

# Metodi farmacologici per interrompere la gravidanza nel cane\*

A. BRAAKMAN, DVM  
A.C. OKKENS, DVM, PHD  
B. VAN HAAFTEN, DVM  
The University of Utrecht  
The Netherlands

Per molto tempo, gli estrogeni sono stati impiegati per interrompere le gravidanze indesiderate, nonostante comportassero un maggiore rischio di sviluppo di iperplasia cistica dell'endometrio,<sup>1</sup> piometra<sup>1</sup> e ipoplasia del midollo osseo.<sup>2,3</sup> Le prostaglandine possono interrompere lo stato gravidico provocando la regressione graduale del corpo luteo. Queste sostanze si rivelano efficaci soltanto nella seconda metà della fase luteinica e inoltre possono provocare la comparsa di effetti collaterali, quali vomito e diarrea. Pertanto, per indurre l'interruzione della gravidanza nel cane sono necessari altri metodi farmacologici. Il presente lavoro riassume i meccanismi d'azione e gli effetti collaterali dei metodi attualmente disponibili e riferisce i recenti sviluppi acquisiti in questo campo. Il progesterone svolge un ruolo di primaria importanza nel mantenimento dello stato gravidico ed è sulla sintesi e sull'azione di tale ormone che si basano i recenti metodi di interruzione della gravidanza. Tali metodi prevedono l'uso di agenti che impediscono l'azione del progesterone (quali il mifepristone, antagonista dei recettori del progesterone), ne inibiscono la sintesi (epostano) oppure eliminano il supporto luteotropico (antagonisti dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante [LHRH] e derivati dell'ergolina, quali la bromocriptina) accelerando la luteolisi e interrompendo la gravidanza.

## RUOLO SVOLTO DAL PROGESTERONE PER MANTENERE LA GRAVIDANZA

Il progesterone, che nella cagna gravida viene prodotto esclusivamente dal corpo luteo,<sup>4</sup> interviene nello sviluppo dell'endometrio e nel mantenimento dell'integrità placentare. L'ormone influenza anche l'attività del miometrio e la sensibilità all'ossitocina.<sup>5</sup>

La secrezione di progesterone da parte del corpo luteo richiede la presenza di sostanze luteotrope di origine ipofisaria, di prolattina e, probabilmente, dell'ormone luteinizzante (LH). Questo supporto luteotropo si rende necessario soltanto nella seconda metà della fase luteinica. L'ipofisectomia eseguita immediatamente dopo l'ovulazione ha

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 15, N. 11, novembre 1993, 1505-1512. Con l'autorizzazione dell'Editore.

dimostrato che il corpo luteo è in grado di svolgere la propria funzione per un periodo di 24 - 28 giorni in assenza del supporto ipofisario.<sup>6</sup> Pertanto, la bromocriptina, sostanza antagonista della dopamina che blocca la secrezione prolattinica, nelle cagne gravide induce luteolisi precoce<sup>7,8</sup> e aborto<sup>9,10</sup> soltanto nella seconda metà della fase luteinica.

## ESTROGENI

L'estradiolo benzoato è stato utilizzato per molti anni per interrompere le gravidanze indesiderate. Ciononostante, il meccanismo d'azione dell'ormone non è ancora del tutto chiarito.

### Meccanismo d'azione

Le teorie circa l'azione esercitata dagli estrogeni per interrompere la gravidanza sono numerose. Questi ormoni probabilmente influenzano la motilità della giunzione utero-tubarica,<sup>11</sup> provocando l'espulsione di ovociti prematuri nell'utero<sup>11</sup> oppure il ritardato trasporto di ovuli attraverso l'ovidutto con conseguente degenerazione degli stessi.<sup>12,13</sup> Il cane è particolarmente sensibile a questo processo a causa del tempo di transito relativamente lungo degli ovuli attraverso l'ovidutto (da 6 a 10 giorni).<sup>12</sup> Inoltre, gli estrogeni modificano l'ambiente biochimico dell'ovidutto e dell'utero agendo per via indiretta per mezzo dell'enzima anidraasi carbonica (carbonato deidrata-si).<sup>14</sup> Svolgono un ruolo anche le alterazioni istologiche che questi ormoni inducono a carico dell'endometrio in corrispondenza nelle sedi di impianto.<sup>11-13</sup> È possibile che gli estrogeni svolgano un effetto embriotossico diretto, benché questo non sia stato dimostrato.<sup>12,15</sup>

L'interruzione della gravidanza nella seconda fase può anche essere messa in relazione con l'azione luteolitica prematura esercitata sul corpo luteo. Bowen e al<sup>16</sup> hanno osservato una diminuzione dei livelli sierici di progesterone in 2 delle 12 cagne a cui era stata somministrata una dose unica di estradiolo cipionato (44 µg/kg per via intramuscolare) fra il 25° e il 33° giorno di gravidanza. Infine, è possibile che i processi di trasporto e di impianto richiedano la presenza di un determinato rapporto estrogeni-progesterone.<sup>17</sup>

### Efficacia

Benché nel cane, per molti anni, siano stati utilizzati diversi tipi di estrogeni a scopo abortivo, le conoscenze riguardo alle dosi necessarie sono scarse. Presso il Department of Clinical Sciences of Companion Animals, The University of Utrecht, l'estradiolo benzoato viene inoculato per via sottocutanea alla dose di 0,01 mg/kg (10 µg/kg) due volte al giorno per via sottocutanea nel corso del 3° e del 5° giorno che seguono l'accoppiamento per impedire la gravidanza nella cagna. L'estradiolo cipionato è un estrogeno *long-acting* che può essere somministrato durante l'estro o il metaestro alla dose di 44 µg/kg ottenendo lo stesso effetto.<sup>16</sup>

## Effetti collaterali

Per i proprietari, un effetto collaterale spiacevole degli estrogeni è il protrarsi dell'estro.<sup>12</sup> Inoltre, la somministrazione di estrogeni comporta il rischio di sviluppo di iperplasia cistica dell'endometrio e piometra.<sup>1</sup> L'estradiolo cipionato, inoculato per via intramuscolare a dosaggi compresi fra 22 e 44 µg/kg durante l'estro e il metaestro, ha provocato la comparsa di piometra in due dei 24 cani trattati.<sup>16</sup> Questi ormoni possono indurre anche fenomeni di ipoplasia midollare, soprattutto in seguito all'uso ripetuto di preparati *long-acting*, quali l'estradiolo cipionato, in dosi elevate.<sup>2,3</sup>

## PROSTAGLANDINE

Nel cane, la somministrazione ripetuta di prostaglandine nella seconda metà della gravidanza può comportare l'interruzione della stessa. Questi farmaci vengono utilizzati con frequenza crescente negli animali da compagnia, nonostante provochino effetti collaterali.

### Meccanismo d'azione

Nel cane, la somministrazione frequente di prostaglandine, sia naturali che sintetiche, nel corso della seconda fase luteinica comporta la luteolisi graduale, e talvolta completa, con conseguente abbassamento dei livelli di progesterone.<sup>11,13,15,18,19</sup> Questo processo è un evento protratto nel tempo se confrontato con la luteolisi rapida indotta dalle stesse sostanze nelle specie da reddito. La prostaglandina F<sub>2</sub>α agisce anche a livello della muscolatura liscia e può determinare la comparsa di contrazioni uterine. Questo meccanismo, associato alla dilatazione della cervice, probabilmente è all'origine dell'attività abortigena della PGF<sub>2</sub>α.<sup>20,21</sup>

### Efficacia

Dal 1973, quando Jochle e al<sup>22</sup> segnalavano l'abbassamento dei livelli di progesterone in seguito alla somministrazione di prostaglandine in cagne gravide e durante il ciclo estrale, sono state eseguite numerose prove sperimentali variando ampiamente i dosaggi e le vie di somministrazione. Quando viene utilizzata la PGF<sub>2</sub>α a scopo abortivo, assumono importanza non soltanto i dosaggi ma soprattutto la frequenza di somministrazione. Diversi autori hanno dimostrato che inoculando bassi dosaggi per periodi prolungati si ottiene l'interruzione della gravidanza.<sup>21,23</sup> Wichtel e al<sup>24</sup> hanno raggiunto lo scopo in ognuna delle quattro cagne trattate con PGF<sub>2</sub>α (124 µg/kg per via sottocutanea due volte al giorno) per 6 giorni a partire dal 43°-45° giorno di gravidanza. Sono stati rilevati effetti collaterali quali vomito, scialorrea e diarrea. La somministrazione di PGF<sub>2</sub>α in fasi più precoci di gestazione, fra il 5° e il 17° giorno, si è rivelata inefficace.<sup>25</sup> È stato osservato che anche gli analoghi della prostaglandina F<sub>2</sub>α, quali il clorprostenolo e il fluprostenolo (somministrati come formulazioni a rilascio lento in 24-72 ore) risultano efficaci sol-

tanto nel corso delle fasi tardive di gravidanza.<sup>26,27</sup> La posologia della PGF<sub>2</sub>α è diversa da quella dei relativi analoghi. Se questi ultimi venissero somministrati in dose uguale alla PGF<sub>2</sub>α, ne deriverebbero gravi effetti da sovradosaggio.<sup>19</sup>

### Effetti collaterali

Lo svantaggio principale legato all'uso delle PGF<sub>2</sub>α e dei suoi analoghi è la comparsa di effetti collaterali. Già nel 1977, Sokolowski e Geng<sup>28</sup> hanno eseguito prove sperimentali per determinare la dose letale media (DL<sub>50</sub>) di queste sostanze. Attraverso questi esperimenti è stato dimostrato che il margine di sicurezza fra la dose terapeutica (da 150 a 250 µg/kg) e la DL<sub>50</sub> [5130 µg/kg (5,13 mg/kg)] era relativamente ridotto.<sup>28</sup> Le dosi necessarie per interrompere la gravidanza comportano lo sviluppo di effetti collaterali, quali scialorrea, vomito, diarrea, iperipnea e atassia. Anche gli analoghi della prostaglandina F<sub>2</sub>α provocano la comparsa di effetti collaterali, che tuttavia sembrano essere di minore gravità rispetto a quelli indotti dalla prostaglandina stessa.<sup>27</sup>

Diversi autori hanno segnalato che la somministrazione di atropina contrasta gli effetti negativi delle prostaglandine, riducendo la gravità dei fenomeni di scialorrea, vomito, diarrea e difficoltà respiratorie.<sup>21,26,29</sup> Tuttavia, l'atropina antagonizza anche la contrattilità uterina indotta dalla PGF<sub>2</sub>α.<sup>29</sup> Gli autori hanno osservato che anche l'attività fisica svolta dopo la somministrazione della prostaglandina è in grado di ridurre la gravità degli effetti collaterali di quest'ultima.

### ANTAGONISTI DEL PROGESTERONE: MIFEPRISTONE

Il mifepristone interrompe la gestazione agendo quale antagonista competitivo del progesterone a livello recettoriale. Questo farmaco viene utilizzato anche per interrompere la gravidanza nella specie umana, solitamente in associazione alle prostaglandine. Generalmente la sostanza non è reperibile in commercio.

### Meccanismo d'azione

Nel 1970, il recettore del progesterone venne identificato nel porcellino d'India.<sup>30</sup> È molto probabile che i diversi recettori degli steroidi, compreso quello del progesterone, appartengano tutti alla stessa classe di proteine avendo in comune alcune proprietà fisico-chimiche. Riguardo ai recettori degli estrogeni, è noto che esistono notevoli analogie strutturali fra le sostanze antagoniste e quelle agoniste. Gli antiestrogeni differiscono dagli estrogeni per la presenza di un anello aggiuntivo. Il mifepristone, sostanza antagonista del progesterone, è costituito da noretindrone associato ad un anello fenilico dotato di una catena laterale.<sup>31</sup> Quest'ultima occupa un sito nel recettore del progesterone impedendo che questo subisca le modificazioni strutturali necessarie ad esprimere l'attività progestinica.<sup>32</sup>

### Efficacia

Già nel 1984, Kovacs e al<sup>33</sup> hanno segnalato l'induzione di aborto in pazienti umani in seguito alla somministrazione di mifepristone. La gravidanza venne interrotta in 22 donne su 37 (61%). L'efficacia della sostanza aumentava quando veniva associata alle prostaglandine, provocando l'aborto in 32 casi su 34 (94%).<sup>34</sup>

Diversi ricercatori hanno dimostrato che il mifepristone rappresenta un agente abortivo efficace nella specie canina.<sup>35-37</sup> Taverne e al<sup>37</sup> hanno somministrato il prodotto (da 5 a 10 mg/kg) in quattro cagne, in seconda fase di gestazione, per un periodo di 5-7 giorni. In media, l'aborto si verificò da 5 a 7 giorni dopo l'inizio del trattamento. Mediante l'esame ecografico venne rilevato che il primo segno di aborto era rappresentato da una riduzione degli invogli fetali. Lavaud<sup>32</sup> somministrò mifepristone in 27 cagne nel corso della prima metà di gravidanza (fra il 6° e il 23° giorno). L'inoculazione intramuscolare giornaliera di 5 mg/kg del prodotto, per tre giorni, provocò l'aborto in tutti i soggetti. L'unico effetto collaterale riscontrato fu la comparsa temporanea di scolo vaginale purulento in tre cagne.

Concannon e al<sup>35</sup> studiarono l'interruzione della gravidanza con l'ausilio dell'esame ecografico. Cinque cagne vennero trattate con mifepristone (2,5 mg/kg due volte al giorno) per 5 giorni a partire dal 32° giorno di gestazione. Dopo pochi giorni dall'inizio del trattamento non era più possibile percepire i movimenti cardiaci fetali. In una cagna trattata con mifepristone in una fase più precoce di gravidanza (22° giorno) la morte di tutti i feti richiese 15 giorni. Una situazione pressoché analoga venne segnalata in una cagna trattata giornalmente, per 9 giorni, con mifepristone (7 mg/kg) a partire dal 30° giorno seguente l'accoppiamento.<sup>38</sup> Ad otto giorni di distanza dall'inizio delle somministrazioni, le immagini ecografiche misero ancora in evidenza un feto ben sviluppato e l'aborto non fu completo prima di 21 giorni.

Il mifepristone interrompe la gravidanza in presenza di livelli sierici elevati di progesterone. Questa osservazione conferma l'ipotesi che il meccanismo d'azione del prodotto preveda il blocco degli effetti indotti dall'ormone. Inoltre, i livelli sierici del progesterone diminuiscono diversi giorni dopo la morte dei feti.<sup>35,37</sup>

### Effetti collaterali

A causa delle analogie esistenti fra i vari recettori degli steroidi, il mifepristone è in grado di legarsi a recettori diversi, soprattutto a quelli dei glucocorticoidi e degli androgeni, mentre non si lega in misura significativa a quelli dei mineralcorticoidi e degli estrogeni.<sup>31</sup> Il legame con recettori diversi spiega alcuni degli effetti collaterali del prodotto.

Il mifepristone svolge un effetto antigliucocorticoide, che nel cane si verifica soltanto con dosaggi elevati. Spitz e al<sup>39</sup> e Wade e al<sup>40</sup> hanno osservato entrambi un innalzamento della cortisolemia pari a quattro volte i valori iniziali a pochi giorni di distanza dalla prima somministrazione di mifepristone. Dopo 10 giorni di trattamento, i livelli di ormone adrenocorticotropo (ACTH) avevano subito

aumenti pari a tre volte il livello normale. Tuttavia, l'effetto antiglicocorticoide era irrilevante alle dosi terapeutiche adottate a scopo abortivo (5 mg/kg).<sup>39,40</sup>

La somministrazione a lungo termine di dosi estremamente elevate di mifepristone (da 100 a 200 mg/kg) in ratti e scimmie determinò la comparsa di effetti collaterali ascrivibili agli effetti antiprogesterinici, antiglicocorticoidi e antiandrogeni del prodotto. Nel ratto, la  $DL_{50}$  è superiore a 1 g/kg. La somministrazione di dosi terapeutiche (da 0,5 a 1,0 mg/kg) nel ratto e nel coniglio non comportò effetti mutageni o teratogeni.<sup>41</sup>

## INIBITORI DELLA SINTESI DI PROGESTERONE: EPOSTANO

L'epostano provoca l'interruzione della gravidanza inibendo la sintesi del progesterone. Al momento attuale, la sostanza generalmente non è reperibile in commercio.

### Meccanismo d'azione

L'epostano inibisce l'enzima 3- beta- idrossi- steroidedehidrogenasi (3beta-HSDH) che interviene nel processo della steroidogenesi. Nel corso di quest'ultima, il colesterolo viene trasformato in pregnenolone da cui prende origine il progesterone grazie all'azione del 3beta-HSDH. Sia il pregnenolone che il progesterone possono essere trasformati in androgeni e corticosteroidi.<sup>42</sup> Gli inibitori del 3beta-HSDH, quali l'epostano, entrano in competizione con l'enzima, riducendo la formazione di progesterone a partire dal pregnenolone. La diminuzione dei livelli sierici di progesterone provoca un calo di produzione di androgeni e di corticosteroidi.<sup>43</sup>

### Efficacia

L'epostano è stato somministrato per via sottocutanea e per via orale. L'inoculazione sottocutanea di singole dosi della sostanza in 50 cagne, 8 giorni dopo l'accoppiamento, ha consentito di dimostrare che i dosaggi compresi fra 15 e 20 mg/kg sono assolutamente efficaci per interrompere la gravidanza.<sup>44</sup>

L'epostano è stato somministrato anche per via orale, per sette giorni consecutivi, in 162 cagne all'inizio dell'estro, a metà dello stesso o a partire dal metaestro. Le dosi di sostanza (pari e superiori a 5 mg/kg) somministrate nel corso del metaestro hanno causato l'aborto in tutti gli animali sottoposti alla prova. Le somministrazioni (alla dose di 5 mg/kg) effettuate negli stadi precoci dell'estro e nelle fasi intermedie dello stesso hanno provocato l'interruzione della gravidanza rispettivamente nell'87% e nel 50% dei soggetti studiati.<sup>45</sup> In tutti i casi esaminati, a 24 ore di distanza dalla somministrazione di epostano si verificava un abbassamento dei livelli sierici di progesterone di entità definita dalla dose assunta. L'assunzione della sostanza in fase estrale comportava un calo reversibile dei livelli di progesterone, mentre durante il metaestro tale abbassamento era irreversibile. Lo stato di salute generale delle cagne rimase inalterato, al pari della fertilità nei cicli seguenti.<sup>44,45</sup>

## Effetti collaterali

Un effetto collaterale grave, insorto in tutte le cagne in cui l'eostano era stato somministrato per via sottocutanea, era lo sviluppo di un ascesso di grandi dimensioni (da 3 a 8 cm) nel punto di inoculazione. Dallo strumentario utilizzato per eseguire l'inoculazione o dall'ascesso non fu possibile isolare alcun agente microbico. L'ascesso non si sviluppava negli animali in cui veniva inoculato soltanto l'eccezione.<sup>44</sup>

Come accennato in precedenza, l'eostano provoca un abbassamento dei livelli di cortisolo. Keister e al<sup>45</sup> hanno osservato una diminuzione nel corso del primo giorno seguente la somministrazione, mentre, nonostante il trattamento protratto, la cortisolemia aumentava e si verificava anche un leggero innalzamento di rimbalzo.

## DERIVATI DELL'ERGOLINA: BROMOCRIPTINA E CABERGOLINA

Contrariamente agli agenti citati in precedenza, che interrompono la gravidanza agendo direttamente sul progesterone, i derivati dell'ergolina agiscono per via indiretta impedendo la secrezione del fattore luteotropo rappresentato dalla prolattina.

### Meccanismo d'azione

I derivati dell'ergolina inibiscono la secrezione di prolattina attraverso la stimolazione diretta dei recettori dopaminici situati sulla superficie delle cellule ipofisarie che sintetizzano e secernono l'ormone.<sup>46</sup> Conseguentemente al blocco di secrezione della prolattina, il corpo luteo perde il supporto luteotropo. Nella cagna, la somministrazione dei derivati dell'ergolina a partire dalla seconda metà della fase luteinica in poi comporta l'abbassamento dei livelli sierici di progesterone<sup>7,8</sup> e l'aborto nei soggetti gravidi.<sup>9,10</sup>

### Efficacia

La somministrazione di bromocriptina (da 20 a 30 µg/kg per via orale due volte al giorno) per quattro giorni e di cabergolina (da 5 a 15 µg/kg per via orale una volta al giorno) per cinque giorni a partire dal 42° giorno<sup>46,47</sup> provoca l'interruzione della gestazione. Wichtel e al<sup>24</sup> somministrarono bromocriptina in quattro cagne, per sei giorni, a partire dal 43°-45° giorno di gestazione (62,5 µg/kg per via orale due volte al giorno), ottenendo l'interruzione della gravidanza soltanto in due soggetti. Il trattamento iniziato nella prima metà della gestazione si dimostrò inefficace.

Concannon e al<sup>9</sup> hanno osservato un calo reversibile dei livelli plasmatici di progesterone, non associato ad aborto, in cagne trattate con bromocriptina (100 µg/kg per via intramuscolare) per sei giorni in periodi compresi fra l'8° e il 22° giorno di gestazione. Anche la cabergolina, alla dose di 15 µg/kg, non esercitava alcun effetto sulla gravidanza se somministrata nelle fasi precoci della stessa.<sup>46</sup>

## Effetti collaterali

Sia la bromocriptina che la cabergolina esercitano effetti dopaminergici a livello del sistema nervoso centrale. La prima, in dosi elevate, induce la comparsa di vomito, nausea, apatia, anoressia e polidipsia.<sup>9</sup> Secondo Post e al<sup>46</sup>, la cabergolina provoca effetti di minore gravità rispetto alla bromocriptina. Le manifestazioni collaterali possono essere attenuate iniziando il trattamento con dosi dimezzate per alcuni giorni per consentire l'adattamento del tratto intestinale.

## ANTAGONISTI DELL'LHRH: DETIRELIX E RS-15378

L'uso dei prodotti antagonisti del fattore di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH o ormone rilasciante la gonadotropina) è in uno stadio di sviluppo molto precoce. L'attenzione rivolta a questi preparati, che interrompono la gravidanza influenzando i fattori luteotropi, deriva dai risultati promettenti ottenuti soprattutto usandoli in associazione alle prostaglandine.

### Meccanismo d'azione

Il fattore di rilascio dell'ormone luteinizzante stimola la sintesi e il rilascio di sostanze gonadotrope e agisce pertanto indirettamente sulla sintesi degli ormoni steroidei a livello delle gonadi. Gli antagonisti dei siti recettori dell'LHRH (analoghi sintetici dell'LHRH) abbassano i livelli delle sostanze gonadotrope circolanti e degli ormoni steroidei nell'arco di due ore dopo la somministrazione.<sup>48</sup>

### Efficacia

Vickery e al<sup>48</sup> hanno descritto due prodotti antagonisti dell'LHRH rappresentati dal detirelix e dall'RS-15378.<sup>48</sup> Il primo ha provocato il blocco della funzione luteinica a partire dal 20° giorno di gestazione in sette cagne. La somministrazione di detirelix in dose singola a metà della fase luteinica comportava il riassorbimento del feto e l'aborto. L'efficacia del prodotto era nettamente inferiore se somministrato in stadi più precoci; infatti nel corso del 2°, 3° e 4° giorno della fase luteinica induceva soltanto un calo temporaneo dei livelli plasmatici di progesterone permettendo alla gravidanza di proseguire. L'associazione del detirelix con analoghi delle prostaglandine consentì di ottenere l'interruzione della gestazione in 8 delle 10 cagne sottoposte alla prova.<sup>48</sup>

### Effetti collaterali

Uno svantaggio del detirelix è quello di doverlo utilizzare in dosi elevate per ottenere l'effetto desiderato. Il prodotto attiva anche la degranolazione delle mastcellule, con conseguente rilascio di istamina e produzione di altri mediatori dell'infiammazione. Rispetto al detirelix, RS-15378 sembra essere un antagonista dell'LHRH dotato di maggiore efficacia e sicurezza.<sup>48</sup>

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

L'estradiolo benzoato consente di interrompere la gravidanza se somministrato subito dopo l'accoppiamento. L'efficacia del prodotto in questa fase precoce è un notevole vantaggio, mentre è svantaggioso il rischio elevato di sviluppo di iperplasia cistica dell'endometrio e piometra oltre che di ipoplasia del midollo osseo. Questi effetti collaterali sembrano essere provocati dai dosaggi elevati e dalle preparazioni *long-acting*, come l'estradiolo cipionato<sup>2,3</sup> il cui uso pertanto deve essere evitato.

Il meccanismo d'azione della PGF<sub>2</sub>α nel cane, in cui la regressione del corpo luteo non è regolata dalla prostaglandina derivante dall'utero,<sup>49</sup> è diverso da quello rilevato nei grossi animali, in cui il mediatore di origine uterina provoca la luteolisi.<sup>50</sup> Tuttavia, nella specie canina, la somministrazione ripetuta di prostaglandine nel corso della seconda metà di gravidanza induce la luteolisi graduale.<sup>21</sup> A causa degli effetti collaterali, benché temporanei, e dello scarso margine terapeutico,<sup>28</sup> questo prodotto viene considerato insoddisfacente quale abortigeno nel cane.

I recenti sviluppi dei trattamenti farmacologici per l'interruzione della gravidanza nel cane offrono diverse alternative per il futuro. Il mifepristone, un antagonista del progesterone, sembra essere efficace anche se, in alcuni casi, l'aborto si completa soltanto ad alcuni giorni di distanza dall'inizio del trattamento.<sup>35,38</sup> Inoltre, non è nota alcuna ricerca riguardante il possibile potenziamento del mifepristone utilizzato in associazione alle prostaglandine, come in medicina umana.<sup>34</sup> L'abbassamento dei livelli sierici di progesterone, che si rileva in seguito alla somministrazione del mifepristone,<sup>35</sup> può dipendere dalla stimolazione della sintesi di prostaglandine. Questa stimolazione è stata dimostrata in vitro in tessuti di origine umana.<sup>51</sup> L'assunzione di dosaggi elevati del farmaco comporta la comparsa di effetti collaterali legati all'azione antigliucocorticoide, mentre non sembra che questo si verifichi con le dosi utilizzate per interrompere la gestazione. Quest'ultimo punto, tuttavia, non è ancora sicuramente dimostrato.<sup>39,40</sup> L'innalzamento dei livelli di ACTH osservato dopo l'uso di dosi elevate<sup>40</sup> può essere spiegato dall'assenza del meccanismo di feed-back negativo provocata dal blocco dei recettori del cortisolo a livello ipotalamico o ipofisario.<sup>52</sup>

L'epostano è un inibitore della sintesi del progesterone che può essere utilizzato nella prima fase della gestazione e che si dimostra efficace se impiegato per via orale, mentre non lo è se inoculato per via sottocutanea. Quest'ultima via di somministrazione provoca lo sviluppo di ascessi.<sup>44</sup> In seguito all'assunzione del prodotto, la cortisolemia diminuisce temporaneamente.<sup>45</sup> Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere il meccanismo dell'aborto indotto dall'epostano e gli effetti che quest'ultimo provoca sulla produzione del cortisolo.

La bromocriptina e la cabergolina provocano entrambe l'aborto, ma soltanto nella seconda metà della gestazione<sup>9,10</sup> e questa caratteristica rappresenta uno svantaggio. La prima fase di gravidanza, come la fase luteinica ciclica, sembra essere indipendente dal sostegno ipofisario.<sup>6</sup> Questi antagonisti dopaminici sono stati oggetto di scarse ricerche e le conoscenze riguardanti l'induzione dell'aborto dopo l'inizio della terapia, lo svolgimento dell'aborto e

l'efficacia del trattamento sono limitate. A titolo di esempio, Wichtel e al hanno segnalato che la gravidanza era stata interrotta soltanto in due delle quattro cagne sottoposte alla prova.<sup>24</sup>

Gli antagonisti dell'LHRH sono molto efficaci quali agenti abortivi, ma anche in questo caso nel corso della seconda fase di gestazione. È possibile che questi prodotti possano essere utilizzati in fasi molto precoci quando vengano associati alle prostaglandine.<sup>48</sup> I risultati sono promettenti, ma è stata segnalata una sola prova sperimentale e le conoscenze relative agli effetti collaterali sono molto scarse.

I nuovi sviluppi nel campo dei trattamenti farmacologici destinati all'interruzione della gravidanza nel cane sembrano promettere buoni risultati. In particolare, l'epostano (agente inibitore della sintesi di progesterone che agisce nella prima fase della gravidanza) e il mifepristone sembrano dotati di possibile efficacia. Tuttavia, questi farmaci dovranno essere sottoposti ad ampie ricerche prima che ne venga autorizzata la commercializzazione.

### Note sugli Autori

*I Dr. Braakman, Okkens e Haaften sono affiliati al Department of Clinical Sciences of Companion Animals, The University of Utrecht, The Netherlands.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Dow C: Production of the cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *J Pathol Bacteriol* 78:267-279, 1959.
2. Legendre AM: Estrogen-induced bone marrow hypoplasia in the dog. *JAAHA* 12:525-527, 1976.
3. Schalm OW: Exogenous estrogen toxicity in the dog. *Canine* 24. *Pract* 5:57-61, 1978.
4. Kiso Y, Yamauchi S: Histochemical study on hydroxy-steroid dehydrogenases in the trophoblast of the dog placenta. *Jpn J Vet Sci* 46:219-223, 1984.
5. Concannon PW: Canine pregnancy and parturition. *Vet Clin North Am [Small Anim Pract]* 16:453-475, 1986.
6. Okkens AC, Dieleman SJ, Bevers MM, et al: Influence of hypophysectomy on the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *J Reprod Fertil* 77:187-192, 1986.
7. Okkens AC, Bevers MM, Dieleman SJ, Willemse AH: Shortening of the oestrous interval and the lifespan of the corpus luteum of the cyclic dog by bromocryptine. *Vet Q* 7:173-176, 1985.
8. Okkens AC, Bevers MM, Dieleman SJ, et al: Evidence of prolactin as the main luteotropic factor in the cyclic dog. *Vet Q* 12:193-201, 1990.
9. Concannon PW, Weinstein R, Whaley S, et al: Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocryptine. *J Reprod Fertil* 81:175-180, 1987.
10. Conley A, Evans L: Bromocryptine induced abortion in the bitch, in Proceedings of the 10th International Congress of Animal Reproduction and Artificial Insemination. Champaign, IL, University of Illinois, 1984.
11. Shille VM: Mismating and termination of pregnancy. *Vet Clin North Am [Small Anim Pract]* 12:99-106, 1982.
12. Jackson WF, Johnston SD: Pregnancy prevention and termination, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice*. VII Philadelphia, WB Saunders Co, 1980, pp 1239-1241.
13. Soderberg SF, Olson PN: Abortifacients, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice*. VIII. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983, pp 945-946.
14. Makler A, Morris JM: The effect of postcoital estrogen on uterine carbonic anhydrase. *Fertil Steril* 22:204, 1971.
15. Concannon PW: Fertility regulation in the bitch: Contraception, sterilization and pregnancy termination, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy in Small Animal Practice*. VIII. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983, pp 901-909.
16. Bowen RA, Olson PN, Behrendt MC, et al: Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *JAVMA* 186:783-788, 1985.
17. Lehmann F, Just-Nstansky I, Behrendt B, et al: Effect of post-ovulatory administered oestrogens on corpus luteum function. *Acta Endocrinol* 79:329-336, 1975.
18. Horst van der CJ, Vogel F: Some effects of PGF on corpora lutea and on the uterus in the cycling dog. *Tijdschr Diergeneeskd* 102:117-123, 1977.
19. Olson PN, Bowen RA, Husted PW, et al: Terminating canine and feline pregnancies, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice*. IX Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 1236-1240.
20. Lein DH: Prostaglandin in small animal reproduction, in Morrow DA (ed): *Current Therapy in Theriogenology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 481-484.
21. Lein DH, Concannon PW, Hornbuckle WE, et al: Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin F<sub>2α</sub>. *J Reprod Fertil Suppl* 39:231-240, 1989.
22. Jochle W, Tomlinson R, Anderson A: Prostaglandin effects on plasma progesterone levels in the pregnant and cycling bitch. *Prostaglandins* 3:209-217, 1973.
23. Hubler M, Arnold S, Dobeli M: The use of low dose of prostaglandin F<sub>2α</sub> in the bitch, in Proceedings of the Second International Symposium on Canine and Feline Reproduction. Liege, Belgium, University of Liege, 1992.
24. Wichtel JJ, Whitacre MD, Yates DJ, et al: Comparison of the effects of PGF<sub>2α</sub> and bromocryptine in pregnant beagle bitches. *Theriogenology* 4:829-836, 1990.
25. Tsutsui T, Takatani H, Hirose O, et al: Effects of prostaglandin F<sub>2α</sub> on implantation and maintenance of pregnancy in the dog. *Jpn J Vet Sci* 44:403-410, 1982.
26. Fieni F, Fuhrer M, Tainturier D, et al: Utilisation d'un analogue de synthèse des prostaglandines: le cloprostenol, dans l'avortement provoqué de la chienne. *Prat Med Chir* 24: 557-572, 1989.
27. Jackson PS, Furr BJA, Hutchinson FG: A preliminary study of pregnancy termination in the bitch with slow-release formulations of prostaglandin analogues. *J Small Anim Pract* 23:287-294, 1982.
28. Sokolowski JH, Geng S: Effect of PGF<sub>2α</sub>-THAM in the bitch. *JAVMA* 170:536-543, 1977.
29. Sciorsci RL, Lacalandra GM, Lograno MD, et al: Reduction in the bitch of prostaglandin side effects by atropine, anti-H1 and anti-H2 drugs: In vivo and in vitro observations, in Proceedings of the 12th International Congress of Animal Reproduction. The Hague, The Netherlands, The University of Utrecht, 1992, pp 1817-1819.
30. Milgrom E, Atger M, Baulieu EE: Progesterone in uterus and plasma. IV. Progesterone receptor(s) in guinea pig uterus cytosol. *Steroids* 16:741-754, 1970.
31. Baulieu EE: RU 486: An antiprogesterone steroid with contraceptive activity in women, in Baulieu EE, Segal SJ (eds): *The Antiprogesterone Steroid RU 486 and Human Fertility Control*. New York, Plenum Press, 1985, pp 1-27.
32. Teutsch G: Analogues of RU 486 for the mapping of the progesterone receptor: Synthetic and structural aspects, in Baulieu EE, Segal SJ (eds): *The Antiprogesterone Steroid RU 486 and Human Fertility Control*. New York, Plenum Press, 1985, pp 27-47.
33. Kovacs L, Sas M, Resch BA, et al: Termination of very early pregnancy by RU 486, an antiprogesterone compound. *Contraception* 29:399-410, 1984.
34. Bygdeman M, Swahn M-L: Progesterone receptor blockage. *Contraception* 32:45-51, 1985.
35. Concannon PW, Yeager A, Frank D, et al: Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs. *J Reprod Fertil* 88:99-104, 1990.
36. Lavaud J: Emploi d'un antagoniste de la progesterone, le RU 38346, abortif chez la chienne. *Prat Med Chir* 24:253-258, 1989.
37. Taverne MAM, Weyden GC van der, Oord HA van: Pregnancy and parturition in dogs: Approached from some diagnostic, pathophysiological and therapeutic points of view, in Christiansen LJ (ed): *Proceedings of a Symposium on Reproduction in the Dog*. Copenhagen, Denmark, The Royal Veterinary and Agricultural University, 1989, pp 71-88.
38. Okkens AC, Taverne MAM: Unpublished data, The University of Utrecht, The Netherlands, 1989.
39. Spitz IM, Wade CE, Krieger DT, et al: Effect of RU 486 on the pituitary adrenal axis in dogs, in Baulieu EE, Segal SJ (eds): *The Antiprogesterone Steroid RU 486 and Human Fertility Control*. New York, Plenum Press, 1985, pp 315-329.
40. Wade CE, Spitz IM, Lahteenmaki P, et al: Effects of the antigluco-corticoid RU 486 on adrenal function in dogs. *J Clin Endocrinol Metab* 66:473-479, 1988.

41. Deraedt R, Vannier B, Fournex R: Toxological study on RU 486, in Baulieu EE, Segal SJ (eds): The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control New York, Plenum Press, 1985, pp 123-126.
42. Rabe T, Kiesel L, Kellerman J, et al: Inhibition of human placental progesterone synthesis and aromatase activity by synthetic steroidogenic inhibitors in vitro. *Fertil Steril* 34:829-835, 1983.
43. Schane HP, Creange JE: An overview of luteal phase contraception, in Zatuchni GI, Labbok ML, Sciara JJ (eds): Research Frontiers in Fertility Regulation. New York, Harper & Row, 1980, pp 330-343.
44. Keister DM, Kaiser LD, Gensburg LJ, et al: The use of epostane, a 3  $\beta$ -hydroxy-steroid dehydrogenase  $\delta$ 4-5 isomerase enzyme inhibitor, in oil suspension as a mismating agent in the dog. *Theriogenology* 30:497-506, 1988.
45. Keister DM, Gutheil RF, Kaiser LD, et al: Efficacy of oral epostane administration to terminate pregnancy in mated laboratory bitches. *J Reprod Fertil Suppl* 39:241-249, 1989.
46. Post K, Evans LE, Jochle W: Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. *Theriogenology* 29:1233-1243, 1988.
47. Jochle W, Arbeiter K, Post K, et al: Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *J Reprod Fertil Suppl* 39:199-207, 1989.
48. Vickery BH, McRae GI, Goodpasture JC, et al: Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 39:175-187, 1989.
49. Okkens AC, Dieleman SJ, Bevers MM, et al: Evidence for the non-involvement of the uterus in the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *Vet Q* 7:169-173, 1985.
50. Levasseur MC: Utero-ovarian relationships in placental mammals: Role of uterus and embryo in the regulation of progesterone secretion by the corpus luteum. A review. *Reprod Nutr Dev* 23:793-816, 1983.
51. Kelly RW, Healy DL, Cameron MJ, et al: RU 486 stimulation of PGF<sub>2</sub> $\alpha$  production in isolated endometrial cells in short term culture, in Baulieu EE, Segal SJ (eds): The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control New York, Plenum Press, 1985, pp 259-262.
52. Baulieu EE: Contraception by the progesterone antagonist RU 486: A novel approach to human fertility control. *Res Reprod* 19:3-4, 1987.