

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA - FAMEV

TAINÁ RODRIGUES ROQUE

ALTERAÇÕES UTERINAS ASSOCIADAS AO USO DE FÁRMACOS
CONTRACEPTIVOS EM CADELAS.

Uberlândia – Minas Gerais

2023

TAINÁ RODRIGUES ROQUE

Alterações uterinas associadas ao uso de fármacos contraceptivos em cadelas.

Trabalho de Conclusão de Curso 2 apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Patologia Animal.

Orientador: Prof^ª. Dr.^a Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi.

Coorientadora: Prof^ª. Dr.^a Aracelle Elisane Alves Fagundes

Uberlândia – Minas Gerais

2023

TAINÁ RODRIGUES ROQUE

Alterações uterinas associadas ao uso de fármacos contraceptivos em cadelas.

Trabalho de Conclusão de Curso 2 apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Patologia Animal.

Uberlândia, 28 de junho de 2023

Banca Examinadora:

Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi – Doutora (UFU)

Aracelle Elisane Alves Fagundes – Doutora (UFU)

Elisa Sant’Anna Monteiro da Silva – Doutora (UFU)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir ter determinação e não desanimar ao longo da minha trajetória acadêmica.

Aos meus pais e irmã por sempre estarem do meu lado e me apoiar em todas as minhas decisões e não me deixar desistir no meio do percurso.

Aos meus avôs por me dar todo o amor do mundo e me fazer sentir especial.

Ao meu noivo, que me ajudou nos momentos mais difíceis, me apoiando, tendo paciência e ajudando quando eu precisava de uma ajuda técnica sobre informática.

Aos amigos que fiz durante o curso, obrigada por me ajudarem a passar pela graduação, deixando-a mais leve de se fazer.

A minha melhor amiga Beatriz, que mesmo de longe sempre me apoiou e me ajudou, tornando a minha vida mais feliz.

A minha orientadora Dr.^a Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi, que me proporcionou a oportunidade de realizar esse estudo, me auxiliando, além de me ensinar e inspirar a seguir na área de patologia veterinária.

A professora Dr.^a Aracelle Elisane Alves Fagundes, por também auxiliar na realização desse estudo.

Ao Hospital Veterinário da UFU por permitir utilizar as que cadelas que foram meu objeto de estudo no projeto de castração.

Ao laboratório de histopatologia e principalmente ao técnico Igor, por auxiliar na confecção das lâminas histológicas do estudo.

Aos professores da graduação por seus ensinamentos prestados ao longo do curso, contribuindo para a minha formação profissional.

RESUMO

A utilização de fármacos contraceptivos como meio de controle populacional de cães, sem a orientação de um profissional médico veterinário, pode levar à aplicação de doses elevadas e em fases inadequadas do ciclo estral, acarretando efeitos reprodutivos adversos como piometra e mucometra. Objetivou-se com este estudo estudar a frequência das alterações uterinas e ovarianas em cadelas e sua associação com fármacos contraceptivos e assim alertar a sociedade, médicos veterinários e órgãos reguladores sobre o uso indiscriminado destes medicamentos e o prejuízo à saúde destes animais. Foram utilizadas 32 cadelas encaminhadas para castração eletiva no Hospital Veterinário (HOVET - UFU), sendo as mesmas agrupadas em animais que receberam fármacos contraceptivos e que não receberam. Dados sobre saúde reprodutiva das cadelas foram coletados por meio de formulário de entrevista aos tutores e foi feita coleta de citologia vaginal para determinação do ciclo estral, citologia endometrial e colhidas amostras para histopatologia uterina. Na análise epidemiológica, 43,75% dos tutores responderam que adquiriram o medicamento em casa agropecuária, 43,75% que foram informados desse método contraceptivo em casas agropecuárias e 37,5% através de familiares amigos e outros. Todos afirmaram não haver conhecimento da fase do ciclo estral na hora de aplicação do fármaco contraceptivo. Quanto a frequência e o total de aplicações 56,25% não souberam informar. Todos os tutores relataram que o fármaco evitou o cio e 12,5% das fêmeas tiveram efeitos colaterais. Além disso, nenhum tutor relatou ter sido orientado por um médico veterinário. Não houve diferença estatística dos neutrófilos na citologia endometrial. Na análise histopatológica, cadelas que receberam medicamentos contraceptivos tiveram maior diâmetro glandular. Todas as outras análises revelaram resultados similares entre os grupos. Conclui-se que a utilização de fármacos contraceptivos é feita de forma indiscriminada pelos tutores das cadelas, o que pode levar a agravamento de patologias do sistema reprodutivo. Ademais, o uso de fármacos contraceptivos influenciou no diâmetro das glândulas endometriais, levando a hiperplasia endometrial cística, podendo favorecer o aparecimento de piometra.

Palavras-chave: patologias reprodutivas; sistema reprodutor; canino; progestágenos.

ABSTRACT

The use of contraceptive drugs as a means of population control in dogs, without the guidance of a veterinarian, can lead to the application of high doses and in inadequate phases of the estrous cycle, causing adverse reproductive effects such as pyometra and mucometra. The aim of this study was to study the frequency of uterine and ovarian changes in female dogs and their association with contraceptive drugs and thus alert society, veterinarians and regulatory bodies about the indiscriminate use of these drugs and the damage to the health of these animals. A total of 32 female dogs referred for elective castration at the Veterinary Hospital (HOVET - UFU) were used, and they were grouped into animals that received contraceptive drugs and those that did not. Data on the reproductive health of the bitches were collected through an interview form with the tutors and vaginal cytology was collected to determine the estrous cycle, endometrial cytology and samples were taken for uterine histopathology. In the epidemiological analysis, 43.75% of the tutors answered that they had acquired the medicine at a farming house, 43.75% that they were informed of this contraceptive method in farming houses and 37.5% through family, friends and others. All stated that there was no study of the estrous cycle phase at the time of application of the contraceptive drug. As for the frequency and total number of applications, 56.25% were unable to inform. All tutors reported that the drug prevented heat and 12.5% of females had side effects. In addition, no tutor reported having been guided by a veterinarian. There was no statistical difference in neutrophils in endometrial cytology. In the histopathological analysis, bitches that received contraceptive drugs had a larger glandular diameter. All other analyzes revealed similar results between groups. It is concluded that the use of contraceptive drugs is done indiscriminately by the bitches' tutors, which can lead to aggravation of pathologies of the reproductive system. Furthermore, the use of contraceptive drugs influenced the diameter of the endometrial glands, leading to cystic endometrial hyperplasia, which may favor the appearance of pyometra.

Keywords: reproductive diseases; reproductive system; canine; progestogens.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação gráfica das concentrações hormonais durante as fases do ciclo estral em fêmeas caninas.....	16
Figura 2	Citologia vaginal de uma cadela no proestro, com células intermediárias e raras células parabasais e superficiais. (coloração Panótico Rápido, 40x).....	18
Figura 3	Citologia vaginal de uma cadela no estro, com predomínio de células superficiais e anucleadas. (coloração Panótico Rápido, 40x).....	19
Figura 4	Citologia vaginal de uma cadela no diestro, com predomínio de células intermediárias e raras células parabasais. (coloração Panótico Rápido, 40x).....	19
Figura 5	Citologia vaginal de uma cadela no anestro, com predomínio de células intermediárias e basais. (coloração Panótico Rápido, 40x).....	20
Figura 6	Citologia endometrial de uma cadela. As células do endométrio estão agrupadas no centro. (coloração Panótico Rápido, 40x).....	21
Figura 7	A: Útero de cadela que recebeu fármaco contraceptivo apresentando aumento de volume e nodulações multifocais nos cornos uterinos (setas vazadas), além de secreção mucopurulenta (seta branca). B: Ovário de cadela que recebeu fármaco contraceptivo com presença de cistos multifocais a coalescentes (seta vazada).....	30
Figura 8	Citologia endometrial de cadela. Grupo de células endometriais com bactérias intracitoplasmáticas (seta; coloração Panótico Rápido, 40x).....	32
Figura 9	Fotomicrografia de útero de cadela que recebeu contraceptivo apresentando dilatação glandular (seta) com conteúdo amorfo eosinofílico no lúmen glandular e uterino (seta vazada; Coloração HE, magnificação 4X).....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados informados pelos tutores sobre a aquisição e utilização de fármacos contraceptivos de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.....	29
Tabela 2	Análise macroscópica dos úteros de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.....	30
Tabela 3	Números de cadelas em cada fase do ciclo estral que foram encaminhadas para castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.....	31
Tabela 4	Média dos resultados obtidos da citologia endometrial de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.....	31
Tabela 5	Média das mensurações uterinas feitas na análise histopatológica do útero de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.....	33
Tabela 6	Análise da distribuição e intensidade da inflamação no exame histopatológico do útero de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CL - Corpo lúteo.

E2 – Estrogênio.

FSH - Hormônio folículo estimulante.

HEC - Hiperplasia endometrial cística.

HOVET – UFU - Hospital Veterinário – UFU.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

LH - Hormônio luteinizante.

MPA - Acetato de medroxiprogesterona.

P4 – Progesterona.

OHS – Ovariosalpingohisterectomia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	12
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1 Fisiologia da reprodução	13
3.1.1 <i>Ciclo estral da cadela</i>	13
3.1.2 <i>Puberdade na cadela</i>	13
3.1.3 <i>Proestro</i>	13
3.1.4 <i>Estro</i>	14
3.1.5 <i>Diestro</i>	15
3.1.6 <i>Anestro</i>	15
3.2 Citologia Vaginal	16
3.2.1 <i>Fases do ciclo estral e tipos celulares predominantes na citologia vaginal de cadelas</i>	17
3.2.1.1 Proestro	17
3.2.1.2 Estro	18
3.2.1.3 Diestro	19
3.2.1.4 Anestro	20
3.3 Citologia Uterina	20
3.4 Histologia do Sistema Reprodutor	21
3.4.1 <i>Ovário</i>	21
3.4.2 <i>Útero</i>	22
3.5 Uso de hormônios contraceptivos em cadelas	23
4 METODOLOGIA	25
4.1 Animais	25
4.2 Determinação da fase do ciclo estral	25
4.3 Avaliação Macroscópica	25
4.4 Avaliação Histopatológica	26
4.5 Análise Estatística	26
5 RESULTADOS	28
5.1 Análise Epidemiológica	28
5.2 Análise Macroscópica	30
5.3 Análise Citológica	31
5.4 Análise Histopatológica	32
6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÃO	39

REFERÊNCIAS 40

1 INTRODUÇÃO

A população de animais de companhia tem crescido significativamente no mundo todo e, no Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as espécies canina e felina destacam-se por possuir cerca de 52,2 milhões e 22,1 milhões de animais, respectivamente no ano de 2013 (IBGE, 2013). Os fatores associados ao aumento dessas populações estão relacionados a cães e gatos serem animais pluríparos, de curto período gestacional, aproximadamente 60 dias, com alto número de filhotes por gestação e que iniciam a puberdade precocemente (BUENO; RÉDUA, 2020; FERNANDES et al. 2020; SILVA et al., 2020; LIMA et al., 2022). Nesse contexto, é imprescindível que haja políticas públicas de controle populacional de forma a diminuir a transmissão de doenças entre animais e a ocorrência de zoonoses (FERNANDES et al., 2020; LIMA et al., 2022).

Considerando essa problemática do aumento populacional de cães e gatos de forma descontrolada, muitos tutores optam por realizar meios de controle mais acessíveis como uso de fármacos contraceptivos, tendo um baixo custo e sendo encontradas com frequência em casas de ração e lojas agropecuárias (MOURA et al., 2016; FERNANDES et al., 2020; SILVA et al., 2020; LIMA et al., 2022). Entretanto, o uso dessas drogas pode acarretar efeitos adversos de importância na rotina médica veterinária, entre eles piometra, hiperplasia das glândulas mamárias e do endométrio e abortos (BOCARDIO et al., 2008; PAPICH, 2012).

Os fármacos contraceptivos são comercializados, em sua maioria, na forma injetável, sem a orientação de um profissional médico veterinário, o que geralmente leva à aplicação de doses elevadas e em fases inadequadas do ciclo estral, acarretando efeitos colaterais (DALLA NORA; FREITAS, 2017; PRADO et al., 2020).

Sob o ponto de vista de impacto social, sabe-se que são os tutores de menor poder aquisitivo aqueles que mais frequentemente fazem uso da administração progestágenos como método contraceptivo (LIMA et al., 2022). Dessa forma, a partir dos dados gerados nesta pesquisa foi possível criar formas de divulgação dos prejuízos gerados aos cães pela adoção destes medicamentos e orientar, em especial, esta parcela da população. Ademais, o uso de fármacos contraceptivos de forma indiscriminada está associado ao aparecimento da hiperplasia endometrial cística, e divulgar esta informação pode contribuir para desestimular o uso de progestágenos e redução dos gastos com medicamentos, tratamento cirúrgico e outros relacionados às afecções uterinas em cadelas.

2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi gerar informações sobre a frequência das alterações uterinas em cadelas e sua associação com os fármacos contraceptivos e assim alertar a sociedade, profissionais médicos veterinários e órgãos reguladores sobre o uso indiscriminado destes medicamentos e o prejuízo à saúde destes animais.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Fisiologia da reprodução

3.1.1 Ciclo estral da cadela

A espécie canina apresenta características de ciclo estral diferente das outras espécies domésticas. Na cadela, o ciclo reprodutivo é marcado por quatro fases: proestro, estro, diestro e anestro (ALVES; COVIZZI, 2015; LUZ; SILVA; CUNHA, 2019). Em média o intervalo entre ciclos estrais é de seis meses, podendo variar de animal para animal e não sofre influência da sazonalidade (ALVES; COVIZZI, 2015).

Dependendo da fase do ciclo estral, a cadela passa por uma variação hormonal. Os principais hormônios que influenciam o ciclo reprodutivo da fêmea são hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estrogênio (E2) e progesterona (P4). Nessa espécie, o pico de LH é considerado o primeiro dia do estro, tendo em vista que ele caracteriza o fim da fase folicular e o início da fase lútea (ALVES; COVIZZI, 2015). Na cadela, as fases do ciclo estral são divididas em: proestro, estro, diestro e anestro.

Em cadelas e gatas técnicas como citologia vaginal e dosagem de progesterona são feitas para identificar em qual momento do ciclo estral a fêmea está (DAVIDSON; STABENFELDT, 2021a).

3.1.2 Puberdade na cadela

A puberdade é o começo da vida reprodutiva do animal, sendo marcada pelo começo da atividade ovariana nas fêmeas (ALVES; COVIZZI, 2015; REECE, 2017; DAVIDSON; STABENFELDT, 2020a). Nas cadelas, a puberdade ocorre em média entre os seis a doze meses de idade, após dois ou três meses de atingir o peso corporal da idade adulta (ALVES; COVIZZI, 2015; REECE, 2017). Dessa forma, o tamanho da fêmea influencia diretamente, já que cães de pequeno porte atingem o peso adulto mais cedo que cães de grande porte (ALVES; COVIZZI, 2015).

No primeiro cio, as fêmeas apresentam sinais mais discretos, podendo não ser percebido com facilidade, ou até mesmo ser silencioso e de duração mais curta e alcança a maturidade reprodutiva após o segundo ou terceiro estro (ALVES; COVIZZI, 2015; LUZ; SILVA; CUNHA, 2019).

3.1.3 Proestro

Em média o proestro tem duração de sete a nove dias, podendo ter variações individuais (ALVES; COVIZZI, 2015; LUZ; SILVA; CUNHA 2019). Durante essa fase, ocorre o crescimento folicular e o aumento das concentrações séricas de E2. Inicialmente as concentrações de estrógeno estão acima de 25 pg/ml e pode atingir níveis séricos maiores que 60 a 70 pg/ml ao final do proestro. Sendo que o pico de estradiol ocorre nas 24 a 48 horas antes do final do proestro (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003). As concentrações desse hormônio começam a cair depois de cinco a nove dias que a secreção sanguinolenta se iniciou. Ao mesmo tempo se observa um aumento na concentração sérica de progesterona (ALVES; COVIZZI, 2015).

Os sinais clínicos que a cadela apresenta durante essa fase são em decorrência do aumento de E2, sendo eles edema de vulva, secreção sanguinolenta que se dá pela diapedese dos eritrócitos e ruptura dos capilares subendoteliais (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015). Nessa fase as fêmeas atraem o macho, mas ainda não são receptivas à cópula (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015; REECE, 2017).

O aumento da progesterona nas cadelas ocorre em função da maturação folicular, no qual a camada granulosa dos folículos sofre luteinização por influência do LH. Durante as 24 a 48 horas antes da onda pré-ovulatória de LH os níveis de progesterona aumentam de 0,5 ng/ml para 1 ng/ml. No momento da onda pré-ovulatória 2 – 4 ng/ml (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015).

3.1.4 Estro

O estro é a fase em que a cadela fica receptiva ao macho. A duração é em média sete a nove dias, com variações entre três e vinte e um dias. Nessa fase as concentrações séricas de E2 começam a diminuir progressivamente e as de P4 aumentam, o que resulta na mudança de comportamento da fêmea e a aceitação para a monta (OLIVEIRA et al., 2003, ALVES; COVIZZI, 2015). Além disso, essa mudança hormonal faz com que haja o aumento do LH na cadela (FELDMAN; NELSON, 2004a).

A vulva fica mais edemaciada e flácida e o corrimento serosanguinolento tende a diminuir e sua coloração muda de transparente ou amarelo palha. A ovulação irá ocorrer entre 36 a 50 horas após o pico pré-ovulatório de LH e as concentrações de progesterona nesse momento ficam em 4 ng/ml – 10 ng/ml. Há a emissão do óócito primário, que completa sua maturação após dois a cinco dias no oviduto onde ocorre a primeira divisão meiótica, com a

liberação do segundo corpúsculo polar e formação do oócito secundário (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015).

3.1.5 Diestro

O diestro tem duração de aproximadamente 75 dias e é definido como o fim do estro, no qual a cadela deixa de ficar receptiva à cópula (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003). O edema vulvar e o corrimento vaginal diminuem progressivamente até não estarem mais presentes. Nessa fase o hormônio predominante é a P4, devido a atividade luteínica. No início do diestro, as concentrações de P4 estão elevadas, e declinam ao final do diestro até atingir seus valores basais. Os outros hormônios ficam nos níveis basais (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015).

Ocorre uma preparação do útero para receber o conceito, mesmo que a cadela não esteja gestante. A progesterona propicia a hipertrofia do endométrio, desenvolvimento das glândulas endometriais e aumenta a vascularização do estroma uterino. A regressão do corpo lúteo (CL) não tem influência das prostaglandinas. (ALVES; COVISSI, 2015; REECE, 2017).

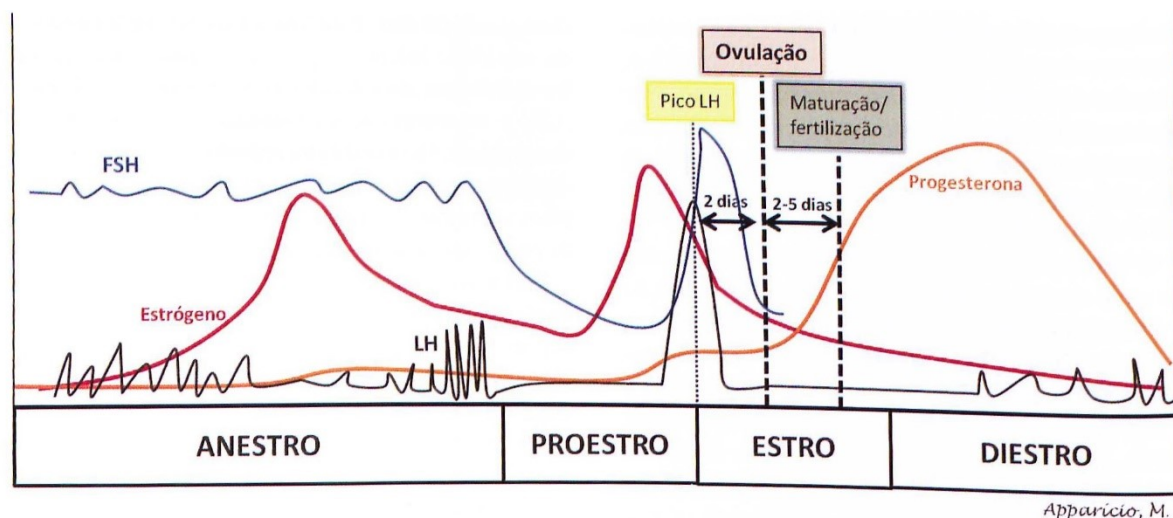
O declínio da progesterona pode influenciar a síntese de prolactina (hormônio luteotrófico) e pode levar a pseudogestação em cadelas que não estão gestantes (DAVIDSON; STABENFELDT, 2021b). Essa alteração hormonal leva ao desenvolvimento de glândulas mamárias, podendo ter produção de leite e induz o comportamento materno basais (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015). Além disso, o longo período de altas concentrações de progesterona e suas modificações no endométrio, levam a hiperplasia endometrial cística, que pode evoluir para piometra, principalmente em animais mais velhos. (ALVES; COVIZZI, 2015; REECE, 2017).

3.1.6 Anestro

Essa é a fase mais longa do ciclo estral da cadela podendo durar de um a seis meses. Se caracteriza pela involução uterina, reparo endometrial e não aceitação do macho. Ao início do anestro os hormônios sexuais encontram-se em níveis basais, com um aumento de FSH e E2 ao final do mesmo. Pulsos de LH ocorrem durante todo o anestro, com maior intensidade no final dele (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003; ALVES; COVIZZI, 2015).

A figura 1 mostra esquematicamente as mudanças hormonais que ocorrem durante o ciclo estral da cadela.

Figura 1 – Representação gráfica das concentrações hormonais durante as fases do ciclo estral em fêmeas caninas.



Fonte: VICENTE; APPARÍCIO (2015, p. 20).

3.2 Citologia Vaginal

A citologia vaginal em cadelas é um método diagnóstico que permite avaliar em que fase do ciclo estral a fêmea se encontra, bem como reconhecer algumas patologias do sistema reprodutor feminino (MOTHEO, 2015; KUSTRITZ, 2021). Ao corte histológico o epitélio vaginal é classificado como estratificado pavimentoso e é sensível ao E2, levando a alterações epiteliais específicas de cada fase do ciclo estral e aparecimento de tipos celulares diferentes (MOTHEO, 2015).

As células do epitélio vaginal são classificadas em: basais, parabasais, intermediárias e superficiais ou células anucleadas (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003). As células basais são as precursoras das demais células do epitélio vaginal, são pequenas e de núcleo arredondado, com uma relação núcleo-citoplasma alta. É raro encontrar esse tipo celular na citologia vaginal (MOTHEO, 2015). As células parabasais são pequenas, arredondadas, com um grande núcleo vesiculoso e possui pouco citoplasma (FELDMAN; NELSON, 2004a; MOTHEO, 2015). As células intermediárias são superficiais a células parabasais, sendo maiores que as mesmas, além disso apresentam mais citoplasma (KUSTRITZ, 2021). A mudança de morfologia das células intermediárias representa o início da morte celular, as células ficam maiores, com maior quantidade de citoplasma e possui núcleos menores (FELDMAN; NELSON, 2004a). Elas podem ser classificadas em células intermediárias pequenas e células intermediárias grandes (FELDMAN; NELSON, 2004a; MOTHEO, 2015). As células superficiais se formam por ação dos altos níveis de concentração sérica de

estrogênio, que induz as células parabasais a se dividirem (KUSTRITZ, 2021). Elas são as maiores células observadas na citologia vaginal, possuem grande quantidade de citoplasma que é angular, plano, pontiagudo e dobrado. Além disso, o núcleo é picnótico ou pode não estar presente. (FELDMAN; NELSON, 2004a; MOTHEO, 2015). Podem ser chamadas de células queratinizadas ou cornificadas e quando a queratinização está completa, significa que há a máxima ação do estrogênio no epitélio vaginal (MOTHEO, 2015).

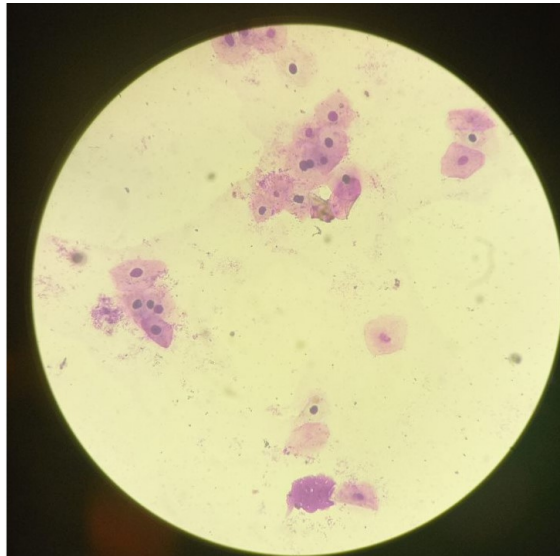
Podem ser encontradas também outros tipos celulares na citologia vaginal como células do metaestro - células não cornificadas com neutrófilos em seu citoplasma - e células vacuolizadas - células parabasais ou intermediárias com vacúolos no seu citoplasma (FELDMAN; NELSON, 2004a; MOTHEO, 2015). Além disso, podem ser encontrados também neutrófilos, hemácias e bactérias (MOTHEO, 2015; KUSTRITZ, 2021).

3.2.1 Fases do ciclo estral e tipos celulares predominantes na citologia vaginal de cadelas

3.2.1.1 Proestro

Na fase inicial do proestro é possível observar a presença de hemácias, células parabasais, intermediárias grandes e pequenas, superficiais e neutrófilos. Nesse momento há a produção de muco cervical e vaginal que se coram e podem deixar um aspecto de sujeira na lâmina (FELDMAN; NELSON, 2004a; MOTHEO, 2015). No momento intermediário do proestro o número de células basais e parabasais diminuem e são substituídas por células superficiais nucleadas e anucleadas, não há a presença de neutrófilos (Figura 2) e pode haver ou não hemácias (FELDMAN; NELSON, 2004a; MOTHEO, 2015; KUSTRITZ, 2021). Bactérias, em diferentes quantidades, podem ser encontradas no fundo da lâmina (HENSON, 2003). Ao final do proestro 80% das células são superficiais, não tem a presença de neutrófilos, pode ou não ter eritrócitos e o fundo da lâmina é claro. Essa característica citológica é igual a encontrada no estro, sendo impossível diferenciar ambas as fases (FELDMAN; NELSON, 2004a; MOTHEO, 2015).

Figura 2- Citologia vaginal de uma cadela no proestro, com células intermediárias e raras células parabasais e superficiais. (coloração Panótico Rápido, 40x).

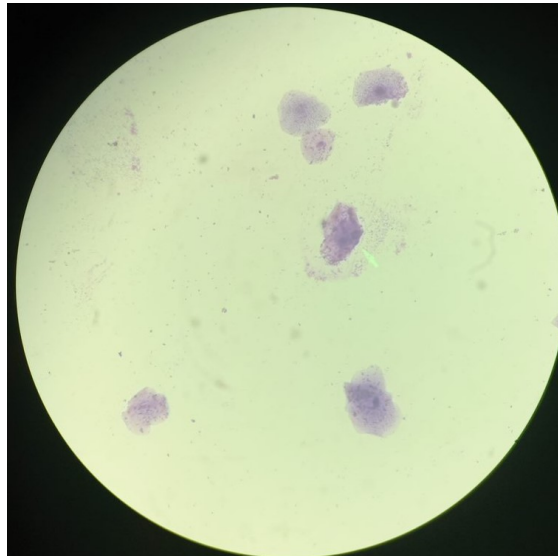


Fonte: arquivo pessoal.

3.2.1.2 Estro

Durante o estro ocorre predominância de células superficiais, chegando a ser mais de 80% das células presentes na lâmina (FELDMAN; NELSON, 2004a). Podem ter núcleo picnótico ou serem anucleadas (> 50%) e os neutrófilos estão ausentes nessa fase, como pode ser observado na figura 3 (MACNEILL, 2017). A queratinização total das mesmas ocorre entre seis dias antes a três dias depois do pico de LH. Dessa forma, como a ovulação ocorre de um a dois dias após o pico de LH, a citologia vaginal não é base para a uma previsão exata da ovulação (HENSON, 2003).

Figura 3 - Citologia vaginal de uma cadela no estro, com predomínio de células superficiais e anucleadas. (coloração Panótico Rápido, 40x).

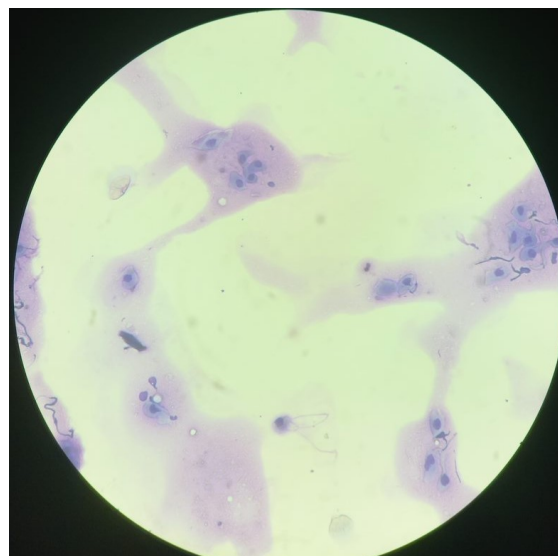


Fonte: arquivo pessoal.

3.2.1.3 Diestro

Nas primeiras 24 – 48 horas do início do diestro ocorre uma diminuição drástica do número de células epiteliais, com um aumento de células parabasais e intermediárias (Figura 4). Além disso, pode ter a presença de neutrófilos e ocasionalmente de células do metaestro (KUSTRITZ, 2021). Segundo Macneill (2017), ao final do diestro o número de células parabasais e os neutrófilos diminuem e há predominância de células intermediárias, podendo haver também, hemácias, linfócitos e eosinófilos, porém esses últimos são raros.

Figura 4- Citologia vaginal de uma cadela no diestro, com predomínio de células intermediárias e raras células parabasais. (coloração Panótico Rápido, 40x).

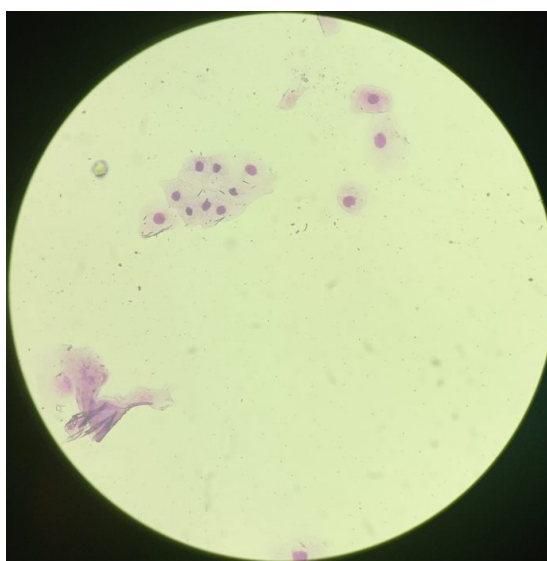


Fonte: arquivo pessoal.

3.2.1.4 Anestro

Nessa fase do ciclo estral são encontradas células parabasais, intermediárias pequenas (MACNEILL, 2017). Bactérias podem ser observadas, e quando presentes, em geral fazem parte da microbiota natural do epitélio vaginal (FELDMAN; NELSON, 2004a). A figura 5 exemplifica essa fase.

Figura 5 - Citologia vaginal de uma cadela no anestro, com predomínio de células intermediárias e basais. (coloração Panótico Rápido, 40x).



Fonte: arquivo pessoal.

3.3 Citologia Uterina

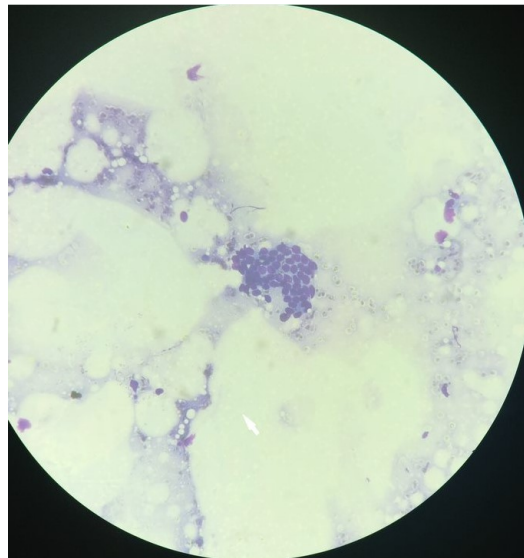
O uso da citologia uterina não é comum para espécies caninas, mas esta pode ser feita através de *imprints* na mucosa do órgão ou coletadas via endoscopia (MACNEILL, 2017). Nas cadelas, as células epiteliais são cuboides no proestro e estro e colunar no diestro e anestro. O epitélio luminal e glandular não são diferenciados na citologia, o citoplasma é pálido e é raro ter glóbulos de mucina (KRIMER; MILLER, 2021).

Além das células endometriais (Figura 6), outros tipos celulares podem ser encontrados na citologia uterina de acordo com fase do ciclo estral que a cadela se encontra. No estro e proestro podem ser observados alguns neutrófilos e raros linfócitos (MACNEILL, 2017). No final do diestro e início do anestro há vacuolização do citoplasma das células epiteliais e picnose (MACNEILL, 2017; KRIMER; MILLER, 2021). Durante o fim do anestro, as células epiteliais

já não estão mais degeneradas e tem a presença de macrófagos, linfócitos e plasmócitos (MACNEILL, 2017).

Da mesma forma que na citologia vaginal, podem ser encontradas bactérias da flora uterina, sendo estas mais encontradas durante o proestro, estro e ao final do anestro (KRIMER; MILLER, 2021).

Figura 6. Citologia endometrial de uma cadela. As células do endométrio estão agrupadas no centro. (coloração Panótico Rápido, 40x).



Fonte: arquivo pessoal.

3.4 Histologia do Sistema Reprodutor

Assim como ocorre com o epitélio vaginal, de acordo com a fase do ciclo estral em que a fêmea se encontra, é possível observar mudanças histológicas no ovário e útero. Essas mudanças são decorrentes dos efeitos dos hormônios sexuais.

3.4.1 Ovário

O ovário é um órgão que realiza a função exócrina (formação de óvulos) e endócrina (secreção de hormônios ovarianos). Histologicamente, é dividido em córtex, região mais periférica, e medula, região mais central. Possui um revestimento de epitélio cuboide superficial e abaixo dele está a túnica albugínea, uma camada de tecido espessa de tecido conjuntivo (PRIEDKALNS; LEISER, 2012). No córtex estão presentes folículos em diferentes estágios de desenvolvimento, corpos lúteos e o estroma cortical. Nas cadelas e gatas essa última estrutura contém glândulas intersticiais, que são cordões de células epiteloídes derivadas de células da

granulosa e da teca interna dos folículos antrais que entraram em atresia (BACHA JR; BACHA, 2003).

A medula é formada por tecido conjuntivo frouxo com predominância de fibras elásticas e reticulares, sendo contínuos ao ligamento do mesovário. Possui vasos sanguíneos de grande extensão, nervos, vasos linfáticos e cordões celulares chamados *retia ovarii*, que são estruturas embrionárias remanescentes revestidos por epitélio cuboide (BANKS, 1991; PRIEDKALNS; LEISER, 2012).

No proestro é possível perceber a presença de vários folículos antrais em desenvolvimento, com células da granulosa revestindo seu interior. Pode haver também a presença de CLs atrésicos provenientes do ciclo anterior. No estro, os ovários apresentam de dois a três folículos terciários cada, com células na granulosa se projetando para dentro do espaço antral, formando dobras e ficando mais visíveis. Ao fim do estro é observado a formação precoce do CL. Já no início do diestro são observados CLs com suas células em divisão ativa com citoplasma eosinofílico e homogêneo. Ao final do diestro as células lúteas se tornam vacuolizadas. No anestro os CLs ficam pequenos e com a superfície irregular e as células lúteas apresentam grandes vacúolos no seu citoplasma. No fim do anestro pode ser observado que os CLs contêm deposição lipofuscina e há a presença de folículos primários e secundários (REHM *et al.*, 2007; CHANDRA; ADLER, 2008).

3.4.2 Útero

O útero é o órgão em que ocorre a fixação e desenvolvimento do conceito, além disso ele realiza contrações que são indispensáveis para o transporte espermático. É formado por cérvix, corpo e cornos uterinos. Histologicamente, a parede do útero é dividida em três porções: endométrio, miométrio e perimétrio (BANKS, 1991).

O endométrio é dividido em zona basal e zona funcional, sendo que esta última é revestida por epitélio colunar simples e sua porção subendotelial é revestida por tecido conjuntivo frouxo, sendo altamente vascularizado com presença de mastócitos, macrófagos, fibrócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. (PRIEDKALNS; LEISER, 2012).

O miométrio é formado por duas camadas de músculo liso. Uma camada circular, espessa, que é interna e outra longitudinal fina mais externa que é contínua ao mesométrio. Em entremeio a essas duas camadas, se observa o extrato vascular (BANKS, 1991; BACHA JR; BACHA, 2003). O perimétrio é constituído de tecido conjuntivo frouxo que é revestido pelo

mesotélio peritoneal, células musculares lisas, vasos linfáticos, sanguíneos e nervos. (PRIEDKALNS; LEISER, 2012).

Ao corte histológico do útero durante o proestro o epitélio endometrial de revestimento é mais espesso que no anestro, com coloração eosinofílica e pode ter extravasamento de hemácias para o lúmen uterino. As células do miométrio são eosinofílicas e hipertrofiadas. No estro as células epiteliais ficam aumentadas de volume, há o aumento do colágeno estromal, aumento de glândulas secretoras maduras e o músculo liso do miométrio ainda está hipertrofiando. Na fase inicial do diestro o endométrio e miométrio atingem sua maior espessura e ao final o epitélio diminui de tamanho, ficando mais fino, há perda do colágeno estromal. Por fim, no anestro, o endométrio e miométrio são atróficos, com citoplasma reduzido (REHM *et al.*, 2007; CHANDRA; ADLER, 2008).

3.5 Uso de hormônios contraceptivos em cadelas

As cadelas possuem características reprodutivas de serem animais múltiparos, atingirem a maturidade sexual cedo e terem gestação rápida, fatores estes que associados a irresponsabilidades de tutores levam ao aumento da população canina (BUENO; RÉDUA, 2020; FERNADES *et al.*, 2020). Dessa forma, meios como a esterilização cirúrgica e aplicação de hormônios contraceptivos são usados a fim de diminuir essa superpopulação.

Os hormônios contraceptivos mais utilizados para a supressão do estro são sintéticos análogos a progesterona, sendo conhecidos como progestágenos, com ênfase no megestrol, na medroxiprogesterona e a proligestona (FERNADES *et al.*, 2020). Esses fármacos agem no eixo hipotalâmico-hipofisário e modulam a secreção de GnRH, reduzindo a liberação de LH e FSH e assim suprimindo o crescimento folicular e ovulação (BUTTLER, 2015).

Os progestágenos, se usados de forma indiscriminada leva a efeitos adversos por vezes irreversíveis, porém devido ao seu fácil acesso e preço baixo ele é muito utilizado por proprietários brasileiros (MOURA *et al.*, 2016).

Em um estudo sócio-epidemiológico, realizado por Lima *et al* (2022), 22% dos entrevistados já fizeram uso de inibidores de estro, sendo que 90% deles relataram que conhecem outras pessoas que já fizeram o uso desse fármaco. Lima *et al* (2022) ainda destaca que o grau de escolaridade e a renda influenciam na utilização de progestágenos, no qual o grupo que utilizou anticoncepcionais tinham uma proporção maior de pessoas com baixa escolaridade e renda inferior a um salário mínimo.

No Distrito Federal, Bueno e Rédua (2020), relatam que mais de 49% dos participantes do estudo não sabiam dos efeitos adversos que o uso de progestágenos poderia levar. Já no estudo realizado por Lima *et al* (2022), 26,2% não conheciam os efeitos adversos.

Quanto à venda de inibidores de estro, uma pesquisa realizada por Prado *et al* (2020), no interior do estado de São Paulo, 90% dos estabelecimentos veterinários vendiam esses tipos de fármacos e 97,5% deles não se baseavam no peso do animal para vender a dose, o que pode acarretar em problemas de saúde à cadela, principalmente ao que diz respeito as patologias do sistema reprodutor feminino. Além disso, 16% dos locais não avisavam sobre os efeitos que uso desses medicamentos podem levar.

É importante ressaltar que para a utilização de fármacos contraceptivos, o medicamento deve ser feito em fêmeas adultas na fase de anestro, dessa forma, o médico veterinário precisa ser consultado para fazer a avaliação do ciclo estral (BUENO; RÉDUA, 2020). Outrossim, as fêmeas precisam estar saudáveis e não manifestando doenças endócrinas ou reprodutivas (BUTTLER, 2015). Porém, essa não é a realidade do Brasil, sendo que a maioria da população faz a aplicação nas fases de proestro e estro ou mesmo na fêmea gestante, o que leva ao agravamento dos seus efeitos colaterais (PRADO *et al.*, 2020).

Os efeitos adversos incluem êmese, diarreia, letargia (OLIVEIRA; MARQUES JÚNIOR; NEVES, 2003). Segundo Kutzler e Wood (2006) a piometra foi o principal efeito colateral observado em cadelas após o uso de acetato de megestrol. Outros efeitos como hiperplasia mamária, aumento do apetite com ganho de peso, inquietação, neoplasias mamárias e diabetes mellitus também foram relatados. Além disso, pode ser observado também acromegalia, supressão da adrenal e alterações na derme (MONTEIRO *et al.*, 2009). Quando utilizados no período gestacional, prolonga a gestação levando a morte fetal, distocias e maceração fetal (BUTTLER, 2015; PRADO *et al.*, 2020). No que tange os efeitos colaterais no sistema reprodutor, Vasetska e Mass (2017) relataram a ocorrência de hiperplasia endometrial, endometrite, metrite, piometra, hidrometra e ovários policísticos, podendo ter a ocorrência de patologias mistas (ovários policísticos e piometra). Das patologias citadas, hiperplasia endometrial cística e piometra foram as mais observadas em cães.

4 METODOLOGIA

4.1 Animais

Foram utilizadas 32 cadelas encaminhadas voluntariamente por seus tutores para castração eletiva atendidas no projeto de castração realizado pelo convênio Hospital Veterinário – UFU (HOVET - UFU), Prefeitura Municipal de Uberlândia e Centro de Controle de Zoonoses. O estudo teve aprovação do Comitê de Ética na Utilização de Animais – CEUA da Universidade Federal de Uberlândia, protocolo nº 23117.015928/2022-09.

As cadelas inteiras foram então divididas em dois grupos: sem uso de fármacos contraceptivos (G1) e com uso de fármacos contraceptivos (G2). Em ambos os grupos foram selecionadas fêmeas com mais de seis meses de idade, a qual passaram por exames laboratoriais (hemograma, creatinina e níveis de ALT) para certificar que as cadelas se apresentavam em estado hígido.

Os tutores das cadelas consideradas híginas voluntariamente responderam por escrito a um formulário para a coleta de dados epidemiológicos, contendo questões como: aplicação ou não de fármacos contraceptivos, frequência de aplicação, via de administração e se recebeu alguma orientação (Anexo 1).

4.2 Determinação da fase do ciclo estral

Os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico eletivo de ovariossalpingohisterectomia (OSH) de acordo com Fossum (2021), seguindo protocolo anestésico e cirúrgico padrão do projeto de castração do HOVET - UFU, sendo que após a medicação pré-anestésica foi realizado coleta de *swab* vaginal para exame citológico e determinação da fase do ciclo estral.

As lâminas foram fixadas e coradas com coloração Panótico Rápido segundo Motheo (2015).

4.3 Avaliação Macroscópica

Os úteros excisados foram coletados e avaliados macroscopicamente quanto à presença de alterações uterinas (hiperplasia endometrial cística, hidrometra, mucometra ou piometra, hiperemia de mucosa, espessamento de parede uterina). O corno uterino direito foi seccionado longitudinalmente para análise macroscópica.

Ao fim do exame macroscópico foi realizada coleta de citologia endometrial para avaliação de metrite, sendo contadas 100 células (epiteliais e neutrófilos) no aumento de 40x, conforme Krimer e Miller (2021). As lâminas foram fixadas e coradas com coloração Panótico Rápido segundo Motheo (2015).

4.4 Avaliação Histopatológica

Para a avaliação histológica, seções de ambos os ovários e cornos uterinos foram fixados em formol 10% e, após fixação, foram confeccionadas lâminas histológicas de rotina, coradas em hematoxilina e eosina, sendo as mesmas avaliadas em microscopia de luz.

A análise microscópica foi realizada baseado nas características normais para a espécie canina descritas por Chandra e Adler (2008). As alterações observadas foram classificadas em: inflamatórias, degenerativas e proliferativas. Para a avaliação da distribuição da inflamação no endométrio, foram atribuídos escores de 0 a 4, de acordo com a porcentagem da área ocupada pelas células inflamatórias, segundo Coggan *et al* (2008). Fragmentos com menos de 20% da área apresentando processo inflamatório receberam escore 0; fragmentos com 20-38% da área apresentando processo inflamatório receberam escore 1; entre 39-56% escore 2; 57-75% escore 3; mais de 75% escore 4. A intensidade da inflamação da mucosa foi avaliada conforme Silva *et al* (2015) utilizando escores de 1 a 4. A avaliação foi feita em dez campos ao acaso e quando havia menos de 20 células inflamatórias, foi atribuído escore 1 (normal); entre 21 a 40 células escore 2 (leve); entre 41 a 70 células escore 3 (moderada) e mais de 70 células escore 4 (intensa). A avaliação foi feita em microscópio de luz, em 10 campos de grande aumento (40X), com ocular de 10X (FN22), resultando em um campo de visão de 2.37 mm².

Além disso, foi realizada a mensuração da espessura do endométrio uterino e das glândulas endometriais segundo Monteiro *et al* (2009). Foram mensurados, em cinco campos diferentes de cada amostra histológica, a espessura total do endométrio, espessura total do miométrio, do miométrio interno, miométrio externo e estrato vascular. Mensurou-se também o diâmetro glandular e a altura do epitélio em dez glândulas, utilizando lâminas escaneadas e mensuradas utilizando software de visualização de lâminas Aperio ImageScope® (Leica Biosystems). As mensurações foram determinadas inicialmente com aumento de 10x, sendo posteriormente ajustadas utilizando aumento de 20x e, por fim, 40x.

4.5 Análise Estatística

Os dados dos dois grupos (fêmeas com uso de progestágenos e fêmeas sem uso de progestágenos) foram analisados, sendo que a normalidade dos dados de morfometria foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. No caso de distribuição normal, os grupos foram comparados por meio do Teste de T de Student e no caso de distribuição não normal foram comparados por meio do teste de Mann Whitney. Os dados da avaliação macroscópica e microscópica (inflamação) dos úteros e da citologia foram comparados por meio do teste de Mann Whitney, com nível de significância de 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software comercial (IBM SPSS Statistics v. 22, IBM, Somers, NY, USA).

5 RESULTADOS

5.1 Análise Epidemiológica

Foram coletados úteros de 16 que não usaram contraceptivos e 16 que usaram contraceptivos. A análise epidemiológica foi feita através dos dados obtidos do formulário respondido pelos tutores (Anexo 1). A idade das cadelas que não fizeram o uso de contraceptivos (G1) variou entre sete meses à seis anos, com média de 1,8 ano. Já a idade das cadelas que fizeram o uso de contraceptivos (G2) variou de dois à 13 anos, com média de 4,9 anos. Quanto a raça, no grupo G1 10 (62,5%) cadelas eram SRD, duas (12,5%) Pitbull, duas (12,5%) Shih-Tzu, uma (6,25%) Poodle Toy e uma (6,25%) Yorkshire Terrier. Do grupo G2, 15 (93,75%) eram SRD e uma (6,25%) Pitbull. Das cadelas do G1, 11 (68,75%) eram nulíparas e 5 (31,25%) pluríparas, sendo que três haviam tido filhotes poucos meses antes da castração. Já o grupo G2, 8 (50%) eram nulíparas, 7 (43,75%) pluríparas e 1 (6,25%) não teve essa informação anotada.

Quanto às informações fornecidas pelos tutores sobre a aquisição e utilização de fármacos contraceptivos, 82,25% responderam que souberam do medicamento por meio de familiares, amigos, outros ou em casas agropecuárias, sendo que nenhum tutor obteve essa informação através do médico veterinário. Os tutores também não tiveram orientação por parte de um médico veterinário, sendo que 62,5% foram orientados em casas agropecuárias por balconistas. Em consonância com os dados anteriores, 81,25% dos tutores responderam que adquiriram o medicamento contraceptivo em casas agropecuárias e nenhum tutor respondeu que adquiriu em estabelecimentos veterinários. Além disso, todos os entrevistados responderam que não houve estudo sobre a fase do ciclo estral em que a cadela se encontrava quando foi realizada a aplicação de anticoncepcional (Tabela 1).

Sobre o conhecimento do nome do fármaco contraceptivo administrado para o animal, 93,75% dos entrevistados não souberam informar. O único fármaco informado pelos tutores foi o Anticion® (acetato de medroxiprogesterona 5g; UCBVet Saúde Animal), que foi utilizado por 6,25% dos tutores. Quando questionados sobre a via de administração 75% responderam que realizaram aplicações injetáveis em suas cadelas.

Quanto ao intervalo de administração, 56,25% dos tutores não souberam informar qual intervalo de administração foi utilizado entre as aplicações. Três animais receberam aplicações com intervalo de tempo pequeno (três meses). Além disso, 56,25% dos tutores não souberam

informar quantas vezes usaram o medicamento no seu animal e nem por quanto tempo utilizaram esse método contraceptivo.

Sobre os efeitos adversos, 56,25% dos tutores não notaram efeitos colaterais nas suas cadelas após a utilização do fármaco contraceptivo. Inchaço nas mamas da cadela foi relatado em 6,25% e apatia após aplicação em 6,25%. Todos os tutores relataram que o contraceptivo foi capaz de impedir a prenhez. Os dados completos obtidos através do formulário de entrevista com os tutores estão informados na tabela 1.

Tabela 1. Dados informados pelos tutores sobre a aquisição e utilização de fármacos contraceptivos de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.

Informações	Resposta dos tutores n (%)					
Origem da informação sobre contraceptivo	Casa agropecuária 7 (43,75)		Famíliares e outros 6 (37,5)		Não soube informar 3 (18,75)	
Local de aquisição	Casa agropecuária 13 (81,25)		Clínica Veterinária 0 (0%)		Não soube informar 3 (18,75)	
Orientação de uso	Médico Veterinário 0 (0)		Outro 10 (62,5)		Não 6 (37,5)	
Qual contraceptivo fez uso	Anticion – 1 ml 1 (6,25)				Não soube informar 15 (93,75)	
Estudo do Ciclo estral	Sim 0 (0)				Não 16 (100)	
Via de administração	Injetável 12 (75)				Oral 4 (25)	
Frequência de utilização	30 dias 1 (6,25)	3 em 3 meses 3 (18,75)	6 em 6 meses 3 (18,75)	Não soube informar 9 (56,25)		
Total de aplicações	1 2 (12,5)	2 3 (18,75)	3 1 (6,25)	4 1 (6,25)	Não soube informar 9 (56,25)	
Quanto tempo utilizou	1 ano e 6 meses 3 (18,75)	2 anos 2 (12,5)	3 anos 2 (12,5)	4 anos 1 (6,25)	6 anos 1 (6,25)	Não soube informar 7 (43,75)
Efeito colateral	Sim 2 (12,5)		Não 9 (56,25)		Não soube informar 5 (31,25)	
Eficácia do contraceptivo	Sim 16 (100)				Não 0 (0)	

Fonte: a autora.

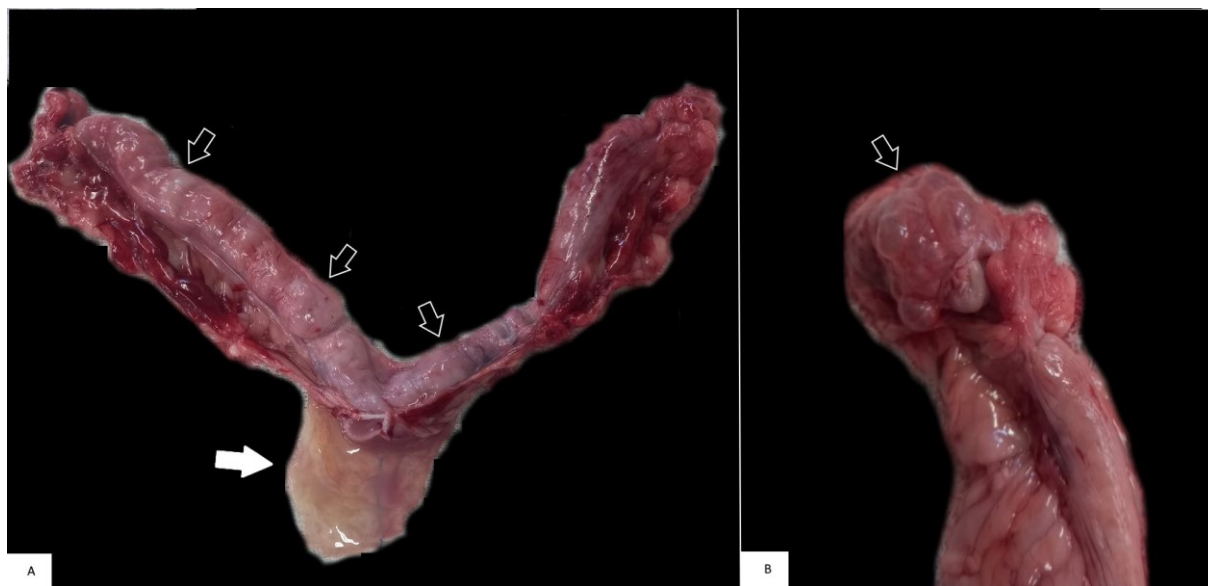
5.2 Análise Macroscópica

No grupo G1, 56,25% dos úteros avaliados apresentaram hiperemia de mucosa e espessamento da parede uterina e 31,25% tinham cistos uterinos. Além disso, somente uma cadela apresentou secreção ao exame macroscópico (Tabela 2).

Já no grupo G2, 75% apresentaram hiperemia de mucosa e 81,25% apresentaram parede espessada ao exame macroscópico do útero (Tabela 2). Quanto a presença de secreção, 37,5% dos úteros avaliados do grupo G2 apresentaram essa alteração, que variou entre secreção hemorrágica, secreção mucosa, secreção mucopurulenta e mucosanguinolenta (Figura 7).

Entretanto, não houve diferença ($P>0,05$) entre os achados macroscópicos do grupo de cadelas que receberam contraceptivos e o grupo que não recebeu (Tabela 2).

Figura 7. A: Útero de cadela que recebeu fármaco contraceptivo apresentando aumento de volume e nodulações multifocais nos cornos uterinos (setas vazadas), além de secreção mucopurulenta (seta branca). B: Ovário de cadela que recebeu fármaco contraceptivo com presença de cistos multifocais a coalescentes (seta vazada).



Fonte: arquivo pessoal

Tabela 2. Análise macroscópica dos úteros de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.

Alterações Macroscópicas	G1 (16) n (%)	G2 (16) n (%)	P*
Hiperemia de mucosa	9 (56,25)	12 (75)	0,272

Secreção	1 (6,66)	6 (37,5)	0,207
Espessamento de parede	9 (56,25)	13 (81,25)	0,113
Cistos uterinos	5 (31,25)	8 (50)	0,288

* Teste de Mann Whitney. Valores de $p < 0,05$ indicam diferença estatística. Fonte: a autora.

5.3 Análise Citológica

Na análise da citologia vaginal, a maioria das cadelas de G1 estava em proestro (37,5%) e em G2 a maioria estava em diestro (31,25%); 25% das cadelas que fizeram o uso de fármacos contraceptivos e 25% das cadelas que não fizeram estavam na fase de anestro. Somente 12,5% das cadelas em G1 e 18,75% em G2 estavam na fase do estro (Tabela 3).

Tabela 3. Número de cadelas em cada fase do ciclo estral que foram encaminhadas para castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.

Fase do ciclo estral	G1 n (%)	G2 n (%)
Proestro	6 (37,5)	4 (25)
Estro	2 (12,5)	3 (18,75)
Diestro	4 (25)	5 (31,25)
Anestro	4 (25)	4 (25)
Total	16 (100)	16 (100)

Fonte: a autora.

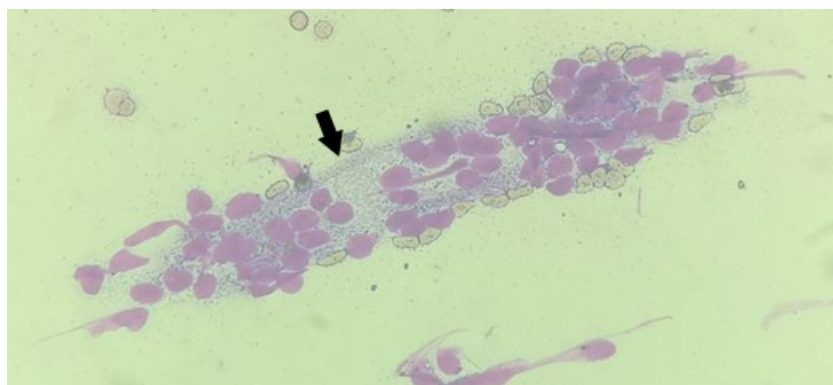
O G1 apresentou uma média de neutrófilos em 100 células de 16,18 e o G2 de 23,44 (Tabela 4), e o uso de contraceptivos não interferiu na avaliação citológica endometrial (Figura 8).

Tabela 4. Média dos resultados obtidos da citologia endometrial de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.

Grupos	Média do número de células endometriais	Média do número de neutrófilos	Presença de Bactérias n (%)
G1	81,12	16,18	8 (50)
G2	77,73	23,44	10 (62,5)
P*	0,602	0,835	0,483

* Teste de Mann Whitney. Valores de $p < 0,05$ indicam diferença estatística. Fonte: a autora.

Figura 8. Citologia endometrial de cadela. Grupo de células endometriais com bactérias intracitoplasmáticas (seta; coloração Panótico Rápido, 40x).

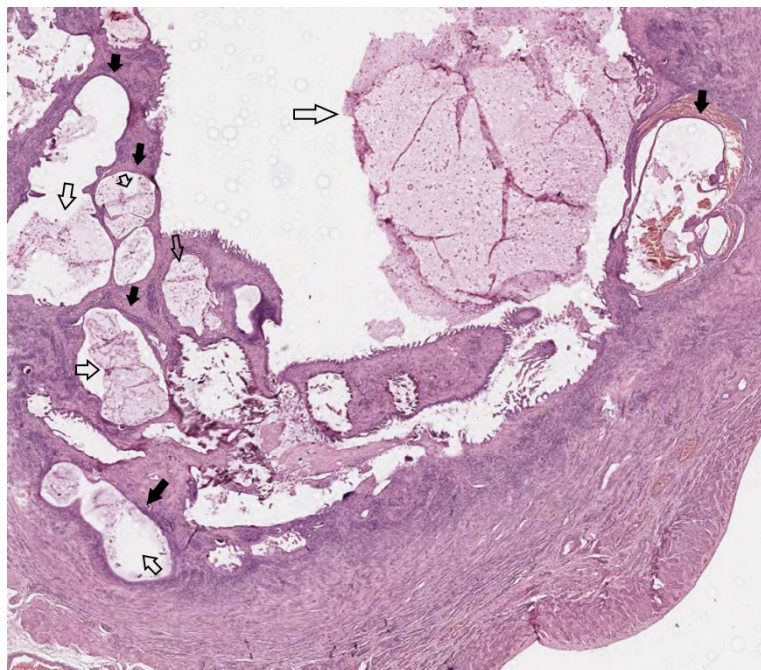


Fonte: arquivo pessoal.

5.4 Análise Histopatológica

Na avaliação microscópica dos úteros foram mensuradas as variáveis espessura do endométrio total, diâmetro das glândulas endometriais, altura do epitélio das glândulas endometriais, espessura total do miométrio e miométrio interno. O uso de contraceptivos interferiu no diâmetro das glândulas uterinas, sendo que o grupo que usou contraceptivos teve glândulas com maior diâmetro (307,74 μm), havendo diferença estatística. A figura 9 mostra um útero de cadela que fez uso de progestágenos com aumento significativo das glândulas endometriais. Para as demais variáveis, os testes indicaram que não houve interferência do uso de contraceptivos (Tabela 5). Das cadelas do grupo G1, que apresentaram dilatação glandular maior que 100 μm , duas (12,5%) estavam na fase de diestro, uma (6,25%) na fase de estro, uma (6,25%) na fase de proestro e uma (6,25%) na fase de anestro. Além disso, as outras fêmeas do grupo G1 que estavam na fase de diestro, apresentaram medições do diâmetro glandular de 89,82 e 98 μm . Das fêmeas do grupo G2 que tiveram dilatação glandular maior que 100 μm e menor 900 μm , três (18,75%) estavam no diestro, três (18,75%) estavam no estro, duas (12,5%) estavam no proestro e uma (6,25%) estava no anestro.

Figura 9. Fotomicrografia de útero de cadela que recebeu contraceptivo apresentando dilatação glandular (seta) com conteúdo amorfo eosinofílico no lúmen glandular e uterino (seta vazada; Coloração HE, magnificação 4X).



Fonte: arquivo pessoal.

Tabela 5. Média das mensurações uterinas feitas na análise histopatológica do útero de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.

Região	Média G1 (µm)	Média G2 (µm)	P*
Endométrio	1117,79	1548,72	0,343
Diâmetro das glândulas endometriais	88,52	307,74	0,035
Altura dos respectivos epitélios glandulares	10,38	11,61	0,187
Miométrio total	904,59	1250,50	0,093
Miométrio interno	317,04	518,03	0,069
Miométrio externo	271,41	324,21	0,496
Estrato vascular	318,17	455,38	0,083

* Teste de Mann Whitney ou T de Student. Valores de $p < 0,05$ indicam diferença estatística. Fonte: a autora.

Na avaliação da distribuição e intensidade da inflamação no útero das cadelas que receberam contraceptivos, em comparação com as cadelas que não receberam, o uso de contraceptivos não interferiu na distribuição e intensidade da inflamação (Tabela 6).

Tabela 6. Análise da distribuição e intensidade da inflamação no exame histopatológico do útero de cadelas encaminhadas a castração eletiva no HOVET-UFU entre agosto de 2022 a abril de 2023.

Escore	Distribuição da inflamação G1 n (%)	Distribuição da inflamação G2 n (%)	Intensidade da Inflamação G1 n (%)	Intensidade da Inflamação G2 n (%)
0	7 (43,75)	5 (31,25)	-	-
1	5 (31,25)	0 (0)	6 (37,5)	5 (31,25)
2	0 (0)	5 (31,25)	4 (25)	0 (0)
3	4 (25)	3 (18,75)	2 (12,5)	2 (12,5)
4	0 (0)	3 (18,75)	4 (25)	9 (56,25)
P*	0,123		-0,162	

* Teste de Mann Whitney. Valores de $p < 0,05$ indicam diferença estatística. Fonte: a autora.

6 DISCUSSÃO

A média de idade dos animais que não usaram fármacos contraceptivos foi menor que a média de idade das cadelas que usaram anticoncepcionais. Este fato pode estar relacionado ao ciclo estral da cadela, que entra na puberdade entre seis e doze meses de idade (ALVES; COVIZZI, 2015; REECE, 2017).

Em ambos os grupos, houve predominância de fêmeas SRD. Grande parte da população de cães no Brasil é mestiça (KAMIGUCHI; MOREIRA, 2015), o que se refletiu na população atendida no projeto de castração do HOVET-UFU. Além disso, vale ressaltar que o projeto atende a população de baixa renda, que em sua maioria possui animais mestiços.

Os tutores responderam que foram instruídos por amigos, familiares e ou até mesmo por atendentes de casa agropecuária a realizar esse tipo de tratamento contraceptivo e em que momento algum houve a orientação de um médico veterinário. Silva et. al. (2020) também relataram em seu estudo que 75% das cadelas receberam contraceptivos administrados por funcionários de casas de ração e 25% em casa e nenhum foi adquirido ou aplicado por profissionais qualificados. Dias et. al (2013) também apontam que em 92% dos casos, a indicação de uso foi feita por funcionários de casas agropecuárias, 8% pelos próprios tutores, não sendo relatado a indicação por parte médico veterinário.

Além disso, todos os tutores entrevistados afirmaram que não houve conhecimento da fase do ciclo estral. Dessa forma, a administração desses fármacos contraceptivos é feita de forma inadequada, não respeitando dose/peso, fase do ciclo estral e saúde do animal. As fases de proestro e estro são contraindicadas, pois levam ao aparecimento de efeitos colaterais (LEITE, et. al. apud FONSECA et al., 2014). Prado et. al. (2020), no seu estudo acerca de uso e risco terapêutico de anticoncepcionais em cadelas e gatas, relataram que 96% dos estabelecimentos que vendiam progesterona injetável e 77% dos estabelecimentos que vendiam acetato de megestrol aplicavam a dose independentemente do peso do animal. Prado et. al. (2020) ainda afirmam que os estabelecimentos veterinários faziam a venda conforme o tutor pedia, sendo aplicados antes do cio em 26,7% ou aplicados em caso de coito e gestação indesejada em 8,9%.

Quanto ao fármaco utilizado para fazer a supressão do estro, a maioria dos tutores não souberam informar o nome, assim como Moura et. al. (2016) e Dias et. al (2013) que relataram que os tutores não souberam indicar o nome do medicamento. O fármaco Anticion[®], foi

informado por um dos tutores desse estudo. Ele tem na sua composição acetato de medroxiprogesterona (MPA), sendo aplicado por via subcutânea e com ação antigonadotropínica e antiestrogênica (LEITE et. al. apud MONTANHA, 2012). Segundo Kutzler e Wood (2006), o MPA leva a uma alta incidência de efeitos colaterais, com prevalência de lesões uterinas e sinais clínicos de supressão adrenocortical.

As frequências de aplicação informadas foram a cada seis meses ou a cada três meses, tendo também tutores que fizeram aplicações anuais. Dias et. al. (2013), relatam que os tutores entrevistados em sua pesquisa realizaram aplicações a cada seis meses. O total de aplicações e por quanto tempo realizou esse tratamento variou, sendo que o número máximo de aplicações registrado foi quatro vezes, o tempo máximo foi de seis anos e o intervalo de aplicações variou entre a cada 3 meses, a cada seis meses, a cada ano ou só uma aplicação. Dessa forma, a administração de elevadas doses e por um longo período pode levar a aparição de alterações uterinas como hiperplasia endometrial cística (HEC), endometrite, mucometra, piometra (OLIVEIRA et. al. apud DOW, 1959; AGUIRRA, 2013).

Os efeitos colaterais notados foram aumento de volume das mamas e apatia em 12,5% (2) das fêmeas que usaram progestágenos. Dias et. al. (2013) relataram que 2% das fêmeas que usaram contraceptivos tiveram efeitos adversos de salivação, vômitos, diarreia, abortos, piometra. Silva et. al. (2020) relataram que 1% das fêmeas tiveram como efeito adverso piometra aberta após meses do uso de medicamento contraceptivo. Já Bueno e Rédua (2020), relataram que 14,3% apresentaram vômito e salivação, tumores mamários e tumores uterinos como alterações após o uso.

Era esperado que na citologia vaginal das fêmeas que usaram fármacos contraceptivos a maioria estivesse no anestro, porém apenas 4/16 (25%) cadelas estavam no anestro no momento da coleta. Esse resultado pode estar relacionado com o tempo de aplicação que os tutores fizeram, sendo que a maioria não soube relatar por quanto tempo, ou até que mês/ano fizeram a aplicação de progestágenos em suas cadelas. Dessa forma, o medicamento contraceptivo pode ter sido aplicado longe do momento da realização da OHS eletiva e a fêmea já poderia estar ciclando normalmente.

Não houve diferença entre os grupos na análise dos neutrófilos na citologia endometrial, o que contrapõe os achados de Groppetti et. al. (2010), que relataram haver diferença estatística na avaliação da citologia endometrial de cadelas no diestro precoce e cadelas com HEC. As

cadelas em diestro inicial apresentaram maior número de neutrófilos por campo (1.5 ± 0.9) que as fêmeas com HEC (0.6 ± 0.3).

Na avaliação histopatológica dos úteros, as glândulas endometriais das cadelas do grupo G2 tiveram o diâmetro glandular maior, formando estruturas císticas, podendo ser classificadas com HEC. DallaNora e Freitas (2017), Vasetska e Mass (2017), Sala et. al. (2021), Oliveira et. al (2021) também tiveram achados de HEC em seus estudos. Sala et. al. (2021) afirmam que 90% das cadelas de seu estudo desenvolveram essa patologia com somente uma aplicação e dessas 27,7% tinham secreção purulenta no lúmen uterino, caracterizando piometra. A hiperplasia endometrial cística é causada por uma resposta anormal das glândulas uterinas ao estímulo da progesterona (FELDMAN; NELSON, 2004b). Estímulos prolongados da progesterona no útero da cadela, leva a proliferação endometrial, secreção glandular e diminuição das contrações do miométrio, sendo um efeito cumulativo (SMITH, 2006). Segundo Souza et. al. 2014 (apud AIELLO; MAYS, 2001), o aparecimento dessa enfermidade também pode estar associado ao uso de progestágenos.

Vale ressaltar que, a HEC pode predispor a piometra, uma vez que o aumento da secreção glandular, a inibição leucocitária, e a falta de contração do miométrio pode predispor a retenção de secreção uterina e favorecer a proliferação bacteriana (FELDMAN; NELSON, 2004b; SCHWEIGERT et. al. 2009). Dias et. al. (2013), Sala et. al (2021), Lima et. al. 2022, Silva et. al. 2020, Souza Junior et. al. 2018, Sbiacheski e Cruz (2016), Vasetska e Mass, Honório et. al. (2017) relataram piometra nas cadelas após fazer o uso de medicamentos contraceptivos. Os dados obtidos neste estudo corroboram com estas observações e condizem com a hipótese de que o aumento glandular uterino provocado pelo uso de progestágenos predispõe os animais a piometra.

Na mensuração uterina do endométrio, miométrio, extrato vascular e altura do epitélio glandular não revelou diferença estatística entre os dois grupos. Monteiro et. al. (2009) também relataram que o extrato vascular de cadelas nulíparas, múltiparas e que foram tratadas com contraceptivo não mostrou diferença estatística. Na mensuração do endométrio, Monteiro et. al. (2009) observaram que houve diferença estatística entre as cadelas nulíparas e tratadas com contraceptivos, sendo que as fêmeas tratadas apresentaram maior espessura endometrial.

O miométrio também apresentou diferença estatística das cadelas nulíparas em relação as múltiparas e tratadas com anticoncepcionais, sendo que esses dois últimos grupos apresentaram maior espessura miometrial. Quanto à altura do epitélio glandular houve

diferença entre as múltiparas e tratadas com anticoncepcional, com maior altura epitelial nas cadelas múltiparas (MONTEIRO et. al., 2009). A análise estatística pode ter sido prejudicada uma vez que no que o grupo G1 haviam cadelas plúriparas, sendo que dessas, três tiveram parto próximo a castração. Dessa maneira, o útero das cadelas plúriparas também sofreram efeito de doses elevadas de progesterona, que podem chegar a 16 ng/ ml durante a gestação, uma vez que a progesterona é o hormônio responsável por manter a gestação nas fêmeas (LUZ; SILVA; CUNHA, 2019).

7 CONCLUSÃO

É preocupante que os tutores façam uso indiscriminado de fármacos contraceptivos, uma vez que a maioria não busca informações junto aos profissionais médicos veterinários e se utilizam de serviços prestados sem assistência em casas agropecuárias. Assim não são informados sobre os efeitos colaterais do medicamento e a administração é efetuada sem determinação da fase do ciclo estral, além da dose não ser adequadamente calculada.

O uso de medicamentos contraceptivos provocou nesse estudo o aumento do tamanho do diâmetro das glândulas endometriais das cadelas. Dessa forma, o uso imprudente de contraceptivos em cadelas, levando as fêmeas a terem uma exposição prolongada a altos níveis de progesterona pode influenciar no aparecimento de patologias do sistema reprodutor como a piometra. Em função disso, os tutores precisam buscar orientação de um profissional qualificado para o informar qual é o melhor método contraceptivo e que trará menos prejuízos a saúde da fêmea.

Esse aumento glandular pode favorecer o aparecimento da hiperplasia endometrial cística, propiciando o aparecimento de outras enfermidades, como hidrometra, mucometra e piometra, agravando ainda mais o quadro de saúde reprodutiva da fêmea.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. E.; COVIZZI, G. J. Fisiologia Reprodutiva de Cadelas. *In*: VICENTE, W. R. R.; APPARÍCIO, M. (ed.). **Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos**. 1. ed. São Paulo, SP: MedVet, 2015. cap. 3, p 17 – 21.
- BACHA JR, W. J.; BACHA, L. M. **Atlas colorido de Histologia Veterinária**. 2. ed. São Paulo, SP: Roca, 2003.
- BANKS, W. J. **Histologia Veterinária Aplicada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991.
- BOCARD, M. *et al.* Influência hormonal na carcinogênese mamária em cadelas. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 6, n. 11, p. 1- 6, 2008. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/MaJNCbwjWaJta8j_2013-6-13-15-59-36.pdf. Acesso em: 18 nov. 2022.
- BUENO, L. C. V.; RÉDUA, C. R. O. Uso e consequências dos principais métodos contraceptivos em cadelas na região do distrito federal. **Revista Ciência e Saúde Animal**, Águas Claras, DF, v. 2, n. 1, p. 9- 21 jan. 2020. Disponível em: <http://revistas.icesp.br/index.php/CSA/article/view/927/672>. Acesso em: 20 jun. 2023.
- BUTTLER, E. A. P. Métodos Contraceptivos. *In*: VICENTE, W. R. R.; APPARÍCIO, M. (ed.). **Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos**. 1. ed. São Paulo, SP: MedVet, 2015. cap. 26, p 333 – 344.
- CHANDRA S.A.; ADLER R. R. Frequency of different estrous stages in purpose-bred beagles: a retrospective study. **Toxicologic Pathology**, Thousand Oaks, n. 36, p. 944-949, 2008. DOI: 10.1177/0192623308326150. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0192623308326150>. Acesso em: 18 nov. 2022.
- COGGAN, J. A. et al. Microbiological and histopathological aspects of canine pyometra. **Brazilian Journal of Microbiology**. v. 39, p. 477-483, 2008.
- DALLA NORA, L. R.; FREITAS, E. S. Estudo retrospectivo das implicações patológicas em cadelas expostas a hormônios contraceptivos no período de 2015 a 2017 em clínica veterinária no município de Capitão Leônidas Marques/PR. *In*: CONGRESSO NACIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA FAG, 1., 2017, Cascavel. **Anais [...]**. Cascavel: [s.n.], 2017. p. 22 – 29. Disponível em: <https://themaetscientia.fag.edu.br/index.php/ACNMVF/article/view/16/89>. Acesso em: 20 jun. 2023.
- DAVIDSON, A. P.; STABENFELDT, G. H. Ciclo Estral/Menstrual. *In*: KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021a. cap. 37, p. 450 – 457. E-book. ISBN 9788595158085. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158085/>. Acesso em: 09 nov. 2022.
- DAVIDSON, A. P.; STABENFELDT, G. H. Ciclo Ovariano. *In*: KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021b. cap. 36, p. 444 – 449. E-book. ISBN 9788595158085. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158085/>. Acesso em: 09 nov. 2022.

DIAS, L. G. G. G. *et. al.* USO DE FÁRMACOS CONTRACEPTIVOS E SEUS EFEITOS ADVERSOS EM PEQUENOS ANIMAIS. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, n.16, p. 2077, 2013. Disponível em: <https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/3513>. Acesso em: 22 jun. 2023.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Ovarian Cycle and Vaginal Cytology. *In*: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3. ed. United States of America: Saunders, 2004a. cap. 19, p 752 – 774.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. *In*: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3. ed. United States of America: Saunders, 2004b. cap. 23, p 852 – 867.

FERNANDES, E. R. L. *et al.* Uso de fármacos contraceptivos e seus efeitos colaterais em cães e gatos: revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 17, n. 23, p. 1-14, 2020. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/n908HDT2y67Kcun_2020-6-18-9-5-32.pdf. Acesso em: 20 jun. 2023.

FOSSUM, T. W. *et. al.* Cirurgia de pequenos animais. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2021.

GROPPELTI, D. Endometrial cytology and computerized morphometric analysis of epithelial nuclei: A useful tool for reproductive diagnosis in the bitch. **Theriogenology**, Elsevier, v. 73, p. 927-941, 2010. DOI:10.1016/j.theriogenology.2009.11.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20116837/>. Acesso em: 23 jun. 2023

HENSON K.L. Sistema reprodutor. *In*: RASKIN, R. E; MEYER, D. J. Y. **Atlas de citologia de cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2003, cap. 11, p. 233-263.

HONÓRIO, T. G. A. F. *et. al.* Implicações patológicas após o uso de anticoncepcional, em cadelas situadas em Teresina – PI. **PubVet**, Maringá. v.11, n.2, p.176-180, fev., 2017. DOI: [10.22256/PUBVET.V11N2.176-180](https://doi.org/10.22256/PUBVET.V11N2.176-180). Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/1374>. Acesso em: 20 jun. 2023.

IBGE. **Censo 2013**. População de animais de estimação no Brasil. Local: IBGE, 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf/view>. Acesso em: 13 nov. 2022.

KAMIGUCHI, E.; MOREIRA. Mammary Neoplasms in Female Dogs: Identification of Cytopathological Criteria for Malignancy. **Journal of Cytology & Histology**, v. 07, n. 01, 2015. DOI: 10.4172/2157-7099.1000392. Disponível em: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/mammary-neoplasms-in-female-dogs->

identification-of-cytopathologicalcriteria-for-malignancy-2157-7099-1000392.pdf. Acesso em 22 jun. 2023.

KRIMER, P. M.; MILLER, D. M. Uterine Cytology. *In*: SHARKEY, L. C.; RADIN, M. J.; SEELIG, D. (ed.). **Veterinary cytology**. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2021. cap. 43, p. 559 – 581.

KUSTRITZ, M. V. R. Vaginal Cytology in the Bitch and Queen. *In*: SHARKEY, L. C.; RADIN, M. J.; SEELIG, D. (ed.). **Veterinary cytology**. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2021. cap. 42, p 552 – 558.

KUTZLER, M.; WOOD, A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. **Theriogenology**, [s.l.] n. 66, p. 514–525, 2006. DOI:10.1016/j.theriogenology.2006.04.014. Disponível em: Non-surgical methods of contraception and sterilization - ScienceDirect. Acesso em: 20 jun. 2023.

LIMA, G. R. R. *et al.* Estudo sobre o uso indiscriminado de anticoncepcionais em cadelas e seus aspectos sócio-epidemiológicos. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 1 – 11, e20811628942, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28942>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28942>. Acesso em: 20 jun. 2023.

LUZ, M. R.; SILVA, A. R. **Reprodução de cães**. Barueri: Editora Manole, 2019. cap. 3, p 29 – 51. E-book. ISBN 9788520455449. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455449/>. Acesso em: 09 nov. 2022.

MACNEILL, A. L. Cytology of the Reproductive System. *In*: BARGER, A. M; MACNEILL, A. L. (ed.). **Small Animal Cytologic Diagnosis**. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 2017. cap. 17, p 433 – 454.

MONTEIRO, C. M. R. *et al.* Histologia e morfometria em cornos uterinos de cadelas nulíparas, múltíparas e tratadas com contraceptivos. **Pesquisa Veterinária Brasil**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 10, p. 847-851, out. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/xZ5gnPcNGw48xNG688TsfjR/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 jun. 2023.

MOTHEO, T. F. Exame Colpocitológico. *In*: VICENTE, W. R. R.; APPARÍCIO, M. (ed.). **Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos**. 1. ed. São Paulo, SP: MedVet, 2015. cap. 28, p 361 – 369.

MOURA, R. B. R. *et al.* Estudo dos efeitos de contraceptivos. *In*: Mostra de Iniciação Científica e Tecnológica, 1.: Ciências Agrárias e da Saúde. FEA, 2016, Andradina. **Anais Mostra de Iniciação Científica e Tecnológica, 1.** Andradina: Revista Científica, 18 nov. 2016. p. 68 – 72. Disponível em: https://www.fea.br/wp-content/uploads/2020/09/ANAIS_MICTEC_2016.pdf. Acesso em: 20 jun. 2022.

OLIVEIRA, E.C.S.; MARQUES JÚNIOR, A.P.; NEVES, M.M. Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela – revisão. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 8,

n. 1, p. 1 - 12, 2003. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/4007>. Acesso em: 18 nov. 2022.

OLIVEIRA, B. C. *et al.* AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DE ÚTEROS E OVÁRIOS DE CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA. *In: JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA*, 11., 2021. [s.l.] **Anais [...]**. [s.l.]:[s.n.], v. 1 n. 1, 2021. Disponível em: <
<https://portaleventos.uffs.edu.br/index.php/JORNADA/issue/view/120>>. 20 jun. 2023.

PAPICH, M.G. **Manual Saunders: terapia veterinária: pequenos e grandes animais**. 3. ed. Local. Saunders Elsevier, 2012.

PRADO, M. E. *et al.* Levantamento do uso e riscos terapêuticos de anticoncepcionais em cadelas e gatas. **ARS veterinária**, Jaboticabal, SP, v. 36, n. 1, p. 52 - 58, 2020. Disponível em: <http://arsveterinaria.org.br/ars/article/view/1251/1190>. Acesso em: 20 jun 2023.

PRIEDKALNS, J.; LEISER, R. Sistema Reprodutivo da Fêmea. *In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L. Histologia veterinária de Dellmann*. 6. ed. Barueri: Editora Manole, 2012. cap. 13, p. 256 – 278. E-book. ISBN 9788520455722. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455722/>. Acesso em: 12 nov. 2022.

REECE, W. O. Reprodução Feminina dos Mamíferos. *In: REECE, W. O. (ed.) Dukes | Fisiologia dos Animais Domésticos*. 13. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. cap. 53, p. 651 – 673. E-book. ISBN 9788527731362. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731362/>. Acesso em: 09 nov. 2022.

REHM, S; STANISLAUS, D. J; WILLIAMS, A. M. Estrous Cycle-Dependent Histology and Review of Sex Steroid Receptor Expression in Dog Reproductive Tissues and Mammary Gland and Associated Hormone Levels. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 80, n. 3, pág. 233-245, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdrb.20121>. Disponível em: <
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdrb.20121?casa_token=kXWbs80_e04AAA
AA:3XGHSnAaR-
w4Q6suXQmZiVaJhLettLBAPW9le8nRSs9cmxZOox_UZe0iORLZ7TqEyKAL1r1TckTu8e
Sf%3E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdrb.20121?casa_token=kXWbs80_e04AAA%3AXGHSnAaR-w4Q6suXQmZiVaJhLettLBAPW9le8nRSs9cmxZOox_UZe0iORLZ7TqEyKAL1r1TckTu8eSf%3E)>. Acesso em 12 nov. 2022.

SALA, P. L. *et al.* Does a single application of contraceptive cause pathological changes in bitches?. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.73, n.3, p.752-756, 2021. Disponível em: <
<https://www.scielo.br/j/abmvz/a/XFxsD87jpQkmmymqFddnvnwh/?lang=en&format=pdf>>. Acesso em 20 jun. 2023.

SBIACHESKI, D. T; CRUZ, F. S. F. USO DE PROGESTÁGENOS E SEUS EFEITOS ADVERSOS EM PEQUENOS. **XXIV Seminário de Iniciação Científica**, Salão do Conhecimento, UNIJUI, 2016. Disponível em: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaoconhecimento/article/view/6360>. Acesso em: 20 jun. 2023.

SCHWEIGERT, A. et. al. COMPLEXO HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CÍSTICA (PIOMETRA) EM CADELAS – DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA. **Colloquium Agrariae**, v. 5, n.1, p. 32 – 37, Jan-Jun. 2009 DOI: 10.5747/ca.2009.v05.n1.a043. Disponível em: <https://revistas.unoeste.br/index.php/ca/article/download/325/507/2794>. Acesso em: 20 jun. 2023.

SILVA, B. F. *et al.* CITOLOGIA E HISTOLOGIA ENDOMETRIAL EM GATAS CLINICAMENTE SAUDÁVEIS. **Biociencia Journal**. Uberlândia, v. 31, n. 2, p. 555-562, Mar./Apr. 2015. disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/22417>. Acesso em: 14 abr. 2023.

SILVA, F.L. *et al.* Avaliação do uso de anticoncepcionais em cães e gatos. **PubVet**, Maringá, v.14, n.10, a674, p.1-5, out., 2020. DOI: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n10a674.1-5>. Disponível em: Avaliação do uso de anticoncepcionais em cães e gatos | PUBVET. Acesso em: 20 jun. 2023.

SMITH, F. O. Canine pyometra. **Theriogenology**, Elsevier, v. 66, p. 610–612, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.023>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16828152/>. Acesso em: 22 jun. 2023.

SOUZA, J. P. M. *et. al.* Uso de contraceptivos de origem hormonal e quadro hematológico na incidência da piometra canina. **Veterinária e Zootecnia**. v. 21, n. 2, p. 275-278, 2014. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/1350>. Acesso em: 20 jun. 2023.

SOUZA JÚNIOR, M. D. G; CARDOSO, B. S. P; SILVA, W. A. M; PACHECO, H. F. C. CARDOSO, A. M. C.; Efeito do uso de anticoncepcionais em cadelas e gatas *In*: III Congresso Internacional das Ciências Agrárias – III **Cointer PDVAgro**, Graças: [s.n.], 2018. DOI: <https://doi.org/10.31692/2526-7701.IIICOINTERPDVAGRO.2018.00452> Disponível em: < <https://cointer-pdvagro.com.br/wp-content/uploads/2019/02/EFEITO-DO-USO-DE-ANTICONCEPCIONAIS-EM-CADELAS-E-GATAS.pdf> >. Acesso em: 20 jun. 2023

VASETSKA A. I.; MASS A. A. The use of hormone containing contraceptive drugs and their effects on the reproductive system of dogs and cats. **Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety**, Kharkov, v. 3, n. 1, p. 21 – 25, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/317067739_THE_USE_OF_HORMONE_CONTAINING_CONTRACEPTIVE_DRUGS_AND_THEIR_EFFECTS_ON_THE_REPRODUCTIVE_SYSTEM_OF_DOGS_AND_CATS. Acesso em: 20 jun. 2023.

ANEXOS

ANEXO 1. Formulário de entrevista com o tutor.

FORMULÁRIO ESTUDO DA FREQUENCIA DO USO DE PROGESTÁGENOS EM CADELAS E GATAS CASTRADAS NO PROJETO DE CONTROLE POPULACIONAL HVET - UFU. Coordenação: Profa Dra Aracelle Alves Fagundes e Profa Dra Alessandra Medeiros
Nome do animal: _____
Idade: _____
Espécie: _____
Nome do tutor: _____
Endereço: _____
Telefone: _____
1) Já utilizou anticoncepcional em seu animal? ____ Sim ____ Não 2) Como soube desse tipo de tratamento? _____ 3) Onde adquiriu a medicação? _____ _____ 4) Foi orientado por alguém? ____ veterinário ____ outro 5) Houve um estudo sobre qual fase do ciclo estral seu animal estava antes de aplicar a medicação? ____ Sim ____ Não 6) Qual anticoncepcional? Nome? Mostrar figuras _____ 7) Qual a via de administração? ____ oral ____ injetável 8) Qual a frequência de administração? (intervalo de administração) _____ 9) Por quanto tempo realizou o tratamento? _____ 10) Seu animal apresentou sintomas adversos?? _____ 11) O tratamento fez efeito em seu animal? _____

12) Seu animal já teve cria antes do uso do medicamento?
