

## Senescência reprodutiva feminina em mamíferos

*Female reproductive senescence in mammals*

Mariana M. Neves; Antônio de Pinho Marques Jr<sup>1</sup>

Escola de Veterinária da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>1</sup>Correspondência: [ampinho@ufmg.br](mailto:ampinho@ufmg.br)

### Resumo

A senescência reprodutiva abrange aspectos relacionados ao declínio reprodutivo, que varia entre sexo e indivíduos. Na mulher, a causa primária da perda da fertilidade é a exaustão completa das células germinativas, enquanto, nos animais domésticos, ela caracteriza-se por alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, com conseqüente exaustão folicular e diminuição abrupta na circulação de esteróides gonadais. Estudos atualizados mostram que há similaridade entre os ciclos reprodutivos de espécies domésticas monovulares e de humanos, bem como no processo da senescência reprodutiva, o que tem possibilitado o uso destes como modelos experimentais para pesquisas sobre a senescência reprodutiva em humanos. Pesquisas em animais domésticos senis proporcionam conhecimentos sobre alterações sistêmicas relacionadas com a perda da fertilidade. O objetivo desta revisão é caracterizar alguns eventos fisiológicos envolvidos no processo de senescência reprodutiva.

**Palavras-chave:** *senescência reprodutiva, fêmea, climatério.*

### Abstract

*Reproductive senescence comprises aspects of age-related reproductive decline, varying between sex and individuals. In women the primary cause for decline of fertility is the complete exhaustion of germinal cells, while in domestic animals it is characterized mostly by changes in the ovarian-pituitary-hypothalamus axis, leading to follicular growth failures, as well as decrease in the concentration of gonadal steroids. Recent studies have shown similarities between the reproductive cycle of women and monovular domestic animals, indicating the usefulness of animal models for the study of human reproductive senescence. Studies in old animals may provide knowledge about systemic alterations and its relationship with loss of fertility. The objective of this article is to review the physiological events of reproductive senescence.*

**Keywords:** *Senescence, reproduction, climateric, female.*

### Introdução

O termo *senescência* se refere ao processo progressivo e irreversível de envelhecimento e às disfunções relacionadas com o avançar da idade. A *senescência reprodutiva*, tanto em machos quanto em fêmeas, inclui todos os aspectos do declínio reprodutivo relacionados com a idade, variando largamente entre indivíduos (Adams, 1984; vom Saal *et al.*, 1994). Em primatas, o *climatério* é definido como a fase de transição entre o período reprodutivo e o não-reprodutivo, tendo como marco principal a *menopausa*, caracterizada pela última menstruação natural, com ou sem ovulação (vom Saal *et al.*, 1994; Viana *et al.*, 1998). O período pós-reprodutivo, caracterizado pelo tempo entre a última ovulação até a morte, é documentado em humanos, animais selvagens e animais de laboratório, o que representa mais de 25% da vida total do indivíduo (Adams, 1984; vom Saal *et al.*, 1994; Packer *et al.*, 1998).

O envelhecimento reprodutivo se apresenta de maneira distinta no macho e na fêmea. No macho, está ligado à perda gradual das funções testiculares, sem, entretanto, ocorrer, exaustão completa das células germinativas, perda completa da fertilidade ou diminuição abrupta na circulação dos esteróides gonadais, como acontece na fêmea (Adams, 1984; Odell, 1995). Na fêmea, o envelhecimento reprodutivo é um processo contínuo, que começa próximo ao nascimento e se estende até a menopausa (Hansen *et al.*, 2008).

O fenômeno da senescência reprodutiva nos animais de produção ainda tem sido pouco estudado. Entretanto, na atualidade, devido a fatores econômicos, criadores buscam eliminar precocemente do rebanho animais de baixa fertilidade, enquanto tentam preservar o maior tempo possível animais de alto valor genético e zootécnico, o que tem dado um novo sentido a pesquisas sobre senilidade desses animais e provocado investimentos nessa área. (Bearden e Fuquay, 1984). Descobertas sobre similaridades entre o ciclo menstrual e o ciclo estral de espécies monovulares, como a bovina e a equina, têm motivado estudos na busca de potenciais modelos experimentais para pesquisas sobre a senescência reprodutiva em humanos. Essa necessidade surgiu, principalmente, a partir das dificuldades existentes em experimentos utilizando macacos, como custos, manejo e

problemas éticos, e das diferenças fisiológicas no ciclo reprodutivo humano e de roedores, principais modelos utilizados até então. Tal situação possibilita um importante avanço na medicina veterinária, ao abrir perspectivas de estudos sobre alterações orgânicas decorrentes do fim da fertilidade e da diminuição dos hormônios sexuais circulantes em animais domésticos, que poderão ser empregados tanto na clínica de pequenos quanto na de grandes animais.

### Endocrinologia do ciclo reprodutivo feminino

Durante a vida embrionária da fêmea, células germinativas proliferam-se originando milhões de oócitos. Ao nascimento ocorre redução drástica no número dos oócitos e, quando a fêmea alcança a puberdade, os ovários possuem menos de 20% dos folículos primordiais presentes ao nascimento. O decréscimo exponencial dos oócitos acontece durante a vida reprodutiva, devido aos processos de recrutamento e atresia folicular presentes em cada ciclo estral e menstrual (vom Saal *et al.*, 1994; Odell, 1995; Evans, 2003; Hansen *et al.*, 2008). A perda folicular é atribuída a fatores que levam à degeneração dos folículos, como a atresia folicular (Wallace e Kelsey, 2004), processo que ocorre por apoptose das células somáticas do folículo e do oócito. A falta da produção de fatores de sobrevivência que promovem o crescimento folicular, como LH e FSH, pode desencadear a apoptose, que ocorre ao longo dos ciclos estral e menstrual, porém com maior incidência nas fases mais avançadas do crescimento folicular. A diferenciação inadequada das células da teca interna, a hipóxia, o estímulo gonadotrópico excessivo ou insuficiente, a redução das concentrações de receptores para gonadotropinas nas células foliculares e da atividade da enzima aromatase podem levar à atresia folicular (Quirk *et al.*, 2004).

O crescimento folicular pode ser dividido em duas fases: *foliculogênese basal*, que ocorre na ausência de gonadotropinas, e *foliculogênese tônica*, que requer presença de hormônios para manter o desenvolvimento dos folículos que alcançaram 4mm de diâmetro em bovinos e 2mm em ovelhas (Driancourt, 1991). Na primeira fase, vários tipos celulares, como oócitos, células da granulosa e células precursoras da teca, participam da mudança de folículos primordiais a primários. Poucas informações existem sobre os fatores endócrinos envolvidos no crescimento folicular inicial, mas o papel de fatores reguladores no processo já está bem documentado (Skinner, 2005). Atualmente, estudos em bovinos têm mostrado que a primeira fase de crescimento pode ocorrer em um ambiente caracterizado pela concentração basal de FSH e na ausência de pulsos de LH (Mihm e Bleach, 2003). Porém, ainda não está claro como o crescimento antral inicial ocorre na ausência de FSH. Receptores para FSH e LH, além de receptores para fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento tipo insulina (IGF), foram encontrados em células da granulosa de folículos primordiais (Mihm e Bleach, 2003; Skinner, 2005).

Na foliculogênese tônica, a presença de estímulos gonadotrópicos é essencial para a continuação do desenvolvimento folicular. A associação entre a fonte de FSH e a emergência da onda folicular tem sido confirmada em várias espécies, inclusive na humana (Ginther *et al.*, 2003). A baixa frequência de liberação do GnRH estimula a liberação de FSH, sendo que seu pico ocorre perto ou no momento da formação do folículo dominante. Com o crescimento folicular acentuado e a formação do folículo dominante, a liberação de FSH começa a declinar, devido ao efeito negativo da inibina e de outros fatores, como a presença do estrógeno. O estrógeno, além de estimular a proliferação das células da granulosa, modula sua diferenciação pelo aumento na habilidade do FSH em induzir a expressão de receptores para LH. A aquisição desses receptores pelas células da granulosa promove o crescimento e a diferenciação folicular (Rubin, 2000; Ginther *et al.*, 2003; Quirk *et al.*, 2004).

Altas concentrações de estrógeno alteram o perfil de liberação do GnRH, elevando seus pulsos e favorecendo a liberação de LH (Rubin, 2000). O estrógeno influencia a maturação do futuro folículo dominante em vacas, o que aumenta sua resposta às gonadotropinas e estimula a aquisição de receptores para LH nas células da granulosa, a diferenciação das células da teca e o aumento na secreção de andrógenos (Beg e Ginther, 2006).

O processo de produção de gametas femininos e da foliculogênese está bem documentado, principalmente nas espécies domésticas monovulares, sendo conhecido o padrão de desenvolvimento folicular em ondas, com a ocorrência da seleção e formação de folículo dominante na presença de concentrações basais de FSH durante a fase luteal do ciclo. A ovulação só ocorre se seu momento coincidir com a queda na concentração sérica de progesterona após a luteólise (Ginther *et al.*, 2003; Mihm e Beach, 2003). Na mulher, recentes estudos têm mostrado que, diferente do que se pensava, a maioria dos ciclos menstruais também é composta por duas ou três ondas de crescimento folicular, o que possibilitou a proposição do uso de modelos bovinos e equinos no estudo das funções ovarianas na espécie humana. Sabe-se que o mecanismo de emergência da onda folicular, a seleção do folículo dominante e a ovulação na mulher são similares aos eventos que ocorrem na vaca (Baerwald *et al.*, 2003; Malhi *et al.*, 2005).

### Endocrinologia da senescência reprodutiva feminina

Enquanto na mulher a perda da fertilidade está ligada primariamente à exaustão dos folículos primordiais, estudos em ratas mostram que a deficiência na função hipotalâmica é o principal fator para

aciclicidade, não precisando existir perda total dos folículos ovarianos (Rubin, 2000; ASRM, 2006).

Na mulher, o final da atividade ovariana é precedido por um período de ciclos reprodutivos irregulares e de fertilidade considerada subótima. Apesar de alterações neuroendócrinas e uterinas poderem contribuir para essa baixa fertilidade, a depleção progressiva do *pool* folicular é a maior causa da cessação permanente da menstruação (vom Saal *et al.*, 1994; Nichols *et al.*, 2005). Em roedores, há fatores que sugerem a ocorrência de defeitos primários no hipotálamo e na hipófise, como aumento do FSH circulante, alterações no padrão de liberação do LH, geralmente de alta duração e baixa frequência dos pulsos, e aumento da variabilidade do comprimento do ciclo (Danilovich e Sairam, 2006).

Na pré-menopausa ocorrem mudanças no perfil hormonal que são detectadas por alterações no ciclo menstrual (Viana *et al.*, 1998; Rubin, 2000). Altas concentrações de FSH aumentam o estímulo ao desenvolvimento folicular, causando perda acelerada dos folículos (vom Saal *et al.*, 1994; Caetano *et al.*, 1997). O aumento do FSH está associado ao declínio na produção de inibina B pelas células da granulosa dos poucos folículos antrais ainda saudáveis no ovário (Soules *et al.*, 1998; Rubin, 2000). Hansen *et al.* (2008) citam que, nessa fase, a grande quantidade de folículos primordiais em crescimento está altamente correlacionada com a alta taxa de depleção folicular decorrente de atresia.

O aumento de FSH também é documentado em ratas cíclicas, sendo considerado o primeiro sinal endócrino do envelhecimento reprodutivo (Odell, 1995; Hadley, 1996; Rubin, 2000). O sinal clínico característico é o encurtamento da fase folicular do ciclo menstrual e estral, devido ao precoce recrutamento e à seleção do folículo dominante, ocasionados pela elevação precoce do FSH durante o terço final da fase luteal. Em éguas de 15 a 19 anos, similar ao observado em mulheres, não foi detectada alteração nas concentrações de LH (Carnevale, 2008). Nessa fase, observa-se em éguas e vacas velhas um menor diâmetro do folículo pré-ovulatório e do corpo lúteo, além de menor produção de progesterona (Adam *et al.*, 2008; Carnevale, 2008). Já a perimenopausa é marcada pela falta de regularidade no aparecimento do ciclo menstrual. Esse fato é um indicativo de que o número remanescente dos folículos primordiais está reduzido. Na mulher ocorre oligomenorréia em associação à elevação de FSH e LH, o que compromete severamente a fertilidade (Hansen *et al.*, 2008). Há também diminuição significativa na frequência de GnRH, com redução da frequência dos pulsos de LH, o que favorece a síntese e a liberação de FSH. Como consequência, há o aparecimento de ciclos anovulatórios, descritos em ratas e mulheres (Hadley, 1996; Flaws *et al.*, 1997; Rubin, 2000). Flaws *et al.* (1997) citam que o excesso de LH pode intoxicar folículos primordiais e induzir à apoptose ou à necrose, aumentando-lhes a taxa de depleção.

O comprimento dos ciclos reprodutivos em mulheres com dois a cinco anos antes da menopausa passa de 15 para 80 dias, semelhante ao observado em éguas com mais de 20 anos, nas quais as ovulações se tornam intermitentes. As éguas apresentam significativo aumento dos intervalos interovulatórios, com ciclo estral caracterizado pela prolongada fase folicular, sem alteração na duração da fase luteal. O aumento na fase folicular se deve à demora da emergência do folículo dominante e lenta taxa de crescimento do folículo pré-ovulatório. Em mulheres e éguas, há uma mínima atividade ovariana, enquanto as concentrações de FSH e LH permanecem elevadas (Carnevale, 2008).

Na vaca, o envelhecimento está associado com a elevação na concentração de gonadotropinas e a redução na concentração dos hormônios esteróides, sendo essas mudanças similares às reportadas durante o início do envelhecimento reprodutivo na mulher. A redução no recrutamento folicular a cada onda emergida indica uma possível redução na resposta ao FSH. Nessa fase, não há registro de aumento na taxa de recrutamento, mas, sim, um desenvolvimento mais lento dos folículos dominante e ovulatório, que atingem sempre um menor diâmetro (Malhi *et al.*, 2005).

A falha no crescimento folicular em éguas e mulheres é causada pela depleção de folículos primordiais nos ovários, suportada pela redução no número de folículos antrais. Dentro da perimenopausa, a reserva folicular está próxima da exaustão, com a aproximação da menopausa. Depois de aumentar a fase folicular, o crescimento folicular intermitente foi observado antes da cessação da atividade ovariana em éguas (Carnevale, 2008).

Após a menopausa, a produção de estradiol e progesterona virtualmente cessa, e sua concentração no sangue se aproxima a de um animal castrado (vom Saal *et al.*, 1994). Porém, o ovário na pós-menopausa exerce importante função esteroidogênica. O estroma intersticial ovariano, por estímulo das gonadotropinas, produz andrógenos, particularmente androstenediona, agora em quantidades significativas (Odell, 1995; Viana *et al.*, 1998). A androstenediona produzida no ovário e no córtex da glândula adrenal é convertida em estrona nos tecidos periféricos, muscular e adiposo, sendo o principal estrógeno circulante na pós-menopausa. A conversão se eleva com a idade, obesidade e nos casos de cirrose hepática (Schindler *et al.*, 1972; Hemsell *et al.*, 1974; Odell, 1995).

### **Declínio da eficiência reprodutiva**

O declínio da fertilidade nos animais domésticos é caracterizado pela diminuição da taxa de gestação e do número de filhotes/parição, pelo aparecimento de ciclos longos intercalados com ciclos normais, pelo aumento da ocorrência de mortalidade embrionária, pelos abortos, natimortos e pelas perdas pós-parto,

decorrentes da má qualidade dos gametas e da maior dificuldade do útero em sustentar gestações (Hafez, 1995; Packer *et al.*, 1998).

O envelhecimento dos oócitos pode ocorrer em qualquer estágio do desenvolvimento folicular, no atraso de sua liberação na ovulação e na demora da penetração do espermatozóide no mesmo (Adams, 1984). A causa para a deterioração dos oócitos devido à idade tem sido alvo de debates científicos, apesar do consenso sobre o principal mecanismo envolvido, que é o problema de não disjunção meiótica e o acúmulo de danos no DNA com o avançar da idade (Nikolaou e Templeton, 2004). A qualidade oocitária é o fator primário que afeta a *performance* reprodutiva em éguas velhas e mulheres, apesar de as causas associadas a esse processo ainda não estarem bem definidas (Carnevale, 2008).

O tempo necessário para que ocorra a deterioração do *pool* folicular varia entre as mulheres, sinalizando para efeitos de componentes genéticos e ambientais. Dentre os fatores que implicam diferentes taxas de depleção oocitária estão o tamanho e o ritmo no qual os folículos primordiais entram em atresia, tais como doenças auto-imunes, fumo e contaminantes ambientais, capazes de acelerar a transição para a senescência reprodutiva, via ativação de processos bioquímicos aril-hidrocarbonos (Danilovich e Sairam, 2006).

Deposição elevada de colágeno no endométrio pode diminuir a capacidade do útero em manter a gestação, pois vai interferir mecanicamente na vascularização uterina necessária para implantação e manutenção do embrião. Outras anormalidades uterinas, como leiomiomas, podem contribuir para a infertilidade (vom Saal *et al.*, 1994; Danilovich e Sairam, 2006).

Ao comparar a evolução morfológica de tubas uterinas em cadelas pré-púberes, de meia-idade e idade avançada, Myers *et al.* (1984) encontraram que o epitélio uterino sofre diferenciação com deciliação celular em idades avançadas, devido à perda do estímulo estrogênico, à diminuição da razão estrógeno: progesterona ou da atuação apenas de progesterona, processo também observado em mulheres na pós-menopausa.

A eficiência reprodutiva mais elevada na cadela acontece até quatro anos de idade, quando intervalos interestrals começam a se prolongar. Com oito anos de idade, é freqüente a diminuição na taxa de concepção e no tamanho da ninhada. Entre nove e 17 anos, patologias uterinas, como hiperplasia endometrial, atrofia e neoplasias, foram observadas em 66% dos animais estudados (Johnston *et al.*, 1982).

A fertilidade na vaca pode ser alterada por erros de manejo, fatores nutricionais e ambientais. Esses, por sua vez, podem mascarar efeitos da idade (Bearden e Fuquay, 1984; Gordon, 1996). Erickson (1966), ao avaliar ovários de vacas Holandesas retirados cirurgicamente e também coletados em abatedouros, encontrou folículos normais em vacas com idade superior a 10 anos, além da presença de folículos atrésicos predominando em idades avançadas. Exaustão folicular ovariana ocorre entre 15 e 20 anos na vaca, que pode viver além do período pós-reprodutivo por seis anos em média (vom Saal *et al.*, 1994).

Alterações de protocolos de superovulação são necessárias em vacas velhas de alto valor zootécnico que permanecem nos programas de transferência de embrião. O aumento da dose de FSH eleva a produção de embriões, mas não consegue eliminar efeitos negativos do envelhecimento, como má qualidade dos oócitos (Desaulniers *et al.*, 1995).

Carnevale *et al.* (1994), estudando a atividade folicular e a concentração dos hormônios gonadotrópicos em éguas pôneis na senescência, indicaram que o processo envolve (1) prolongamento da fase folicular associado com baixa atividade ovariana; (2) ocorrência esporádica de ovulações com elevação de FSH e LH quando a progesterona está baixa; (3) inatividade ovariana persistente, com folículos ovulatórios menores que 5mm e manutenção de altas concentrações de FSH e LH.

### Alterações sistêmicas oriundas da senescência reprodutiva

Os efeitos do climatério são bem conhecidos em primatas, ao contrário do pouco ainda conhecido na senilidade dos animais domésticos. A deficiência de estrógeno pode causar conseqüências patofisiológicas importantes, classificadas de duas formas: *alterações diretas*, intimamente relacionadas com diminuição nas concentrações séricas de estrógeno e progesterona, ligadas à ovário-privação, e *alterações indiretas*, ligadas à idade avançada, que ocorrem no período de pós-menopausa (vom Saal *et al.*, 1994).

#### *Alterações diretas*

A deficiência de estrógeno origina a síndrome climatérica, caracterizada por sintomas vasomotores e modificações atroficas. Aparecem ondas de calor, atrofia do trato genitourinário e atrofia do epitélio glandular das mamas (Caetano *et al.*, 1997).

A onda de calor é um sintoma típico da menopausa. A severidade e a freqüência das ondas estão ligadas ao grau de deficiência estrogênica (Viana *et al.*, 1998). Esse sintoma é caracterizado por episódios de vasodilatação periférica e suadouro, causados pelo aumento de LH, catecolaminas e principalmente GnRH (Odell, 1995; Hadley, 1996; Caetano *et al.*, 1997). A falta de estrógeno circulante causa redução na espessura do epitélio vaginal, diminuição das secreções vaginais e atrofia endometrial (Hadley, 1996).

No sistema urinário, a deficiência de estrógeno pode causar diminuição da elasticidade dos tecidos,

atrofia celular, degeneração nervosa, diminuição do tônus da musculatura lisa e esquelética, levando ao quadro de incontinência urinária; diminuição do poder de cicatrização e diminuição do conteúdo de glicogênio na vagina, alterando a flora vaginal e predispondo a infecções do trato urinário baixo (Viana *et al.*, 1998).

#### *Alterações indiretas*

##### *Cardiopatia isquêmica*

Uma das causas mais frequentes de mortes entre mulheres na pós-menopausa é a doença coronariana isquêmica (DCI) (Caetano *et al.*, 1997). A incidência de DCI na infância e na adolescência é igual para os sexos masculino e feminino devido ao acometimento de doenças cardíacas congênitas. Até 50 anos de idade, a ocorrência de DCI é maior em homens que em mulheres, voltando a se igualar na pós-menopausa (Viana *et al.*, 1998).

Os principais fatores de risco ligados ao DCI são: obesidade, sedentarismo, histórico familiar, hiperlipidemia, diabetes melitus e deficiência de estrogênio na pós-menopausa (Kamali *et al.*, 2000). O estrogênio exerce efeito cardioprotetor no organismo, portanto pode atuar direta ou indiretamente no sistema cardiovascular. Diminuição da obesidade central e da resistência insulínica, efeito inotrópico positivo sobre o coração, diminuição da pressão arterial, efeitos na hemostasia, efeitos antioxidantes, alteração na lipidemia e efeitos diretos nos vasos sanguíneos causando vasodilatação e melhora no fluxo sanguíneo são exemplos da ação do estrogênio. A deficiência desse hormônio diminui a proteção vascular, o que propicia desenvolvimento da arteriosclerose, que pode ter como consequência a DCI (Wagner *et al.*, 1991; Nabulsi *et al.*, 1993; Pines *et al.*, 1993; Del Rio *et al.*, 1996).

##### *Metabolismo lipídico*

Colesterol (C) e triglicerídeos não circulam sozinhos no sangue, são transportados por lipoproteínas carreadoras, divididas em quatro classes: quilomícrons e lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), de densidade baixa (LDL) e de alta densidade (HDL; Ettinger e Feldman, 1997).

O estrogênio age no metabolismo lipídico aumentando o catabolismo e a depuração do LDL nos hepatócitos por aumento do número de receptores e redução dos receptores de HDL nos hepatócitos, diminuindo seu catabolismo. Essa ação possibilita uma circulação maior do HDL, considerado colesterol “bom”, que tem função de retirar colesterol dos vasos e tecidos (Farish *et al.*, 1993; van Beresteijn *et al.*, 1993; Kamali *et al.*, 2000).

##### *Osteoporose*

Na senescência, a osteopenia, que é a diminuição do tecido ósseo, ocorre em nível considerado fisiológico. A osteoporose resulta do desequilíbrio entre formação e reabsorção, o que favorece a reabsorção óssea. A osteopenia pode ocorrer por vários fatores, mas não existe osteoporose sem osteopenia (Viana *et al.*, 1998).

A osteoporose senil é comum em humanos e ocorre em outros animais, sendo ligada a fatores como diminuição da formação óssea, baixa resposta ao metabolismo da vitamina D, secreção anormal de paratormônio e diminuição da atividade física e dos hormônios sexuais (Jubb *et al.*, 1993; Viana *et al.*, 1998; Shilbayeh, 2003).

O estrogênio pode atuar direta ou indiretamente no tecido ósseo. A ação direta é responsável pela presença de receptores em osteoblastos humanos, e a ação indireta por regular produção e liberação de citocinas e fatores de crescimento e efeito positivo sobre a calcitonina (Hillard e Stevenson, 1991). Estrogênio ligado a receptores da mucosa intestinal atua indiretamente exercendo efeito antiproliferativo na mucosa e estimulador na absorção de cálcio intestinal, ao aumentar a expressão de receptores para vitamina D (Schwartz *et al.*, 2000).

Mulheres obesas têm alta densidade mineral, perdas ósseas em menor taxa e são menos aptas a desenvolver osteoporose clínica que mulheres magras. O efeito protetor da obesidade é devido à conversão do andrógeno em estrogênio pelo tecido adiposo (Reid *et al.*, 1992; van Beresteijn *et al.*, 1992). Os andrógenos podem influenciar a homeostase esquelética tanto diretamente quanto indiretamente, ao serem aromatizados em estrogênio (Vanderschueren e Bouillon, 1995; Slemenda *et al.*, 1996).

##### *Neoplasia endometrial*

Neoplasia endometrial ocorre em 75% das mulheres na pós-menopausa, sendo hormônio-dependente (Rose, 1996). A estimulação constante do endométrio pelo estrogênio durante a vida reprodutiva e nos casos de terapia de reposição hormonal resulta em hiperplasia endometrial, que pode formar quadros histológicos atípicos, e evoluir para neoplasia (Miranda *et al.*, 1994; Rose, 1996; Douchi *et al.*, 1998).

Os fatores de risco ligados à neoplasia endometrial são: obesidade, terapia de reposição hormonal, infertilidade, nuliparidade, ovários policísticos e longo tempo de exposição ao estrogênio (menarca cedo e menopausa tardia; Gitsch *et al.*, 1995; Rose, 1996).

A gestação confere proteção ao endométrio por interromper o estímulo estrogênico sobre ele, o que pode explicar a alta incidência da doença em nulíparas e inférteis. Mulheres com deficiência em progesterona

podem desenvolver a doença (Parazzini *et al.*, 1991; Rose, 1996).

A neoplasia endometrial ocorre raramente nos animais domésticos, podendo ser encontrada em vacas no abatedouro e felinos com mais de oito anos de idade (Nielsen e Kennedy, 1990; Ettinger e Feldman, 1997).

#### *Neoplasia mamária*

As neoplasias mamárias são comuns em cadelas, o que representa 25-50% de todas as neoplasias caninas e com incidência três vezes maior que em mulheres. Vários aspectos da neoplasia mamária são comuns entre mulheres e cadelas, como idade comparativa em que ocorre, aparência morfológica, freqüentes metástases e o curso geral da doença neoplásica (Fanton e Withrow, 1981; Moulton, 1990).

Os tumores são vistos primariamente em cadelas de meia-idade e velhas, com média de idade entre 10-11 anos, por ocasião do diagnóstico (Ettinger e Feldman, 1997). Cadelas não castradas apresentam incidência de tumores mamários quatro a sete vezes maior que as castradas (Zuccari *et al.*, 2001).

A etiologia da doença ainda não está completamente esclarecida. O papel do estrógeno no desenvolvimento tumoral é indireto ao induzir à proliferação do epitélio ductal das glândulas mamárias. Tal fato propicia condições para ocorrência de mutações genéticas (Zuccari *et al.*, 2001). Tecidos mamários normais e neoplásicos expressam receptores para estrógeno e progesterona, sendo maior quantidade de receptores para estrógeno encontrados em tecidos normais e para progesterona em tecidos neoplásicos. O *status* hormonal e o tamanho da lesão podem influenciar a expressão dos receptores (Donnay *et al.*, 1995).

Ciclos irregulares, cistos foliculares ovarianos, corpo lúteo persistente e pseudogestação não têm sido considerados fatores predisponentes ao desenvolvimento tumoral na glândula mamária (Fanton e Withrow, 1981).

### Considerações finais

Nos animais domésticos, a perda da função hipotalâmica-hipofisária-ovariana é determinante na senescência reprodutiva. A busca por sistemas de produção animal, com animais de elevada fertilidade, mostra que o declínio reprodutivo é desfavorável para a pecuária, devido às perdas econômicas que acarreta. Nos animais de companhia, porém, o valor sentimental sobrepõe-se ao aspecto financeiro, e o aumento da expectativa de vida traz à tona a necessidade de busca de informações sobre a senescência reprodutiva. O conhecimento fisiológico é importante por ser a base para a explicação das alterações reprodutivas e sistêmicas que acompanham essa fase da vida do animal.

### Referências

- Adams CE. Reproductive senescence. In: Austin CR, Short RV (Ed.). *Reproduction in mammals*. 2.ed. London: Cambridge University Press, 1984. p.210-234. (Book 4: reproductive fitness).
- Adams GP, Jaiswal R, Singh J, Malhi P. Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. *Theriogenology*, v.69, p.72-80, 2008.
- ASRM Practice Committee. Aging and infertility in women. *Fertil Steril*, v.86, suppl.4, p.S248-S252, 2006.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod*, v.69, p.1023-1031, 2003.
- Bearden HJ, Fuquay JW. Physiological and psychological causes for reproductive failure. In: Bearden HJ, Fuquay JW (Ed.). *Applied animal reproduction*. 2.ed. New Jersey: Prentice-hall, 1984. p.331-365.
- Beg MA, Ginther OJ. Follicle selection in cattle and horses: role of intrafollicular factors. *Reproduction*, v.132, p.365-377, 2006.
- Caetano JPJ, Faria MML, Lima RSBC, Freitas FM. (Ed.). *Ginecologia e obstetrícia: manual para o TEGO*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1997. 726p.
- Carnevale EM. The mare model for follicular maturation and reproductive aging in the woman. *Theriogenology*, v.69, p.23-30, 2008.
- Carnevale EM, Bergfelt DR, Ginther OJ. Follicular activity and concentrations of FSH and LH associated with senescence in mares. *Anim Reprod Sci*, v.35, p.231-246, 1994.
- Danilovich N, Sairam, MR. Recent female mouse models displaying advanced reproductive aging. *Exp Gerontol*, v.41, p.117-122, 2006.
- Del Rio G, Menozzi R, Zizzo G, Avogaro A, Marrama P, Velardo A. Increased cardiovascular response to caffeine in perimenopausal women before and during estrogen therapy. *Eur J Endocrinol*, v.135, p.598-603, 1996.
- Desaulniers DM, Lussier JG, Goff AK, Bousquet D, Guilbault LA. Follicular development and reproductive endocrinology during a synchronized estrous cycle in heifers and mature cows displaying contrasting superovulatory responses. *Dom Anim Endocrinol*, v.12, p.117-131, 1995.
- Donnay I, Rauis J, Devleeschouwer N, Wouters-Ballman P, Leclercq G, Versteegen J. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *Am J Vet Res*,

v.56, p.1188-1194, 1995.

**Douchi T, Yoshinaga M, Katanozaka M, Mitani M, Nagata Y.** Relationship between body mass index and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v.77, p.905-908, 1998.

**Driancourt MA.** Follicular dynamics in sheep and cattle. *Theriogenology*, v.35, p.55-79, 1991.

**Erickson BH.** Development and senescence of the postnatal bovine ovary. *J Anim Sci*, v.25, p.800-805, 1966.

**Ettinger SJ, Feldman EC.** *Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato*. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. v.2.

**Evans ACO.** Ovarian follicle growth and consequences for fertility in sheep. *Anim Reprod Sci*, v.78, p.289-306, 2003.

**Fanton JW, Withrow SJ.** Canine mammary neoplasia: an overview. *Calif Vet*, v.35, p.12-16, 1981.

**Farish E, Rolton HA, Barnes JF, Fletcher CD, Walsh DJ, Spowart KJ, Hart DM.** Lipoprotein (a) and postmenopausal oestrogen. *Acta Endocrinol*, v.129, p.225-228, 1993.

**Flaws JA, Abbud R, Mann RJ, Nilson JH, Hirshfield AN.** Chronically elevated luteinizing hormone depletes primordial follicles in the mouse ovary. *Biol Reprod*, v.57, p.1233-1237, 1997.

**Ginther OJ, Beg MA, Donadeu FX, Bergfelt DR.** Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Anim Reprod Sci*, v.78, p.239-257, 2003.

**Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF.** Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol*, v.85, p.504-508, 1995.

**Gordon I.** *Controlled reproduction in cattle and buffaloes*. Wallingford: Cab international, 1996.

**Hadley ME.** *Endocrinology*. 4.ed. Tucson: Prentice Hall, 1996.

**Hafez ESE.** *Reprodução animal*. 6.ed. São Paulo: Manole, 1995.

**Hansen, KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JÁ, Soules, MR, Klein NA.** A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reprod*, v.23, p.699-708, 2008.

**Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, Siiteri PK, MacDonald PC.** Plasma precursors of estrogens. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab*, v.38, p.476-479, 1974.

**Hillard TC, Stevenson JC.** Role of oestrogen in the development of osteoporosis. *Calc. Tissue Int. Suppl.*, v.49, p.855-859, 1991.

**Johnston SD, Larsen RE, Olson PS.** *Canine theriogenology*. [s.l.]: Minnesota: Society for Theriogenology, 1982.

**Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N (Ed.).** *Pathology of domestic animals*. 4.ed. San Diego: Academic press, 1993. v.1.

**Kamali P, Müller T, Lang U, Clapp JF 3rd.** Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*, v.182, p.17-22, 2000.

**Malhi os, Adams GP, Singh J.** Bovine model for the study of reproductive aging in women: follicular, luteal and endocrine characteristics. *Biol Reprod*, v.73, p.45-53, 2005.

**Mihm M, Bleach ECL.** Endocrine regulation of ovarian antral follicle development in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.78, p. 217-237, 2003.

**Miranda D, Tafuri CP, Bogliolo L.** Sistema genital feminino. In: Brasileiro Filho G. *Bogliolo patologia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p.449-479.

**Moulton JE.** Tumors of the mammary gland. In: Moulton, J.E. (Ed.). *Tumors in domestic animals*. 3.ed. Berkeley: University of California, 1990. p.518-553.

**Myers RK, Cook JE, Mosier JE.** Comparative aging changes in canine uterine tubes (oviducts): electron microscopy. *Am J Vet Res*, v.45, p.2008-2014, 1984.

**Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M.** Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med*, v.328, p.1069-1075, 1993.

**Nichols SM, Bavister BD, Brenner CA, Didier PJ, Harrison RM, Kubisch HM.** Ovarian senescence in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Human Reprod*, v.20, p.79-83, 2005.

**Nikolaou D, Templeton A.** Early ovarian aging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v.113, p.123-133, 2004.

**Nielsen SW, Kennedy PC.** Tumors of the genital systems. In: Moulton JE (Ed.). *Tumors in domestic animals*. 3.ed. Berkeley: University of California, 1990. p.509-511.

**Odell WD.** The menopause and hormonal replacement. In: DeGroot LJ (Ed.). *Endocrinology*. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. v.3, p.2128-2139.

**Packer C, Tatar M, Collins A.** Reproductive cessation in female mammals. *Nature*, v.392, p.807-811, 1998.

**Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F.** Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*, v.164, p.522-527, 1991.

**Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Drory Y, Ben-Ari E, Motro M, Ayalon D.** Menopause-induced changes in left ventricular wall thickness. *Am J Cardiol*, v.72, p.240-241, 1993.

- Quirk SM, Cowan RG, Harman RM, Hu C-L, Porter DA.** Ovarian follicular growth and atresia: The relationship between cell proliferation and survival. *J Anim Sci*, v. 82 (supl.), p. E40-E52, 2004.
- Reid IR, Plank LD, Evans MC.** Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*, v.75, p.779-782, 1992.
- Rose PG.** Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*, v.335, p.640-647, 1996.
- Rubin BS.** Hypothalamic alterations and reproductive aging in female rats: evidence of altered luteinizing hormone-releasing hormone neuronal function. *Biol Reprod*, v.63, p.968-976, 2000.
- Schindler AE, Ebert A, Friedrich E.** Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissue. *J Clin Endocrinol Metab*, v.35, p.627-630, 1972.
- Schwartz B, Smirnoff P, Shany S, Liel Y.** Estrogen controls expression and bioresponse of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon. *Mol Cell Biochem*, v.203, p.87-93, 2000.
- Shilbayer S.** Prevalence of osteoporosis and its reproductive risk factors among Jordanian women: a cross-sectional study. *Osteoporos International*, v.14, p.929-940, 2003.
- Skinner MK.** Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reprod Update*, v.11, p.461-471, 2005.
- Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC.** Sex steroids, bone mass, and bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*, v.97, p.14-21, 1996.
- Soules MR, Battaglia DE, Klein NA.** Inhibin and reproductive aging in women. *Maturitas*, v.30, p.193-204, 1998.
- Van Beresteijn ECH, Korevaar JC, Huijbregts PCW, Schouten EG, Burema J, Kok FJ.** Perimenopausal increase in serum cholesterol: a 10-year longitudinal study. *Am J Epidemiol*, v.137, p.383-392, 1993.
- Van Beresteijn ECH, Van Laarhoven JPM, Smals AGH.** Body weight and/ or endogenous estradiol as determinants of cortical bone mass and bone loss in healthy early postmenopausal women. *Acta Endocrinol*, v.127, p.226-230, 1992.
- Vanderschueren D, Bouillon R.** Androgens and bone. *Calc Tissue Int*, v.56, p.341-346, 1995.
- Viana LC, Geber S, Martins MMF.** *Ginecologia*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1998. 758p.
- Vom Saal FS, Finch CE, Nelson JN.** Natural history and mechanisms of reproductive aging in humans, laboratory rodents, and other selected vertebrates. In: Knobil E, Neill JD. (Ed.). *The physiology of reproduction*. 2.ed. New York: Raven Press, 1994. v.2, p.1213-1314.
- Wagner JD, Clarkson TB, St.Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, Adams MR.** Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Inv*, v.88, p.1995-2002, 1991.
- Wallace WH, Kelsey T.** Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Human Reprod*, v.19, p.1612-1617, 2004.
- Zuccari DAPC, Santana AE, Rocha NS.** Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas: revisão. *Clín Vet*, n.32, p.50-54, 2001.