

Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela

Reproductive physiology and fertility control in bitch

Érika C.S. Oliveira, Antônio de Pinho Marques Jr.¹

Escola de Veterinária da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

¹Correspondência: ampinho@vet.ufmg.br

Resumo

O ciclo estral da cadela possui características distintas das de outras espécies. Estabelecer critérios para a identificação dos estádios do ciclo estral na cadela é essencial para se determinar o momento ideal para cobertura natural ou inseminação artificial. Adicionalmente, com o advento de medidas de prevenção ou término da gestação na cadela, ter a precaução de se utilizar métodos contraceptivos no período mais apropriado do ciclo estral é condição *sine qua non* para diminuição do surgimento de efeitos colaterais como piometra ou tumores da glândula mamária. O conhecimento das características reprodutivas básicas da cadela é imprescindível para o suporte à clínica e às biotecnias reprodutivas, ainda de uso limitado em cadelas.

Palavras-chave: cadela, endocrinologia, reprodução, contracepção.

Abstract

The estrus cycle of the bitch has distinct characteristics in relation to other species. To establish criteria for the identification of the phases of the estrus cycle in the bitch is essential to determine the best moment for natural breeding or artificial insemination. Additionally, with the advent of measures to prevent or to interrupt gestation in the bitch, to use contraceptive methods in the period most appropriate of the estrus cycle is condition sine qua non to reduce collateral effects appearance as piometra or tumors of the mammary gland. The knowledge of the basic reproductive characteristics of the bitch is essential as a support for clinician and also to make a proper use of the reproductive biotechnologies, still of limited use in bitches.

Keywords: bitch, endocrinology, reproduction, contraception

Introdução

O ciclo estral da fêmea canina (*Canis familiaris*) possui características distintas das de outras espécies. A cadela é monocíclica, ovula uma a duas vezes anualmente e possui a fase luteínica semelhante entre indivíduos gestantes e não-gestantes. Além disso, apresenta um período de vários meses de quiescência (anestro) até o surgimento de um novo ciclo (Concannon *et al.*, 1989).

Estabelecer critérios para a identificação dos estádios do ciclo estral na cadela é essencial para se determinar o momento ideal para cobertura natural ou inseminação artificial. Os estádios e suas fases funcionais correspondentes são o *proestro*, que corresponde à fase folicular, o *estro* e o *diestro*, que representam a fase luteínica, e o *anestro*, que é descrito como uma fase de quiescência (Ettinger, 1992). A ocorrência de estro (receptividade sexual) na fase luteínica é característica da cadela, pois este se inicia com o declínio do estrógeno e o aumento da progesterona associado a uma onda pré-ovulatória do hormônio luteinizante (LH), o que não é observado em outras espécies (Concannon *et al.*, 1989).

Nas espécies poliéstricas, uma nova fase folicular inicia-se após o declínio da progesterona causado pela luteólise em associação ao aumento da liberação de gonadotrofinas (Concannon, 1993), fenômeno não observado na cadela, na qual a queda na concentração de progesterona não indica o início de um novo ciclo. O que se observa é um período de quiescência ovariana, sem a presença de sinais externos de atividade estrogênica, embora atualmente se saiba que há atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano também durante essa fase.

Nos últimos anos, métodos de prevenção ou interrupção da gestação têm sido descritos para o controle populacional de cães e gatos. As medidas de controle incluem cirurgia, terapia hormonal e, mais recentemente, controle imunológico. A ovariectomia é provavelmente o método de contracepção mais adequado para animais que não são destinados à reprodução (Concannon, 1995), porém trata-se de um método definitivo e pode apresentar alguns efeitos colaterais. A terapêutica hormonal tem sido incorporada à prática veterinária, contudo há risco de efeitos colaterais, especialmente afecções uterinas. A imunização tem se apresentado como método promissor de contracepção (Fayrer-Hosken *et al.*, 2000) apesar de sua eficácia ainda ser considerada limitada (Concannon, 1995).

Diante dessas observações, o presente artigo tem como objetivo abordar aspectos relacionados com a

fisiologia e a endocrinologia reprodutiva na cadela, com ênfase no controle reprodutivo e em seus efeitos colaterais.

Estádios do ciclo estral

Proestro

Segundo Feldman e Nelson (2003), clinicamente o *proestro* (duração: 3-21 dias; média de 9 dias) pode ou não estar associado a uma descarga vaginal hemorrágica (causada pela diapedese eritrocitária através do endométrio e ruptura capilar subepitelial). Durante esse período, a fêmea apresenta a vulva edemaciada e hipertrofiada, a cérvix está dilatada, o endométrio encontra-se espessado e há um aumento na atividade glandular e no crescimento dos ductos e túbulos da glândula mamária. Essas alterações são causadas pelo aumento da concentração de estrógeno nessa fase. A manifestação comportamental da fêmea caracteriza-se pela atração do macho, sem permitir a cópula. Ainda, as fêmeas podem mostrar-se irrequietas e desobedientes, com polidipsia e poliúria compensatórias (Christiansen, 1988).

O principal evento hormonal durante o *proestro* é o aumento contínuo da concentração de estradiol sérico, o qual é sintetizado pelas células da granulosa dos folículos ovarianos em desenvolvimento. O início do *proestro* está associado a concentrações de estrógeno acima de 25 pg/ml, atingindo o pico máximo com concentrações em torno de 60 a 70 pg/ml, 24 a 48 horas antes do término do mesmo (Feldman e Nelson, 2003). Ettinger (1992) cita que essa onda de estrógeno dura de um a dois dias e precede o pico pré-ovulatório do LH, retornando progressivamente a concentrações basais (15 pg/ml) durante os próximos cinco a 20 dias.

O hormônio luteinizante é uma gonadotrofina liberada pela adeno-hipófise de forma pulsante, o qual estimula a maturação, luteinização e ovulação dos folículos ovarianos (Allen, 1995). No início do *proestro*, observa-se uma série de pequenas, porém potentes, ondas de LH (Feldman e Nelson, 2003), retornando à concentração basal em seguida e elevando-se em amplitude e frequência ao final do período, até alcançar um pico em aproximadamente 48 horas antes da maioria das ovulações (Ettinger, 1992). Concannon *et al.* (1989) relatam que essa onda pré-ovulatória de LH tem uma duração de 24 a 72 horas, e Stabenfeldt e Shille (1977) citam que é mais longa que a observada na maioria das outras espécies.

Estro

O início do *estro* (duração: 3-21 dias; média 9 dias) é identificado pela receptividade da fêmea ao macho, permitindo o coito. Autores têm observado que a cadela começa a exibir os sinais do *estro* quando a concentração de estrógeno circulante começa a declinar e a progesterona sérica aumenta (Olson e Nett, 1986; Concannon *et al.*, 1989; Feldman e Nelson, 2003). Esse fato deve-se a produção em excesso de progesterona, que é utilizada como precursora na produção de estrógeno. Além disso, ocorre luteinização das células da granulosa dos folículos maduros, que passam a produzir progesterona levando ao aumento de sua concentração no sangue. Outro evento estimulado pela queda de estrógeno e elevação da progesterona, segundo Feldman e Nelson (2003), é o *feedback* positivo sobre o hipotálamo e a hipófise, resultando na secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e também na onda pré-ovulatória de LH. Concannon *et al.* (1989) citam que, na maioria dos ciclos, essa onda pré-ovulatória de LH ocorre um dia antes da transição do *proestro* para o *estro*, e sua duração varia entre 24 a 96h (Johnston *et al.*, 2001).

A progesterona é produzida pelas células da granulosa nos folículos maduros que sofrem luteinização sob influência do LH (Allen, 1995) antes do *estro*. Weilenmann *et al.* (1993), estudando as concentrações plasmáticas de estradiol e progesterona em cadelas durante o ciclo estral, observaram que a concentração de progesterona começa a aumentar um dia após o aparecimento do pico de estrógeno na fase folicular. Segundo Feldman e Nelson (2003), as concentrações circulantes de progesterona encontram-se basais (<0,5ng/ml) até 24 a 72 horas antes do final do *proestro*, quando se eleva acima de 1,0ng/ml. No momento da onda pré-ovulatória de LH, a concentração de progesterona encontra-se em torno de 2 a 4 ng/ml. Essa elevação na concentração da progesterona (mínimo de 1,0ng/ml) é considerada responsável pelo comportamento receptivo da fêmea ao macho. No momento da ovulação, dois dias após o pico de LH, a concentração de progesterona encontra-se entre 4 a 10ng/ml (Feldman e Nelson, 2003). A cadela parece ser singular ao apresentar comportamento de *estro* sob influência de concentração elevada de progesterona (Johnston *et al.*, 2001).

Na presença do macho, a cadela dirige a região posterior em sua direção, abaixa o dorso e eleva a região pélvica, exibe a região perineal e ondula a cauda para um dos lados. A vulva ainda se encontra edemaciada, mas o corrimento vaginal muda sua coloração, passando a transparente e incolor, ou amarelo-palha (Christiansen, 1988). O endométrio encontra-se menos edemaciado (Allen, 1995). O *estro* continua até que a fêmea recuse o macho novamente. Porém, Holst e Phemister (1975) observaram que a recusa ao macho não serve como um prognóstico, porque a fêmea pode recusá-lo num dia e aceitar o coito no dia seguinte. Um outro critério que definiria com mais precisão o final do *estro* está baseado na citologia vaginal (Feldman e Nelson, 2003).

A *ovulação*, que é espontânea na cadela, ocorre 24 a 72 horas após a onda de LH (Olson e Nett, 1986;

Ettinger, 1992; Feldman e Nelson, 2003), entre o 2° ou 3° dia do estro (Tsutsui, 1989), 24 a 48 horas após a aceitação do macho pela fêmea (Holst e Phemister, 1971). A cadela ovula ovócitos primários, e a primeira divisão meiótica se completa no oviduto dentro de três dias após a ovulação (Ettinger, 1992; Feldman e Nelson, 2003). Altos índices de fertilidade estão associados a coberturas ocorridas entre os dias zero a cinco após o pico de LH (Holst e Phemister, 1975; Feldman e Nelson, 2003). Não há confirmação de gestação proveniente de coberturas ocorridas nove a dez dias após a onda de LH (Feldman e Nelson, 2003).

Diestro

O *diestro* (duração: 2–3 meses; média 75 dias) é marcado pelo fim do período de estro, ou seja, a cadela não é mais receptiva ao macho (Jochle e Andersen, 1977; Olson e Nett, 1986; Christiansen, 1988; Feldman e Nelson, 2003). O edema vulvar diminui progressivamente até desaparecer, e apenas uma quantidade limitada de corrimento vaginal poderá estar presente. A cadela torna-se calma, e a atração pelos machos logo decresce (Christiansen, 1988). O diestro é dominado pela progesterona, que atinge um pico máximo de 15ng a 60ng/ml duas a três semanas após o início desse estágio, o qual persiste por uma a duas semanas, declinando gradualmente até atingir valores basais no final do período, enquanto os outros hormônios encontram-se essencialmente em concentrações basais (Ettinger, 1992). O útero responde ao aumento da concentração de progesterona mantendo a estrutura glandular e a vascularização adequadas para a gestação. A duração do diestro, baseada na função lútea, é similar para cadelas não-gestantes e gestantes (Stabenfeldt e Shille, 1977; Olson e Nett, 1986).

Durante esse período, a concentração de progesterona é semelhante para cadelas gestantes, não-gestantes e ainda para as histerectomizadas, o que demonstra que o útero ou prostaglandinas uterinas não seriam responsáveis pela manutenção fisiológica ou regressão do corpo lúteo (CL). Hormônios como LH e prolactina são necessários para a manutenção do CL na maioria das espécies. Na espécie canina, acredita-se que o CL seja hormônio independente durante a primeira metade do diestro e só a partir desse período passa a requerer suporte luteotrófico, principalmente de prolactina (Johnston *et al.*, 2001).

O corpo lúteo (CL) da cadela gestante e não-gestante é sensível aos efeitos luteolíticos da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), embora não tanto quanto o observado na maioria das outras espécies (Concannon, 1986). O CL atua como uma glândula endócrina de vida curta. Nas cadelas gestantes, a função do CL declina abruptamente com o início do parto devido à ação das prostaglandinas (Feldman e Nelson, 2003). Entretanto, nas cadelas não-gestantes, esse declínio estaria relacionado à apoptose das células luteínicas.

Vários estudos foram realizados com o objetivo de avaliar as características do CL na espécie canina. Hoffmann *et al.* (1992), estudando efeitos da histerectomia em cinco cadelas Foxhunter, observaram que o útero não influenciou na atividade lútea ovariana de cadelas não-gestantes e que não havia a presença de luteolisina uterina, o que também foi relatado por Okkens *et al.* (1985) em trabalho semelhante com cadelas Beagle. Em pesquisa conduzida por Hoffmann *et al.* (1996) com o objetivo de bloquear a produção de $PGF_{2\alpha}$ em cadelas gestantes com a utilização de indometacina, observou-se prolongamento no período gestacional em 50% dos animais, havendo a necessidade de cesariana ao final do experimento. Os autores concluíram que a $PGF_{2\alpha}$ induz a luteólise na cadela gestante, contudo um outro órgão, além do útero, deve ser sítio de produção desse hormônio, como o ovário ou o próprio CL.

Anestro

Segundo Feldman e Nelson (2003), basicamente não há diferenças clínicas aparentes entre um animal em diestro e que não se encontra gestante e um em anestro. O *anestro* (duração: 1–6 meses; média: 125 dias) caracteriza-se, em termos de comportamento, pela inatividade sexual. Nesse período, o útero encontra-se num processo de involução após os efeitos de uma gestação ou pseudogestação. Talwar *et al.* (1985) e Johnston *et al.* (1985), citados por Feldman e Nelson (2003), observaram que a completa involução do útero ocorre aos 120 dias num ciclo sem gestação e aos 140 dias num ciclo com gestação, o que pode explicar o longo período de intervalo interestral em cadelas normais (Feldman e Nelson, 2003).

Durante anos, o anestro foi considerado uma fase de repouso no ciclo reprodutivo da cadela, porém nem a hipófise nem os ovários encontram-se quiescentes nesse período (Ettinger, 1992). Jeffcoate (1993), estudando os aspectos endocrinológicos do anestro em cadelas, sugeriu que não há liberação ou circulação insuficiente de gonadotrofinas, e sim que a responsividade dos ovários às mesmas está baixa nesse período. McNeilly (1987), citado por Jeffcoate (1993), cita que a prolactina é responsável pela baixa responsividade ovariana às gonadotrofinas, bem como pela diminuição na liberação das mesmas em outras espécies, sugerindo que a prolactina tem um papel inibidor sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Entretanto, Okkens *et al.* (1997), estudando o efeito de um agonista da dopamina (metergolina) sobre a secreção de prolactina em cadelas, observaram que a indução do estro não foi iniciada pela supressão da secreção de prolactina, mas, aparentemente, por outro efeito dopaminérgico.

No início e meio do anestro, as concentrações de estradiol e progesterona encontram-se basais, havendo

elevação do estradiol no final do mesmo. A concentração de FSH encontra-se basal no início e meio do anestro, apresentando aumento no final desse período. O surgimento episódico de LH pode ser detectado durante o anestro, apresentando maior intensidade no final do mesmo (Ettinger, 1992; Kooistra *et al.*, 1999).

Pseudogestação

Devido ao fato de a fisiologia do diestro ser semelhante em fêmeas gestantes e não-gestantes, estas podem apresentar uma síndrome chamada de *pseudogestação* (Feldman e Nelson, 2003). Os sinais clínicos mais comuns são desenvolvimento da glândula mamária, secreção uterina, construção de ninho, adoção de objetos inanimados, entre outras alterações comportamentais (Johnston, 1986; Christiansen, 1988). Ettinger (1992) cita que os sintomas geralmente começam a manifestar-se seis a oito semanas após o estro. Segundo Feldman e Nelson (2003), esta é a fase de declínio da progesterona, que parece estimular a síntese e a secreção de prolactina, hormônio luteotrófico liberado pela adeno-hipófise e que atua no controle do desenvolvimento da glândula mamária e na estimulação da síntese de leite (Hadley, 1996) e no sistema nervoso central (SNC) para induzir o comportamento materno (Hafez, 1995). Janssens (1986) comenta que algumas cadelas devem ser mais sensíveis a esses eventos endócrinos, resultando no aparecimento da pseudogestação clínica, e que aquelas que desenvolvem pseudogestação tendem a apresentá-la nos ciclos subseqüentes. Para o tratamento dessa manifestação, são utilizados inibidores de prolactina, progestágenos e andrógenos (Feldman e Nelson, 2003).

Fatores que influenciam o intervalo entre estros

A periodicidade do ciclo estral é variável e não pode ser utilizada na determinação do próximo estro na cadela. Bouchard *et al.* (1991), estudando a duração do intervalo interestral em cadelas, sugerem que sua variabilidade pode ser atribuída à hereditariedade, diferenças entre raças, gestação e idade.

Christie e Bell (1971) observaram que animais gestantes apresentam um intervalo interestral maior (32 semanas) que os não-gestantes (29 semanas). Achados similares foram descritos por Bouchard *et al.* (1991).

Autores têm observado uma tendência para cadelas mais velhas de aumentar o intervalo interestral, contudo não parece haver diminuição na média de concepção como resultado desse aumento (Stabenfeldt e Shille, 1977). Segundo Andersen e Wooten (1959), a maioria das cadelas mostra um leve, porém progressivo, aumento no intervalo interestral até quatro anos de idade, enquanto cadelas mais velhas apresentam ciclos estrais irregulares e um período de anestro longo, confirmado por Feldman e Nelson (2003), que sugerem que, a partir dos sete anos, inicia-se um aumento do intervalo entre estros.

Christie e Bell (1971) e Bouchard *et al.* (1991) observaram não haver influência do porte físico sobre o ciclo estral, ao passo que Marchal e Jolly (1909), citados por Andersen e Wooten (1959), já citavam que animais de raças de pequeno porte entram no cio a cada quatro meses, enquanto os de grande porte apresentam cio a cada oito meses. Andersen e Wooten (1959) confirmaram essas observações demonstrando que cadelas pesadas apresentam intervalo interestral maior que cadelas leves. Os mesmos autores citam ainda que, uma vez estabelecidos os intervalos do proestro, estro e diestro no ciclo de uma raça, os mesmos mostram-se com variações insignificantes, enquanto o período de anestro sofre influência do porte físico do animal.

Fisiologia e endocrinologia da gestação e do parto

Concannon (1986) cita que o intervalo entre uma cobertura fértil e o parto é de 57 a 68 dias, com média de 64 dias. Segundo o mesmo autor, o padrão hormonal nesse período é similar àquele observado durante o ciclo de animais não-gestantes, fato também relatado por Feldman e Nelson (2003).

Concentrações elevadas de progesterona são necessárias para a manutenção da gestação, pois ela é responsável pelo desenvolvimento das glândulas endometriais, secreção de fluidos uterinos, crescimento endometrial, manutenção da placenta, inibição da motilidade uterina e eliminação da resposta leucocitária no interior do útero. Em estudos realizados por Feldman e Nelson (2003) e Steinetz *et al.* (1987), ficou demonstrado que a principal fonte desse hormônio na cadela é o corpo lúteo (CL).

As concentrações de estrógeno encontram-se basais nas cinco ou seis primeiras semanas de gestação, aumentando no final desse período, mas mantendo-se abaixo das concentrações observadas no proestro (Feldman e Nelson, 2003). Segundo Concannon (1986), a presença de estrógeno durante a gestação contribui para a síntese de receptores intracelulares para progesterona e promove o desenvolvimento das glândulas mamárias. A concentração de FSH encontra-se elevada no terço final da gestação e contribui para o aumento de estrógeno nesse mesmo período (Concannon *et al.*, 1989).

A concentração de prolactina começa a aumentar na segunda metade da gestação, e esta é considerada um hormônio luteotrófico a partir desse período apenas (Jochle, 1997). O pico na produção de prolactina ocorre no parto seguido por um declínio abrupto por dois dias antes de aumentar novamente, quando a lactação é estabelecida (Onclin e Verstegen, 1997).

A *relaxina* é um hormônio que induz alterações nos tecidos conectivos do trato reprodutivo, mudanças

essas que são necessárias para a manutenção da gestação e preparação para o parto. Sua concentração aumenta durante a metade final da gestação, atingindo picos entre 4 a 6ng/ml (Johnston et al., 2001), e permanece durante a lactação por quatro a nove semanas em cadelas (0,5 a 2,0ng/ml), o que difere das outras espécies domésticas, em que há um declínio da mesma ainda antes do parto (Steinetz *et al.*, 1987). Segundo Steinetz *et al.* (1989), o estímulo para produção de relaxina é controverso, bem como a sua fonte de liberação durante a gestação, uma vez que tal hormônio não é detectado em cadelas com pseudogestação, as quais apresentam padrão hormonal semelhante às cadelas gestantes. Os mesmos autores sugerem que a relaxina é produzida pelo ovário e, provavelmente em quantidades menores, pela placenta. Contudo, durante o período de lactação, a fonte de produção de relaxina ainda é considerada obscura. Johnston et al (2001) reportam que, além do ovário e placenta, a glândula mamária também pode ser considerada fonte de produção de relaxina.

Assim como há diferenças no padrão endócrino das espécies, há igual diversidade na ação do feto no momento do nascimento. Em cães não há evidências concretas em sustentar a hipótese de que o feto seja o maior responsável pelo início do parto (Lye, 1996).

O principal evento endócrino do parto é a alteração da razão estrógeno-progesterona, devido à queda de progesterona. O declínio desse hormônio reflete no descolamento da placenta, dilatação da cérvix e aumento da contratilidade uterina. Ocorre o aumento da sensibilidade do miométrio à ocitocina, e esta estimula a produção de PGF₂ α pelo útero. A ocorrência da luteólise pré-parto pode ser acompanhada pelo declínio da temperatura retal paralelo à redução na concentração de progesterona. A temperatura retal tem uma redução em 1°C entre 12 a 24 horas antes do parto (Concannon *et al.*, 1989).

Puerpério

A involução uterina pós-parto na cadela é um processo lento que leva até doze semanas para se completar (Jochle e Andersen, 1977; Al-Bassam *et al.*, 1981). As principais mudanças no endométrio são observadas durante as primeiras nove semanas pós-parto, quando ocorre intensa necrose celular e do tecido conectivo com expulsão como lóquio e reabsorção (Jochle e Andersen, 1977; Al-Bassam *et al.*, 1981). As mudanças secundárias que ocorrem após a 9ª semana são menos intensas e incluem mudança na forma e no tamanho das células epiteliais que revestem o endométrio (Al-Bassam *et al.*, 1981).

Controle da fertilidade

A supressão de cio nas cadelas é, muitas vezes, um desejo do proprietário, seja pelo incômodo que suas manifestações causam, ou simplesmente porque não há como evitar um cruzamento indesejado e os filhotes dele advindos (Valle e Marques Jr., 1999). Adicionalmente, nos últimos anos, métodos de prevenção ou interrupção do ciclo reprodutivo têm sido descritos para o controle populacional de cães. Segundo o Centro de Controle de Zoonoses de São Paulo (CCZ), a população estimada de cães e gatos atinge 1 milhão e 400 mil animais na grande São Paulo. Em Belo Horizonte, o número de cães de rua é de cerca de 300.000.

As medidas de controle incluem cirurgia, terapia hormonal e, mais recentemente, controle imunológico e químico, e estes levam a supressão do proestro ou estro já iniciado, atraso temporário do estro e permanente manutenção do animal em anestro (Evans e Sutton, 1989).

Método cirúrgico

A ovariohisterectomia é o método cirúrgico de escolha para a esterilização da cadela (Evans e Sutton, 1989; Concannon, 1995). Concannon e Meyers-Wallen (1991) citam que há a vantagem adicional de redução do risco de neoplasias mamárias se realizada antes do 1º ou 2º ciclo estral. Evans e Sutton (1989) sugerem ainda que a castração elimina o risco de piometra e pseudogestação. Porém, os mesmos autores relatam que essa intervenção apresenta efeitos colaterais, como incontinência urinária, obesidade, vulva infantil, alopecia, mudança da cor e da textura dos pêlos e abscessos na sutura, além dos riscos da anestesia.

Quando ocorrer dúvidas por parte do veterinário e do proprietário na utilização desse método, deve-se considerar a possibilidade do uso do controle hormonal do cio. As vantagens estão na reversibilidade do processo e no seu uso só quando necessário (Evans e Sutton, 1989; Johnston *et al.*, 2001).

Progestágenos e andrógenos

Vários hormônios esteróides têm a capacidade de suprimir a atividade ovariana cíclica em cadelas, entre eles os esteróides naturais *progesterona* e *testosterona*, além de uma variedade de esteróides sintéticos, tais como acetato de *medroxiprogesterona*, *acetato de megestrol*, *acetato de melengestrol*, *proligestona* e *miborelone*. A redução da atividade ovariana envolve a supressão da secreção de hormônios gonadotróficos. Contudo, a administração prolongada desses progestágenos tende a resultar em hiperplasia endometrial cística e infecção uterina subsequente, além do desenvolvimento de tumores mamários (Concannon e Meyers-Wallen, 1991).

Evans e Sutton (1989) relatam que essas alterações ocorrem mais facilmente quando o útero e a glândula mamária são previamente sensibilizados pelo estrógeno. Os mesmos autores citam ainda que andrógenos podem induzir a mudanças no comportamento e a outros efeitos colaterais, como hipertrofia do clítoris, descarga vaginal e obesidade.

A proligestona, progestágeno de segunda geração, tem como principal característica sua fraca ação progesterônica e maior especificidade antigonadotrófica, resultando numa menor frequência de afecções uterinas e da glândula mamária em relação a outras drogas (Van Os *et al.*, 1981; Evans e Sutton 1989; Concannon, 1995).

Estrógeno

Andersen e Wooten (1959) relatam que a ação do estrógeno depende do estado fisiológico da cadela e da dose administrada. As respostas fisiológicas incluem indução do estro, decréscimo no tamanho dos ovários e retardo do crescimento folicular em animais pré-púberes. Segundo os mesmos autores, administração de estrógeno na fase lútea causa hemorragia uterina e mudanças degenerativas no endométrio, o que também foi descrito por Concannon (1995).

Elevadas doses de estrógeno na forma de *cipionato de estradiol* foram comumente utilizadas para prevenção da nidação em cadelas. Entretanto, tal administração não é mais recomendada por causar afecções uterinas (Concannon e Meyers-Wallen, 1991). Sobre a administração de outros estrógenos, entre eles o *dietilestilbestrol*, por via oral, e *valerato* ou *benzoato de estradiol*, por via parenteral, ainda não há relatos de uma dose eficaz e segura (Concannon, 1995).

Contraceptivos não-esteróides

Os contraceptivos não-esteróides incluem imunização, administração de gonadotrofinas e GnRH agonistas (Concannon e Meyers-Wallen, 1991; Concannon, 1995).

Prostaglandina

Autores relatam o papel luteolítico da *prostaglandina F₂α* (PGF₂α) em animais gestantes e não-gestantes (Concannon *et al.*, 1989) se administrada repetidamente, bem como sua ação na contratilidade uterina (Concannon, 1995). Além de ser dose e frequência dependente, o estágio da gestação também irá influenciar na sua eficácia. Animais selecionados para tratamento com a PGF₂α devem estar com 20 a 30 dias de gestação (Concannon e Meyers-Wallen, 1991). Os mesmos autores citam que os efeitos colaterais incluem salivação, êmese, diarreia, hipotermia e letargia.

Segundo Concannon (1995), as medidas utilizadas para minimizar efeitos indesejáveis da hormonioterapia incluem utilização de uma dose baseada no peso corporal do animal e o uso de doses mínimas efetivas, limitação da administração no período de anestro confirmado pela anamnese, concentração de progesterona e citologia vaginal, preconizando-se aplicação de até dois tratamentos consecutivos.

Antiprogestágenos

Antiprogestágenos são esteróides sintéticos que se ligam aos receptores de progesterona prevenindo a ação da mesma. O *mifepristone* foi desenvolvido para humanos e não se encontra disponível para uso veterinário, embora tenha sido testado em cães sem relato de efeitos colaterais (Concannon *et al.*, 1990). O antiprogestágeno *aglepristone* encontra-se disponível para uso veterinário. Relatos do uso do *aglepristone* na rotina da clínica veterinária de pequenos animais encontram-se disponíveis na literatura (Fieni *et al.*, 2001), e a ausência de efeitos colaterais sugere a utilização do *aglepristone*, na dose recomendada pelo fabricante, como um método ideal para a prevenção da gestação ou término da mesma (Wanke *et al.*, 2002).

Considerações finais

Durante a última década, o objetivo do estudo da reprodução canina tem sido organizar as peças do quebra-cabeça que envolve os mecanismos reprodutivos na espécie.

O entendimento do padrão endócrino e suas inter-relações, e de como a função reprodutiva é influenciada pelo ambiente hormonal individual, tem um papel crítico no desempenho do animal, pois os mesmos apresentam peculiaridades que não são observadas em outras espécies domésticas.

Apesar de toda pesquisa realizada envolvendo o controle endócrino da função gonadal na cadela, a fase lútea ainda não é bem compreendida, havendo necessidade de mais estudos para determinar que mecanismos e eventos controlam a transição do diestro para o anestro e deste para o proestro.

As opções disponíveis para a prevenção do estro e da gestação em cadelas são variadas na utilização de terapêutica hormonal ou intervenção cirúrgica, sendo esta, por sua vez, definitiva. Porém, os efeitos colaterais



são muitos e, no caso da hormonioterapia, ter a precaução da utilização do medicamento no período mais apropriado é condição *sine qua non* para a diminuição do surgimento de hiperplasia endometrial cística ou tumores mamários.

Muitas peças ainda necessitam ser encaixadas no quebra-cabeça da reprodução canina, principalmente aquelas relacionadas com a endocrinologia. O conhecimento de aspectos reprodutivos básicos é imprescindível para o suporte à clínica e às técnicas reprodutivas, ainda de uso limitado para a cadela.

Referências

- Al Bassam MA, Thomson RG, O'Donnell L.** Normal postpartum involution of the uterus in the dog. *Can J Comp Med*, v.45, p.217-232, 1981.
- Allen WE.** *Fertilidade e obstetrícia no cão*. São Paulo: Varela, 1995. 197p.
- Andersen AC, Wooten E.** The estrous cycle of the dog. In: Cole HH, Cupps PT (Ed.). *Reproduction in domestic animals*. New York: Academic Press, 1959. p.359-397.
- Bouchard G, Youngquist RS, Vaillancourt D, Krause GF, Guay P, Paradis M.** Seasonality and variability of the interestrus interval in the bitch. *Theriogenology*, v.36, p.41-50, 1991.
- Christie DW, Bell ET.** Some observations on the seasonal incidence and frequency of oestrus in breeding bitches in Britain. *J Small Anim Pract*, v.12, p.159-167, 1971.
- Christiansen IJ.** *Reprodução no cão e gato*. São Paulo: Manole, 1988. 362p.
- Concannon PW.** Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. *J Reprod Fertil Suppl*, n.47, p.3-27, 1993.
- Concannon PW.** Contraception in the dog. *Vet Annu*, v.35, p.177-187, 1995.
- Concannon PW.** Physiology and endocrinology of canine pregnancy. In: Morrow DA (Ed.). *Current therapy in theriogenology*. 2.ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986. p.491-497.
- Concannon PW, Meyers-Wallen VN.** Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dog and cats. *J Am Vet Med Assoc*, v.198, p.1214-1225, 1991.
- Concannon PW, McCann, JP, Temple M.** Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J Reprod Fertil Suppl*, n.39, p.3-25, 1989.
- Concannon PW, Yeager A, Frank D, Iyampillai A.** Termination of pregnancy and induction of premature autolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs. *J Reprod Fertil*, v. 88; p. 99-104, 1990.
- Ettinger S.J.** *Tratado de medicina interna veterinária*. 3.ed. São Paulo: Manole, 1992. v.4, p.1857-1869.
- Evans JM, Sutton DJ.** The use of hormones, especially progesteragens, to control oestrus in bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, n.39, p.163-173, 1989.
- Fayrer-Hosken RA, Dookwah HD, Brandon CI.** Immunocontrol in dogs. *Anim Reprod Sci*, v.60/61, p.365-373, 2000.
- Feldman EC, Nelson RW.** *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3.ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2003. 1089p.
- Fieni F, Bruyas JF, Battut I.** Clinical use of anti-progestins in the bitch. Recent advances in small animal reproduction. International Veterinary Information Service, 2001. A1219. 0201. Disponível em www.IVIS.org.
- Hadley ME.** *Endocrinology*. 4.ed. Tucson: Prentice Hall, 1996. 518p.
- Hafez ESE.** *Reprodução animal*. 6. ed. São Paulo: Manole, 1995. 582p.
- Hoffmann B, Hoveler R, Hasan SH, Failing K.** Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy. *J Reprod Fertil*, v.96, p.837-845, 1992.
- Hoffmann B, Riesenbeck A, Klein R.** Reproductive endocrinology of bitches. *Anim Reprod Sci*, v.42, p.275-288, 1996.
- Holst PA, Plemister RD.** Temporal sequence of events in the estrous cycle of the bitch. *Am J Vet Res*, v.36, p.705-706, 1975.
- Holst PA, Plemister RD.** The prenatal development of the dog: preimplantation events. *Biol Reprod*, v.5; p.194-206, 1971.
- Janssens LAA.** Treatment of pseudopregnancy with bromocriptine, an ergot alkaloid. *Vet Res*, v.119, p.172, 1986.
- Jeffcoate IA.** Endocrinology of anestrus bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, n.47; p.69-73; 1993.
- Jochle W.** Prolactin in canine and feline reproduction. *Reprod Domest Anim*, v.32, p.183-193, 1997.
- Jochle W, Andersen AC.** The estrous cycle in the dog: a review. *Theriogenology*, v.7, p.113-140, 1977.
- Johnston SD.** Pseudopregnancy in the bitch. In: Morrow DA (Ed.) *Current therapy in theriogenology*. 2.ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986. p.490-491.
- Johnston SD, Kustritz MVR, Olson PNS.** *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001. 592p.
- Kooistra HS, Okkens AC, Bevers MM, Popp-Snijders C, van Haften B, Dieleman SJ, Schoemaker J.** Concurrent pulsatile secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone during different phases of the estrous cycle and anestrus in Beagle bitch. *Biol Reprod*, v.60, p.65-71, 1999.



- Lye SJ.** Initiation of parturition. *Anim Reprod Sci*, v.42, p.495-503, 1996.
- Okkens AC, Dieleman SJ, Bevers MM, Willemse AH.** Evidence for the non-involvement of the uterus in the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *Vet Quart*, v.7, p.169-173, 1985.
- Okkens AC, Kooistra HS, Dieleman SJ, Bevers MM.** Dopamine agonistic effects as opposed to prolactin concentrations in plasma as the influencing factor on the duration of anestrus in bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, n.51; p.55-58; 1997.
- Olson PN, Nett TM.** Reproductive endocrinology and physiology of the bitch. In: Morrow DA. (Ed.) *Currenty therapy in theriogenology*. 2.ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986. p.453-457.
- Onclin K, Verstegen JP.** Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrous beagle bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, n.51, p.203-208, 1997.
- Stabenfeldt GH, Shille VM.** Reproduction in the dog and cat. In: Cole HH, Cupps PT. (Ed.). *Reproduction in domestic animals*. 3.ed. New York: Academic Press, 1977. p.499-527.
- Steinetz BG, Goldsmith LT, Harvey HJ, Lust G.** Serum relaxin and progesterone concentrations in pregnant, pseudopregnant, and ovariectomized, progestin-treated pregnant bitches: detection of relaxin as a marker of pregnancy. *Am J Vet Res*, v.50, p.68-71, 1989.
- Steinetz BG, Goldsmith LT, Lust G.** Plasma relaxin levels in pregnant and lactating dogs. *Biol Reprod*, v.37, p.719-725, 1987.
- Tsutsui T.** Gamete physiology and timing of ovulation and fertilization in dogs. *J Reprod Fertil*, v.39, p.269-275, 1989.
- Valle GR, Marques Jr AP.** Endocrinopatologia e terapia hormonal do ciclo estral da cadela. *Cad Téc Vet Zoot*, n.30, p.49-74, 1999.
- Van Os JL, Van Laar PH, Olddenkamp EP.** Oestrus control and the incidence of mammary nodules in bitches, a clinical study with two progestogens. *Vet Quart*, v.3, p.46-56, 1981.
- Wanke MM, Romagnoli S, Verstegen J.** Phamacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists and dexamethasone. Recent advances in small animal reproduction. International Veterinary Information Service, 2002. Disponível em www.IVIS.org.
- Weilemann R, Arnold S, Dobeli M, Rusch P, Zerobin K.** Estradiol and progesterone concentrations in the plasma of nonpregnant bitches during the sexual cycle. *Schweiz Arch Tierhkd*, v.135, p.51-57, 1993.
-