

Protocolli farmacologici per l'interruzione di gravidanza nella cagna

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/23509> since

Published version:

DOI:-

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

PROTOCOLLI FARMACOLOGICI PER L'INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA NELLA CAGNA

L'interruzione di gravidanza è diventata nel corso degli ultimi anni un intervento sempre più praticato negli animali d'affezione. In questo articolo vengono passati in rassegna i protocolli farmacologici attualmente utilizzati per l'interruzione di gravidanza nella cagna, valutandone sia l'efficacia che gli effetti collaterali.

P. PONZIO, A. STARVAGGI CUCUZZA, C. SEMITA, G. QUARANTA

Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Patologia Animale.

RIASSUNTO

Nel corso di questo lavoro è stata presentata una rassegna sullo stato dell'arte dei protocolli farmacologici per l'interruzione della gravidanza nella cagna. Sono stati trattati i vari principi attivi a seconda del loro specifico momento d'azione pre-impianto e post-impianto (embriogenesi e preossificazione, ossificazione e incremento ponderale del feto). Tali schemi terapeutici sono stati analizzati sia per gli effetti collaterali che per l'efficacia e sono state proposte le tecniche più avanzate (associazione clomiprosinolo-cabergolina sotto controllo ecografico) e di pratica applicazione nella gestione delle gravidanze indesiderate.

(English summary p. 15)

Nel corso degli ultimi anni, negli animali d'affezione, per la crescente richiesta di interventi di interruzione di gravidanza indesiderate o a rischio si è sviluppato lo studio sull'azione farmacologica e l'impiego pratico di diversi principi attivi, appartenenti a diverse classi e con caratteristiche differenti. Parodi (15) suddivide, per praticità schematica, la gravidanza in tre fasi, cui corrispondono differenti possibilità d'intervento:

1. Preimpianto: il corpo luteo (CL) è indipendente dagli stimoli luteotropi centrali (LH; PRL);
2. Embriogenesi e preossificazione: inizio della fase di ormono-dipendenza del CL;
3. Ossificazione e incremento ponderale del feto: piena sensibilità del CL agli stimoli ormonali.

Nella prima fase l'aborto può essere indotto, per l'ormono-indipendenza del CL, con sostanze che impediscono l'impianto dell'embrione quali: estrogeni (azione dal 3° al 10° giorno post accoppiamento) e tamossifene citrato (4) (fino al 2° giorno di diestro). In questo caso si interviene farmacologicamente "alla cieca", in quanto attualmente non esistono tecniche per diagnosi di gravidanza così precoci.

Durante l'embriogenesi, poiché possono essere eseguite diagnosi cliniche ed ecografiche, il trattamento diviene mirato ai soli soggetti gravidi mediante antiprogestinici (aglepristone) o prostaglandine (naturali o sintetiche) eventualmente associate con antiprolattinici (14, 15, 16).

Nell'ultima fase di gravidanza, l'elevata sensibilità del CL agli stimoli ormonali fa sì che qualunque sostanza in grado di opporsi alla sua attività induca l'aborto. L'aborto esita però quasi sempre nell'espulsione di feti già formati, evenienza non tanto sgrade-

PAROLE CHIAVE: *cane, apparato riproduttore, interruzione di gravidanza, protocolli farmacologici, pre/post- impianto.*

vole per il soggetto trattato, quanto per l'eventuale impatto negativo sul proprietario.

Il periodo dell'embriogenesi risulta il più idoneo per indurre efficacemente l'aborto per i ridotti effetti collaterali; è quindi possibile intervenire alterando l'equilibrio progesterone-estradiolo (luteolisi diretta), deprimendo i fattori luteotropi, contrastando l'azione ormonale del progesterone a livello dei suoi siti d'azione e infine inibendo la steroidogenesi della cellula luteinica.

PROTOCOLLI PROPOSTI

Gli estrogeni (steroidi sessuali) sono stati i primi a essere impiegati, senza che tuttavia fossero conosciuti gli effetti collaterali e i dosaggi minimi efficaci sugli animali (*Tabella 1*). Il meccanismo d'azione si basa sull'allungamento del tempo di discesa degli embrioni per la chiusura della giunzione utero-tubarica, con conseguente morte e degenerazione embrionale (17). Inoltre, gli estrogeni prevengono l'impianto per l'alterazione delle strutture e dell'ambiente endometriali con conseguente degenerazione della blastocisti (20). Il ricorso a tali sostanze è da lungo tempo sconsigliato, come riferito in bibliografia (21, 22, 23, 24), per l'elevata tossicità indiretta legata all'insorgenza di piometra-iperplasia cistica dell'endometrio, mielosoppressione, emorragie, anemia e immunodepressione che possono anche avere esito letale (4). Alterazioni comportamentali estrogeno-dipendenti sono riconoscibili per il protrarsi dei sintomi della fase estrale, eventualmente associate a turbe della fertilità (8).

Gli estrogeni somministrati a scopo abortivo in fase estrale o diestrale (quando fisiologicamente risultano in calo o addirittura assenti), determinano una situazione anomala per quella specifica fase del ciclo ovarico e inducono un aumento iatrogeno dei recettori per il progesterone, con conseguente incremento del rischio di comparsa di piometra. (*Tabella 1*).

Il tamoxifene citrato, per la sua attività specificamente estrogenica nella cagna, potrebbe essere impiegato come abortivo in fase pre-impianto (*Tabella 2*), ma le complicate comparse a carico dell'apparato riproduttore, in seguito a somministrazioni sperimentali, sconsigliano la proposta di un protocollo terapeutico (4).

I glicocorticoidi (G) (8, 27), stimolando la steroidogenesi, riducono relativamente i livelli di progesterone (P4) a favore del 17- β estradiolo (E2) con esito di aborto con riassorbimento e/o espulsione dei feti. Dato che tali sostanze rappresentano il protocollo d'elezione in caso di patologie autoimmuni, forte di anemia emolitica e poliartrite, un'eventuale gravidanza può risultare a rischio.

Inoltre, Vincenti & Rota (23) segnalano come i G somministrati imprudentemente nel primo periodo della gravidanza possano causare immunosoppressione, aborto, parto prematuro, nascita di cuccioli

malformati (*Tabella 3*).

Il mifepristone (RU 486), largamente impiegato per os nella donna in Francia per inibire la gravidanza o indurre il flusso mestruale (azione antagonista del P4 sui recettori uterini), è stato proposto anche nell'interruzione della gravidanza nella cagna dal 30° giorno di gestazione (2). In tutti i soggetti trattati sono stati osservati espulsione o riassorbimento fetali entro 3-4 giorni dall'inizio del trattamento, senza comparsa di alcun effetto collaterale, anche se, per l'impossibilità di previsione dell'evento abortivo, è consigliabile l'ospedalizzazione dei pazienti (2, 3).

Più recentemente è stato proposto un nuovo antagonista dei recettori del progesterone, l'aglepristone. Galac *et al.* (6) riportano che in tutti i casi trattati si è avuto riassorbimento fetale con comparsa, al limite, di un lieve scolo vaginale mucoso. L'azione farmacologica di questi antagonisti non pare collegata alla caduta dei tassi ematici di P4, ma piuttosto alla loro alta diretta affinità per i suoi recettori uterini (2). L'epostano, inibitore competitivo dell'idrossisteroide-deidrogenasi, determina, invece, un calo di P4 e, secondo Keister *et al.* (12), l'aborto nella cagna si verifica a seguito di un trattamento per 7 giorni per os, anche se per Concannon & Meyers-Wallen (3) sono ancora da precisare sicurezza, efficacia e posologia in funzione di taglia e razza.

Un gruppo di farmaci ad azione non ancora ben definita (4) è rappresentato dai derivati dell'isochinolina e del triazolo-isindolo che, svolgendo un'azione lenta e progressiva, sono in grado di provocare la degenerazione embrionale e, conseguentemente, l'espulsione o il riassorbimento fetale. Il DL717-IT (lotrifene), variante farmacologica di questi composti chimici, avrebbe fornito, secondo Oliva *et al.*, in via preliminare risultati promettenti (12), con effetti collaterali non frequenti, ma molto pericolosi per la vita stessa dell'animale. È stata segnalata la comparsa in cagne trattate con lotrifene, per interruzione di gravidanza indesiderata, di diarrea e melena, anoressia, dimagrimento, dolori colici, temperatura elevata e leucocitosi, manifestatesi anche dopo diverse settimane dalla somministrazione (4). Quindi, per l'incidenza degli effetti collaterali, è consigliabile non utilizzare il lotrifene nel cane.

Un capitolo particolare meritano le interazioni tra prolattina e gli antiprolattinici, come gli ergolino-derivati (bromocriptina, cabergolina, metergolina), studiati e largamente impiegati (7,10,11,15,21,22). La PRL, ormone adenoipofisario di natura polipeptidica, nei mammiferi interviene nel controllo della funzionalità ciclica dell'ovaio, dell'attività luteotropica in gravidanza, nelle manifestazioni dei comportamenti sessuale e materno, nello sviluppo e nell'attività secretoria mammaria (21,22). Gli ergolino-derivati vengono distinti in diretti (bromocriptina e cabergolina) e indiretti (metergolina): i primi presentano un'azione dopamino-simile, con conseguente depressione della sintesi e della secrezione della PRL; i secondi agiscono da antiserotoninici, favorendo

tabella 3 Sostanze ad azione estrogenica e glucocorticoidi (4).

			POSOLOGIA
TAMOXIFENE CITRATO	1 mg/kg	os	2° g pa per 10 gg ogni 12 h
DESAMETAZONE	0,5 mg/kg	im	30° g pa per 10 gg ogni 12 h
	0,15 mg/kg	im	30° g pa per 10 gg

tabella 4 Antiprolattinici (19).

			POSOLOGIA
BROMOCRIPTINA	30 µg/kg	os	40° g pa per 4-8 gg ogni 12 h
	10µg/kg	im	30°-40° g pa per 6 gg (migliori risultati oltre 40)
CABERGOLINA	1,85-1,65 µg/kg	sc	30°-40° g pa per 5 gg (migliori risultati oltre 40)

tabella 5 Prostaglandine (PgF_{2α}) naturali e di sintesi (19).

			POSOLOGIA
NATURALE	100(a)-200(b) µg/kg	sc	a=ogni 8 h per 2 gg, poi b=ogni 8 h fino ad avvenuto aborto
	250 µg/kg	sc	31°-35° g pa per 5 gg ogni 12 h
	50-100 µg/kg	im/sc	30° g pa ogni 24/48 h
	125 µg/kg	sc	43°-45° g pa per 3 gg
CLOPROSTENOLO	10 - 40 µg/kg	sc	14° g pa
	2,5 µg/kg	sc	30° g pa per 3 volte ogni 48 h

tabella 6 Associazione prostaglandine di sintesi (doprostenolo) e antiprolattinici (cabergolina).

			POSOLOGIA
CLOPROSTENOLO	2,5 µg/kg	sc	25° g pa
CABERGOLINA ¹⁵	5 µg/kg	os	al die per 8-10 gg
CLOPROSTENOLO	1 µg/kg	sc	25° g pa
CABERGOLINA ¹⁵	5 µg/kg	os	al die per 8-10 gg
CLOPROSTENOLO	1 µg/kg	sc	27° g pa per 3 volte ogni 48 h
CABERGOLINA ¹⁵	5 µg/kg	os	al die per 8-10 gg
CLOPROSTENOLO	2,3 µg/kg	sc	28° g pa fino al riscontro ecografico della morte fetale ogni 48 h
CABERGOLINA ¹⁵	5 µg/kg	os	al die fino a 7 gg dopo l'ultimo trattamento con cloprostenolo

tabella 3 Sostanze ad azione estrogenica e glucocorticoidi (4).

			POSOLOGIA
TAMOXIFENE CITRATO	1 mg/kg	os	2 ^o g pa per 10 gg ogni 12 h
DESAMETAZONE	0,5 mg/kg	im	30 ^o g pa per 10 gg ogni 12 h
	0,15 mg/kg	im	30 ^o g pa per 10 gg

tabella 4 Antiprolattinici (19).

			POSOLOGIA
BROMOCRIFINA	30 µg/kg	os	40 ^o g pa per 4-8 gg ogni 12 h
	10 µg/kg	im	30 ^o -40 ^o g pa per 6 gg (migliori risultati oltre 40)
CABERGOLINA	1,85-1,65 µg/kg	sc	30 ^o -40 ^o g pa per 5 gg (migliori risultati oltre 40)

tabella 5 Prostaglandine (PgF_{2α}) naturali e di sintesi (19).

			POSOLOGIA
NATURALE	100(a)-200(b) µg/kg	sc	a=ogni 8 h per 2 gg, poi b=ogni 8 h fino ad avvenuto aborto
	250 µg/kg	sc	31 ^o -35 ^o g pa per 5 gg ogni 12 h
	50-100 µg/kg	im/sc	30 ^o g pa ogni 24/48 h
	125 µg/kg	sc	43 ^o -45 ^o g pa per 3 gg
CLOPROSTENOLO	10 - 40 µg/kg	sc	14 ^o g pa
	2,5 µg/kg	sc	30 ^o g pa per 3 volte ogni 48 h

tabella 6 Associazione prostaglandine di sintesi (doprostenolo) e antiprolattinici (cabergolina).

			POSOLOGIA
CLOPROSTENOLO	2,5 µg/kg	sc	25 ^o g pa
CABERGOLINA ¹⁵	5 µg/kg	os	al die per 8-10 gg
CLOPROSTENOLO	1 µg/kg	sc	25 ^o g pa
CABERGOLINA ¹⁵	5 µg/kg	os	al die per 8-10 gg
CLOPROSTENOLO	1 µg/kg	sc	27 ^o g pa per 3 volte ogni 48 h
CABERGOLINA ¹⁵	5 µg/kg	os	al die per 8-10 gg
CLOPROSTENOLO	2,3 µg/kg	sc	28 ^o g pa fino al riscontro ecografico della morte fecale ogni 48 h
CABERGOLINA ¹⁶	5 µg/kg	os	al die fino a 7 gg dopo l'ultimo trattamento con cloprostenoilo

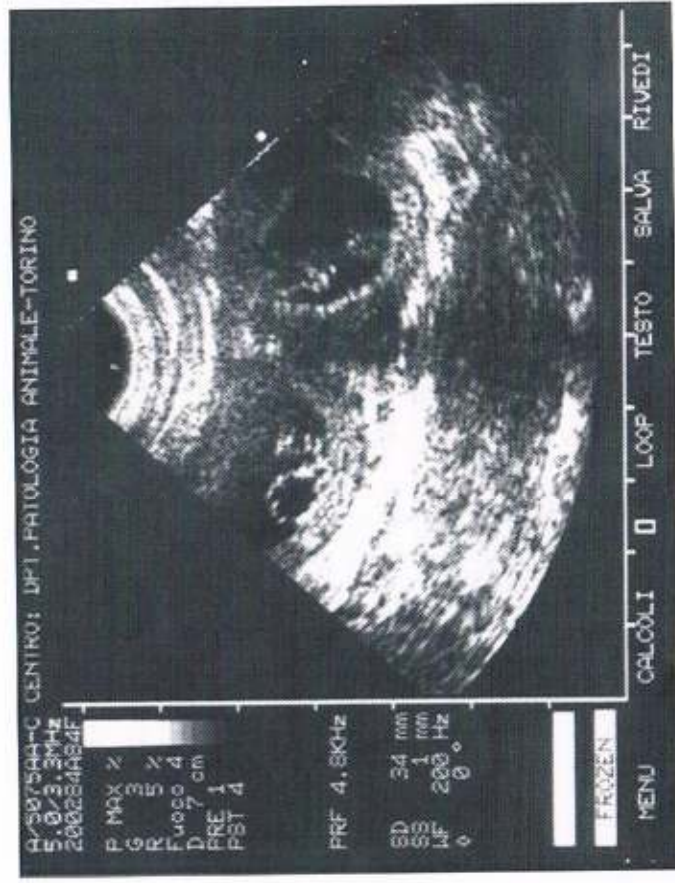


Figura 1 Cane femmina incrociata maremmano di 5 anni, immagine ecografica di 2 vescicole embrionali (29 gg pa) al momento del 1° trattamento con cloprostenolo.



Figura 2 Cane femmina incrociata maremmano di 5 anni, immagine ecografica della degenerazione embrionale (33 gg pa) 24 ore dopo il terzo ed ultimo trattamento con cloprostenolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Aslan S, Erunal-Maral N., Findik M., Bastan M.A., Hand-ler J., Aurich J.E., Arbeiter K. "Atti del Congresso di Ginecologia degli Animali da Compagnia", Berlino 2000.
2. Concannon P.W. "Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone mifepristone in dogs". J. Reprod. and Fertility 1990.
3. Concannon P.W., Meyers-Wallen V.N. "Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats". J.A.V.M.A. 1991; 198 (7).
4. Feldman E.C., Nelson R.W. "Endocrinologia e riproduzione del cane e del gatto" ed. UTET - Torino (2° ed.) 1998.
5. Feldman E.C., Davidson A.P., Nelson R.W., Nyland T.G., Munro C. "Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance". J.A.V.M.A 1993; 202 (11).
6. Galac S., Kooistra H.S., Butinar J., Bevers M.M., Dieleman S.J., Voorhout G., Okkens A.C. "Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist". Theriogenology 2000; 53: 941-950.
7. Harvey M.J.A., Cauvin A., Dale M., Lindley S., Ballabio R. "Effetti e meccanismo d'azione della cabergolina, farmaco

- antiprolattinico, sulla pseudogravidanza della cagna". *Riv. Zoot. Vet.* 1997; 25 (2): 5-11.
8. Jackson W.F., Johnston S.D. "Pregnancy prevention and termination". In Kirk RW (ed.): *Current Veterinary Therapy*. Small Animal Practice VII. Philadelphia, WB Saunders Co 1980; 1239-1241.
 9. Jackson P.S., Furr B.J.A., Hutchinson F.G. "A preliminary study of pregnancy termination in the bitch with slow-release formulations of prostaglandin analogues. *J. Small Anim. Pract.* 1982; 23: 287-294.
 10. Jeukenne P., Versteegen J. "Interruzione del diestro ed induzione dell'estro in cagne non gravide in fase diestraltale con l'uso dell'antiprolattinico cabergolina". *Riv. Zoot. Vet.* 1997; 25 (2): 13-19.
 11. Jöchle W. "Uso terapeutico degli antiprolattinici nel cane e nel gatto: meccanismo d'azione, preparazioni disponibili, indicazioni e riscontri clinici". *Riv. Zoot. Vet.* 1996; 24 (1): 31-40.
 12. Oliva O., Colombo G., Nava G.A., Cairoli F. "Evaluation of a new non-hormonal substance for terminating pregnancy in bitches in clinical trials". *J. Small Anim. Pract.* 1987; 28: 223-228.
 13. Olson P.N., Nett T.M., Bowen R.A., Amann R.P., Sawyer H.R., Gorell T.A., Niswender G.D., Pickett B.W., Plemister R.D. "A need for sterilization, contraceptives and abortifacients: abandoned and unwanted pets. Part III: abortifacients". *The Compendium on Continuing Education* 1986; 8 (4): 235-240.
 14. Onclin K., Versteegen J. "Interruzione della gravidanza della gatta mediante un'associazione fra la cabergolina, agonista dopaminico recente e un analogo di sintesi della PGF2, il cloprostenolo". *Riv. Zoot. Vet.* 1998; 26 (1): 25-29.
 15. Parodi S.C.B. "Aborto indotto con cloprostenolo e cabergolina". *Summa* 1998; 5: 29-32.
 16. Ponzio P., Starvaggi Cucuzza A., Quaranta G. "Ultrasonographic evaluation of a post implant abortive protocol in unwanted mated bitches". *Atti EVSSAR Abstracts of posters*, Milano 2001.
 17. Post K. "Induced pregnancy termination in dogs". *Theriogenology Handbook* 1995 C2:1.
 18. Romagnoli S., Cela M., Camillo F. "Use of prostaglandin F2alfa for early pregnancy termination in the mated bitch". *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.)* 1991; 21: 487.
 19. Ronsin P., Berthelot X. "L'aborto provocato nella cagna". *Summa* 1996; 7: 35-42.
 20. Soderberg S.F., Olson P.N. "Abortifacients". In Kirk RW ed. *Current Veterinary Therapy VIII*. Philadelphia, WB Saunders Co 1983; 945-946.
 21. Schalm O.W. "Exogenous estrogen toxicity in the dog". *Canine Pract* 1978; 5:57.
 22. Teske E., Feldman B.F. "Bone marrow depression following estrogen therapy". *Tijdschr. Diergeneeskde* 1984; 109 (9) 357-66.
 23. Versteegen J., Onclin K. "Prolattina, antiprolattinici e funzione riproduttiva dei carnivori domestici". *Riv. Zoot. Vet.* 1995; 23 (2): 3-18.
 24. Versteegen J., Onclin K., Romagnoli S. "Prolattina: funzioni fisiologiche dell'ormone ed applicazioni cliniche dell'impiego degli antiprolattinici in cagna e gatta". *Riv. Zoot. Vet.* 2000; 28 (1): 3-18.
 25. Vincenti L., Rota A. "Cause di aborto nella cagna". O.D.V. (Suppl.) 2000; 4
 26. Watts J.R., Wright P.J. "Calcium cloprostenol administered at a continuous low dosage induces luteolysis and abortion in bitches". *Theriogenology* 1997; 48 (8): 1313-1328.
 27. Zone M., Wanke M., Rebuello M., Loza M., Mestre J., Duchene A., Concannon P. "Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethasone". *Theriogenology* 1995; 43: 487-494.

Review on abortive pharmacological protocols in the bitch

Summary In this work a review on abortive pharmacological protocols in the bitch is presented. The various molecules are described according to the specific action in pre-implant and post-implant (embryo genesis and pre-ossification, ossification and growth of the foetus). This therapeutic schedules are analysed with particular emphasis on size effects and usefulness. The most advanced techniques (cloprostenol-cabergoline association carry out with ultrasonographic control) in the clinical management of the cases of unwanted mating is particularly deepened.

KEY WORDS: bitch, reproductive tract, pregnancy termination, pharmacological schedule, pre/post-implant.