domésticas. Eles utilizaram 6 mg/animal e observaram inicialmente a estimulação da liberação do estradiol, com consequente apresentação de sinais de comportamento estral. Isso se deve ao estímulo de liberação do FSH e LH. Posteriormente houve decréscimo do estradiol e as gatas apresentaram quiescência ovariana por pelo menos 14 meses. Outro estudo demonstrou que gatas domésticas que receberam implante de 9,5 mg de acetato de deslorelina apresentaram comportamento

estral e secreção de estradiol suprimidos por 18 meses. Esses resultados demonstraram que implantes subcutâneos de acetato de deslorelina suprimem efetivamente a atividade folicular ovariana em gatas domésticas (LOPES; ACKERMANN, 2017).

A facilidade da administração, eficiência, segurança e reversibilidade do implante de deslorelina explicam porque ele é considerado o método mais promissor para o controle da reprodução dos gatos domésticos, tanto pelos proprietários que não tem a intenção de reproduzir seus animais temporariamente como pelos veterinários que consideram grande o risco anestésico em locais sem acesso adequado a prática cirúrgica de castração. A principal via de administração do acetato de deslorelina se dá por implantes inseridos da região subcutânea por meio de uma agulha na região interescapular ou na região umbilical. Não é necessário a utilização de anestesia ou sedação (FONTAINE, 2015).

Os efeitos indesejáveis são raros, a maioria está relacionada à assincronia do retorno ao ciclo estral. O uso de agonistas do GnRH em animais pré-púberes ou juvenis, pode prevenir o fechamento das epífises dos ossos longos e em animais gestantes o uso dos agonistas GnRH não é recomendado, pois estes podem causar aborto e impedir um desenvolvimento mamário adequado. Outra desvantagem é o alto custo desses análogos. Em geral, os efeitos no ganho de peso dos animais tratados são similares aos da castração. Estudos indicam aumento no apetite, que resulta no aumento do ganho de peso, a menos que o fornecimento de alimento seja restrito (ACKERMANN et al., 2014; LOPES; ACKERMANN, 2017).

#### 2.4.2.2 Melatonina

A melatonina é um hormônio liberado pela glândula pineal, sendo secretado quando há ausência de luz. Ela é responsável pela sazonalidade reprodutiva de espécies fotoperiódicas. Nas gatas domésticas, o aumento da secreção de melatonina induz uma diminuição da produção e liberação do GnRH pelo hipotálamo e consequente anestro estacional. Altas concentrações de melatonina durante um longo período induz a supressão reprodutiva. Esse mecanismo de contracepção foi descrito em gatas domésticas, onde foi administrado de 30 mg/animal, durante 35 dias, suprimindo com sucesso a reprodução. A contracepção também pôde ser obtida utilizando doses menores (4mg/animal/dia), porém, a maioria dos gatos domésticos não aceitou bem a administração diária por via oral. Implantes de melatonina (Melovine®) já foram

desenvolvidos e têm sido utilizados em gatas domésticas com maior facilidade de manejo. A supressão reprodutiva obtida durou de dois a quatro meses e não foram observados efeitos colaterais pelos autores. Contudo, o tempo de observação foi curto. A melatonina parece ser uma ótima opção, porém mais estudos são necessários para elucidar possíveis efeitos colaterais e o tempo necessário para que a reversibilidade seja atingida (LOPES; ACKERMANN, 2017).

#### 2.4.2.3 Imunoconcepção

Imunoconcepção é o método contraceptivo que utiliza o sistema imune para bloquear a fertilidade. Nas últimas décadas, esforços estão sendo feitos para desenvolver vacinas que supram a fertilidade de machos e fêmeas, de diversas espécies. Estes imunocontraceptivos têm o objetivo de direcionar a resposta imune contra importantes proteínas/moléculas envolvidas na reprodução de mamíferos. Diversos alvos, como a zona pelúcida, LH, GnRh, têm sido explorados para o desenvolvimento de vacinas contraceptivas. A imunogenicidade, especificidade, densidade e localização antigênica determinam potenciais sítios de imunoconcepção (ACKERMANN et al., 2014).

A vacina anti-GnRH possui a vantagem de prevenir a fertilidade em fêmeas e machos, suprimir o comportamento sexual, onde fêmeas não manifestam o estro e os machos comportam-se como animais castrados e é reversível quando o reforço vacinal é descontínuo. Suas desvantagens são: resposta imune pode ser inconsistente e variar entre os indivíduos, dependendo da formulação causa reações no local da aplicação, em certas circunstâncias a infertilidade pode permanecer por longos períodos e dificuldade de se prever o retorno da ciclicidade, após o término do tratamento. Além de que pode ser necessário vários reforços vacinais para se obter e principalmente se manter o efeito contraceptivo (LEVY et al., 2011)

A vacina anti-zona pelúcida não tem mostrado resultados satisfatórios em gatas domésticas (LOPES; ACKERMANN, 2017).

#### 2.4.2.4 Progestágenos

A progesterona é responsável pela manutenção da gestação. Ela promove o crescimento das glândulas endometriais, bem como estimula sua atividade secretora,

promove a integridade da placenta e inibe atividade contrátil do miométrio e atua no fechamento da cérvix, além de bloquear o comportamento estral. Mantendo assim, o conceito viável no útero (BENITES, 2002; KOIVISTO, 2015).

Os progestágenos são derivados sintéticos da P4 endógena e são comumente utilizados para contracepção em fêmeas (SBIACHESKI; CRUZ, 2016). São substâncias com ação similar ao hormônio natural, porém com um efeito mais prolongado (CONNELLY et al., 2003).

Essas substâncias atravessam a membrana celular e a sua atividade biológica é ativada após ligação com o receptor de progesterona, isoforma A e B (PRA e PRB). Sua atuação se dá através de vários fatores. Agem na redução da frequência dos pulsos da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que resulta por inibir a secreção de FSH e LH, interrompendo o desenvolvimento e maturação folicular, causando supressão da ciclicidade ovariana (ROMAGNOLI; CONCANNON, 2003; JEWGENOW et al., 2006). Contudo, alguns progestágenos como o acetato de melengestrol e acetato de levonorgestrol não causam essa supressão, sugerindo que esse não é o mecanismo primário pelo qual esses fármacos agem na contracepção de felinos (ACKERMANN et al., 2014).

Outros efeitos contraceptivos incluem alterações na motilidade do trato tubular devido crescimento endometrial e relaxamento da musculatura uterina, impedindo o movimento de espermatozoides e oócitos para o local de fertilização, além de alterações na receptividade endometrial, interferindo na implantação (BRACH, FAUNDES e JOHANSSON, 1985).

Há várias formulações de progestágenos disponíveis. Os principais são acetato de medroxiprogesterona (MPA), acetato de megestrol (MA) e proligestone (PROL). Os menos utilizados são acetato de delmadinone, clormadinone e norethisterone. Esses produtos têm sido utilizados há décadas para controlar a fertilidade em gatos (JURKA & MAX, 2006; LOPES; ACKERMANN, 2017; ASA, 2018).

Os progestágenos sintéticos veterinários são encontrados sob a forma de comprimidos ou injetáveis e a via de administração mais utilizada atualmente é a injetável (SBIACHESKI & CRUZ, 2016).

Para maior efetividade de inibição do ciclo sexual, devem-se aplicar os progestágenos durante o período de inatividade ovariana (anestro e interestro). A maioria dos progestágenos citados é ativa quando administrados por via oral, bem como parenteralmente. A progesterona não é usada como contraceptivo devido a sua baixa

bioviabilidade após uso oral, quando administrada via parenteral apresenta meia vida curta de apenas poucos dias (JURKA; MAX, 2006).

O acetato de medroxiprogesterona (MPA) é classificado como um agente contraceptivo de 3º geração e é caracterizado por sua atividade antigonadotrófica e gestagênica, mas mostra baixo efeito antiestrogênico; é metabolizada lentamente no fígado (ROMAGNOLI; CONCANNON, 2003).

O MPA tem sido usado como contraceptivo para as gatas domésticas, bem como felídeos mantidos em zoológicos. Recomenda-se uma dose oral de 5 mg/dia ou uma injeção de 25-100 mg/animal. O estro é suprimido por 2-4 meses usando a forma injetável, embora o tratamento a cada 6 meses também tenha sido recomendado. (HENIK, OLSON e ROSYCHUK, 1985; WILDT, 1986; KIRKPATRICK; TURNER, 1986).

É comumente usado em cães e gatos em sua formulação injetável. Das progestinas sintéticas atualmente disponíveis, MPA é o mais androgênico e imunossupressor (LABRIE et al., 1987; HAPGOOD et al., 2004).

O Acetato de megestrol (MA) também considerado um progestágeno de 3º geração com alta atividade gestagênica (pró-gestacional) e antigonadotrófica, mas baixo efeito antiestrogênico. Ele tem sido usado para suprimir o estro em gatas domésticas (McDONALD, 1980), e pode ser administrado oralmente em gatas (ROMAGNOLI; CONCANNON 2003).

O tratamento inicial com MA depende da fase do ciclo estral. Para gatas domésticas em anestro, deve ser administrado 2,5 a 5mg/dia durante 3 a 5 dias, seguido de 2,5 a 5mg/semana. Já fêmeas em estro carecem de doses maiores, 5mg/dia até o fim do estro e depois 2,5 a 5mg/semana (ROMATOWSKI, 1989). Quando no diestro, deve-se administrar 2,5mg/dia. As gatas tratadas devem ser separadas dos machos adultos por pelo menos uma semana, para assegurar a eficiência do tratamento (KUTZLER; WOOD, 2006).

A recomendação para o tratamento é que, varia de 2 a 18 semanas, devendo ser seguido de um ciclo estral normal antes de se repetir um novo protocolo. As gatas tratadas, em geral, retornam em poucos dias após o fim do tratamento (ROMATOWSKI, 1989).

O acetato de megestrol tem uma meia-vida mais curta do que o acetato de medroxiprogesterona, e está associado a uma menor produção de efeitos colaterais indesejáveis (JOHNSTON; KUSTRITZ & OLSON, 2001).

Conhecido como PROL, o proligestone é um progestágeno de 1º geração, cuja atividade é principalmente antigonadotrófica e em menor escala gestagênica e antiestrogênica. Ou seja, bloquear a ovulação via supressão de LH, mas é menos progestogênica do que outras progestinas sintéticas. Essa condição reduz os efeitos colaterais no útero e glândulas mamárias (FIENI et al., 2001).

Assim, a hiperestimulação causada pela progesterona de tecido mamário e uterino não é observado, mas o PROL pode afetar função adrenal e causar imunossupressão. Esse efeito adrenal, no entanto, foi encontrado para ser menos grave do que o causado por MA (VAN OS; OLDENKAMP, 1978; CHURCH, et al. 1994; SELMAN, et al. 1994).

- Efeitos colaterais relacionados aos progestágenos

Apesar da eficácia na contracepção e reversibilidade, a administração de progestágenos em gatas tem sido associada a efeitos colaterais que podem vir a desencorajar seu uso.

Progestágenos provocam acentuada supressão da glândula adrenal, atrofia da adrenal, polidipsia/poliúria, mudança de comportamento e possível hepatotoxicidade. O uso de P4 exógena em gatas, também estimula a síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária com proliferação lóbuloalveolar e consequente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, que pode induzir a formação de alterações benignas em animais jovens. Nas gatas, mesmo após a aplicação dos progestágenos, ovulações espontâneas podem ocorrer e a condição hormonal e as fases do ciclo estral devem ser confirmadas antes do início do tratamento. Contraindicações incluem gestação, qualquer doença envolvendo o trato reprodutivo, doença mamária e hepática (MAX et al., 2014). Além de gatas nas fases proestro, estro e metaestro, pois, não impedem a prenhez e podem provocar a morte fetal pelo deficiente relaxamento da cérvix (MONTANHA et al., 2012).

Esses fármacos têm sido associados a tumores mamários, sejam malignos ou benignos em felinos domésticos e selvagens. O motivo se dá pela não supressão do desenvolvimento folicular e ovulatório da maioria das felinas tratadas com P4 exógena, expondo conseqüentemente o tecido mamário simultaneamente a estrógeno e

progesterona endógenos, bem como potentes progestágenos exógenos (MORRIS; DOBSON, 2001; MCALOOSE et al., 2007).

Em gatas o progestágeno pode causar supressão adrenocortical e atrofia da adrenal, diabetes mellitus transitório, sobrepeso, hiperplasia endometrial cística, piometra, neoplasia mamária e hepatotoxicidade. É relacionado ainda com a hiperplasia fibroepitelial mamária. Mesmo em doses terapêuticas, o uso dessas substâncias pode provocar efeitos indesejáveis (NARDI et al., 2008; THOMAS; FONTBONE, 2010). Sendo que a maioria dessas lesões pode levar a infertilidade, contudo neoplasias, piometra e diabetes podem ser fatais (MUNSON, 2006).

Sugere-se que a hiperplasia endometrial é reversível, caso o tratamento com progestágenos seja encerrado ou caso ocorra concepção. Por essa razão, deve-se interromper o tratamento periodicamente (MUNSON; MASON, 1991).

Um estudo retrospectivo avaliou todas as fichas clínicas com diagnóstico definitivo de hiperplasia endometrial cística e piometra, neoplasias mamárias, distocia e presença de feto enfisematoso. De acordo com as fichas clínicas analisadas, observou-se que 74 animais (37%) foram diagnosticados com neoplasia mamaria, 81 animais (40%) desenvolveram piometra, 37 animais (18%) tiveram distocia e 37 animais (18%) apresentaram fetos enfisematosos. A piometra foi a patologia com maior incidência relatada no estudo, corroborando com inúmeros trabalhos que mencionaram a íntima relação entre a administração de anticoncepcionais com essa afecção; provavelmente devido ao fato desses fármacos potencializarem os hormônios sexuais endógenos já atuantes no sistema reprodutivo. Nesse estudo também foi verificado que o uso contínuo de progestágenos está correlacionado principalmente ao baixo custo e a fácil acessibilidade comercial, além que muitas vezes, essas drogas sejam aplicadas em estabelecimentos não adequados, por profissionais não habilitados, que não respeitam a dose, o período de anestro, a condição de gestação e o peso do animal, favorecendo assim a manifestação dos inúmeros efeitos adversos (SBIACHESKI; CRUZ, 2016).

A piometra é a infecção bacteriana do útero devido a alterações hormonais no período do diestro em gatas não castradas. O comprometimento de outros órgãos não reprodutivos, principalmente rins e fígado, torna a piometra uma das maiores causas de atendimento ambulatorial, tratamento cirúrgico e óbito na casuística reprodutiva em pequenos animais. Já a neoplasia mamária é o terceiro tipo de neoplasia mais comum em gatas. Mais de 90% dos casos notificados são malignos, com propagação local e para os linfonodos regionais, pulmões e outros tecidos. O uso indiscriminado de



progestágenos para o controle do ciclo estral e a pseudogestação é cada vez mais responsável pelo aparecimento precoce de tumores mamários em cadelas e gatas (ARAÚJO et al., 2017).

Em gatos machos, a utilização de progestágenos aumenta a incidência de diabetes, tumores mamários, hiperplasia mamária fibroepitelial, supressão da adrenocortical, entre outros. Nenhum progestágeno é aprovado para uso em gatos machos, devendo ser sempre utilizados com precaução. Dosagens mais baixas devem ter preferências e os progestágenos de última geração parecem ser mais efetivos e seguros, mais sua eficácia necessita de mais estudos (MAX et al., 2014).

De acordo com um estudo realizado em amostras de cornos uterinos e ovários de gatas nulíparas, multíparas e tratamento hormonal com progesterona, o útero de gatas nulíparas apresentou características histológicas de um animal que nunca gestou, ou seja, endométrio regular com glândulas de pequeno diâmetro e miométrio delgado com fibras dispostas regularmente. O útero de gatas multíparas apresentou variações histológicas relativas a um animal que teve várias gestações como: glândulas endometriais dilatadas, algumas com aparência cística, e miométrio espesso com fibras irregulares. O útero de gatas submetidas a tratamento hormonal com progesterona apresentou variações semelhantes, porém mais severas que o das multíparas: endométrio com projeções irregulares, glândulas dilatadas, algumas de grande diâmetro com aparência cística e secreção acidófila e miométrio espesso e irregular, onde nos casos mais representativos não houve distinção entre as subcamadas interna e externa (MONTEIRO, KOIVISTO e SILVA 2006).

Monteiro et al. (2009) concluem que o uso de anticoncepcionais e inúmeras gestações alteraram a estrutura uterina. Nesse experimento foi demonstrado que a espessura da parede uterina das gatas tratadas e multíparas foi significativa em relação às nulíparas e o miométrio externo apresentou alterações mais marcantes nas gatas tratadas com progestágenos, além de que glândulas endometriais dilatadas foram encontradas somente nas gatas tratadas.

Contudo, a continuidade da ciclicidade e ovulação das fêmeas tratadas podem acentuar esses efeitos indesejáveis (MUNSON, 2006).

Mediante a esses riscos, os métodos contraceptivos devem ser apresentados pelo médico veterinário aos proprietários, que devem ser alertados sobre vantagens e desvantagens de cada método, para que tomem a decisão entre contracepção cirúrgica ou a contracepção química (REICHMANN, 2000).

Com base nesses efeitos colaterais, não se recomenda a terapia a longo prazo com progestágenos, uma vez que não poderá ultrapassar dois tratamentos consecutivos no mesmo animal, e seu uso não deve ser indicado para animais reprodutores (FELDMAN; NELSON, 2004)

A adição de estrógenos não atenua as patologias induzidas pelos progestágenos, há na verdade, uma potencialização dos efeitos desses hormônios, por isso a sua administração não deve ser iniciada no estro nem no proestro (ASA; PORTON, 1991).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A população de gatos tem crescido nos últimos anos, com isso houve um aumento considerável da procura por métodos contraceptivos para gatas domésticas, devido os problemas de superpopulações que se tornaram um transtorno a espécie e a saúde pública.

Existem vários métodos contraceptivos, porém há poucos estudos para a espécie felina, sendo necessários mais testes que avaliem quais os melhores métodos contraceptivos, seus efeitos, vantagens e possíveis problemas que seu uso indiscriminado pode causar.

Nesse contexto, é importante conhecer a anatomofisiologia e os efeitos oriundos dos contraceptivos sobre o bem-estar desses animais, bem como, a escolha do melhor protocolo seja baseada em fatores intrínsecos da espécie ou em razão à duração do controle.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABINPET: Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação. 2013. Disponível em < <http://abinpet.org.br/mercado/>>. Acesso em 18/09/2018.

ARAÚJO, E.; MOURA, V.; HONÓRIO, T.; ALVES, R.; FONSECA, A. P.; RODRIGUES, M.; KLEIN, R. Principais patologias relacionadas aos efeitos adversos do uso de fármacos contraceptivos em gatas em Teresina – PI. **PUBVET**, v. 11, n. 03, p.256-261, 2017.

ACKERMANN, C. L.; SILVA, T. F. P; SILVA, L. D. M.; LOPES, M. D. Métodos contraceptivos em gatas domésticas – Revisão de literatura. **Ciência Animal**, v.24, n.2, p. 41-54, 2014.

ARMSTRONG, S. J.; BOTZLER, R. G. **The animal ethics reader**. London: Routledge, 2008.

ASA, C. S. Contraception in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.48, n.4, p.733–742, 2018.

ASA, C.; AGNEW, M. Contraception. **Fowler’s Zoo and Wild Animal Medicine**, v.8, p.81735–739, 2015.

ASA, C.S.; PORTON, I. Concerns and prospects for contraception in carnivores. Atlanta, In: **American Association of Zoo Veterinarians**, Proceedings American Association of Zoo Veterinarians. Atlanta, p.298-303. 1991.

BEAVER, B. V. **Comportamento felino: uma guia para veterinários** (2 ed.). (D. S. FAGLIARI, & W. F. SILVEIRA, TRADS.) São Paulo: Roca. 2005.

BENITES, N.R. Medicamentos empregados para sincronização do ciclo estral e transferência de embriões. In: SPINOSA, H.S., Górnaiak, S.L., Bernardi, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária: 3ª Ed** Guanabara Koogan, p. 301-14.2002.

BRACHE, V.; FAUNDES, A.; JOHANSSON, E. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant implants. **Contraception**, v. 31, p.261–73, 1985.

BRISTOL-GOULD, S., & WOODRUFF, T. K. Folliculogenesis in the domestic cat (*Felis catus*). **Theriogenology**, v. 66, n.1, p. 5–13. 2006.

BROWN, J. L.; COMIZZOLI, P. Female Cat Reproduction. **Encyclopedia of Reproduction**, p. 692–701, 2018.

CHATDARONG, K.; LOHACHIT, C.; PONGLOWHAPAN, S.; LINDE-FORSBERG, C. Transcervical catheterization and cervical patency during the oestrous cycle in domestic cats. **Journal of Reproduction and Fertility – Supplement**, Cambridge, v. 57, p. 353-356, 2001.

CHURCH, D.B.; WATSON, A.D.J.; EMSLIE, D.R.; et al. Effects of proligestone and megestrol on plasma adrenocorticotrophic hormone, insulin and insulin-like growth

factor-1 concentrations in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 56, p. 175–178. 1994.

COOKE, P. S.; NANJAPPA, M. K.; MESA, A. M. Cell Biology of the Uterus. **Encyclopedia of Reproduction**, v. 2, n. 2, p.298–304, 2018.

CORRADA, Y.A; GOBELLO, M.C. Reproducción felina: características del gato doméstico. **Asociación Argentina de Medicina Felina, Buenos Aires**, 2000 p. 2018.

FELDMAN, E.,C.; NELSON, R.,W. **Canine and Feline endocrinology and Reproduction**. 2.ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 785p, 1996.

FELDMAN, E.,C., NELSON R.,W. **Canine Female Reproduction** in Feldman & Nelson (Ed), *Canine and feline endocrinology and reproduction* , 3a Ed, WB Saunders, 899-917 p. 2004.

FIENI F, BRUYAS JF, BATTUT I, TAINTURIER D. **Clinical use of anti-progestins in the bitch**. 2001.

FONTAINE, C. Long-term contraception in a small implant A review of Suprelorin (deslorelin) studies in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.17, p.766-771, 2015.

GENARO, G. Gato doméstico: futuro desafio para controle da raiva em áreas urbanas? **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 186-9, 2010.

GUIMARÃES, H. Uso de métodos contraceptivos em cães e gatos. **Relatório Final de Estagio Mestrado**. Integrado em Medicina Veterinária, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2013.

HAPGOOD JP, KOUBOVEC D, LOUW A, et al. Not all progestins are the same: implications for usage. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 25, p.554–557, 2004.

HENIK, R.A.; OLSON, P.N.; ROSYCHUK, R.A. Progestogen therapy in cats. **Compendium on Continuing Education for the practicing veterinarian**, v. 7, p. 132–41, 1985.

HURNI H. Daylength and breeding in the domestic cat. **Laboratory Animals**;15: 229 – 223. 1981.

JEMMETT, J.E.; EVANS, J.M. A survey of sexual behaviour and reproduction of female cats. **Journal of Small Animal Practice**, v.18, p.31-37, 1977.

JEWGENOW, K.; DEHNHARD, M.; HILDEBRANDT, T.B.; GARITZ, F. Contraception for population control in exotic carnivores. **Theriogenology**, v. 66, p.1525-1529, 2006.

JOHNSON, C. A. Disorders of the Estrous Cycle. Em R. W. Nelson, & C. G. Couto, **Small Animal Internal Medicine** (p. 885). Missouri: Elsevier. 2009

JOHNSTON, S.D.; ROOT, M.V.; OLSON, P.N.S. Canine and Feline **Theriogenology**. Philadelphia: Saunders, 592 p., 2001.

- JURKA, P.; MAX, A. Mechanisms of clinical use of gestagens and their influence on canine and feline reproduction. **Medycyna Weterynaryjna**, v.62, p.130-134, 2006.
- KOIVISTO, M. B. Fisiopatologia da Gestação e Fisiologia do Parto. In: **Reprodução e obstetrícia em cães e gatos**. 1ed. São Paulo: MedVet, cap. 16, p. 183-194, 2015.
- KIRKPATRICK, J.F; TURNER J.W. Reversible contraception in nondomestic animals. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, p.22:392–408, 1991.
- KUSTRITZ, M. V. R. Clinical canine and feline reproduction: evidence-based answers. John Wiley & Sons. 2011.
- KUTZLER, M.; WOOD, A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. **Theriogenology**, p. 66, p.514-525, 2006.
- LABRIE C, CUSAN L, PLANTE M, et al. Analysis of the androgenic activity of synthetic “progestins” currently used for the treatment of prostate cancer. **Journal of Steroid Biochemistry**, v.28, p. 379–84, 1987.
- LEVY, J.K. Contraceptive vaccines for the humane control of community cat populations. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.66, p.63-70. 2011.
- LOPES, D. M.; ACKERMANN, C. L. Contraceção em felinos domésticos: novas abordagens. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. Belo Horizonte, v.41, n.1, p. 270-277, 2017.
- MAGNABOSCO, C. População domiciliada de cães e gatos em São Paulo: perfil obtido através de um inquérito domiciliar multicêntrico. São Paulo. **Dissertação de mestrado – Faculdade de Saúde Pública** – Universidade de São Paulo. 2006.
- MARQUES-MELO, E. H.; LESSA, D. F. D. S.; GARRIDO, L. H. A.; NUNES, A. C. B. T.; CHAVES, K. P.; PORTO, W. J. N.; NOTOMI, M. Felino doméstico como agente transmissor de esporotricoses para humano-relato do primeiro caso no estado de alagoas. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p. 490-498. 2014.
- MAX, A; JURKA, P; DOBRZYŃSKI, A; RIJSSELAERE, T. Non-surgical contraception in female dogs and cats. **Acta Scientiarum Polonorum Zootechnica**, v.13, 3-18. 2014.
- MCALOOSE, D.; MUNSON, L.; MAYDAN, D.K. Histologic features of mammary carcinomas in zoo felids treated with Melengestrol Acetate (MGA) contraceptives. **Veterinary Pathology**, p. 44, p.320-326, 2007.
- MICHEL, C. Induction of oestrus in cats by photoperiodic manipulations and social stimuli. **Laboratory Animals**, v.27, p.278-280, 1993.
- MONTANHA, F. P., CORRÊA, C. S. D. S. & PARRA, T. C. Maceração fetal em gata em decorrência do uso de contraceptivos - Relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 10, p. 1-6. 2012.

MONTEIRO, C. M. R.; KOIVISTO, M. B.; SILVA, A. M. Perfil histológico do útero e ovários de gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. **ARS Veterinária**, Jaboticabal, v. 22, n. 3, p. 236-241, 2006.

MONTEIRO, C. M. R.; PERRI, S. H. V.; CARVALHO, R. G.; MARION BURKHARDT KOIVISTO, M. B. Histologia e morfometria em cornos uterinos de cadelas nulíparas, múltiparas e tratadas com contraceptivos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.29, n. 10, p. 847-851, 2009.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Soft Tissues. In J. MORRIS, & J. DOBSON, Small Animal Oncology. **Blackwell Science**, p. 69-77. 2001.

MOSTACHIO, Q. G. Cirurgias do Sistema Genital Feminino. In: **Reprodução e obstetrícia em cães e gatos**. 1ed. São Paulo: MedVet, cap. 9, p. 257-290, 2015.

MUNSON, L. Contraception in felids. In: **Theriogenology**. V. 66, p. 126–134, 2006.

MUNSON, L.; BAUMAN, J.E.; ASA, C.S.; JÖCHELE, W.; TRIGG, T.E. Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. **Journal of Reproduction and Fertility. Supplement**. v.57, p. 269-273, 2001.

MUNSON, L.; MASON, R.J. Pathological findings in the uteri of progestogen – implanted exotic felids. Atlanta, 1991. In: **Proceedings of the American Association of zoo Veterinarians**. Atlanta, p. 311-312. 1991.

NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S.; et al. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, p. 371-383. 2008.

NUNES, V. P.; SOARES, G. M. Gatos, equívocos e desconhecimento na destinação de animais em abrigos: Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Zootecias**, v. 19, n. 2, p.185-203, 2018.

PAIXÃO, R. L. & MACHADO, J. C. Conexões entre o comportamento do gato doméstico e casos de maus-tratos, abandono e não adoção. **Revista Brasileira de Direito Animal**, v.10, n.20, p.137-168. 2015.

POPE, C.E. Embryo technology in conservation efforts for endangered felids. **Theriogenology**, v.53, p.163-174, 2000.

ROMAGNOLI, S. Clinical approach to infertility in the queen-The feline estrous cycle. In: **CONGRESSO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**, 10, 2002, Oeiras. *Anais Oeiras*, p.149-152. 2002.

ROMAGNOLI, S.; CONCANNON, P. W. Clinical use of progestins in bitches and queens: a review. In: CONCANNON PW, ENGLAND G, VERSTEGEN J, LINDEFORSBERG C (Eds.), Recent Advances in Small Animal Reproduction. **International Veterinary Information Service**, Ithaca, NY, 2003.

ROMATOWSKI J. Use of megestrol acetate in cats. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 194, p. 700-702, 1989.

ROOT, M. V.; JOHNSTON, S. D.; OLSON, P.N. Estrous length, pregnancy rate, gestation and parturition lengths, litter size, and juvenile mortality in the domestic cat. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 31, p. 429-433, 1995.

SANTOS FC, CORRÊA TP, RAHAL SC, CRESPILO AM, LOPES MD, MAMPRIM MJ. Complicações da esterilização cirúrgica de fêmeas caninas e felinas: revisão de literatura. **Veterinária e Zootecnia**, v. 16, n. 1, p. 8-18, 2009.

SBIACHESKI, D.; CRUZ, F. Uso de progestágenos e seus efeitos adversos em pequenos. Relatório técnico-científico, **XXIV Seminário de Iniciação Científica**, Unijuí/RS, 2016.

SCHMIDT, P. M. Feline breeding management. **Small Animal Practice**, n.3, v.16, p.435-451, 1986.

SCHMIDT, P.M.; CHAKRABORTY, P.K.; WILDT, D.E. Ovarian activity, circulating hormones and sexual behavior in the cat II. Relationships during pregnancy, parturition, lactation and the postpartum estrus. **Biology of Reproduction**, v.28, p.657-671, 1983.

SELMAN, P.J.; MOL, J.A.; RUTTEMAN, G.R.; ET AL. Progestin treatment in the dog. II. Effects on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. **European Journal of Endocrinology**, v. 131, p. 422-30. 1994.

SHILLE, V.M.; LUNDSTROM, K.E.; STABENFELDT, G.M. Follicular function in the domestic cat as determined by estradiol 17 $\beta$  concentrations in plasma: Relation to estrous behavior and cornification of exfoliated vaginal epithelium. **Biology of Reproduction**, v.21, p.953-963, 1979.

SILVA, T. F. P. Comportamento sexual de gatas domésticas mantidas sem cópula em clima equatorial semi-úmido. **Dissertação de Mestrado. Faculdade de Veterinária**. Universidade Estadual do Ceará, 2003.

SILVA, L. D. M. Fisiologia Reprodutiva de Gatas. In: **Reprodução e obstetrícia de cães e gatos**. 1ed. São Paulo: **Medicina e Veterinária**, cap. 9, p. 257-290, 2015.

SOARES, J.A.G.; SILVA, P.A.R. Castração precoce em cães e gatos. **Clínica Veterinária**, Ano III, n.13, p.34-40, 1998.

SOLANO-GALLEGOS, L., & MASSERDOTTI, C. Canine and Feline Cytology, **A Color Atlas and Interpretation Guide**. Missouri: Elsevier. (2016).

SOUZA FW, BRUN MV, OLIVEIRA MT, FERANTI JPS, CORRÊA RKR, IDALÊNCIO R, et al. Ovariohisterectomia por videocirurgia (via NOTES vaginal híbrida), celiotomia ou miniceliotomia em cadelas. **Cienc Rural**; 44(3):510-516. 2014.

STONE, E.A. Reproductive system. In: SLATTER, D. **Textbook of small animal surgery**. 3. ed. Vol. 2. **Philadelphia:Saunders**, v.2, n. 11, chapt. 98, p.1487-1502, 2002.

THOMAS, P. G. A.; FONTBONE, A. Medicamentos e reprodução. In: MADDISON, J. E.; PAGE, S. W.; CHURCH, D. B. **Farmacologia clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 520-537.



- TSUTSUI, T.; STABENFELDT. Biology of ovarian cycles, pregnancy and pseudopregnancy in the domestic cat. **Journal of Reproduction and Fertility. Supplement**, v. 47, p. 29-35, 1993.
- VAN OS, J. L.; OLDENKAMP, E. P. Oestrus control in bitches with proligestone, a new progestational steroid. **Journal of Small Animal Practice**, v. 19, p. 521–529, 1978.
- VERSTEGEN, J.P. Physiology and endocrinology of reproduction in females cats. *In*: SIMPSON, G.; ENGLAND, G.; HARVEY, M. **Manual of small animal reproduction and neonatology**. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association., p.11-16. 1998.
- WILDT, D.E. Estrous cycle control-induction and prevention in cats. *In*: Morrow DA, editor. **Current therapy in theriogenology 2: diagnosis, treatment and prevention of reproductive diseases in small and large animals**. Philadelphia PA: W.B. Saunders Company; p. 808–12, 1986.

## **CAPITULO II**

### **EFEITO DO TRATAMENTO COM PROGESTÁGENOS SOBRE O ÚTERO DE GATAS DOMÉSTICAS**

## RESUMO

O objetivo foi avaliar os efeitos do uso de contraceptivos à base de progesterona na imunossupressão citológica endometrial, histopatologia e na macroscopia uterina em gatas domésticas. Foram utilizadas 17 gatas, sem raça definida, com até dois anos de idade, sem histórico de aplicação prévia de anticoncepcionais ou de patologias reprodutivas. Foram divididos em três grupos experimentais composto por grupo controle sem administração de progestágenos (n=7); grupo oral, com aplicação de progestágeno oral (n=4); e grupo injetável, com aplicação de progestágeno injetável (n=6). Após doze semanas os animais foram submetidos à ovariectomia para as análises experimentais. As alterações macroscópicas uterinas foram semelhantes nos grupos oral e injetável, onde grande parte apresentou parede uterina espessada, endométrio hipertrofiado com dobras. Os efeitos citológicos demonstraram diminuição da resposta leucocitária nos grupos oral e injetável. Nas análises histológicas de morfologia, os resultados mostraram glândulas endometriais mais dilatadas no grupo oral, seguido do grupo injetável, acompanhado da diminuição da lâmina própria. As demais estruturas analisadas, miométrio total, circular interna, estrato vascular e longitudinal externa, tiveram maiores médias que o grupo controle, o que demonstrou os efeitos da aplicação de progestágeno nessas estruturas uterinas, confirmando o potencial estimulador dessa droga na estrutura no órgão. A utilização de anticoncepcionais a base de progestágenos influenciou negativamente o útero de gatas tratadas com acetato de megestrol e medroxiprogesterona, alterando o epitélio superficial, o miométrio total, muscular circular interna, estrato vascular e muscular longitudinal externa.

**Palavras-chaves:** Anticoncepcionais. Imunossupressão. Morfologia. Reprodução.

## ABSTRACT

The objective was to evaluate the effects of the use of progesterone-based contraceptives on endometrial cytologic immunosuppression, histopathology and uterine macroscopy in cats. Seventeen unprotected cats were used up to two years of age, with no previous history of contraceptive use or reproductive pathologies. They were divided in three experimental groups composed of control group without administration of progestogens (n = 7); oral group, with oral progestogen application (n = 4); and injectable group, with injectable progestogen application (n = 6). After twelve weeks the animals were submitted to ovariectomy for the experimental analyzes. Uterine macroscopic alterations were similar in the oral and injectable groups, where a large part had a thickened uterine wall, a hypertrophied endometrium with folds. The cytological effects demonstrated a decrease in the leukocyte response in the oral and injectable groups. In the histological analyzes of morphology, the results showed more dilated endometrial glands in the oral group, followed by the injectable group, accompanied by the decrease of the lamina propria. The other structures analyzed, total myometrium, internal circular, external vascular and longitudinal strata had higher mean values than the control group, which demonstrated the effects of the application of progestogen in these uterine structures, confirming the stimulatory potential of this drug in the organ structure. The use of progestin-based contraceptives negatively influenced the uterus of cats treated with megestrol acetate and medroxyprogesterone, altering the superficial epithelium, total myometrium, internal circular muscle, vascular stratum and external longitudinal muscle.

**Key-words:** Contraceptives. Immunosuppression. Morphology. Reproduction.

## 1 INTRODUÇÃO

A relação do ser humano com os gatos domésticos existe a milhares de anos, de forma passiva e com laços afetivos. O equilíbrio nessa interação estabelece benefícios fisiológicos, psicológicos e sociais. Porém é necessário que se conheça os fatores que podem comprometer a saúde humana e do animal, o que pode influenciar o meio ambiente em geral (BEAVER, 2005).

No decorrer dos anos, também cresceu o número de maus tratos, abandono e morte desses, além dos baixos índices de adoção, o que contribui para a superpopulação dessa espécie (GENARO, 2010; PAIXÃO; MACHADO, 2015; NUNES; SOARES, 2018).

Houve um aumento na população felina, devido a criação desordenada e sem o acompanhamento profissional e dos fatores sociais. Com isso, houve uma série de problemas, dentre eles o desequilíbrio populacional, o que acarreta um risco à saúde pública com danos aos animais e vários importunos à população. Nesse sentido a busca por métodos contraceptivos menos onerosos se consolidou como uma alternativa ao controle de natalidade, o que também auxilia na qualidade de vida do animal e na prevenção de patologias advindas do processo reprodutivo indiscriminado.

Porém, esses fármacos estão relacionados a vários efeitos colaterais, por muitas vezes graves. Mesmo em doses terapêuticas, o uso dessas substâncias pode provocar efeitos indesejáveis (NARDI et al., 2008; THOMAS; FONTBONE, 2010). A maioria dessas lesões podem levar a infertilidade. Contudo, neoplasias, piometra e diabetes podem ser fatais (MUNSON, 2006). Em gatas, o uso de progestágenos pode causar supressão adrenocortical e atrofia da adrenal, diabetes mellitus transitório, sobrepeso, hiperplasia endometrial cística, piometra, neoplasia mamária e hepatotoxicidade, além de estar relacionado à hiperplasia fibroepitelial mamária.

Assim, o objetivo foi avaliar os efeitos de contraceptivos a base de progesterona no útero de gatas domésticas (*Felis catus*), por meio de acetato de megestrol e acetato de medroxiprogesteronona sobre a macroscopia, citologia endometrial e histopatologia uterina em gatas domésticas.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Comitê de Ética em Pesquisa Animal**

Todas as análises experimentais foram aprovadas pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Tocantins (CEUA-UFT) sob o processo de nº 23101.003.520/2018-79.

### **2.2 Animais e delineamento experimental**

Foram utilizadas 17 gatas domésticas fêmeas (*Felis catus*), sem raça definida, com até dois anos de idade, sem histórico de patologias reprodutivas e/ou aplicação de anticoncepcionais. Os animais passaram por prévio exame clínico e anamnese, incluindo avaliação hematológica, sendo que somente as fêmeas híginas fizeram a composição dos grupos experimentais.

As 17 fêmeas foram distribuídas em três grupos experimentais distintos, composto por grupo controle (n=7), que não receberam aplicação de nenhum contraceptivo; Grupo 2 (n=4) que receberam o contraceptivo Acetato de Megestrol na dose de 10 mg/animal, VO, SID, durante sete dias, e em seguida receberam 5 mg/animal, VO, SID por mais sete dias. Após esse período receberam 5 mg/animal, VO uma vez por semana, durante doze semanas subsequentes. Já no grupo 3 (n=6) foi administrado apenas o contraceptivo Acetato de Medroxiprogesterona, na dose de 50 mg/animal, SC, em aplicação única.

Os animais foram submetidos à ovariosterectomia após 12 semanas do tratamento, segundo procedimentos de rotina no Hospital Veterinário da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal do Tocantins, Campus de Araguaína-TO. Logo após o procedimento cirúrgico, foram coletadas as amostras dos úteros, fixadas em formol tamponado a 10%, seguindo para as análises laboratoriais.

### **2.3 Avaliação macroscópica uterina**

Imediatamente após a cirurgia, os 17 úteros foram inspecionados macroscopicamente quanto à presença de alterações inflamatórias (hiperemia, exsudato purulento, espessamento de parede) e presença de cistos na superfície endometrial, para qualificação e quantificação.

## 2.4 Citologia Endometrial

A colheita de material para estudo citológico foi realizada nos cornos uterinos, com posterior avaliação endometrial, seguindo a metodologia descrita por Ribeiro et al. (2010). Um “swab” estéril de algodão foi rolado sobre a superfície endometrial e em seguida sobre duas lâminas de vidro por animal, totalizando 34 amostras. Em seguida foram coradas utilizando o Panótico Rápido (SILVA et al., 2015).

A leitura das lâminas foi realizada em microscópio óptico de luz, com magnificação de 1000 vezes. Cada leitura compreendeu duas contagens de 200 células (células superficiais endometriais e neutrófilos para avaliação dos efeitos supressores da progesterona sobre o útero). Após as aferições foi determinado os valores médios para posterior análise estatística.

## 2.5 Processamento Histológico

O processamento do material coletado foi realizado no Laboratório de Morfofisiologia e Bioquímica de Peixes Neotropicais da UFT-EMVZ Campus de Araguaína-TO. Para o processamento histológico seguiu-se a metodologia de Silva (2018) por meio de desidratação e diafanização dos tecidos para a inclusão em parafina. Em seguida foram feitos corte seriados de 2 a 5 mm.

Após o processamento, os fragmentos foram corados rotineiramente com hematoxilina-eosina (MONTEIRO et al., 2009). As mensurações feitas para a morfometria foram realizadas por meio de microscópio de luz com câmera digital acoplada modelo LEYCA DM 500, com objetiva superplanocromática com magnificancia de 100 e 400 vezes.

Para a morfologia uterina foram analisadas: (1) tipo de epitélio superficial; (2) morfologia das glândulas endometriais, onde foi dividido o estrato glandular em 3 subcamadas (superficial, intermediária e periférica); e (3) disposições das fibras do tecido conjuntivo e das fibras musculares. As análises foram feitas segundo metodologia adaptada de Monteiro, Koivisto e Silva (2006).

Na morfometria uterina foram mensuradas: (1) espessura total ( $\mu\text{m}$ ) da parede uterina (5 campos diferentes em cada amostra histológica); (2) endométrio total (5 campos diferentes em cada amostra histológica); (3) glândulas endometriais (5 campos,

onde em cada campo contou-se cinco glândulas, sendo mensurado altura do epitélio glandular e diâmetro da luz da glândula; e (4) espessura total do miométrio, do miométrio interno, miométrio externo e estrato vascular (5 campos diferentes em cada amostra, segundo Monteiro et al., (2009), com adaptações. As mensurações morfométricas foram realizadas através de uma régua acoplada na ocular de um microscópio de luz, modelo Leica DME, utilizando magnificação de 40, 100 e 400 vezes.

Imediatamente após a OH realizou-se a avaliação macroscópica do órgão, quanto à presença de alterações inflamatórias (hiperemia, exsudato purulento, espessamento de parede), presença de cistos na superfície endometrial e consistência uterina.

## **2.6 Avaliação estatística**

Os dados foram submetidos a análise de variância, com teste de normalidade e homocedacidade, utilizando o teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). As variáveis sem normalidade foram submetidas ao teste de Kruskal-Wallis ( $p < 0,05$ ). Utilizou-se o software estatístico SAS 9.0 (SAS, 2002).



### 3 RESULTADOS E DICUSSÃO

Os efeitos dos tratamentos alteraram a conformação morfológica do útero das gatas domésticas em comparação ao grupo controle. Os dados das avaliações macroscópicas são indícios importantes para a composição do quadro clínico dos animais, quanto a presença de alterações (Quadro 1).

Quadro 1- Observações macroscópicas em útero de gatas domésticas do grupo controle (G1) e submetidas ao protocolo progestacional, Acetato de Megestrol (G2) e Acetato de Medroxiprogesterona (G3)

GRUPOS	ACHADOS MACROSCÓPICOS
<b>G1 (controle)</b>	<p><b>Animal 1</b>– Útero tenso, pequeno, sem espessamento de parede (Figura 1).  <b>Animal 2</b>– Útero tenso, pequeno, sem espessamento de parede.  <b>Animal 3</b>– Útero pouco flácido, sem espessamento, endométrio com poucas dobras.  <b>Animal 4</b> – Útero tenso, sem espessamento da parede, endométrio com poucas dobras.  <b>Animal 5</b>– Útero tenso, pequeno, sem espessamento da parede.  <b>Animal 6</b>– Útero tenso, pequeno, sem espessamento da parede.  <b>Animal 7</b>– Útero tenso, pequeno, sem espessamentos, com poucas dobras.</p>
<b>G2 (P4 oral)</b>	<p><b>Animal 1</b> - Parede uterina espessada, sem alterações endometriais visíveis. Intensa flacidez uterina, consistência mole.  <b>Animal 2</b> – Parede uterina espessada, sem alterações de endométrio.  <b>Animal 3</b> – Intensa flacidez uterina, consistência mole. (Figura 1)  <b>Animal 4</b> - Parede uterina espessada, endométrio hipertrofiado com dobras.</p>
<b>G3 (Injetável)</b>	<p><b>Animal 1</b> - Parede uterina espessada, sem alterações endometriais visíveis. Intensa flacidez uterina, consistência mole.  <b>Animal 2</b> – Parede uterina espessada, endométrio hipertrofiado com dobras.  <b>Animal 3</b> – Parede uterina espessada, endométrio hipertrofiado com dobras e presença de cistos. Intensa flacidez uterina, consistência mole. (Figura 1).  <b>Animal 4</b> – Parede uterina espessada, endométrio hipertrofiado com dobras.  <b>Animal 5</b> – Parede uterina espessada, endométrio hipertrofiado com dobras discretas.  <b>Animal 6</b> – Parede espessada, endométrio hipertrofiado com dobras, flacidez moderada, consistência mole.</p>

As alterações macroscópicas mais marcantes foram vistas em um animal que recebeu contraceptivo injetável (grupo 2), onde verificou-se uma parede uterina

espessada, endométrio hipertrofiado com dobras e presença de cistos, além da intensa flacidez.

Figura 1- Útero tenso, pouco distendido, com parede delgada pertencente ao grupo 1



De maneira geral, nos grupos 2 e 3 as alterações foram semelhantes, onde grande parte apresentou parede uterina espessada, endométrio hipertrofiado com dobras, onde alterações que marcadamente não foram observadas no grupo controle (Figura 1).

Merlo et al. (2016) avaliaram o uso de acetato de medroxiprogesterona em gatas no primeiro dia de vida com doses de 10 mg/animal, onde dos 6 animais testados, 4 apresentaram úteros com endométrio espesso e irregular, e presença de vesículas embrionárias encontradas em 4 fêmeas, onde uma dessas também havia presença de piometra. Por outro lado, nenhuma das fêmeas do grupo controle, gestantes ou não, apresentou anormalidades uterinas graves. Esses resultados corroboram com os achados do presente trabalho, porém das gatas tratadas não houve presença de piometra.

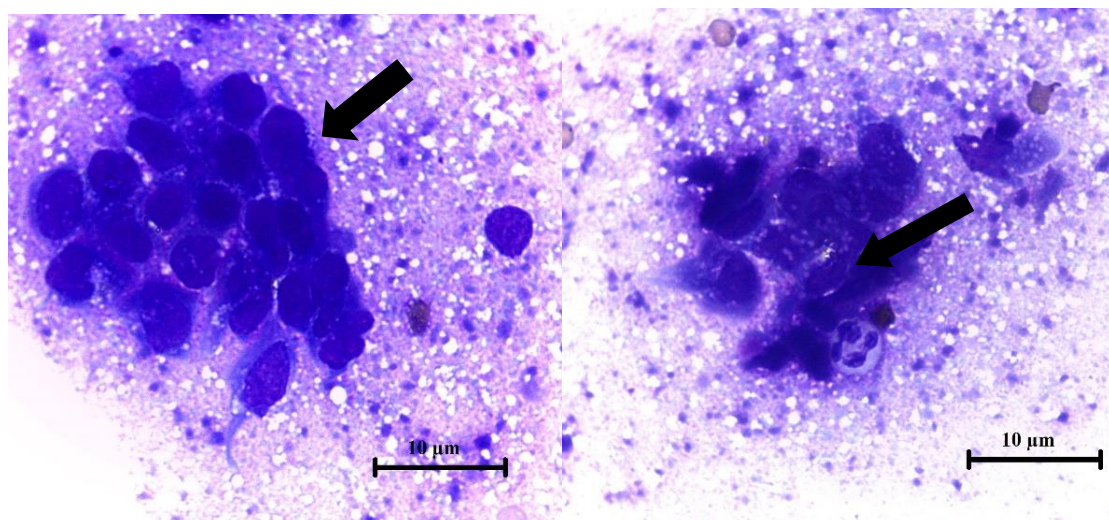
Bellengerj e Chen, (1990) avaliaram úteros provenientes de gatas ovariectomizadas na pré-puberdade que receberam acetato de megesterol (MA) por via oral a uma taxa de 5 ou 15 mg duas vezes por semana durante 12 a 13 semanas e

relataram que os cornos uterinos das gatas tratadas também aumentaram em comprimento e diâmetro.

Dessa maneira, o fato das gatas tratadas apresentarem endométrio hipertrofiado com dobras e o aparecimento de cisto endometrial pode ser devido ao efeito estimulante das P4 exógenas nas glândulas endometriais normais (ROMAGNOLI; CONCANNON, 2003), pois o aparecimento de hiperplasia endometrial era esperado nesses animais. Segundo Santos et al. (2004) em gatas, a progesterona exógena pode causar efeitos colaterais que incluem a proliferação das glândulas endometriais com formação de hiperplasia cística do endométrio, sendo esses efeitos que contribuem para o surgimento da piometra.

Na citologia endometrial observou-se leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos e eosinófilos), hemácias em grande quantidade e células epiteliais endometriais aciliadas, presentes nos três grupos experimentais. As células endometriais apresentaram-se em quantidade muito variável, com núcleo grande, redondo à oval, basofílico, citoplasma quase sempre não visível e verificou-se disposição em blocos em todos os grupos (Figura 2).

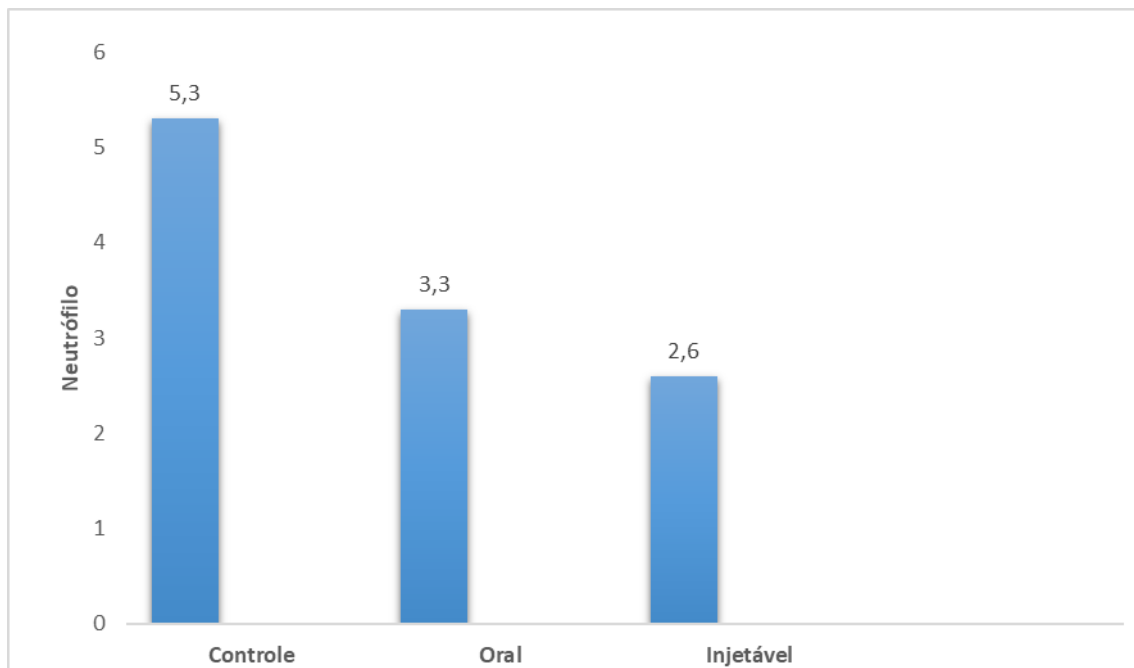
Figura 2- Citologia endometrial de uma gata do grupo injetável. A. Células endometriais com núcleo grande, redondo à oval, basofílico, citoplasma pouco visível, verificou-se disposição em blocos em todos os grupos (seta) 100x. B. Presença de Neutrófilo (seta). Panótico Rápido 100x



Para a avaliação citológica do endométrio foi feita contagem de neutrófilos para estimativa da inibição da resposta leucocitária, haja vista que os progestágenos são

conhecidos por seu potencial imunossupressor local, descritas por meio de médias referentes a cada grupo experimental (Figura 3).

Figura 3- Variação da média do número de neutrófilos quantificadas por meio de citologia endometrial, de gatas domésticas submetidas ao protocolo progesteronal



A maior média observada foi no grupo controle (5,3 neutrófilos/200 células endometriais), quando comparado aos grupos em que foram administrados progesterona injetável e oral. Esse resultado sugere que nesses dois grupos houve uma diminuição da resposta leucocitária pelo uso de progesterona. Watson et al. (1989) administrou acetato de megestrol (5 mg, SID por 14 dias) em gatas e elas desenvolveram supressão das concentrações de cortisol basal, sendo que esses efeitos persistiram durante duas semanas após o término do tratamento com MA.

Segundo Santos (2004), a progesterona pode causar efeitos colaterais que incluem a inibição da imunidade celular, onde há uma supressão da resposta leucocitária no útero. A imunossupressão também é mencionada por Asa (2018), que cita o efeito dos progestágenos sobre a glândula adrenal, onde o efeito imunossupressor pode estender além do período de tratamento, e que MPA e MA tem a mesma potência na supressão adrenal.

O útero das gatas do tratamento controle apresentou um endométrio com pregas longitudinais discretas revestidas por epitélio simples pavimentoso em três animais, epitélio simples cúbico em três animais e pseudo-estratificado, em um animal. Monteiro, Koivisto e Silva (2006) avaliando perfil histológico de gatas, verificaram em nulíparas o útero com presença de endométrio delgado e regular com dobras longitudinais discretas revestidas por epitélio simples cúbico. Chatdarong et al. (2005) também relataram presença de epitélio simples cúbico para gatas na condição de nulíparas.

Já em múltíparas, Monteiro, Koivisto e Silva (2006) descreveram endométrio muitas vezes pregueado, irregular e espesso, revestido superficialmente por epitélio simples cúbico e em alguns casos, com células cujos citoplasmas estavam vacuolizados, caracterizando uma fêmea que passou por várias gestações.

Monteiro et al. (2009) encontraram em cadelas nulíparas, um endométrio com pregueamentos longitudinais discretos, espessura delgada e superfície revestida por epitélio simples cúbico e em múltíparas, endométrio espessado com pregueamentos irregulares, revestidos por epitélio simples cúbico.

Nesse experimento, a lâmina própria do grupo controle era formada por tecido conjuntivo altamente celularizado com fibras dispostas regularmente, com presença de infiltrado leucocitário em apenas um animal. Monteiro, Koivisto e Silva (2006) também descreveram essas características para lâmina própria em nulíparas, e em múltíparas relataram infiltrados leucocitários no estroma e no interior dos vasos.

As glândulas endometriais das gatas do grupo controle deste trabalho eram evidentes, em quantidade moderada e havia presença de conteúdo acidófilo em quase todas as amostras. Para melhor análise deste trabalho, o endométrio dos grupos testados foi subdividido em três porções: camada interna (superficial); intermediária e periférica. Na camada interna, 76% (19/25) das glândulas apresentaram epitélio simples cúbico e 24% (6/25) colunar baixo. Na intermediária, 76% apresentaram epitélio colunar baixo e 24% (6/25) simples cúbico. Na periférica, 80% (20/25) apresentaram epitélio colunar e 20% (5/25) epitélio simples cúbico.

Monteiro, Koivisto e Silva (2006) descreveram glândulas discretas e em pequeno diâmetro, em pequenas quantidades revestidas por epitélio simples cúbico ou cilíndrico baixo em nulíparas, e em múltíparas três animais mostraram glândulas dilatadas revestidas por epitélio simples pavimentoso, conferindo-lhes aparência cística, o que caracteriza a morfologia uterina de gatas após várias prenhez. Monteiro et al.

(2009) descreveram em cadelas nulíparas a presença de glândulas endometriais discretas.

Durante a gestação, o miométrio passa por um grande remodelamento e é responsável pela maior parte do aumento do peso uterino através da hiperplasia e hipertrofia miometrial e da deposição de colágeno (COOKE et al., 2018)

O miométrio pertencente ao grupo controle apresentava-se regular e delgado, com duas camadas musculares discretas evidentes, a circular interna e a longitudinal externa, com grande quantidade de vasos sanguíneos de grande diâmetro na delimitação entre ambas, constituindo o estrato vascular. Em um animal foi evidenciado presença de infiltrado leucocitário.

Monteiro, Koivisto e Silva (2006) relataram em gatas nulíparas, túnicas miometriais regulares e delgadas com duas camadas discretas, a circular interna mais espessa e a longitudinal externa delgada, com grande diâmetro na delimitação entre ambas as camadas, constituindo o estrato vascular. Esse mesmo estudo encontrou em gatas múltiplas o miométrio espesso e irregular, e o estrato vascular com grande quantidade de vasos sanguíneos dilatados, com paredes espessas entre as camadas circular interna e longitudinal externa, estando esta última mais delgada.

Augsburger e Kurzi (2004) descreveram o miométrio de cadelas múltiplas, com o aparecimento de vasos sanguíneos com espessamento das túnicas, principalmente aumento das fibras musculares da camada média em artérias e fibras elásticas da adventícia em veias, também dando referência à um aumento de tecido conjuntivo miometrial. Já Monteiro et al. (2009) descreveram um miométrio delgado e estrato vascular constituído por vasos de grande diâmetro em cadelas nulíparas, e em múltiplas o miométrio era irregular, formado por fibras musculares dispostas em várias direções, com estrato vascular evidente e vasos dilatados, com paredes espessas.

Neste trabalho, o perimétrio dos animais do grupo controle apresentou-se discreto, formado por tecido conjuntivo frouxo e revestido por mesotélio. Monteiro, Koivisto e Silva (2006) observaram que em apenas uma gata múltipla foi encontrada com o perimétrio espessado, e os outros achados foram semelhantes ao visto nesse trabalho (MONTEIRO et al., 2009)

No que se refere aos achados pertinentes à morfologia uterina, o grupo controle apresentou características de gatas que nunca gestaram, semelhantes aos de gatas nulíparas. Contudo, também apresentaram características análogas a múltiplas, ou seja, fêmeas que tiveram inúmeras gestações. Resultados similares foram descritos na

literatura (MONTEIRO, KOIVISTO e SILVA 2006; MONTEIRO et al., 2009), uma vez que nesse grupo havia gatas com ambas características.

O útero é um dos principais alvos da sinalização de estrogênio e progesterona. Receptor de estrogênio 1 (ESR1), receptor de estrogênio 2 (ESR2), receptor de estrogênio acoplado a proteína 1 (GPER) e receptor de progesterona (PR) são abundantes neste órgão. A expressão de ESR1 e PR, por exemplo, ocorre em todas as células epiteliais e na grande maioria das células do estroma uterino de ratos.

Os estrogênios são os principais reguladores do desenvolvimento e da função epitelial uterina, sendo que a proliferação epitelial, a produção de proteína secretora e a altura são todos regulados por esse hormônio.

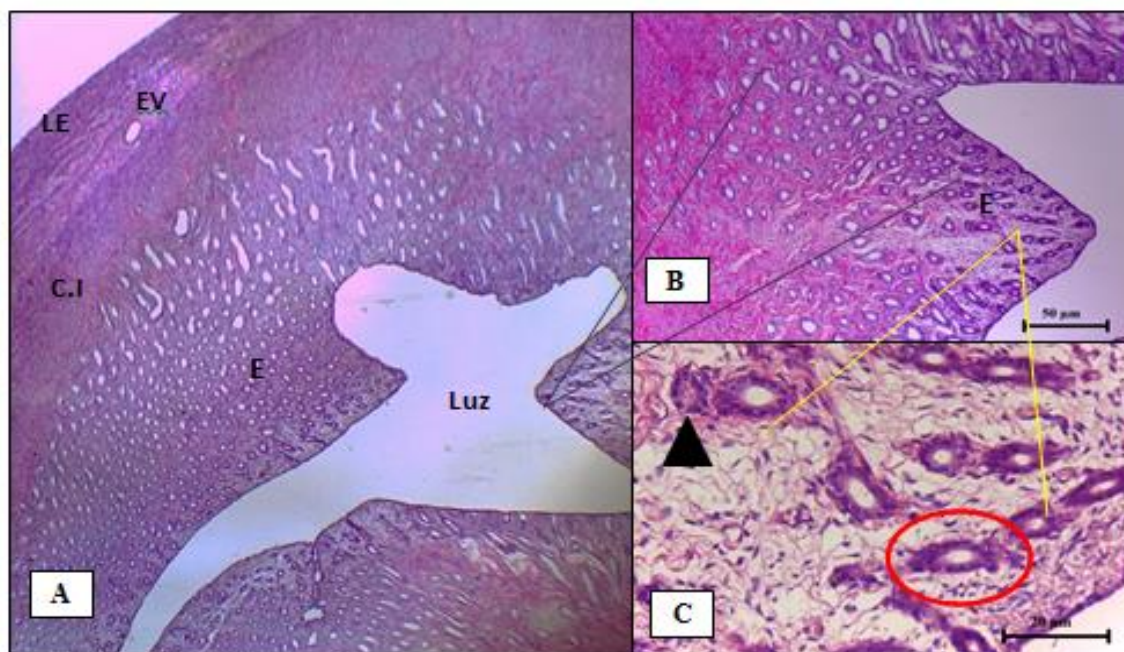
Já a progesterona induz diferenciação e proliferação do estroma uterino e inibe a proliferação do epitélio glandular e luminal induzidos por E2. Além disso, a P4 desempenha um papel fundamental, no processo de decidualização de fibroblastos estimulados por estrogênio no estroma uterino, necessário para o estabelecimento da gravidez (DUNN et al., 2003). A progesterona bloqueia os efeitos do estrogênio mitogênico e outros processos estimulados por ele, no epitélio uterino.

Dada à alta expressão do ESR1 no epitélio uterino e os papéis críticos do estrogênio na função epitelial uterina, parece óbvio que os estrogênios devem induzir processos como a proliferação epitelial diretamente através do ESR1 epitelial. Da mesma forma, a inibição da progesterona dos efeitos do estrogênio mitogênico sobre a proliferação epitelial uterina ocorreria diretamente através da RP epitelial.

No entanto, ao longo das últimas quatro décadas, tornou-se claro que os efeitos estimuladores e inibidores de E2 e P4, respectivamente, na proliferação epitelial uterina são mediados indiretamente através de efeitos sobre os receptores de hormônios esteróides de tecido conjuntivo (COOKE et al., 2018).

Apesar do trabalho de muitos laboratórios, levou quase 15 anos a partir da demonstração inicial de que a proliferação epitelial uterina induzida por estrogênio e a inibição da progesterona desse processo eram mediadas indiretamente através do estroma uterino ESR1 e PR até que os fatores estromais envolvidos nesses processos fossem identificados (COOKE et al., 2018). As gatas do grupo controle apresentaram morfologia uterina sem alterações em comparação aos grupos experimentais (Figura 4).

Figura 4- Micrografia de útero de gata do grupo controle (G1). **A** - Parede uterina com endométrio com pregas longitudinais discretas com glândulas evidentes (**E**) e miométrio regular e delgado, circular interna (**CI**), estrato vascular (**EV**) e longitudinal externa (**LE**) 4x. **B** - Endométrio com glândulas discretas e quantidade moderada 10x. **C** - Glândula revestida por epitélio simples cúbico (cabeça da seta) e colunar baixa (Circulo) e lamina própria formada por tecido conjuntivo altamente celularizado e com fibras dispostas regularmente 40x

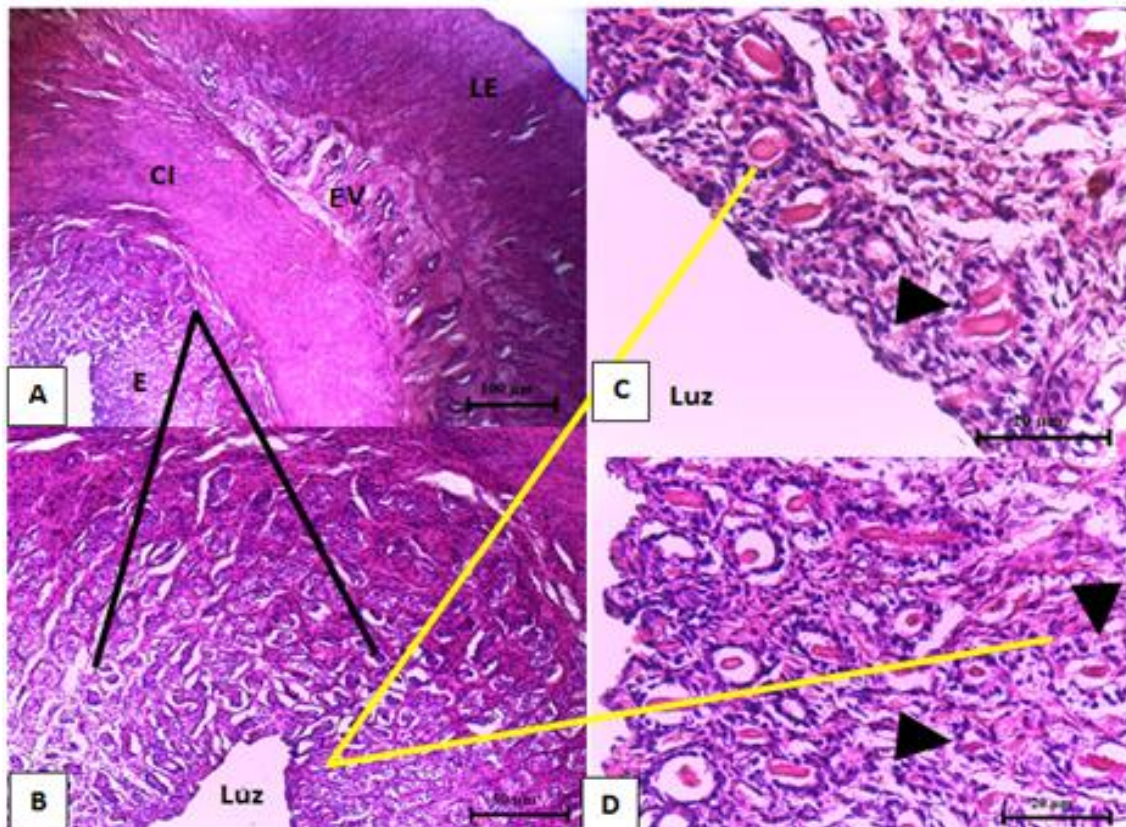


As gatas do grupo injetável (G2) apresentaram endométrio pregueado revestido por epitélio simples cúbico. A lâmina própria era formada por tecido conjuntivo, onde se evidenciou lâmina própria reduzida e em alguns casos com fibras dispostas regularmente. As glândulas eram bastante evidentes com conteúdo basofílico uniformemente dispostas.

A camada glandular interna (superficial) com 80% (20/25) das glândulas revestidas por epitélio simples colunar baixo e 20% (5/20) epitélio simples cúbico e as camadas intermediária e periférica revestidas por epitélio colunar. O miométrio mostrou-se regular e espesso com estrato vascular evidenciado com presença de hemácia no interior do vaso e perimétrio formada por tecido conjuntivo frouxo revestido externamente por mesotélio. Não foi evidenciado presença de infiltrado leucocitário (Figura 5).



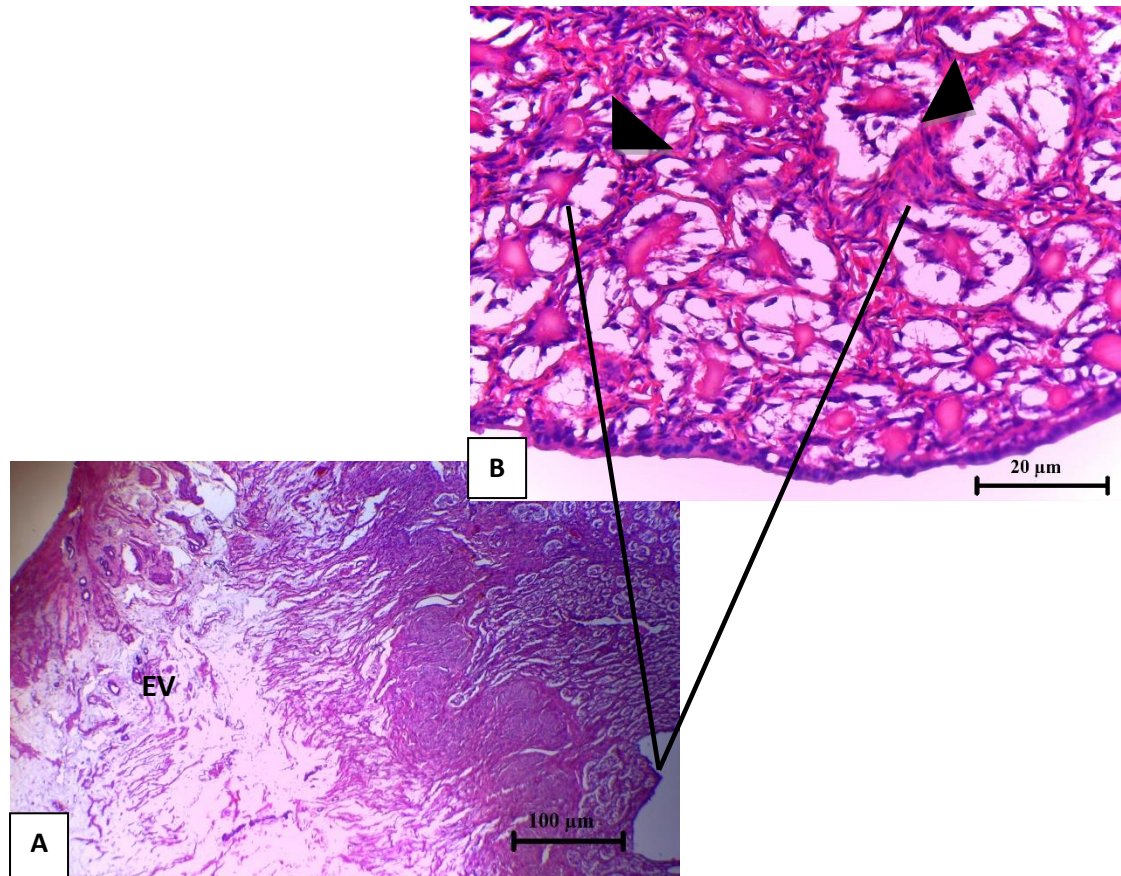
Figura 5- Micrografia de útero de gata do grupo injetável (G2). **A-** Parede uterina endometrial (**E**) com glândulas evidentes e miométrio regular espesso, circular interna (**CI**), estrato vascular (**EV**) e longitudinal externa 4x. **B-** Endométrio com glândulas evidentes com conteúdo basofílico uniformemente dispostas em quantidade moderada 10x. **C-** Glândula endometrial na camada interna revestida por epitélio colunar baixo (cabeça da seta) e lamina própria reduzida formada por tecido conjuntivo 40x. **D** – Glândulas da camada intermediária revestidas por epitélio colunar e presença de conteúdo glandular basófilo 40x



No grupo onde foi administrado o progestágeno oral (Grupo 3), o endométrio apresentou-se reduzido com pregas longitudinais, revestido por epitélio simples cúbico e lamina própria reduzida. Nas três camadas endometriais avaliadas, as glândulas estavam dilatadas e revestidas por epitélio colunar e em grande número, com exceção de um caso que apresentou número reduzido. O miométrio espesso e regular, estrato vascular evidente em um caso houve presença de vasos com parede espessa.

Ainda sobre estrato vascular, esse grupo apresentou duas amostras com vasos repletos de leucócitos, enquanto os demais se apresentaram apenas com hemácias e o perimétrio formado por tecido conjuntivo frouxo revestido externamente por mesotélio. Não foi evidenciado presença de infiltrado leucocitário (Figura 6).

Figura 6- Micrografia do útero de gata do grupo oral (G3). **A** - Endométrio reduzido com estrato vascular bastante evidente 4x. **B** – Glândulas dilatadas revestidas por epitélio colunar por todo o endométrio e lâmina própria reduzida 40x



As mensurações mostram que não houve diferença no tamanho do endométrio total entre os grupos testados. A altura do epitélio superficial apresentou maior tamanho (0,0083 mm) no grupo injetável. As alturas do epitélio glandular do grupo das gatas tratadas com progesterona injetável (0,02081 mm) e do grupo onde houve administração do contraceptivo oral (0,0153 mm) tiveram maiores medianas que o epitélio glandular das gatas do grupo controle. O diâmetro glandular não diferiu nos três grupos testados.

O miométrio com maior média foi representado pelo grupo oral (2,8455 mm), na qual a camada circular interna apresentou média de 1,0136 mm (-0,1031) e as maiores médias para estrato vascular e longitudinal externa também foram pertencentes ao grupo oral, com 1,2103 mm (1,0) e 0,6216 mm respectivamente (Tabela 01).

Tabela 1- Morfometria uterinas em gatas tratadas com dois tipos de progestágenos. Médias das mensurações morfológicas de dois estratos (endométrio e miométrio). G1 controle (n=7), G2 injetável (n=6), G3 oral (n=4)

Tratamento	Endométrio total	Altura epitélio superficial	Altura epitélio glandular	Diâmetro glandular	Miométrio total	Circular interna	Vasos	Long. externa
<b>Grupo Controle (G1)</b>	0,9311 <sup>a</sup>	0,00463 <sup>b</sup>	0,00732 <sup>b</sup>	0,02118 (0,01000)	1,1024 <sup>b</sup>	0,4316 (-0,9563) <sup>b</sup>	0,338 (0,1429) <sup>b</sup>	0,3304 <sup>a</sup>
<b>Grupo Injetável (G2)</b>	0,8357 <sup>a</sup>	0,0083 <sup>a</sup>	0,02081 <sup>a</sup>	0,0171(0,01353)	1,9917 <sup>ab</sup>	0,7126 (-0,3593) <sup>ab</sup>	0,5936 (0,5) <sup>ab</sup>	0,6389 <sup>a</sup>
<b>Grupo Oral (G3)</b>	0,9920 <sup>a</sup>	0,0063 <sup>ab</sup>	0,0153 <sup>a</sup>	0,01854 (0,003815)	2,8455 <sup>a</sup>	1,0136(-0,1031) <sup>a</sup>	1,2103 (1,0) <sup>a</sup>	0,6216 <sup>a</sup>

\*Valores entre parênteses correspondem às médias das variáveis transformadas.

Médias ou medianas seguidas de mesma letra na coluna não diferem significativamente (p<0.05)

Esses resultados apontam que o acetato de megestrol provocou maiores efeitos sobre o útero das gatas, quando comparado aos valores do grupo oral. Estes dados sugerem que dentre as mensurações realizadas, as que parecem ser mais fiéis quanto a análise do efeito progesteronal são a altura do epitélio glandular, diâmetro glandular e espessura miometrial.

Tipicamente, em animais de companhia, os contraceptivos a base de progesterona são utilizados em vários países na forma de injeções ou orais. Os progestágenos nos EUA são encontrados na sua forma comercial como: acetato de megestrol (MA ou MGA; Megecat, Ovaban), MPA (Depo-Provera) e proligestone (Covinan) (FERRO et al., 2018).

O lúmen uterino em forma de espiral pareceu ser um efeito progesteragênico observado nos animais tratado com MPA. Uma cavidade uterina espiralada era sugestiva de hiperplasia endometrial, enquanto defeitos irregulares de enchimento eram indicativos de alterações císticas generalizadas no endométrio (CHATDARONG, 2003).

Merlo et al. (2016) testaram a utilização de acetato de medroxiprogesterona 10mg/animal em gatas nas primeiras 24 horas de vida. Na avaliação histológica quatro fêmeas ovularam e estavam gestantes, o que comprovou a ineficácia desse medicamento para essa dosagem e período.

Monteiro, Koivisto e Silva (2006) observaram no útero de gatas tratadas com progestágenos redução da lâmina própria e pregueamentos endometriais longos e ramificados revestidos por epitélio simples cúbico e, quando cilíndrico, com células vacuolizadas. As glândulas estavam presentes em pequeno número, com diâmetro reduzido, revestidas por epitélio simples cúbico ou cilíndrico; quando dilatadas (5 casos), estavam revestidas por epitélio simples pavimentoso com secreção acidófila na luz, denotando um aspecto cístico.

O miométrio algumas vezes era bem espesso, pregueado com as fibras dispostas irregularmente e incontáveis vasos sanguíneos entre as camadas circular interna e longitudinal externa formando um estrato vascular bastante evidente. Em alguns casos mais representativos, não havia distinção clara entre as duas camadas com presença de extensa área de tecido conjuntivo frouxo entremeado a grupos de fibras musculares dispersos. Em um caso, constataram-se glândulas endometriais presentes nessa camada, o perimétrio era típico.

Segundo Cox (1970), a hiperplasia endometrial cística envolve a proliferação do endométrio glandular e dilatação cística das glândulas endometriais com fluido acumulado em seu lúmen. Essas características contradizem Murakoshi et al. (2000), que fizeram alusão à presença de glândulas endometriais ramificadas e enoveladas, com pouca secreção luminal.

Chatdarong et al. (2005) reportaram alterações hiperplásicas no epitélio glandular e luminar, além de aumento no número das glândulas, inúmeras delas com dilatação e secreção luminar e, outras, com dilatação cística, porém com espessamento do endométrio, divergindo as observações desse trabalho.

Dez gatas filhotes ovariectomizadas na pré-puberdade receberam acetato de megestrol (MA) por via oral a uma taxa de 5 ou 15 mg duas vezes por semana durante 12 a 13 semanas. Os cornos uterinos dos gatos tratados aumentaram em comprimento e diâmetro. O endométrio ficou profundamente dobrado com hipertrofia acentuada do epitélio glandular e produção de glicogênio pelas células glandulares. Uma gata desenvolveu piometra. Uma vez por semana a administração de 2,5 mg / dia por mais 12 semanas manteve as alterações hipertróficas. O endométrio proliferado regrediu consideravelmente, mas não completamente após 12 semanas sem administração de MA. Em duas gatas tratadas com 2,5 mg de MA, uma vez por semana, durante seis semanas, foi suficiente para induzir alterações semelhantes, sendo agente progestacional muito potente em gatos, mesmo que tenham sido ovariectomizados na pré-puberdade (BELLENGERJ; CHEN, 1990).

Merlo et al. (2016) avaliaram a microscópica do útero de gatas tratadas com MPA e encontraram endométrio ocupado pelas glândulas uterinas por micrômetro quadrado de endométrio (0,49 0,2;  $P > 0,1$ ) e a altura do epitélio glandular não diferem daquelas do grupo controle. Das seis gatas tratadas com MPA, quatro apresentaram hiperplasia endometrial cística. Em camundongos, taxas mais altas de proliferação celular durante o período neonatal precoce (pré-puberal) e pós-puberal são os principais contribuintes para o tamanho do órgão adulto (NANJAPPA et al., 2015).

Distintamente o desenvolvimento uterino pré-puberal em camundongos ocorre normalmente na ausência de 17 $\beta$ -estradiol (E2) e progesterona (P4) endógenos, embora o útero neonatal expresse receptores de esteroides, tais como receptor de estrogênio 1 (ESR1), receptor de estrogênio 2 (ESR2), G receptor de estrogênio acoplado a proteína 1 (GPER) e receptor de progesterona (PR) e responde a E2 exógeno ou P4 (HEWITT et al., 2016). Em estudo de histomorfometria realizado com gatas submetidas à OSH foi revelado resultados numéricos que confirmam que o uso de fármacos contraceptivos afetam a parede uterina em sua totalidade (KUSTRITZ, 2011).

#### **4 CONCLUSÃO**

Os resultados confirmaram que os efeitos dos progestágenos sobre o útero de gatas tratadas com acetato de megestrol e medroxiprogesterona pode influenciar negativamente sua estrutura e seu funcionamento, prejudicando a vida reprodutiva desses animais. As principais alterações encontradas são a altura do epitélio superficial, o miométrio total, a muscular circular interna, o estrato vascular e a muscular longitudinal externa.

## 5 REFERÊNCIAS

- AUGSBURGER, R. H.; KURZI, M. Histomorphologic and morphometric evaluation of the uterine horns in nulliparous and multiparous beagles. *American Journal of Veterinary Research*. v. 65, n. 5, p. 552-558, 2004.
- ASA, C. S. Contraception in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.48, n.4, p.733–742, 2018.
- BEAVER, B. V. **Comportamento felino: uma guia para veterinários** (2 ed.). (D. S. FAGLIARI, & W. F. SILVEIRA, TRADS.) São Paulo: Roca. 2005.
- BELLENGERJ, C. R.; CHEN, C. Effect of megestrol acetate on the endometrium of the prepubertally ovariectomised kitten. **Research in Veterinary Science**, v.48, p.112-118. 1990.
- CHATDARONG, K. **Reproductive Physiology of the Female Cat**. PhD thesis, Swedish University of Agricultural Science, Uppsala, Sweden. 2003.
- CHATDARONG, K.; RUNGSIPIPAT, A.; AXNÉR, E.; FORSBERG, C. L. Hystero-graphic appearance and uterine histology at different stages of the reproductive cycle and after progestagen treatment in the domestic cat. **Theriogenology**, Stoneham, v.64, n.1, p.12–29, 2005.
- COOKE, P. S., NANJAPPA, M. K., & MESA, A. M. Cell Biology of the Uterus. **Encyclopedia of Reproduction**, v. 2, n. 2, p. 298–304, 2018.
- COX, J. Progestagens in bitches. A review. **Small Animal Practice**, v.11, p.759, 1970.
- DUNN, C. L.; KELLY, R. W.; & CRITCHLEY, H. O. Decidualization of the human endometrial stromal cell: An enigmatic transformation. **Reproductive Biomedicine Online**, v.7, p.151–161. 2003.
- FERRO, V. A; SLIWOWSKA, J. H.; AL-QARAGHULI, M. and ALSAADI, M. Methods of Sterilization and Contraception in Mammals. **Life Sciences Encyclopedia of Reproduction**, v.6, n.2, p.802-811. 2018.
- GENARO, G. Gato doméstico: futuro desafio para controle da raiva em áreas urbanas? **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 186-9, 2010.
- HEWITT, S. C.; WINUTHAYANON, W.; KORACH, K. S. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. **Journal of Molecular Endocrinology**, v.56, p. 55–71, 2016
- KOIVISTO, M. B. Fisiopatologia da Gestação e Fisiologia do Parto. In: **Reprodução e obstetrícia em cães e gatos**. 1ed. São Paulo: MedVet, cap. 16, p. 183-194, 2015.
- KUSTRITZ, M. V. R. **Clinical canine and feline reproduction: evidence-based answers**. John Wiley & Sons. 2011.
- MERLO, M. L.; FAYA, M.; BLANCO, P.G.; CARRANSA, A.; BARBEITO, C.; GOBELLO, C. Failure of a single dose of medroxyprogesterone acetate to induce uterine infertility in postnatally treated domestic cats. **Theriogenology** v.85, p.718–723. 2016.

MONTEIRO, C. M. R.; KOIVISTO, M. B.; SILVA, A. M. Perfil histológico do útero e ovários de gatas submetidas à ovariopalingohisterectomia. **ARS Veterinária**, Jaboticabal, v.22, n.3, p. 236-241, 2006.

MONTEIRO, C. M. R.; PERRI, S. H. V.; CARVALHO, R. G.; MARION BURKHARDT KOIVISTO, M. B. Histologia e morfometria em cornos uterinos de cadelas nulíparas, múltíparas e tratadas com contraceptivos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.29, n.10, p.847-851, 2009.

MURAKOSHI, M, TAGAWZ, M., IKEDA, R. Histopathological studies of subcutaneous implantation of chlormadinone acetate (CMA) for preventing estrus in queens. **Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine**, v.1, n.25, p.7-10, 2000.

MUNSON, L. Contraception in felids. In: **Theriogenology**. v. 66, p. 126–134, 2006.

NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S.; et al. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, p. 371-383. 2008.

NUNES, V. P.; SOARES, G. M. Gatos, equívocos e desconhecimento na destinação de animais em abrigos: Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Zootecias**, v.19, n.2, p.185-203, 2018.

PAIXÃO, R. L.; MACHADO, J. C. Conexões entre o comportamento do gato doméstico e casos de maus-tratos, abandono e não adoção. **Revista Brasileira de Direito Animal** v.10, n.20, p. 137-168. 2015.

ROMAGNOLI S, CONCANNON PW. Clinical use of progestins in bitches and queens: a review. In: CONCANNON PW, ENGLAND G, VERSTEGEN J, LINDE-FORSBERG C (Eds.), Recent Advances in Small Animal Reproduction, **International Veterinary Information Service**, Ithaca, NY, 2003.

SAS institute inc. Statistic alanalysis system user´s guide version 9.0. Cary. Statistical Analysis System Institute. 2002. p.513.

SANTOS FC, CORRÊA TP, RAHAL SC, CRESPILO AM, LOPES MD, MAMPRIM MJ. Complicações da esterilização cirúrgica de fêmeas caninas e felinas: revisão de literatura. **Veterinária e Zootecnia**. v.16, n.1, p. 8-18, 2009.

SILVA, B. F; SILVA, N. C.; SANTOS, T. R.; OLIVEIRA, A. P.; HEADLEY, S. A.; MEDEIROS, A. A.; MOTA, F. C. D.; LIMA, C. A. P.; SAUT, J. P. E. Citologia e histologia endometrial em gatas clinicamente saudáveis. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 31, n. 2, p. 555-562, 2015.

SILVA, G. M. L. Ocorrência da espécie e estimativa de população folicular de *Bradypus variegatus* (Shinz 1825) nos municípios de Pacajá-PA e Araguaína-TO. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal do Tocantins, 2018.

THOMAS, P. G. A.; FONTBONE, A. Medicamentos e reprodução. In: MADDISON, J. E.; PAGE, S. W.; CHURCH, D. B. **Farmacologia clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 520-537.



WATSON, A. D. J.; CHURCH, D. B.; EMSLIE, D. R.; MIDDLETON, D. J. Comparative effects of proligestone and megestrol acetate on basal plasma glucose concentrations and cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone in cats. **Veterinary Science**. v.47, p.374-376. 1989.