



Pseudociese canina

Pseudopregnancy in the bitch

Lílian Rigatto Martins¹, Maria Denise Lopes^{2,3}

¹Doutoranda em Reprodução Animal, FMVZ/UNESP/Botucatu, SP, Brasil.

²Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ/UNESP/Botucatu, SP, Brasil.

³Correspondência: denise@fmvz.unesp.br

Resumo

A pseudociese é uma condição apresentada por toda cadela não prenha, denominada pseudociese fisiológica. Quando acompanhada de sintomas e alterações físicas semelhantes aos que ocorrem em cadelas prenhes, é denominada pseudociese clínica ou manifesta. Essa revisão visa abordar os aspectos etiológicos ainda sob investigação, sinais clínicos, diagnóstico e tratamentos descritos na literatura.

Palavras-chave: pseudogestação, cadela.

Abstract

Pseudopregnancy is a physiological process observed in every non-pregnant bitch. When symptoms and physical alterations similar to those observed in pregnant female dogs are observed, it is denominated overt pseudopregnancy or clinical pseudopregnancy. This manuscript reviews the still under investigation etiological aspect, clinical signs, diagnosis and treatments described in the literature.

Keywords: pseudopregnancy, bitch.

Introdução

A pseudogestação clínica ou manifesta ou pseudoprenhez, falsa gestação, falsa prenhez, gestação psicológica ou lactação nervosa, pode ser definida como uma síndrome observada em cadelas não gestantes, seis a quatorze semanas após o estro, caracterizada por sinais clínicos e mimetização dos comportamentos pré, peri e pós-parto (Gobello *et al.*, 2001a). Muitos autores, entretanto, definem a pseudogestação como uma condição fisiológica apresentada pela cadela não castrada e neste caso denominada pseudogestação fisiológica (Edqvist *et al.*, 1975, Concannon *et al.*, 1977; Jöchle, 1997; Gobello *et al.*, 2001c).

A pseudociese é de ocorrência comum, embora de incidência e distribuição desconhecidas. Segundo Johnston *et al.* (2001), estima-se em 50 a 70% a frequência dessa síndrome nas cadelas; não apresenta predisposição entre faixas etárias, raças ou entre portes físicos; também não há interferência ao se tratar de fêmea nulípara ou plurípara. Fatores ambientais e nutricionais ainda estão sob investigação. O aparecimento dessa síndrome não apresenta relação com taxas de fertilidade ou ocorrência de doenças reprodutivas (Gobello *et al.*, 2001a).

Acredita-se que todas as cadelas desenvolvam pseudociese (pseudociese fisiológica), embora somente algumas manifestem sinais clínicos (forma manifesta). Especula-se que sua manifestação seja uma característica evolutiva herdada pelo cão doméstico, que em matilha mostrava-se vantajosa, permitindo que a fêmea dominante fosse capaz de caçar enquanto seus filhotes eram amamentados por outras fêmeas do grupo (Harvey, 1998).

Fisiopatologia

Trata-se de uma alteração exclusiva de cadelas não prenhes e que se encontram na fase de diestro do ciclo estral. Para melhor compreensão dos mecanismos da pseudociese, o conhecimento sobre a fisiologia do ciclo estral da cadela é imperativo, enfocando-se principalmente a fase lútea ou de diestro. Essa fase é caracterizada pelo predomínio de progesterona, produzida a partir do corpo lúteo (Feldman and Nelson, 1996).

O desencadeamento da pseudociese manifesta é atribuído ao aumento nas concentrações e/ou na

sensibilidade individual à prolactina, associadas a um declínio mais rápido que o normal dos níveis séricos de progesterona. No entanto, não existe uma explicação clara da não-ocorrência desta condição em todas as cadelas não gestantes em diestro (De Coster *et al.*, 1983; Fernandes *et al.*, 1987).

Cadelas intactas apresentam fase lútea de aproximadamente dois meses, gestantes ou não. As concentrações de progesterona sérica aumentam até o 13^o-16^o dia após detecção do diestro citológico e decrescem nos últimos sete dias dessa fase. O declínio nos níveis de progesterona, no final do diestro, é acompanhado de elevação nas concentrações séricas de estrógeno e prolactina (Johnston *et al.*, 2001).

A progesterona, hormônio esteróide, tem como funções a supressão da atividade do miométrio, a estimulação do crescimento das glândulas endometriais e a promoção do desenvolvimento do tecido alveolar mamário (England, 1998).

A prolactina é um neuropeptídeo produzido pelas células lactotróficas da adenohipófise, sendo sua secreção estimulada por meio da supressão de dopamina hipotalâmica (Goodman, 1996). No cão, a prolactina circulante apresenta-se sob quatro formas moleculares até então identificadas, cujas concentrações não diferem entre cadelas que apresentam pseudociese manifesta ou não (Gobello *et al.*, 2001d).

Acredita-se ainda que a prolactina apresente diferentes biopotências associadas às diversas formas moleculares (Sinha, 1995). Isso poderia explicar as diversas intensidades de sintomas entre as fêmeas que apresentam pseudociese (Reimers *et al.*, 1978; Harvey *et al.*, 1997).

Em condições normais, a prolactina aumenta naturalmente a partir do 30^o dia do diestro, agindo tanto sobre a preparação das glândulas mamárias e como fator luteotrófico (Harvey, 1998). A prolactina é ainda responsável pela progressão da secreção láctea intra-acinar para a intracanalicular e pelo desencadeamento do comportamento materno canino (Gobello *et al.*, 2001a).

Vários autores demonstraram a ocorrência de níveis de prolactina significativamente superiores em cadelas com pseudociese manifesta quando comparados com aquelas que a apresentam na forma não manifesta (Grunau, 1996; Okkens *et al.*, 1997). Esta diferença, no entanto, não foi confirmada em outros relatos (Reimers *et al.*, 1978; Hoffmann *et al.*, 1992; Harvey *et al.*, 1999; Lawler *et al.*, 1999).

Mais recentemente tem sido descrito que a infusão cérebroventricular de oligonucleotídeos contra a forma longa da prolactina, a fim de suprimir a expressão de seu receptor, é capaz de exacerbar o comportamento de ansiedade, aumentar a liberação de ACTH por meio da inibição do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e aumentar a concentração plasmática de ocitocina durante o período lactacional em ratos. Contudo, funções lactogênicas como o ganho de peso da ninhada e o número de reflexos de ejeção de leite não são afetadas (Torner *et al.*, 2002).

Esses autores também observaram um aumento na expressão do gene da prolactina durante a gestação, sugerindo a ativação do sistema prolactínico cerebral durante o período peri-parto. A maior concentração de RNA mensageiro de receptores de prolactina foi observada em fêmeas em lactação, seguido de fêmeas gestantes e posteriormente de fêmeas nulíparas em estro. A menor concentração foi evidenciada em fêmeas nulíparas em diestro (Gobello *et al.*, 2001b).

De maneira peculiar, um aumento na concentração de receptores de prolactina e na expressão do RNA mensageiro desse receptor em diferentes regiões hipotalâmicas do cérebro de ratos foi documentado durante a lactação (Pi and Grattan, 1999a; b).

Sabe-se que o hormônio do crescimento (GH) e a prolactina são essenciais para a mamogênese e que a secreção desses hormônios é influenciada pelo aumento na concentração sérica de progesterona (Lee *et al.*, 2006).

A progesterona induz importantes modificações na glândula mamária, criando um ambiente altamente proliferativo no interior da mama. Concentrações elevadas de GH, juntamente com níveis crescentes de IGF-I e II (fator de crescimento semelhante à insulina) estimulam o recrutamento das células tronco, seguido da proliferação e diferenciação celular como observado em outros tecidos (Mol *et al.*, 1996). Dessa forma, Lee *et al.* (2006) observaram que a ovariectomia durante a fase lútea, cessa a secreção de GH e diminui as concentrações de IGF-I em decorrência da supressão da secreção de progesterona pelo corpo lúteo.

Fatores predisponentes

A pseudociese pode se desenvolver: a) após o término de um tratamento com progestágenos; b) durante um tratamento com progestágenos ou antiprogestágenos; c) após um tratamento com prostaglandina; d) três a quatro dias após a realização de uma ovariohisterectomia durante o diestro. Todas essas situações se caracterizam por exposição à progesterona e subsequente queda desse hormônio (Gobello *et al.*, 2001a).

Sinais clínicos e diagnóstico

Os sinais clínicos mais comuns da pseudociese manifesta são: comportamentos pré, peri e pós-parto; comportamento de “ninho”; adoção de objetos inanimados ou de filhotes de outras fêmeas, com excessivo carinho, atenção, proteção e defesa; lambedura do abdômen; agressividade; distensão mamária; produção e secreção láctea; ganho de peso e ou anorexia. Os sinais menos comuns incluem emese, distensão e contrações abdominais, diarreia, poliúria, polidipsia e polifagia (Gobello *et al.*, 2001a).

O diagnóstico da pseudogestação baseia-se na história, nos sinais clínicos e comportamentais e na fase do ciclo estral em que essa fêmea se encontra. Deve-se atentar que esta condição pode coexistir com situações fisiológicas e outras doenças inerentes ao diestro.

Tratamento

Por se tratar de uma condição autolimitante muitas vezes não requer tratamento, ou o tratamento pode ser apenas conservativo fazendo uso de um colar elizabetano, para evitar que o animal estimule a secreção láctea pela lambedura das mamas, ou pela restrição da ingestão hídrica por 5 a 7 noites, devendo-se avaliar a função renal previamente (Mialot *et al.*, 1984).

Nos casos de comportamentos maternos exacerbados, a atenção do animal deve ser desviada com estímulo à atividade física. Nas situações em que os animais se mostrem agressivos, deve-se realizar tranquilização, evitando drogas do grupo dos fenotiazínicos (Voith, 1983).

Atualmente, o tratamento dos casos leves é recomendado, devido à sua relação com o aparecimento de tumor de mama em fêmeas que apresentam a condição depois de repetidos ciclos (Verstegen *et al.*, 1994).

Encontram-se relatados na literatura tratamentos baseados no uso de estrógenos, progestágenos e andrógenos, porém, a utilização de hormônios esteróides não apresenta benefícios que justifiquem seu uso e devem ser evitados devido aos efeitos colaterais que apresentam. Os tratamentos com agonistas seletivos (cabergolina) e não-seletivos (bromocriptina) de dopamina, e antagonistas serotoninérgicos (metergolina) são os mais indicados.

A bromocriptina é um alcalóide do ergot comercialmente disponível para uso em humanos, primariamente para o tratamento de hiperprolactinemia e não é licenciado para uso veterinário. A bromocriptina é um agonista não seletivo de receptores do tipo D2 de dopamina (Goodman, 1996). Por estimular a secreção de dopamina, a bromocriptina suprime indiretamente a síntese e a secreção de prolactina. A bromocriptina é efetiva na dose de 10 a 20 µg/Kg, duas vezes ao dia, por via oral, administrada com o alimento durante 10 a 14 dias (Purswell, 1998).

A bromocriptina não é tão bem tolerada quanto à cabergolina, podendo causar inapetência e/ou anorexia. Outros efeitos colaterais comuns são vômito e depressão, os quais são menos severos se forem administradas juntamente com drogas antieméticas (exceto metoclopramida) ou se a posologia for iniciada com doses mais baixas e de forma crescente (Gobello *et al.*, 2001a). No Brasil encontramos as medicações de uso humano, Parlodel® (Novartis®), Bromocriptina (Neovita®) e Bagren® (Serono®) encontram-se sob a forma de comprimidos de 2,5 mg.

A cabergolina, assim como a bromocriptina, é um alcalóide do ergot inibidor da prolactina. É altamente potente, de longa ação, e pode ser administrada por via oral ou parenteral (Onclin e Verstegen, 1997). A cabergolina possui uma bioatividade e afinidade maior aos receptores do tipo D2, superiores às outras preparações de agonistas da dopamina. Tem baixa afinidade a receptores dopaminérgicos do tipo D1; serotoninérgicos dos tipos 5-HT1 e 5-HT2 e adrenérgicos dos tipos $\alpha 1$ e $\alpha 2$, características fortemente desejáveis. Tem poucos efeitos sobre outras áreas do sistema nervoso central (Goodman, 1996).

A administração de cabergolina durante o diestro não afeta a secreção de LH (Verstegen *et al.*, 1994). Uma dose de 5 µg/Kg/SID durante 5 a 7 dias causa a remissão dos sinais clínicos de pseudociese, sem causar efeitos colaterais sistêmicos evidentes (Jöchle *et al.*, 1987). A droga se mostra mais efetiva e mais bem tolerada que a bromocriptina (Johnston *et al.*, 2001). Nos casos em que a pseudociese é persistente, a cabergolina mostra-se altamente eficaz (Harvey, 1998). A cabergolina de uso veterinário é encontrada apenas na Europa com o nome de Galastop® (Ceva®) (gotas, por via oral, 50 µg/mL) e Relay® (Holliday®) na Argentina. No Brasil, a medicação utilizada é de uso humano e pode ser encontrada sob o nome de Dostinex® (Pfizer®) contendo 0,5 mg do princípio ativo.

A metergolina é primariamente um antagonista de receptores de serotonina, que possui indiretamente uma ação dopaminérgica. Apresenta a característica indesejável de atravessar a barreira hematocerebral, no entanto, devido a seu fraco efeito antiprolactínico e sua meia-vida curta, não apresenta efeitos colaterais graves (Kusuma e Tainturier, 1993). Para o controle da pseudociese, relata-se a administração de 0,1 mg/kg, duas vezes ao dia, por via oral com o alimento durante 10 a 14 dias. No Brasil, está disponível comercialmente sob o nome de Contralac® (Virbac®), nas apresentações em comprimidos de 0,5 e 2 mg.

Quando não houver interesse em usar as fêmeas para reprodução, é indicado instruir os proprietários que no sentido de tanto a prevenção quanto o tratamento definitivo dessa doença consistem na realização da ovariectomia ou ovariectomia.

Complicações

Destacam-se como complicações decorrentes dessa síndrome a distensão mamária e retenção láctea, a ocorrência de dermatite mamária, mastites e tumor de mama. Caso a fêmea seja castrada durante um episódio de pseudociese, a condição pode se prolongar ou tornar-se permanente (Harvey, 1998). Ressalta-se que é prudente fazer o diagnóstico diferencial com gestação, parto recente e piometra. Adicionalmente, é importante lembrar que outras causas podem estar associadas à galactopoiese com hiperprolactinemia como o hipotireoidismo primário, microadenomas pituitários, falha renal ou hepática, administração de esteróides sexuais e o uso de medicações psico-ativas (Larsen e Inbar, 1992).

Considerações finais

A diversidade e a incongruência na etiopatogenia dessa síndrome apresentada em diversas pesquisas mostram o quanto esta ainda necessita ser estudada. Mesmo considerando que os sinais clínicos sejam de fácil reconhecimento e, atualmente, disponha-se de tratamentos eficazes e praticamente desprovidos de efeitos colaterais, a continuação do processo investigativo resultará na divulgação de novos protocolos de tratamento, como ainda auxiliará a desvendar os enigmas que envolvem a fisiologia reprodutiva da espécie canina.

Referências

- Concannon PW, Powers ME, Holder W, Hansel W.** Pregnancy and parturition in the bitch. *Biol Reprod*, v.19, p.517-526, 1977.
- De Coster R, Beckers JF, Beerens D, De Mey J.** A homologous radiomunoassay for canine prolactin: plasma levels during the reproductive cycle. *Acta Endocrinol*, v.109, p.473-478, 1983.
- Edqvist LE, Johansson EDB, Kasstrom H, Olsson SE, Richkind M.** Blood plasma levels of progesterone and estradiol in the dog during the estrous cycle and pregnancy. *Acta Endocrinol*, v.78, p.554-564, 1975.
- England GCW.** Pharmacological control of reproduction in the dog and bitch. In: Simpson G, England G, Harvey M. (Eds.) *Manual of small animal reproduction and neonatology*. Ames, IA: Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1998. p.209-226.
- Feldman EC, Nelson RW.** *Canine and feline endocrinology and reproduction*. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- Fernandes PA, Bowen R, Kostas AC, Sawyer HR, Nett T.** Luteal function in the bitch: changes during diestrus in pituitary concentrations of and number of luteal receptors for luteinizing hormones and prolactin. *Biol Reprod*, v.37, p.804-811, 1987.
- Gobello C, Concannon PW, Verstegen JP.** Canine pseudopregnancy: a review. In: Concannon, P.W.; England, G.; Verstegen, J.; Linde-Forsberg, C. (Ed.) *Recent advances in small animal reproduction*. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2001a. Disponível em: <www.ivis.org>. Acesso em 27 maio 2005.
- Gobello C, Bolognani F, De La Sota RL, Goya RG.** Twenty four profiles of serum prolactin and luteinizing hormone in anestrus crossbred bitches. *Reprod Dom Anim*, v.36, p.41-46, 2001b.
- Gobello C, Baschar H, Castex G, De La Sota RL, Goya RG.** Dioestrous ovariectomy: a model to study the role of progesterone in the onset of canine pseudopregnancy. *J Reprod Fertil*, v57, p.55-60, 2001c.
- Gobello C, Colombani M, Scaglia H, De La Sota R, Goya RG.** Heterogeneity of circulating prolactin in the bitch. *Reprod Nutr Dev*, v.41, p.505-511, 2001d.

- Goodman LS.** *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* New York: McGraw-Hill, 1996.
- Grunau B, Nolte I, Hoppen HO.** Investigation on the treatment of pseudopregnancy in the bitch with the prolactin inhibitors metergoline and bromocriptine. *Tierarztl Prax*, v.24, p.149-155, 1996.
- Harvey M.** Conditions of the non-pregnant female. In: Simpson G, England G, Harvey M. *Manual of small animal reproduction and neonatology.* Ames, IA: Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1998. p.35-51.
- Harvey MA, Dale MJ, Lindley S, Waterson MM.** A study of aetiology of pseudopregnancy in the bitch and the effect of cabergolina therapy. *Vet Rec*, v.17, p.433-436, 1999.
- Harvey MA, Cauvin A, Dale M, Lindley S, Ballabio R.** Effect and mechanism of the antiprolactin drug cabergolina on pseudopregnancy in the bitch. *J Small Anim Pract*, v.38, p.336-339, 1997.
- Hoffmann B, Hoveler R, Hassan SH, Failing K.** Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy. *J Reprod Fertil*, v.96, p.837-845, 1992.
- Jöchle W.** Prolactin in canine and feline reproduction. *Reprod Dom Anim*, v.32, p.183-93, 1997.
- Jöchle W.** The sexual cycle in the bitch: recent insights and impact on therapy and reproduction. *Tierarztl Prax*, v.15, p.295-300, 1987.
- Johnston SD, Root-Kustritz MR, Olson PNS.** *Canine and feline theriogenology.* Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- Kusuma PSH, Tainturier D.** Comparison of induction of oestrus in dogs using metergoline, metergoline plus human chorionic gonadotrophin, or pregnant mares' serum gonadotrophin. *J Reprod Fertil Suppl*, n.47, p.363-370, 1993.
- Larsen PR, Inbar SH.** The thyroid gland. In: Wilson J, Foster D. (Ed.). *Williams textbook of endocrinology.* 8. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992. p.357-487.
- Lawler DF, Johnston SD, Ketner DG, Ballman JM, Kealy RD, Bunte T, Lust G, Mantz SL, Nie RC.** Influence of restricted food intake on estrous cycle and pseudopregnancy in dogs. *Am J Vet Res*, v.60, p.820-825, 1999.
- Lee WM, Kooistra HS, Mol JA, Dieleman SJ, Schaefer-Okkens AC.** Ovariectomy during the luteal phase influences secretion of prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the bitch. *Theriogenology*, 2006. (no prelo).
- Mialot JP, Begon D, Guerin C.** Pathologie de la mamelle. In: Dumon, C., Fontbonne, A. (Eds.). *Pathologie de la reproduction chez les carnivores domestiques.* Alfort: Editions Le Point Vétérinaire, 1984. p.143-158.
- Mol JA, van Garderen E, Rutteman GR, Rijnberk A.** New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary glands of dogs, cats and humans. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.57, p.67-71, 1996.
- Okkens AC, Dieleman S, Kooistra HS, Bevers M.** Plasma concentrations of prolactin in overtly pseudopregnant Afghan hounds and the effect of metergoline. *J Reprod Fertil Suppl*, v.51, p.295-301, 1997.
- Onclin K, Versteegen JP.** Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with non pregnant diestrous beagle bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, v.51, p.203-208, 1997.
- Pi XJ, Grattan DR.** Increased expression of both short and long forms of prolactin receptor mRNA in hypothalamic nuclei of lactating rats. *J. Mol. Endocrinol.*, v.23, p.13-22, 1999a.
- Pi XJ, Grattan DR.** Increased prolactin receptor immunoreactivity in the hypothalamus of lactating rats. *J. Neuroendocrinol.*, v.11, p.693-705, 1999b.
- Purswell BJ.** Pharmaceuticals used in canine theriogenology. In: Annual Meeting of the Society for Theriogenology, 1998, Baltimore, MD. *Proceedings ...* Montgomery, AL: Society for Theriogenology, 1998. p.92-97.
- Reimers TJ, Phemister RD, Niswender GD.** Radioimmunological measurement of FSH and prolactin in the dog. *Biol Reprod*, v.19, p.673-679, 1978.
- Sinha YN.** Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocrinol Rev*, v.6, p.345-455, 1995.
- Torner L, Toschi N, Nava G, Clapp C, Neumann ID.** Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation: involvement in behavioural and neuroendocrine stress responses. *Eur J Neurosci*, v.15, p.1381-1389, 2002.
- Versteegen J, Onclin K, Silva LDM.** Early termination of anestrus and induction of fertile estrus in dogs by the dopamine superagonist cabergoline. *Biol Reprod Suppl*, n.1, p.157, 1994.
- Voith VL.** Behavioral disorders. In: Ettinger SJ. (Ed.). *Textbook of veterinary internal medicine.* 2 ed., Philadelphia: WB Saunders, 1983. p.513-522.