

## Disfunções endócrinas mais comuns e que podem afetar a atividade reprodutiva de cães

*Endocrine dysfunctions that can affect reproductive activity in dogs*

Maria Denise Lopes<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

### Resumo

As disfunções hormonais podem interagir com eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (H/H/G) resultando em alteração da espermatogênese e impactando negativamente a fertilidade dos machos. As endocrinopatias na espécie canina são mais frequentes nas fêmeas e muitas vezes os sinais clínicos iniciais envolvem alopecias e alterações de peso, comportamento e de metabolismo. As disfunções hormonais comuns em cães machos incluem o hipotireoidismo, hiperplasia prostática benigna e os tumores testiculares. Cães idosos geralmente apresentam alterações hormonais dependentes da idade, mas a literatura é escassa e conflitante em relação a esta condição, assim o objetivo dessa revisão é informar e atualizar conceitos relacionados às disfunções hormonais que podem causar infertilidade em cães machos com vistas a ferramentas mais modernas de diagnósticos e avaliação seminal.

**Palavras-chave:** Infertilidade, Hipertireoidismo, Hiperplasia prostática benigna, Tumores testiculares, Cães

### Abstract

*Hormonal dysfunctions may interact with hypothalamus, pituitary, gonads (H/H/G) axis resulting in altered spermatogenesis and negatively impacting male fertility. Endocrinopathies in the canine species are more frequent in females and often the initial clinical signs involve alopecia and changes in weight, behavior, and metabolism. Common hormonal dysfunctions in male dogs include hypothyroidism, benign prostatic hyperplasia, and testicular tumors. Older dogs usually present age-dependent hormonal changes, but the literature is scarce and conflicting regarding this condition, thus the aim of this review is to inform and update concepts related to hormonal dysfunctions that can cause infertility in male dogs with a view to more modern diagnostic tools and seminal evaluation.*

**Keywords:** Infertility, Hypothyroidism, Benign prostatic hyperplasia, Testicular tumors, Dogs

### Introdução

Pouco é conhecido sobre a infertilidade dos cães e, como nos homens, as causas da infertilidade permanecem desconhecidas em 70 a 75% dos casos (Johnston et al., 2001). Na Medicina quando o sêmen é de baixa qualidade, geralmente técnicas de reprodução assistidas são utilizadas; entretanto, nos cães essas técnicas ainda não são rotineiramente usadas, portanto, o prognóstico da infertilidade nos cães permanece de reservado para ruim.

Qualquer disfunção hormonal pode interagir com o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e afetar a espermatogênese e em consequência a fertilidade. Essa situação pode ser transitória ou em alguns casos pode ser permanente e a qualidade seminal geralmente é impactada negativamente por períodos de semanas ou meses. Os cães apresentam inicialmente um quadro de oligospermia e se a condição se prolonga uma azospermia completa pode ocorrer; nessa fase geralmente o quadro de infertilidade é irreversível (Johnston et al., 2001; Fontbonne, 2011).

O sistema endócrino é o regulador central das funções reprodutivas; as funções reprodutivas dos machos são dependentes de um complexo de reações cruzadas de hormônios. O GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) é sintetizado pelo hipotálamo e promove na adenohipófise a secreção das gonadotrofinas: FSH e LH. O FSH age nas células de Sertoli, as quais aceleram a espermatogênese; nas células de Leydig, o LH causa a síntese e liberação de testosterona. O nível de testosterona testicular deve ser sempre maior que a do soro para a manutenção da espermatogênese; a testosterona intratesticular aumenta de forma indireta a maturação das células germinativas como resultados de sua ação nas células de Sertoli (Sengupta et al., 2021).

\*Correspondência: denise.lopes@unesp.br

Recebido: 11 de maio de 2022

Aceito: 17 de maio de 2022

As endocrinopatias centrais não são bem reconhecidas nos cães, o hipopituitarismo pode resultar em infertilidade. Tumores hipotalâmicos ou hipofisários também podem estar envolvidos; adenomas secretando prolactina podem exercer um controle negativo sobre a síntese e liberação de gonadotrofinas. A produção insuficiente de FSH e LH também alteram a espermatogênese. Tumores testiculares responsáveis por secreções hormonais excessivas podem afetar a produção espermática, mesmo quando esses tumores são localizados apenas em um dos testículos; esse impacto negativo na fertilidade é devido a destruição do tecido testicular, indução da inflamação, elevação da temperatura intraescrotal e produção de estrógeno (E2) ou testosterona que exercem um mecanismo de feedback negativo no hipotálamo ou na hipófise.

Hipotireoidismo é frequentemente associado a infertilidade em cães, especialmente em raças grandes, a tiroxina e o hormônio estimulador da tireoide (TSH) devem ser sistematicamente avaliados em casos de infertilidade nos cães, a despeito da ligação entre o hipotireoidismo e a baixa qualidade seminal ser ainda controverso. Geralmente outros sinais clínicos são evidenciados antes da ocorrência da infertilidade (Fontbonne, 2011).

O objetivo dessa revisão é informar e atualizar conceitos relacionados às disfunções hormonais que podem causar infertilidade em cães machos com vistas as ferramentas mais modernas de diagnósticos e avaliação seminal.

### Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é a endocrinopatia mais comum no cão. A maioria dos casos afeta cães com mais de um ano de idade, embora em cerca de 10% se verifique a ocorrência em animais mais jovens. Um número reduzido (aproximadamente 3%) de casos é congênito, enquanto os restantes estão relacionados com a doença adquirida durante o crescimento (Castillo, 2010).

A relação entre a tireoide e os testículos está sendo estudada de forma mais adequada nas últimas décadas, particularmente os efeitos dos hormônios da tireoide no desenvolvimento e função dos testículos e a condição da glândula tireoide alterada e a infertilidade (La Vignera et al. 2017; Wajner et al., 2009).

O 3,5,3'-triodotironina (T3) e a 3,5,3',5'-tetraiodotironina ou tiroxina (T4) controlam a função testicular de duas formas: efeitos genômicos e não genômicos. O efeito genômico resulta de uma ligação do T3 com o seu receptor (TR) no núcleo das células de Sertoli e das células de Leydig. A formação do complexo hormônio-receptor ativa a transcrição gênica e a síntese proteica (Figura 1). Dois genes: TR $\alpha$  e TR $\beta$  codificam 5 isoformas TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\alpha$ 3, TR $\beta$ 1 e TR $\beta$ 2. O TR $\alpha$ 2 e o TR $\alpha$ 3 são desprovidos do domínio que se conecta com o hormônio e competem com o T3, suprimindo a transcrição gênica. O TR $\alpha$ 1 é a isoforma predominante nas células germinativas (de espermatogonia intermediária a espermatócito) e nas células de Sertoli cujo desenvolvimento é também regulado pelo TR $\beta$ 1 e TR $\beta$ 2. O T3 também age nas células não germinativas regulando sua proliferação e diferenciação; o T3 tem uma função dupla nas células de Leydig de ratos, de forma aguda estimula o LH mediando a esteroidogênese, mas de maneira crônica inibe a esteoidogênese. O T3 cessa a proliferação das células de Sertoli determinando seu número durante a puberdade e modifica sua ligação com os gonócitos inibindo a expressão da molécula neural que promove a aderência celular (Holsberger e Cooke, 2005; Wajner et al., 2009; La Vignera et al., 2017; Alahmar et al., 2019).

O efeito não genômico dos hormônios da tireoide resulta de sua ligação aos receptores nucleares localizados na membrana citoplasmática, citoplasma, citoesqueleto, e mitocôndrias dos espermatozoides aumentando a síntese de cAMP e liberação de Ca<sup>2+</sup> e finalmente modificando a motilidade espermática. O T4 aumenta o movimento flagelar dos espermatozoides (hipermotilidade). Os hormônios da tireoide controlam também o *status* redox dos testículos. A proteína mitocondrial mais abundante na peça intermediária dos espermatozoides é a glutatona peroxidase (GPx), a qual inclui uma família de proteínas contendo selênio. O selênio é um micronutriente fundamental na homeostase da tireoide pois é incorporado na iodotironina deiodinase, outra classe de proteínas contendo selênio que catalisa a conversão do T4 para o T3 (Alahmar et al., 2019).

Nos testículos a GPx tem uma ação antioxidante, quando localizada no citoplasma das células e uma ação antiapoptótica (quando localizada nas membranas mitocôndrias). Outro sistema antioxidante dos testículos incluem a superóxido dismutase,  $\gamma$  glutamil transferase, catalase, glutatona - S - transferase, citocromo C, melatonina, vitamina C, vitamina E o zinco. A expressão da  $\gamma$  glutamil transferase e a catalase são aumentadas, enquanto a GPx e a citocromo C são reguladas negativamente pelos hormônios da tireoide (La Vignera et al., 2017; Alahmar et al., 2019).

O hipotireoidismo caracterizado pela redução dos níveis circulantes de T3 e T4 pode diminuir as concentrações de SHBG (globulina ligadora dos hormônios sexuais) e dos níveis de testosterona, impactando a espermatogênese. A insuficiência da tireoide por longos períodos pode levar a uma inibição

da secreção de gonadotrofinas, inibindo o desenvolvimento e a função dos testículos, atividade secretória das glândulas sexuais acessórias e pode também diminuir a libido e deteriorar a qualidade seminal. Essa deficiência dos hormônios da tireoide pode diminuir o diâmetro dos ductos seminíferos, diminuir o peso dos testículos, epidídimos e próstata alterando a espermatogênese, motilidade espermática e o transporte espermático pelo epidídimo (Alahmar et al., 2019).

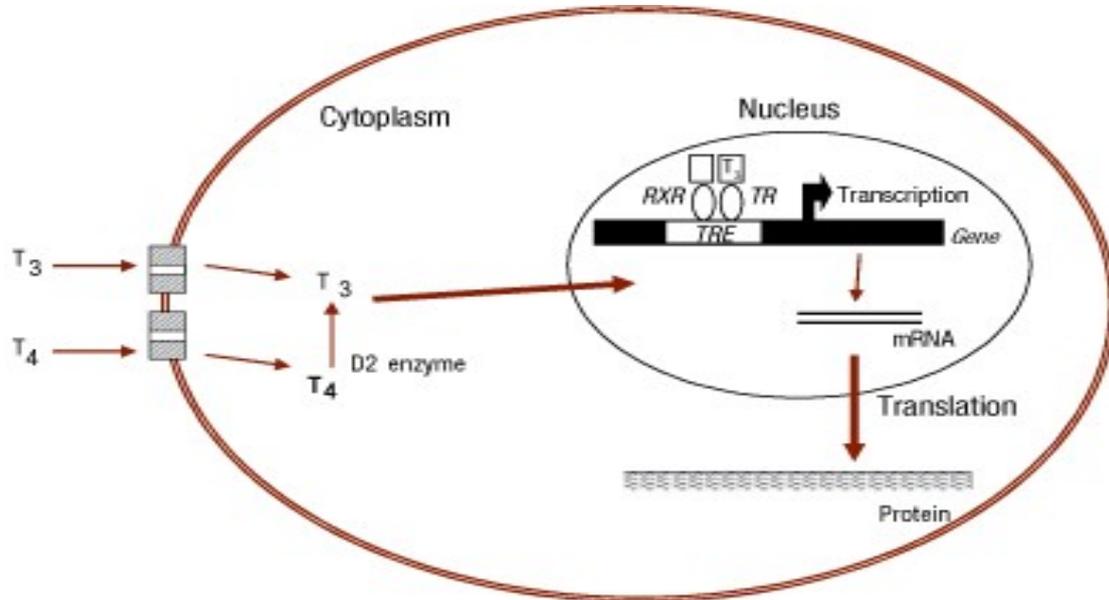


Figura 1. Representação esquemática da ação mediada pelo hormônio da tireoide (T3) e de seu receptor (TR). Após a transferência dos hormônios T3 e T4 para o citoplasma da célula, por meio de transportadores transmembrânicos, o T4 é convertido em T3 pela deiodinase 2 (D2), localizada no retículo endoplasmático. No núcleo, o T3 se liga ao heterodímero (RXR-TR) provocando a dissociação dos correpressores e ativação dos coativadores que permitem a transcrição e indução da síntese proteica (Adaptado de Wajner et al. 2009).

Quartuccio et al. (2021) estudaram a correlação entre os parâmetros espermáticos (azospermicos x normospermicos) e as concentrações de hormônios da tireoide e a testosterona em 26 cães da raça Labrador Retrievers (Tabela 1). O grupo azospermico (n=6) mostrou concentrações mais altas de T4, fT4, TSH, e níveis mais baixos de testosterona quando comparados com os cães normospermicos e ainda uma correlação positiva entre T4 e testosterona ( $r = 0.8548$ ;  $p < .046$ ), correlação negativa entre T4 e motilidade progressiva ( $r = -0.623$ ;  $p < .05$ ).

Tabela 1. Média  $\pm$  desvio padrão dos parâmetros hormonais de cães normospermicos e azospermicos da raça Labrador Retrievers.

Hormônios	Animais	Normospermicos (n=20)	Azospermicos (n=6)
T4 ( $\mu\text{g/dL}$ )		2,41 $\pm$ 0,55A	7,91 $\pm$ 0,17B
fT4 (ng/dL)		1,18 $\pm$ 0,39A	2,43 $\pm$ 0,41B
TSH (ng/mL)		0,16 $\pm$ 0,08A	0,48 $\pm$ 0,10B
Testosterona (ng/mL)		3,47 $\pm$ 1,13a	2,25 $\pm$ 0,05b

A, B diferenças significativas para  $p < 0.05$

a, b diferenças significativas para  $p < 0.01$

No grupo dos cães normospermicos as concentrações hormonais (T4, fT4 e TSH) apresentaram – se de acordo com as variações normais encontradas na literatura; quando comparados com o grupo de cães azospermicos os mesmos hormônios apresentaram valores superiores. Em relação as concentrações

de testosterona tanto o grupo normospermico como o azospermico apresentaram testosterona dentro dos valores normais para a espécie, mas o grupo azospermico mostrou nível de testosterona inferior ao grupo normospermico. Considerando que todos os animais se apresentaram saudáveis, sem alterações hematológicas e bioquímicas, as diferenças hormonais em T4, fT4 e TSH indicaram um quadro de hipertireoidismo nos cães azospermicos.

No grupo normospermico o T4 mostrou uma correlação negativa com testosterona ( $\uparrow$  T4  $\rightarrow$   $\downarrow$  testosterona) e com a motilidade progressiva ( $r = -0,681$  e  $r = -0,623$ , respectivamente) e uma correlação positiva com motilidade não progressiva ( $r = 0,625$ ). Esses resultados controversos observados nas interações entre T4 e motilidade espermática se compara a trabalhos realizados em humanos, onde se observou que a levotiroxina foi capaz de aumentar a motilidade espermática, bem como melhorar o potencial da membrana mitocondrial de espermatozoides numa determinada concentração. Concentrações mais altas, entretanto, diminuíram a motilidade de forma significativa, portanto altas concentrações de T4 (hipertireoidismo) diminuíram a motilidade devido a um excessivo consumo de substrato.

A relação de T4 sobre a motilidade progressiva e não progressiva pode ser justificada uma vez que as concentrações de T4 podem induzir um *feed back* positivo e ou negativo sobre a motilidade espermática de cães de acordo com a sua concentração e com seu efeito sobre o metabolismo. A concentração mais alta dos hormônios da tireoide nos cães azospermico sugerem uma possível associação regulatória desses hormônios com a motilidade espermática; a atividade da glândula da tireoide é vital para a manutenção da qualidade seminal, via mecanismos genômicos e não genômicos, agindo sobre a células de Sertoli, de Leydig e células germinativas ou afetando o eixo HHT.

### Hiperplasia prostática benigna (HPB)

Nos cães a próstata é a única glândula sexual acessória e sua secreção constitui 90% do volume de seu ejaculado; a próstata exerce várias funções entre as quais o transporte espermático, enquanto seu conteúdo proteico e de bioelementos influenciam o metabolismo e a motilidade espermática. Comparada a outras espécies de animais a secreção prostática dos cães contém uma quantidade menor de açúcar, que constitui um componente importante para a sobrevivência e metabolismo espermático; entretanto, os alvéolos prostáticos contêm grande quantidade de colesterol, proteínas e cálcio que são transportadores espermáticos através da fusão de membranas (Gobello et al., 2002). Além disso, alterações no pH e deficiências de zinco podem diminuir as taxas de capacitação e reação do acrossomo resultando em falha na fertilização (Fontbonne, 2011).

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é a doença prostática mais comum nos cães (Krakowski et al., 2015; Angrimani et al., 2020;). Afeta tantos homens como os cães não castrados idosos, embora, cães jovens também possam ser acometidos pela HPB. Inicialmente as células do epitélio dos ácinos aumentam de tamanho seguida pelo desenvolvimento de pequenos cistos nos ductos excretores causando obstruções e hiperplasia prostática glandulocística (Lévy et al., 2014). A glândula prostática requer testosterona produzida nos testículos para se desenvolver e funcionar adequadamente. A enzima 5  $\alpha$  redutase converte a testosterona em di-hidrotestosterona (DHT) um hormônio que interage com os receptores prostáticos causando seu crescimento (Lévy et al., 2014; Angrimani et al., 2020).

A etiologia da HBP ainda hoje não é completamente elucidada, mas o fator principal envolvido na HPB é um desequilíbrio entre testosterona e a síntese de E2 (baixa concentração de testosterona e alta concentração de E2). Esse desequilíbrio hormonal provoca um aumento quantitativo nos receptores androgênicos prostáticos estimulando a ação da testosterona que é a razão principal do aumento da conversão de testosterona em dihidro-testosterona pela enzima 5  $\alpha$  refutasse. As concentrações de DHT aumentadas provocam alterações prostáticas como a hipertrofia e hiperplasia das células glandulares, angiogênese e estresse oxidativo local (Angrimani et al., 2020). Algumas publicações sugerem que a prolactina pode estar associada a patogênese da HPB; neste caso a HPB é induzida pela prolactina a qual estimula o estroma por meio de um sistema que controla a expressão do fator estimulador de colônias granulócitos macrófagos (Lai et al., 2013; Lévy et al., 2014).

O desequilíbrio hormonal e as modificações morfofuncionais da próstata resultam em alterações da qualidade seminal em cães com HPB. As alterações seminais estão relacionadas a dinâmica do movimento espermático, alta porcentagem de espermatozoides com morfologia anormais e baixa integridade do DNA espermático diminuindo a qualidade do sêmen, impactando a fertilidade e influenciando negativamente a biotecnologia seminal (Angrimani et al., 2020).

Cães com HPB não são clinicamente doentes, mas a detecção precoce da HPB é muito importante, pois essa doença é uma das principais causas de infertilidade nos cães (Fontbonne, 2007; Fontbonne, 2011). O diagnóstico e o tratamento precoce reduzem a probabilidade de doenças futuras. O

exame clínico inicial geralmente é normal, apenas com um aumento de volume da glândula prostática evidenciado pela palpação retal; as vezes durante o exame o animal pode sentir dor. Resultado da urinálise pode ser normal ou apresentar um aumento de hemácias e/ou um aumento das células epiteliais escamosas; hematúria pode ocorrer principalmente no final da micção, hematospermia sem alterações na qualidade do sêmen é o achado mais comum nos estágios iniciais da HPB. Nos estágios mais tardios da HPB mudanças na motilidade e morfologia espermática são frequentemente observadas (anormalidades de cauda) (Johnston et al., 2001). A análise microbiológica é negativa ou pode exibir mais de 10.000 colônias/mL, estabelecida por cateterização, a menos que o cão apresente um quadro de prostatite.

Genov e Ivanova (2021) com o propósito de realizar um diagnóstico precoce de HPB em cães, analisou comparativamente o US, RX, tomografia computadorizada (TC) e o CASA (análise seminal computadorizada). Para isso, examinaram 250 cães de raças diferentes, sendo que 80 desses animais tinham entre 3 e 7 anos de idade e apresentavam histórico prévio de HPB. Os resultados obtidos indicaram que o uso da TC e do CASA para o diagnóstico precoce de HPB é aconselhável e devem ser usados como prevenção da evolução da HPB. A porcentagem de espermatozoides sem movimento foi significativamente mais alta em cães com HPB ( $40,22 \pm 19,66$ ) do que em cães normais ( $3,22 \pm 1,15$ ) ( $P < 0,001$ ). Uma pequena porcentagem de células com movimento progressivo ( $9,05 \pm 5,37$ ), rápido ( $7,55 \pm 8,15$ ) e moderado ( $5,92 \pm 3,33$ ) foi evidenciado em animais com HPB comparado com animais saudáveis ( $32,33 \pm 6,97$ ;  $44,35 \pm 22,46$ ;  $25,15 \pm 6,66$ ; respectivamente) ( $p < 0,001$ ).

A composição bioquímica da secreção prostática é alterada em cães com HPB afetando a motilidade e a sobrevivência dos espermatozoides, bem como resultando em um número aumentado de alterações morfológicas, além disso, a presença de sangue no ejaculado pode afetar negativamente a qualidade seminal. Em alguns casos a libido pode estar diminuída e a ejaculação comprometida. A avaliação espermática não demonstra, entretanto, diferenças significativas no volume do ejaculado, na concentração espermática ou na porcentagem de espermatozoides vivos, mas há uma diferença importante nas características morfológicas dos espermatozoides (Krakowski et al., 2015).

Ainda de acordo com Krakowski et al. (2015) em cães com HPB há uma grande, mas não significativa porcentagem de espermatozoides com motilidade baixa que pode ser causada por mudanças no pH da secreção prostática; diferenças significativas foram notadas também na fragmentação de DNA espermático provavelmente devido a um aumento da peroxidação de lipídeos, diminuição da quantidade de antioxidantes e aumento das espécies reativas de oxigênio. Em cães com HPB, o pH prostático aumentou para 7,7 comparado com o pH de 6,9 em cães saudáveis. Também as concentrações de colesterol, ferro, cálcio, magnésio foram menores que em cães normais. Somente o zinco e o cobre apresentaram-se em concentrações normais nos dois grupos estudados.

### Idade e Tumores testiculares

Um declínio na função reprodutiva associado a idade é uma característica bem conhecida nos mamíferos. Estudos tem revelado uma diminuição nas concentrações de testosterona livre relacionada a idade nos homens em associação com uma concentração de E2 aumentada ou não alterada e uma concentração aumentada de LH e FSH. Em ratos idosos uma diminuição nos níveis de testosterona tem sido descrita, além de uma redução nas concentrações de gonadotrofinas, em contraste, com a descrição no homem. Nos cães resultados conflitantes são evidenciados em estudos sobre o efeito da idade nas concentrações de testosterona. São relatados nenhuma alteração nos níveis hormonais ou, as vezes, uma diminuição das concentrações de testosterona (Taha e Noakes, 1982; Günzel Apel et al., 1990), baixas concentrações de LH foram observadas em cães idosos por Günzel Apel et al. (1990).

As neoplasias e a hiperplasia das células de Leydig são comuns em cães idosos. A prevalência dos tumores testiculares é alta – 60% em cães idosos; os três principais tipos de tumores testicular em cães são: Tumor de células de Sertoli (TCS), seminomas e tumor das células de Leydig (TCL). Nos cães os tumores testiculares podem estar associados com os sinais clínicos de feminilização e alopecia especialmente nos casos de TCS. Esta síndrome é caracterizada por alopecia simétrica bilateral, ginecomastia, atrofia do testículo contralateral, prepúcio penduloso, atração de outros machos e em casos graves aplasia de medula óssea. A feminilização é atribuída a uma secreção aumentada de E2 pelas células tumorais. A feminilização ocorre em 19% dos cães, com diagnóstico histológico de TCS e 5% dos cães com TCL. Nos homens o E2 sérico é derivado das células de Leydig e dos adipócitos após conversão da testosterona, mas as células de Sertoli e as células germinativas também produzem E2 (Peters et al., 2000, Brüler et al., 2014).

De acordo com Brüler et al. (2014) a dosagem sérica de hormônios sexuais em pacientes com síndrome da feminilização do macho normalmente apresenta níveis de estrógeno e, ocasionalmente,

progesterona elevados, enquanto os níveis de testosterona são baixos. Além do aumento da secreção de estrógeno, ocorre um aumento da conversão de testosterona em estrógeno pelas células testiculares, o que leva a suspeita de que a síndrome de feminilização esteja mais relacionada a um aumento da relação estrógeno: testosterona do que um aumento absoluto do nível de estrógeno circulante (Mischke et al., 2002).

Em trabalho realizado por Peters et al. (2000) o FSH, LH, E2, testosterona e a inibina foram dosados, no sangue testicular e no sangue venoso periférico de cães idosos com os testículos normais e em cães portadores de tumores testiculares: TCS, TCL e seminomas (Tabela 2). Os níveis de FSH, LH, testosterona e inibina no sangue periférico e testicular de cães idosos foram semelhantes aos de cães normais adultos, apenas E2 no sangue testicular foi mais baixo que no sangue periférico; uma possível explicação para esses resultados seria um aumento da enzima aromatase localizada periféricamente convertendo testosterona em E2 e responsável por esse valor de E2 aumentado no sangue periférico.

Tabela 2. Dosagem de FSH, LH, E2, testosterona e inibina no sangue venoso testicular e sangue venoso periférico em cães idosos com testículos normais, Sertolioma, Seminoma e tumor de células de Leidig. (Adaptado de Peters et al., 2000).

Cães	Hormônios	Sangue testicular				Sangue periférico			
		FSH/LH	E2	Testo*	Inibina	FSH/LH	E2	Testo*	Inibina
2 testículos normais - Idosos (40)		N	+	N	N	N	N	N	N
Sertolioma (13)		-	+		+	-	+	-	+
Seminomas		N	N	N	N	N	N	N	N
Tumor das Células de Leydig		X	+	-	+	FSH N LH -	+	N	+

\*Testo = Testosterona

N = concentração normal

+ = concentração aumentada

- = concentração diminuída

Nos cães com Sertolioma foi observado um aumento da inibina e E2 tanto no sangue periférico como no testicular e uma diminuição das concentrações de FSH e LH e testosterona também no sangue periférico e testicular. Na literatura as concentrações de inibina são mais altas em Sertolioma e os níveis de E2 podem estar elevados ou normais. As gonadotrofinas apresentaram-se diminuídas: nos machos, o E2 elevado faz um *feedback* negativo com o LH, também o FSH baixo é basicamente devido às concentrações de inibina. Baixos níveis de FSH e LH respondem pelos níveis diminuídos de testosterona.

Nos animais com Tumor das Células de Leydig houve uma elevação de E2 e inibina e uma baixa concentração de testosterona no sangue testicular. A concentração de testosterona normal no sangue periférico provavelmente foi devido ao aumento do fluxo sanguíneo testicular devido ao tumor e a testosterona diluída nesse volume maior apresentou níveis normais, ou o E2 aumentado poderia estimular a PLA diminuindo o clearance de testosterona e, portanto, aumentando o testosterona na circulação periférica. A inibina neste caso não diminui o FSH provavelmente porque as células de Sertoli pode sintetizar uma inibina bioativa que faz *feedback* com o FSH e as células de Leydig sintetizam uma isoforma diferente não bioativa. Nos cães com TCL as concentrações de LH no sangue venoso periférico foram diminuídos e houve uma correlação negativa do GnRH com testosterona, E2 e inibina; esta condição está de acordo com a supressão de LH em resposta ao GnRH diminuído pelo E2.

As concentrações de FSH estavam normais no sangue venoso periférico, isso sugere que os TCS secretam uma inibina dimérica bioativa resultando em uma redução nos níveis de FSH enquanto o tumor das células de Leydig produz baixa subunidades que tenham reação cruzada com a inibina utilizada nesse estudo; essa observação concorda com a condição vista nos ratos e camundongos onde a inibina secretada pelas células de Leydig não são biologicamente ativas (Winter et al., 1992).

### Considerações Finais

As disfunções hormonais em cães são ainda pouco estudadas e geralmente quando diagnosticadas são mais comuns nas fêmeas e estão mais relacionadas com sinais clínicos envolvendo alterações dermatológicas e ou de modificações de peso, comportamento e metabolismo. As endocrinopatias associadas a alterações das glândulas tireoides podem causar um quadro de infertilidade, mas os mecanismos de ação da deficiência de T3 e T4 em cães devem ser mais estudados, a maioria das

avaliações realizadas até agora, são nos ratos e nos homens. Em todas as avaliações de infertilidade em cães devem checar as condições da glândula tireoide. A hiperplasia prostática benigna é uma doença frequente em cães e de acordo com sua gravidade pode ser causa de infertilidade nos cães. O diagnóstico precoce e seguro da HPB deve ser sempre realizado para impedir o agravamento dessa doença e a possibilidade de um quadro de infertilidade permanente. A idade deve ser sempre considerada em casos de infertilidade em cães a despeito da literatura ser carente e conflitante nesse aspecto. Cães idosos podem apresentar concentrações baixas de testosterona e resultar em alterações da espermatogênese. Já os tumores testiculares na dependência do tipo celular envolvido podem ser funcionais e produtores de hormônios sexuais. Na dependência do tipo celular envolvido na tumorigenese é comum a síntese de estrógeno pelas células afetadas e os sinais clínicos da síndrome de feminização dos machos. Desta forma, as endocrinopatias em cães devem ser sempre consideradas como causa de infertilidade principalmente devido as reações cruzadas e vias de ação do eixo Hipotálamo/hipófise/gônadas.

### Referências

- Alahmar A, Dutta S, Sengupta P.** Thyroid hormones in male reproduction and infertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, v.8, n.5, p.203-210, 2019.
- Angrimani DSR, Brito MM, Rui BR, Nichi M, Vannucchi CI.** Reproductive and endocrinological effects of Benign Prostatic Hyperplasia and finasteride therapy in dogs. *Scientific Reports*. v.10, p.14-34 2020.
- Bruler BC, Oliveira PC, Zanco BT, Canella CL, Ramos DR, Thome HE.** Alopecia endócrina, síndrome da feminização do macho e mielotoxicidade por hiperestrogenismo em um cão com sertolioma – relato de caso. *Medvet Dermato – Revista de Educação continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária*, v.3, n.9, p.180-185, 2014.
- Castillo V.** Hipotireoidismo canino. *Veterinary Focus*. v.21, n.1, p.2 – 8, 2011.
- Fontbonne A.** Infertility in male dogs: recent advances *Rev. Bras. Reprod. Anim.*, Belo Horizonte, v.35, n.2, p.266-273, 2011.
- Fontbonne A.** Origine et importance de l' HPB. *Pratique Vet - Anim-Comp*. v.38, p.5-6, 2007.
- Genov M, Ivanova M.** Computer-assisted sperm analysis and comparative diagnostic imaging of benign prostatic hyperplasia in dogs by ultrasound, x-ray and computed tomography *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. v.24, n.2, p.219-228, 2021.
- Günzel Apel AR, Brinckmann HG, Hoppen HO** *Dynamik der*. LH- und Testosteron-Sekretion bei eagle-Rüden verschiedener Altersgruppen. *Reproduction in Domestic Animals*, v.25, p.78–86,1990.
- Holsberger DR, Cooke PS.** Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: A mechanistic hypothesis. *Cell and Tissue Research* v.322, (1), p.133–140, 2005.
- Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS.** *Canine and Feline Theriogenology*, WB Saunders Company, Philadelphia, p.355, 2001
- Krakowski L et al.** Sperm quality and selected biochemical parameters of seminal fluid in dogs with benign prostatic hyperplasia. *Anim. Reprod. Sci.* v.160, p.120–125, 2015.
- La Vignera S, Vita R, Condorelli RA et al.** Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine* v.58, p.397–407, 2017.
- Levy X, Nizanski W, Heimendahl A von and Mimouni P.** Diagnosis of Common Prostatic Conditions in Dogs: an Update *Reprod Dom Anim*. v.49 (Suppl. 2), p.50–57,2014.
- Mischke R, Meurer D, Hoppen HO, Ueberschar S, Hewicker-Trautwein M.** Blood plasma concentrations of oestradiol-17B, testosterone and testosterone/oestradiol ratio in dogs with neoplastic and degenerative testicular diseases. *Research in Veterinary Science*. v.73, p 267-272, 2002.
- Peters MAJ, Jong FH, Teerds KJ, Rooij DG, Dieleman SJ, Sluijs FJ van.** Ageing, testicular tumours and the pituitary–testis axis in dogs. *Journal of Endocrinology*. v.166, p.153–161, 2000.
- Quartuccioa M, Fazioa E, Medicaa P, Cristarella S, Emmanueleb G, Sinagraa L, and Liotta L.** Correlation between sperm parameters and circulating thyroid hormones and testosterone concentrations in Labrador Retriever dog. *Italian Journal of Animal Science*, v.20, n.1, p.947–954, 2021.
- Taha MB, Noakes DE** The effect of age and season of the year on testicular function in the dog, as determined by histological examination of the seminiferous tubules and the estimation of peripheral plasma testosterone concentrations. *Journal of Small Animal Practice*, v.23, p.351–357,1982.
- Wajner SM, Wagner MS and Maia AL** Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* v.53(8), p.976–982. 2009.
- Winter M, Falvo RE, Schanbacher BD, Verholtz S.** Regulation of gonadotropin secretion in the male dog. Role of estradiol. *Journal of Andrology* v.4, p.319–323,1983.