

PSEUDOCIESE CANINA: REVISÃO DE LITERATURA

AUTOR: CAROLINE TERRA DE ANDRADE

ORIENTADOR: ERIKA FRÜHVALD

RESUMO

A pseudociese canina é uma síndrome fisiológica e comportamental que acomete grande porcentagem das fêmeas não gestantes. Essa síndrome ocorre devido a vários fatores, principalmente, relacionados a alterações hormonais dos níveis séricos de progesterona e prolactina, mas também pode ser associada a diferentes biopotências da prolactina e à variação na sensibilidade tecidual individual ao hormônio, além de fatores nutricionais. Todos esses fatores resultam em sinais clínicos que se assemelham aos de uma cadela gestante, porém com diferentes graus de manifestação. Os principais sinais clínicos da pseudociese são hiperplasia mamária, lactação e comportamento materno. Com base na ocorrência do problema, objetiva-se com este trabalho revisar e atualizar a etiologia, os sinais clínicos, as formas de diagnóstico e os tratamentos descritos na literatura.

PALAVRAS-CHAVE: cadela; hormonal; pseudogestação; prolactina; progesterona.

1. INTRODUÇÃO

A pseudociese canina é, popularmente, conhecida como pseudogestação, pseudoprenhez, lactação nervosa, falsa gestação ou gestação psicológica. Ela é relatada como uma síndrome que acomete cadelas não prenhes e que se caracteriza por meio de alterações comportamentais e fisiológicas que mimetizam os estados pré e pós-parto, em torno de 6 semanas a 12 semanas após o estro (HARVEY *et al.*, 1997; GOBELLO *et al.*, 2001a).

A síndrome da pseudociese acomete, em média, 50% a 70% das cadelas, sendo que não há predisposição entre raça, idade, porte físico ou se a fêmea é nulípara ou plurípara (JOHNSTON *et al.*, 2001). Entretanto, há relatos de que algumas raças apresentam maior predisposição a esses episódios como Basset Hounds, Pointers, Dálmatas, Galgos, Boxers e Dachshunds (JÖCHLE, 1997).

A pseudogestação é uma condição fisiológica da cadela não castrada, também chamada de pseudoprenhez fisiológica. Desse modo, todas as cadelas desenvolvem a pseudociese, mas a intensidade desses sinais é altamente variável

entre elas, por isso são classificadas entre pseudociese manifesta (apresenta sinais clínicos evidentes) e pseudociese encoberta (não apresenta sinais clínicos evidentes) (JÖCHLE, 1997; GOBELLO *et al.*, 2001a). Todavia, há relatos de que a síndrome também pode ocorrer em cadelas castradas, sobretudo em casos de fêmeas suscetíveis que passaram pelo procedimento durante o diestro (LEE *et al.*, 2006; ENGLAND e HEIMENDAHL, 2010).

Acredita-se que a manifestação dessa síndrome seja uma herança evolutiva dos canídeos selvagens, visto que há o reconhecimento de uma conexão alomaternal hormonal entre as fêmeas e os filhotes da matilha. Desse modo, as cadelas amamentavam os filhotes da fêmea dominante para ela caçar (MACDONALD *et al.*, 2019).

A etiologia da pseudociese não é completamente compreendida, porém a literatura relata que essa condição está baseada a um desequilíbrio hormonal após o estro e em casos de perda da ninhada pós-parto (SILVA *et al.*, 2019). Esse desequilíbrio está relacionado à queda abrupta da progesterona e à elevação das concentrações de prolactina (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO *et al.*, 2001b; GOBELLO *et al.*, 2001c; SINGH, L. *et al.*, 2018). Além disso, diferenças individuais na sensibilidade tecidual pela prolactina e fatores nutricionais também podem estar interligadas com a etiologia (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO *et al.*, 2001b; GOBELLO *et al.*, 2001d; LEE *et al.*, 2006).

O tratamento é baseado no desencorajamento do comportamento materno, com base no tratamento sintomático e não farmacológico, em casos leves, ou no tratamento farmacológico com inibidores de prolactina (bromocriptina, cabergolina e metergolina) nos casos moderados a graves. Contudo, atualmente, o tratamento medicamentoso é o mais indicado em todos os casos (MIALOT *et al.*, 1984; FELDMAN e NELSON, 1996; VERSTEGEN *et al.*, 1999; MARTINS e LOPES, 2005).

A única prevenção da pseudogestação é a ovariectomia, porém a fêmea ao realizar o procedimento no diestro também pode apresentar a pseudociese logo após a cirurgia (LEE *et al.*, 2006; ENGLAND e HEIMENDAHL, 2010; SINGH, L. *et al.*, 2018).

Objetiva-se com este trabalho revisar e atualizar a etiologia, os sinais clínicos, as formas de diagnóstico e os tratamentos descritos na literatura.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS DO CICLO ESTRAL

Na literatura, as cadelas são caracterizadas como monoéstricas, não sazonais e possuem ciclos estrais longos com intervalos de 5 meses a 12 meses (CONCANNON, 2011). Alguns autores dividem o ciclo estral canino nas fases de proestro, estro, diestro e anestro, porém outros autores incluem o metaestro devido a algumas particularidades da fase de transição entre o estro e diestro (SILVA e LIMA, 2018).

O proestro é marcado por um aumento contínuo da concentração de estradiol sérico, que é sintetizado por folículos ovarianos por meio da ação do hormônio folículo-estimulante (FSH), que também é responsável pelo desenvolvimento desses folículos. O estradiol alcança um pico que precede o pico pré-ovulatório do hormônio luteinizante (LH), retornando gradualmente às suas concentrações basais (FELDMAN e NELSON, 1996). Simultaneamente, o LH, responsável pela maturação e ovulação dos folículos, é liberado de forma pulsátil pela hipófise anterior até alcançar um pico pré-ovulatório em 48 horas antes da ovulação (dia 0). O FSH também age em sinergia com o LH na maturação dos folículos ovarianos (ALLEN, 1995; SCHAEFERS-OKKENS, 2004).

O estro ocorre em resposta à diminuição do estradiol que acontece antes do pico de LH e se mantém por todo o estro. Além de que essa fase é favorecida pelo aumento das concentrações de progesterona (CONCANNON, 2011). A progesterona é produzida pelas células da granulosa dos folículos maduros que sofrem luteinização pela influência do LH antes do estro (ALLEN, 1995).

Ainda no estro ocorre a ovulação com 48 horas após o pico de LH e os oócitos imaturos são liberados nas tubas uterinas distais para completarem sua maturação. A concentração de progesterona aumenta durante o pico pré-ovulatório de LH e segue crescendo após a ovulação e a formação do corpo lúteo (CL) (CONCANNON, 2011).

A cadela não apresenta a fase de metaestro como é tradicionalmente definida (período de instalação do CL), pois a espécie possui uma luteinização precoce ainda na fase de folículo pré-ovulatório. Isso ocorre porque o LH atua sobre a granulosa dos folículos, que deixam de sintetizar estrogênio e passam a sintetizar progesterona. No entanto, essa fase pode ser caracterizada com enfoque citológico

pela presença de células do metaestro e células espumosas (*foam cells*), e esse período citológico dura em torno de 2 dias (JEFFCOATE e LINDSAY, 1989).

O diestro é caracterizado pela dominância da progesterona produzida pelo CL. Esse hormônio atinge um pico em 2 a 3 semanas após a ovulação e decaem lentamente para níveis basais em cadelas não prenhes. Nesse período, as concentrações de prolactina ficam acima dos níveis basais entre os dias 40 e 90 do ciclo (FELDMAN e NELSON, 1996; JOHNSTON *et al.*, 2001; SCHAEFERS-OKKENS, 2004; VALIENTE *et al.*, 2009).

Nas cadelas não prenhes, o CL regride por um processo lento pela falta de uma luteolisina endógena, diferente das cadelas gestantes que têm ação da prostaglandina (PGF2 α) que induz uma luteólise abrupta, sendo produzida pela unidade útero-placentária antes do parto. Essa regressão demorada em cadelas não prenhes ocorre apesar de vários fatores luteotrópicos, como a prolactina e o LH, que mantém a função do CL durante o terço médio do diestro (OKKENS *et al.*, 1985; FELDMAN e NELSON, 1996; KOWALEWSKI *et al.*, 2010).

O anestro compreende a ausência de atividade ovariana evidente após o declive da progesterona (CONCANNON, 2011). Entretanto, não é o fato de não liberar ou ter circulação insuficiente de gonadotrofinas, mas sim pela baixa responsividade dos ovários devido à presença de prolactina, sugerindo que esse hormônio tem uma função inibitória sobre o eixo-hipotalâmico-hipofisário-ovariano (JEFFCOATE, 1993).

As concentrações de estradiol e progesterona ficam em níveis basais, porém há elevação de estradiol ao final do anestro. O LH mantém-se baixo entre pulsos esporádicos que apresentam maior intensidade ao final da fase, e o FSH permanece basal no início do anestro, mas depois aumenta entre pulsos esporádicos (SCHAEFERS-OKKENS, 2004). As alterações hormonais durante o ciclo estral da cadela estão exemplificadas na figura 1.

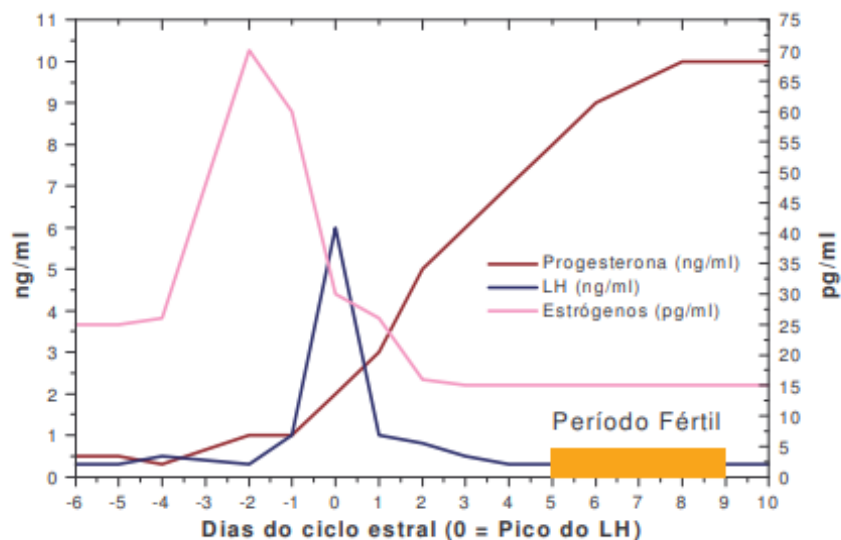


Figura 1. Concentrações hormonais de LH, progesterona e estrógeno em cadelas no ciclo estral (OLIVEIRA, E. *et al.*, 2003).

2.2 ETIOLOGIA DA PSEUDOCIESE

A pseudociese ocorre no diestro, que é a fase caracterizada pelo pico de progesterona após a ovulação e, posteriormente, redução gradual das suas concentrações até os níveis basais em cadelas não prenhes (OKKENS *et al.*, 1985; FELDMAN e NELSON, 1996). Além disso, há uma elevação dos níveis de prolactina entre os dias 40 e 90 do ciclo. Desse modo, esse período apresenta um decaimento das concentrações de progesterona, enquanto as concentrações de prolactina se elevam (VALIENTE *et al.*, 2009).

Acreditava-se que a pseudogravidez era ocasionada pelas altas concentrações de progesterona ou por uma permanência anormal de CL. Atualmente, sabe-se que a pseudociese está relacionada a uma exposição prévia, longa e recente ao hormônio. Além de que, a síndrome também pode ocorrer devido a altas concentrações ou a uma sensibilidade elevada à prolactina, induzidas por um declínio mais rápido do que o normal dos níveis de progesterona ao final do diestro (GOBELLO *et al.*, 2001a).

A progesterona é um hormônio esteróide responsável pelo desenvolvimento epitelial mamário, crescimento das glândulas endometriais e supressão da atividade do miométrio no início do diestro. A prolactina, por sua vez, promove a lactação, além de desencadear o comportamento materno (GOBELLO *et al.*, 2001a). O hormônio de crescimento (GH) e a prolactina são fundamentais para a mamogênese

e a secreção deles é influenciada pela elevação na concentração de progesterona, inicialmente (LEE *et al.*, 2006).

A etiopatogenia da pseudociese não está completamente esclarecida, entretanto, alguns estudos evidenciam a ligação da prolactina com a pseudogestação a partir do sucesso de tratamento com inibidores do hormônio, tornando-se o principal fator endócrino na síndrome. Ademais, outros estudos mostram a correlação com a progesterona, devido a indução da pseudogravidez em resposta à ovariectomia durante o diestro, bem como a correlação com a administração exógena de progestágenos (GOBELLO *et al.*, 2001c; GOBELLO *et al.*, 2001e).

Na busca por esclarecer a etiologia, várias pesquisas foram realizadas. A maioria delas apresentaram níveis de prolactina superiores e de progesterona inferiores em cadelas com pseudociese manifesta, quando comparados com cadelas com pseudociese encoberta. Entretanto, outros estudos não relataram essa diferença significativa (MARTINS e LOPES, 2005).

A exemplo disto, foi realizado um estudo experimental de ovariectomia entre o meio e o final do diestro, abrangendo 18 cadelas mestiças e puras. Dessas, 11 fêmeas foram ovariectomizadas e 7 foram usadas como grupo controle. Coletaram amostras seriadas de sangue para avaliar a concentração de prolactina e progesterona por 7 dias e também foi avaliado a manifestação da pseudogestação. Foi relatado que 4 cadelas desenvolveram a pseudociese manifesta, sendo que elas já continham um histórico de episódios espontâneos da síndrome. As concentrações hormonais de progesterona tiveram uma redução abrupta em todas os animais castrados, porém somente nas cadelas que desenvolveram a síndrome manifesta apresentaram concentrações elevadas de prolactina (GOBELLO *et al.*, 2001e). Esses resultados sugerem que a queda abrupta de progesterona pode estar relacionada à maioria dos casos de pseudogestação, porém apenas isto não é capaz de induzir a pseudociese em algumas cadelas. Supõe-se que, algumas fêmeas são mais sensíveis aos efeitos da retirada da progesterona, tornando-se mais suscetíveis ao aumento da prolactina (GOBELLO *et al.*, 2001a).

Foi realizada uma comparação hormonal com 70 fêmeas, sendo que 35 apresentavam pseudociese manifesta e as outras 35 apresentavam pseudociese encoberta. Os resultados mostraram que havia maiores concentrações de prolactina ($16,0 \pm 1,9$ ng/mL vs. $2,9 \pm 0,6$ ng/mL, respectivamente) em comparação à

progesterona ($1,5 \pm 0,2$ ng/mL vs $2,7 \pm 0,4$ ng/mL, respectivamente) nas cadelas com a síndrome manifesta. Contudo, quatro cadelas manifestas apresentaram concentrações de prolactina baixas (<4 ng/mL) (TSUTSUI *et al.*, 2007). Desta forma, as altas concentrações de prolactina podem estar relacionadas na etiologia da pseudociese, entretanto seus níveis altos parecem não ser necessários para manter a síndrome, sendo improvável a existência de um limiar universal de prolactina que desenvolva a pseudogestação. Com base nisso, ainda não foi definido se os níveis de prolactina elevados estão sempre envolvidos no início da pseudogestação com posterior variação ou se um aumento na sensibilidade à prolactina, apenas, já é um estímulo suficiente (GOBELLO *et al.*, 2001a).

Há relatos de que a prolactina se apresenta em várias formas moleculares, como exemplo a *big-big*, *big* (>67 kDa), *native* (23 kDa) e *fragmented* (<20 kDa) prolactina. Pesquisas apontam uma grande heterogeneidade molecular da prolactina circulante em várias espécies, inclusive nas cadelas, sendo que cada forma molecular do hormônio é dotada de diferentes proporções de bioatividade e imunorreatividade. As concentrações dessas formas moleculares não se diferem entre cadelas com pseudociese manifesta e encoberta, porém elas apresentam diferentes biopotências entre as fêmeas, o que explica a variação dos níveis de prolactina e da intensidade dos sinais clínicos entre as cadelas (SINHA, 1995; HARVEY *et al.*, 1997; GOBELLO *et al.*, 2001d).

Por fim, acredita-se que a síndrome também seja influenciada por fatores fisiológicos ligados à alimentação. Baseado nisso, foi realizado uma pesquisa com 16 cadelas pseudogestantes manifestas, sendo que 8 delas passaram por uma dieta alimentar restrita durante 7 dias (50% de restrição por 2 dias, 40% por 3 dias e 30% nos últimos 2 dias), enquanto o restante manteve a dieta de manutenção do mesmo alimento. Os resultados mostraram que nenhuma cadela obteve regressão completa da síndrome, entretanto todas as cadelas com restrição alimentar diminuíram a secreção e o tamanho das mamas. Todavia, no estudo não houve redução significativa dos níveis de prolactina (HERMO *et al.*, 2009).

2.3 FATORES PREDISPOANTES

Alguns fatores podem contribuir para o desenvolvimento da pseudociese. A síndrome pode ser induzida nas seguintes situações: 3 a 4 dias após a ovariectomia realizada durante o diestro, após ou durante o tratamento com

progestágenos (“vacinas anti-cio”), durante o tratamento com antiprogéstágeno e após o tratamento com prostaglandina, sendo os últimos dois tratamentos realizados no diestro. A explicação para isso é que, nesses casos, há a exposição à progesterona e, posteriormente, redução ou retirada abrupta desse hormônio, proporcionando os mesmos efeitos que aparecem em cadelas prenhes imediatamente antes do parto (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO *et al.*, 2001b; GOBELLO *et al.*, 2001e).

Além desses fatores, há também a possibilidade de a fêmea desenvolver a pseudociese devido à Síndrome do Ovário Remanescente, que é a persistência da atividade ovariana após a ovariectomia. Isso pode ocorrer, principalmente, por meio da ressecção cirúrgica incompleta de um ou ambos os ovários. A pseudogestação pode-se manifestar em um curto ou longo intervalo de tempo após a cirurgia, pois a cadela ainda poderá sofrer as influências hormonais do ciclo estral (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

2.4 SINAIS CLÍNICOS

O desenvolvimento mamário e outros sinais clínicos de ação da prolactina são bastante variáveis entre as fêmeas. As fêmeas com pseudogestação manifesta, inicialmente, apresentam sinais comportamentais, entre eles estão a adoção de objetos ou de filhotes de outras fêmeas como se fossem seus filhotes, inquietação, na interação social pode haver excesso de afeto e atenção, proteção e defesa do seu território, lambertura das mamas, anorexia, agressividade, diminuição da atividade, nidificação, escavação, e pode apresentar vocalização excessiva. Posteriormente, há a manifestação dos sinais físicos, como desenvolvimento das mamas, ganho de peso, produção e secreção láctea (GOBELLO *et al.*, 2001a, GOBELLO *et al.*, 2001b; GOBELLO, 2017). No entanto, há alguns casos em que a cadela pode apresentar os sinais físicos antes dos sinais comportamentais (FIENI *et al.*, 1999).

A galactopoiese é estimulada pela auto-amamentação ou pela amamentação de filhotes não aparentados. Ademais, o aumento das mamas inguinais é mais perceptível na cadela, embora toda a cadeia mamária esteja envolvida (Figura 2). Os sinais clínicos menos comuns são polifagia, polidipsia, poliúria, êmese, distensões e contrações abdominais que mimetizam o parto (FIENI *et al.*, 1999; GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO, 2017).

Os sinais clínicos, geralmente, desaparecem espontaneamente em torno de 2 semanas a 4 semanas após o início da manifestação, a não ser que ocorram complicações. Entretanto, há casos em que a pseudociese pode perdurar até o próximo ciclo estral (GOBELLO *et al.*, 2003; GOBELLO, 2021).



Figura 2. Mamas inguinais aumentadas em cadela com pseudociese manifesta (GOBELLO *et al.*, 2001a).

2.5 COMPLICAÇÕES

Os episódios da pseudociese e o desenvolvimento de neoplasias mamárias ainda não foram esclarecidos, além de não ter sido encontrado relação entre a síndrome com o tipo de tumor mamário (VERONESI *et al.*, 2003). O número de receptores da prolactina em tumores benignos não excede ao do tecido em estado normal, e está presente em somente 30% das neoplasias malignas (RUTTEMAN e MISDORP, 1989). Entretanto, a prolactina relacionada à pseudociese tem sido associada na patogênese de tumores mamários (OLIVEIRA, L. *et al.*, 2003). A explicação seria que, essa síndrome aumenta o risco de desenvolver uma neoplasia por distensão mecânica constante e acúmulo de produtos cancerígenos nos ácinos mamários pela retenção do leite (DONNAY *et al.*, 1994).

Além do mais, podem ocorrer complicações, como mastite ou dermatite local por lambedura (SINGH, A. *et al.*, 2018). Apesar de não ter identificado uma relação entre pseudociese e piometra, elas podem coexistir, ocasionalmente, pois ambas ocorrem no diestro (HAGMAN *et al.*, 2011). Aliás, ressalta-se que fêmeas predispostas, em geral, sofrem com a pseudociese a cada ciclo estral, agravando-se ao longo da idade (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO, 2017).

2.6 DIAGNÓSTICO

Não há testes específicos para diagnosticar a pseudociese, visto que os ensaios hormonais não são diagnósticos para esta condição (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO *et al.*, 2001b; ENGLAND e HEIMENDAHL, 2010). Todavia, dosagens hormonais podem ser úteis para complementarem o diagnóstico e determinarem a fase do ciclo estral da fêmea, como exemplo, a dosagem de prolactina, relaxina e de progesterona (PEREZ, 2011).

O diagnóstico é realizado, principalmente, com base no histórico, nos sinais clínicos, e detecção da fase do ciclo estral por meio da determinação do padrão celular (citologia vaginal) (MARTINS e LOPES, 2005; PEREZ, 2011). O principal diagnóstico diferencial é a gestação, que deve ser descartada pela palpação, ultrassonografia e radiografia abdominais (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO *et al.*, 2001b; GOBELLO, 2021).

Além disso, a dosagem de relaxina também pode ser feita para diferenciar uma prenhez de uma pseudogestação, pois tal hormônio só é produzido na gestação (PEREZ, 2011).

Soma-se a isso, outras condições que também devem ser descartadas, como a piometra ou aborto, portanto é necessário a realização de hemograma, exames adicionais de vulva e vagina (palpação digital, espécuro e endoscopia), além da ultrassonografia ou radiografia abdominal (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO *et al.*, 2001b). No caso, quando há secreção vaginal, pode-se realizar uma citologia para averiguar se há uma possível infecção, além de apresentar informações que possam indicar a fase do ciclo reprodutivo da cadela (PEREZ, 2011).

Há outras causas de lactação associada à hiperprolactinemia que também devem ser desconsideradas, em especial, se durar mais de 3 semanas ou 4 semanas. A exemplo disso, temos o hipotireoidismo primário associado à hiperprolactinemia, em que a elevação compensatória do hormônio hipotalâmico estimulador de tireotrofina (TRH) estimula a liberação de tireotrofina (TSH) e prolactina (LARSEN e INBAR, 1992). Apesar dessa condição ainda não estar bem caracterizada em cadelas, já foi relatado um caso em uma fêmea da espécie canina (CORTESE *et al.*, 1997).

Nas mulheres, microadenomas hipofisários, esteróides sexuais, administração de psicofármacos e insuficiência hepática ou renal são causas

relacionadas à hiperprolactinemia e ainda precisam ser avaliadas na cadela (KOENIG e KOPP, 1986; LARSEN e INBAR, 1992). Soma-se a isso, alguns medicamentos que podem manter a prolactina sérica elevada, como as fenotiazinas e antieméticos que podem ocasionar a galactopoiese, sendo um diagnóstico diferencial. Salienta-se que é importante ter conhecimento de que outros problemas clínicos genitais ou extragenitais podem coexistir com a pseudociese e tornar o diagnóstico mais difícil (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO *et al.*, 2001b).

2.7 TRATAMENTO

Devido a pseudociese ser fisiológica e autolimitante, normalmente, os casos leves não necessitam de tratamento farmacológico, mas do desencorajamento ao comportamento materno. Desse modo, há casos que fazem uso de tratamento conservativo, que envolve o uso de colares elizabetanos para evitar que o animal estimule a secreção láctea pela lambedura das mamas ou pela auto-amamentação, evita ordenhas e uso de compressas quentes ou frias, pois estimulam a lactação, além de restrição hídrica por 5 a 7 noites, sendo que força a conservação de fluidos e diminui a produção láctea, sendo necessário avaliar a função renal (MIALOT *et al.*, 1984; FELDMAN e NELSON, 1996).

Nos casos da pseudogestante apresentar comportamentos exacerbados ou agressividade, deve-se utilizar tranquilizantes. Entretanto, evitar o uso de fenotiazínicos que são antagonistas de dopamina, pois eles promovem a liberação de prolactina e maior produção láctea (VOITH, 1938). Todavia, atualmente, os casos leves devem ser tratados farmacologicamente, devido a uma associação de tumores mamários com ciclos repetidos de pseudociese (VERSTEGEN *et al.*, 1999).

Anteriormente, a pseudogravidez moderada a grave era tratada com o uso de esteróides sexuais, abrangendo progestágenos, estrógenos e andrógenos. Os esteróides sexuais usados em altas doses promovem um feedback negativo no eixo- hipotalâmico-hipofisário e parecem inibir a liberação de prolactina ou diminuir a sensibilidade a ela (GOBELLO *et al.*, 2001a). A utilização desses hormônios esteróides promovem mais efeitos colaterais do que benefícios aos animais, por isso não são recomendados e devem ser evitados (MARTINS e LOPES, 2005).

Os estrógenos (Dietilestilbestrol, Benzoato de estradiol, Cipionato de estradiol) podem causar sinais de proestro ou estro, induzir doenças uterinas, como piometra e hipoplasia da medula óssea. As progestinas (Acetato de megestrol e

Acetato de medroxiprogesterona), normalmente, causam um rebote na lactação quando o tratamento é interrompido, pois ocorre um pico de prolactina à medida que a concentração do esteróide reduz, provocando a recorrência da pseudociese. As progestinas podem causar nódulos ou neoplasias mamárias, resistência à insulina, acromegalia e complexo hiperplasia endometrial - piometra. Os andrógenos (Testosterona e andrógenos sintéticos) apresentam efeitos colaterais, como epífora, hipertrofia do clitóris e outras formas de virilização. O andrógeno sintético Mibolerona (Cheque Drops®) era comercializado como contraceptivo oral para cães e mostrou reduzir a duração da pseudogestação, porém não é mais disponível no mercado (FELDMAN e NELSON, 1996; GOBELLO *et al.*, 2001a).

Sabe-se que a secreção de prolactina ocorre pela adenohipófise e está sob controle inibitório direto do hipotálamo pela dopamina, principal inibidor de prolactina, ou indiretamente estimulado pela serotonina, que inibe a liberação de dopamina (THORNER *et al.*, 1998). Com base nisso, recentemente, o método de tratamento mais indicado é o uso de agonistas dopaminérgicos (cabergolina e bromocriptina) e antagonistas serotoninérgicos (metergolina) (MARTINS e LOPES, 2005). Os agonistas de dopamina agem diretamente nos receptores D2-dopaminérgicos dos lactotrofos hipofisários, e o antagonista de serotonina tem efeito dopaminérgico em doses elevadas (HAMON *et al.*, 1981; JÖCHLE *et al.*, 1989).

A bromocriptina (Parlodel®) é comercializada como medicamento humano na Europa, América Latina e América do Norte, sendo muito usada quando a cabergolina ainda não estava disponível no mercado. Há uma variedade de doses propostas (10 a 100 µg/Kg/dia por 10 a 16 dias), porém a dose de 10µg/Kg a cada 8-12 horas, via oral, por 7 a 10 dias, mostrou-se segura e eficiente. A preparação da dosagem exata das formulações humanas é fundamental, além de que ela deve ser administrada, pelo menos, duas vezes ao dia, por ter meia-vida curta (GOBELLO *et al.*, 2001a; GOBELLO, 2017).

A bromocriptina é menos específica que a cabergolina e atravessa a barreira hematoencefálica, podendo estimular outros centros cerebrais além do hipotálamo. Seus efeitos colaterais são frequentes e proporcionais à dose, principalmente, em dose alta, sendo eles o vômito, depressão, anorexia e alterações comportamentais (FIENI *et al.*, 1999). A medicação deve ser administrada em doses baixas e crescentes com alimentos ou fazer uso de drogas anticolinérgicas, como atropina,

para reduzir os vômitos. Não é indicado prescrever bloqueadores centrais da transmissão sináptica da dopamina, como a metoclopramida, pois provocam a liberação de prolactina (MIALOT *et al.*, 1981; MIALOT *et al.*, 1984).

A cabergolina (Galastop®), Dostinex®) apresenta uma bioatividade e afinidade maior aos receptores D2-dopaminérgicos, além de ter longa duração e alta potência, superando outros agonistas de dopamina e sendo a melhor opção para o tratamento. O medicamento veterinário está disponível em vários países, mas no Brasil está presente em farmácias humanas (JÖCHLE *et al.*, 1989; GOBELLO, 2017). A dose da cabergolina é de 5µg/Kg por 5 a 10 dias, via oral, uma vez ao dia, de preferência junto com algum alimento (GOBELLO *et al.*, 2001a). Essa medicação atravessa muito pouco a barreira hematoencefálica, portanto tem menos efeitos colaterais eméticos centrais, sendo mais efetiva e mais tolerada que a bromocriptina (HARVEY *et al.*, 1997; JOHNSTON *et al.*, 2001). A droga no Brasil é de uso humano, conhecida como Dostinex® (Pfizer®) (MARTINS e LOPES, 2005).

A metergolina (Contralac®) é um medicamento veterinário antagonista dos receptores de serotonina e está disponível no mercado para o tratamento de pseudociese na Europa e em alguns países da América Latina. A dose indicada é de 0,1mg/Kg, via oral, duas vezes ao dia, por 8 a 10 dias (GOBELLO *et al.*, 2001a). Devido ao seu efeito antisserotonérgico, a medicação pode desencadear algumas alterações comportamentais, como ansiedade, hiperexcitação, agressividade e gemidos, por isso não é indicado para cadelas ansiosas ou agressivas. Em contrapartida, a metergolina contém uma meia-vida curta, um efeito emético baixo e um efeito antiprolactínico fraco (HAMON *et al.*, 1981; FIENI *et al.*, 1999). No Brasil, a metergolina é a única medicação veterinária disponível para o tratamento da pseudogestação (SILVA *et al.*, 2021).

Recentemente, foi publicada uma pesquisa sobre o uso de Cloridrato de Piridoxina (vitamina B6) no tratamento de pseudociese. A pesquisa demonstra que a vitamina B6, na dose de 50mg/Kg/dia, e a cabergolina, na dose de 5µg/Kg/dia, ambas por via oral e uma vez ao dia, foram igualmente eficientes na remissão dos sinais clínicos, não havendo efeitos colaterais sistêmicos ou alterações uterinas com o Cloridrato de Piridoxina. Isso é explicado devido ao fato de que a vitamina B6 atua como agonista da dopamina, semelhantemente à cabergolina, inibindo a prolactina. Portanto, o Cloridrato de Piridoxina apresenta-se como uma alternativa segura e

economicamente viável no tratamento da síndrome, obtendo resultados satisfatórios em torno de 14 dias. Contudo, outros estudos devem ser realizados para analisar a ação da vitamina B6 relacionada à progesterona e na indução do aborto (HARRIS *et al.*, 1978; SILVA *et al.*, 2021).

Ademais, com base na pesquisa descrita anteriormente, que apresentou uma possível relação da pseudociese com fatores fisiológicos ligados à nutrição, foi relatado que a restrição alimentar de curto prazo e não-farmacêutica pode auxiliar o tratamento da pseudogestação. Com base nos resultados, que indicam redução do tamanho das mamas e da produção láctea nas fêmeas que passaram pela dieta restrita, mas sem regressão completa da síndrome, demonstrou que a restrição alimentar pode acelerar a involução da sintomatologia da pseudociese, porém não cura a síndrome. Desse modo, torna-se uma alternativa não-farmacêutica e segura para o manejo clínico da pseudogestação, além de prevenir suas complicações (HERMO *et al.*, 2009).

Por fim, os casos não responsivos ou recorrentes de pseudociese devem ser indicados para a realização de ovariectomia, pois é a única medida preventiva permanente. A cirurgia deve ser realizada durante o anestro ou após o controle da fase aguda da síndrome. A ovariectomia feita durante o diestro, em cadelas com histórico da síndrome manifesta, ou a realização da ressecção incompleta de um ou ambos os ovários podem provocar a recorrência da pseudogestação após a cirurgia (GOBELLO *et al.*, 2001b; GOBELLO, 2017).

3. CONCLUSÃO

A pseudociese é uma condição fisiológica da cadela não gestante que ocorre na fase do diestro pela presença da progesterona e prolactina. A manifestação dessa síndrome pode desenvolver complicações, como tumores mamários, dermatite local por lambadura e mastite.

O tratamento farmacológico por meio de agonistas dopaminérgicos e antagonistas serotoninérgicos (bromocriptina, cabergolina e metergolina, respectivamente) é o mais indicado e seguro inibindo a liberação de prolactina pela adenohipófise, que por conseguinte, cessam a sintomatologia da pseudogestação. No entanto, a única forma de prevenção ou tratamento definitivo é a ovariectomia, que deve ser realizada no anestro ou após o controle da pseudociese para evitar a recorrência da síndrome.

Ainda é necessário que haja mais estudos e pesquisas sobre o tema, em busca de elucidar melhor sua etiologia e, conseqüentemente, buscar melhores alternativas de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, W. E. **Fertilidade e obstetrícia no cão**. São Paulo: Varela, 1995. 197p.

CONCANNON, P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. **Animal Reproduction Science**, v. 124, p. 200-210, 2011.

CORTESE, L.; OLIVA, G.; VERSTEGEN, J.; CIARAMELLA, P.; PERSECHINO, A. Hyperprolactinaemia and galactorrhoea associated with primary hypothyroidism in a bitch. **Journal of Small Animal Practice**, v. 38, n. 12, p. 572-575, 1997.

DONNAY, I.; RAUIS, J.; ONCLIN, K.; SILVA, L. D.; VERSTEGEN, J. Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires de la chienne. Etude épidémiologique. **Ann. Med. Vet.**, v. 138, p. 109-117, 1994.

ENGLAND, G. C.; HEIMENDAHL, A. V. **BSAVA manual of canine and feline reproduction and neonatology**. 2. ed. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association, 2010. 240p.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Ovarian cycle and vaginal cytology**. Canine and feline endocrinology and reproduction. 2.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p. 529-546.

FIENI, F.; VERSTEGEN, J.; HERAUD, V.; ONCLIN, K. Physiologie de la prolactine, pharmacologie des antiprolactiniques et applications chez la chienne. **Prat. Med. Chir. Anim. Comp.**, v. 34, n. 3, p. 187-199, 1999.

GOBELLO, C.; CONCANNON, P. W.; VERSTEGEN, J. Canine Pseudopregnancy: A Review. **International Veterinary Information Service**, 2001a. Disponível em: <[Canine Pseudopregnancy: A Review | IVIS \(www-ivis-org.translate.goog\)](http://www-ivis-org.translate.goog)> Acesso em 4 set. 2022.

GOBELLO, C.; DE LA SOTA, R. L.; GOYA, R. G. A Review of Canine Pseudocyesis. **Reprod. Dom. Anim.**, v. 36, n. 6, p. 283-288, 2001b.

GOBELLO, C.; DE LA SOTA, R. L.; GOYA, R. G. Study of the change of prolactin and progesterone during dopaminergic agonist treatments in pseudopregnant bitches. **Animal Reproduction Science**, v. 66, n.3-4, p. 257-267, 2001c.

GOBELLO, C.; COLOMBANI, W.; SCAGLIA, H.; DE LA SOTA, R. L.; GOYA, R. G. Heterogeneity of circulating prolactin in the bitch. **Reprod. Nutr. Dev.**, v. 41, p. 505-511, 2001d.

GOBELLO, C.; BASCHAR, H.; CASTEX, G.; DE LA SOTA, R. L.; GOYA, R. G. Dioestrous ovariectomy: a model to study the role of progesterone in the onset of canine pseudopregnancy. **J. Reprod. Fertil. Suppl.**, v. 57, p. 55-60, 2001e.

GOBELLO, C.; CASTEX, G.; KLIMA, L.; RODRÍGUEZ.; CORRADA, Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. **Theriogenology**, v. 60, n. 5, p. 901-908, 2003.

GOBELLO, C. Pseudocyesis. In: COHN, L. A.; COTE, E. **Veterinary clinical advisor**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2017. p. 381-382.

GOBELLO, C. Revisiting canine pseudocyesis. **Theriogenology**, v. 167, p. 94-98, 2021.

HAGMAN, R.; LAGERSTEDT, A. S.; HEDHAMMAR, Å.; EGENVALL, A. A breed-matched case-control study of potential risk-factors for canine pyometra. **Theriogenology**, v. 75, n. 7, p. 1251-1257, 2011.

HAMON, M.; MALLAT, M.; HERBET, A.; NELSON, D. L.; AUDINOT, M.; PICHAT, L.; GLOWINSKI, J. Metergoline: a new ligand of serotonin receptors in the rat brain. **Journal of Neurochemistry**, v. 36, n. 2, p. 613-626, 1981.

HARRIS, A. R. C.; SMITH, M. S.; ALEX, S.; SALHANICK, H. A.; VAGENAKIS, A. G.; BRAVERMAN, L. E. Pyridoxine (B6) - induced inhibition of prolactin release in the female rat. **The Endocrine Society**, v. 102, n. 2, p. 362-366, 1978.

HARVEY, W. J. A.; CAUVIN, A.; DALE, W.; LINDLEY, S.; BALLABIO, R. Effect and mechanisms of the anti-prolactin drug cabergoline on pseudopregnancy in the bitch. **Journal of Small Animal Practice**, v. 38, n. 8, p. 336-339, 1997.

HERMO, G.; GEREZ, P. G.; DRAGONETTI, A. M.; GOBELLO, C. Effect of short-term restricted food intake on canine pseudopregnancy. **Reprod. Dom. Anim.**, v. 44, p. 631-633, 2009.

JEFFCOATE, A. A.; LINDSAY, F. E. Ovulation detection and timing of insemination based on hormone concentrations, vaginal cytology and the endoscopic appearance of the vagina in domestic bitches. **J Reprod Fertil Suppl**, v. 39, p. 277-287, 1989.

JEFFCOATE, I. A. Endocrinology of anestrus bitches. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 47, p. 69-73; 1993.

JÖCHLE, W.; ARBEITER, K.; POST, K.; BALLABIO, R.; D'VER, A. S. Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. **J Reprod Fertil Suppl.**, v. 39, p. 199-207, 1989.

JÖCHLE, W. Prolactin in Canine and Feline Reproduction. **Reprod. Dom. Anim.**, v. 32, n. 4, p. 183-193, 1997.

JOHNSTON, S. D.; ROOT-KUSTRITZ, M. V.; OLSON, P. S. **Canine and feline theriogenology**. 1. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001. 592p.

KOENIG, M. P.; KOPP, P. A. Hyperprolactinemia. **Schweiz Med Wochenschr**, v. 116, p. 265-270, 1986.

KOWALEWSKI, M. P.; BECERIKLISOY, H. B.; PFARRER, C.; ASLAN, S.; KINDAHL, H.; KÜCÜKASLAN, I.; HOFFMANN, B. Canine placenta: a source of prepartal prostaglandins during normal and antiprogesterin-induced parturition. **Reproduction**, v. 139, n.3, p. 655-664, 2010.

LARSEN, P. R.; INBAR, S. H. The Thyroid Gland. In: WILSON, J. F. **Williams Textbook of Endocrinology**. 8. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992. P.357-487.

LEE, W. M.; KOOISTRA, H. S.; MOL, J. A.; DIELEMAN, S. J.; SCHAEFERS-OKKENS, A. C. Ovariectomy during the luteal phase influences secretion of prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the bitch. **Theriogenology**, v. 66, n. 2, p. 484-490, 2006.

MACDONALD, D. W.; CAMPBELL, L. A. D.; KAMLER, J. F.; MARINO, J.; WERHAHN, G.; SILLERO-ZUBIRI, C. Monogamy: Cause, Consequence, or Corollary of Success in Wild Canids? **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 7, 2019.

MARTINS, L. R.; LOPES, M. D. Pseudociese canina. **Rev. Bras. Reprod Anim.**, v. 29, n. ¾, p. 137-141, 2005.

MIALOT, J. P.; BEGON, D.; GUERIN, C. Pathologie de la mamelle. In: Anonymous. **Pathologie de la reproduction chez les carnivores domestiques**. Alfort: Editions du Point Vétérinaire, 1984. p. 143-158.

MIALOT, J. P.; LAGNEAU, F.; CHAFFAUX, S.; BADINAND, F. Inhibition de la lactation de la pseudogestation chez la chienne par la bromocryptine. **Recl. Med. Vet.**, v. 157, p. 351-365, 1981.

OKKENS, A. C.; DIELEMAN, S. J.; BEVERS, M. M.; WILLEMSE, A. H. Evidence for the non-involvement of the uterus in the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. **Veterinary Quarterly**, v. 7, n. 3, p. 169-173, 1985.

OLIVEIRA, E. C. S.; MARQUES JÚNIOR, A.P.; NEVES, M. M. Reproductive endocrinology and fertility control in bitches – a review. **Archives of Veterinary Science**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2003.

OLIVEIRA, L. O.; OLIVEIRA, R. T.; LORETTI, A. P.; RODRIGUES, R.; DRIEMEIER, D. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n. 2, p. 105-110, 2003.

OLIVEIRA, M. V.; MOUTINHO, I.; FREITAS, C. G.; RODRIGUES, O. E.; ELIAS, F.; VICENZI, A.; SILVA, L. A.; CORRÊA, J.; DALMOLIN, F. Síndrome do ovário remanescente em cadela: relato de caso. In: IX SEMINÁRIO DE ENSINO,

PESQUISA E EXTENSÃO DA UFFS, 2019, Chapecó. **Anais do SEPE – Seminário de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 2019.

PEREZ, L. **Pseudogestação em cadelas**, 2011. Disponível em: <PSEUDOGESTAÇÃO EM CADELAS (tecsa.com.br)> Acesso em: 6 out. 2022.

RUTTEMAN, G. R.; MISDORP, W. Canine mammary tumour disease: role of hormones in pathogenesis and treatment. **Tijdschr Diergeneeskd**, v. 1, p. 34-35, 1989.

SCHAEFERS-OKKENS, A. C. S. Ciclo estral e manejo reprodutivo da cadela sadia. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004. v. 2, Cap. 157, p. 1592-1602.

SILVA, B. F.; MARQUES, A. F. S.; SOUZA, E. M. O.; DOS-SANTOS, M. C. Mastite Canina: Uma Revisão. **Scientia Amazonia**, v. 8, n.1, p. 1-7, 2019.

SILVA, L. D. M.; LIMA, D. B. C. Aspectos da fisiologia reprodutiva da cadela. In: CONGRESSO NORTE E NORDESTE DE REPRODUÇÃO ANIMAL, 2018, Belém. **Anais do IX Congresso Norte e Nordeste de Reprodução Animal**, 2018. p. 135-140.

SILVA, M. C.; GUEDES, P. E. B.; SILVA, F. L.; SNOECK, P. P. N. Use of pyridoxine hydrochloride in the interruption of lactation in female dogs with pseudopregnancy. **Animal Reproduction**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2021.

SMITH, M. S.; McDONALD, L. E. Serum levels of luteinizing hormone and progesterone during the estrous cycle, pseudopregnancy and pregnancy in the dog. **Endocrinology**, v. 94, n. 2, p. 104-412, 1974.

SINGH, A.; CHAUDHARY, S. K.; UPADHYAY, A. Gangrenous mastitis in a pseudo pregnant bitch - a case report. **IJCMAS**, v. 7, n. 7, p. 806-808, 2018.

SINGH, L. K.; BHIMTE, A.; PIPELU, W.; MISHRA, G. K.; PATRA, M. K. Canine pseudopregnancy and its treatment strategies. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 6, n. 3, p. 1076-1078, 2018.

SINHA, Y. N. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. **Endocrinol Rev**, v. 16, n. 3, p. 354-369, 1995.

THORNER, M. O.; LEE, V. W.; LAWS, E. R.; HOWATH, E.; KOVACS, K. The anterior pituitary. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. D. **Williams textbook of endocrinology**. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. p. 249-340.

TSUTSUI, T.; KIRIHARA, N.; HORI, T.; CONCANNON, P. W. Plasma progesterone and prolactin concentrations in overtly pseudopregnant bitches: A clinical study. **Theriogenology**, v. 67, p. 1032-1038, 2007.

VALIENTE, C.; CORRADA, Y.; DE LA SOTA, P. E.; BLANCO, P. G.; ARIAS, D.; GOBELLO, C. Comparison of two doses of the GnRH antagonist, acyline, for pregnancy termination in bitches. **Reprod. Domest. Anim.**, v. 2, p. 156-159, 2009.

VERONESI, M. C.; BATTOCCHIO, M.; RIZZI, C.; SIRONI, G. Relationship between dysplastic and neoplastic mammary lesions and pseudopregnancy in the bitch. **Veterinary Research Communications**, v. 1, p. 245-247, 2003.

VERSTEGEN, J. P.; ONCLIN, K.; SILVA, L. D. M.; CONCANNON, P. W. Effect of stage of anestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs. **Theriogenology**, v. 51, p. 597-611, 1999.

VOITH, V. L. Behavioral disorders. In: ETTINGER, S. J. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1983, p. 513-522.

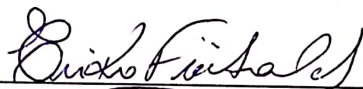
FOLHA DE APROVAÇÃO

Carolline Terra de Andrade

Pseudociese canina: Revisão de literatura

29/11/2022

BANCA EXAMINADORA



Erika Frühvald

PRESIDENTE



Victor José Vieira Rossetto

MEMBRO



Ana Paula Castello Ferreira

MEMBRO