

**ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA E CONTROLE DA
FERTILIDADE DA CADELA - REVISÃO**
(Reproductive endocrinology and fertility control in bitches – a review)

OLIVEIRA, E.C.S.¹; MARQUES JÚNIOR, A.P.²; NEVES, M.M.³

¹MV, Mestranda. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária – UFMG. ecso21@uol.com.br;

²MV, Prof. Dr. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária – UFMG. ampinho@vet.ufmg.br;

³MV, Mestranda. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária – UFMG. carpedie@net.em.com.br.

RESUMO – O aparelho reprodutor da cadela está sujeito a alterações periódicas que estão diretamente relacionadas ao ciclo estral. Estabelecer critérios para a identificação desses estádios, e do período de maior fertilidade da fêmea, é essencial para se determinar o momento ideal para cobertura natural ou inseminação artificial. Nos últimos anos métodos de prevenção ou interrupção da gestação têm sido descritos visando 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 não destinados à reprodução. Nos casos que envolvem a terapia hormonal como método contraceptivo, a precaução na utilização do medicamento no período mais adequado do ciclo é importante para a diminuição do surgimento de afecções uterinas e da glândula mamária. Diante destas observações essa revisão tem como objetivo abordar aspectos relacionados à fisiologia e endocrinologia reprodutiva na cadela, enfatizando o controle reprodutivo e seus efeitos colaterais.

Palavras chave: cadela, ciclo estral, endocrinologia, contracepção.

ABSTRACT – Bitch reproductive organs of undergo periodical changes during the stages of the estrous cycle. The establishment of features of each stage of the estrous cycle, and the period of female higher fertility, is important for the determination of the optimal days for mating or artificial insemination. In the last decade methods of prevention or termination of pregnancy have been proposed for population growth control of dogs and cats This includes surgery, hormonal therapy and, more recently, immunological control. Ovaryhysterectomy is probably the best method of contraception for bitches not intended for breeding. In cases where hormones are used as a method for contraception, it is important to know the precise stages of the cycle to avoid possible side effects, like uterine or mammary gland diseases. The main concerns of the present review are the reproductive physiology and endocrinology of the bitch and the methods for contraception and possible side effects induced by such procedure.

Key words: bitch, estrous cycle, endocrinology, contraception.

Introdução

O ciclo estral do cão doméstico (*Canis familiaris*) possui características distintas das de outras espécies. A cadela é monocíclica com sua fase luteínica considerada semelhante em indivíduos gestantes e não gestantes, apresentando além disso, período de vários meses de quiescência (anestro) até o surgimento de novo ciclo (CONCANNON *et al.*, 1989).

Os estádios e suas fases funcionais correspondentes são o *proestro* que

corresponde à fase folicular, *estro* e *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 característico da cadela, pois este inicia-se com o declínio do estrógeno e aumento da progesterona associado a uma onda pré-ovulatória do hormônio luteinizante (LH), não observado em outras espécies (CONCANNON *et al.*, 1989).

Nas espécies poliéstricas, uma nova fase folicular inicia-se após o declínio de

progesterona causado pela luteólise em associação ao aumento da liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do LH, fenômeno não observado na cadela, porquanto a queda na concentração de progesterona não indica o início de um novo ciclo. O que se sem a presença de sinais externos de atividade estrogênica, embora atualmente sabe-se que há atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano também durante esta fase (CONCANNON, 1993).

Nos últimos anos métodos de prevenção ou interrupção da gestação têm sido descritos, visando 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 método definitivo e que 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).

Estádios do ciclo estral

Proestro - Clinicamente o *proestro* (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 este período, a fêmea apresenta a vulva edemaciada e hipertrofiada, a cervix dilatada, o endométrio espessado e há aumento na atividade glandular e no crescimento dos ductos e túbulos da glândula mamária. Estas alterações são causadas pelo aumento da concentração de estrógeno nesta fase. A manifestação comportamental da fêmea caracteriza-se pela atração do macho, sem permitir a cópula (FELDMAN e NELSON, 1996). 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, 1996). Esta onda de estrógeno dura de um a dois dias e precede o

FIGURA 1 – OVÁRIO DE CADELA COM PRESENÇA DE CORPOS LÚTEOS.

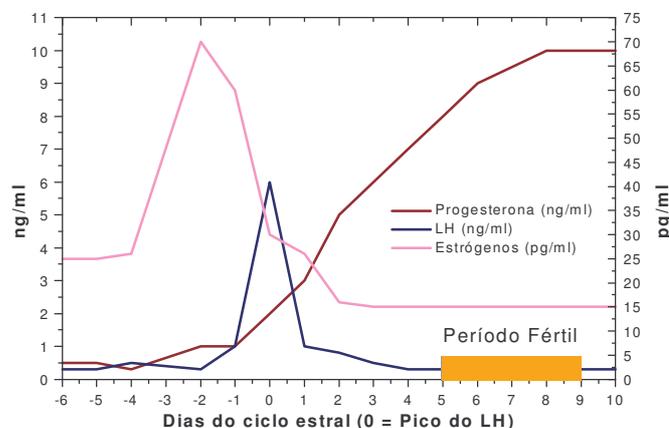


pico pré-ovulatório do LH (VALTONEN e JALKANEN, 1993), retornando progressivamente às concentrações basais (15 pg/ml) durante os próximos 5 a 20 dias (ETTINGER, 1992) (FIGURA 2).

O LH é gonadotrofina liberada pela hipófise anterior 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, 1996), 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). Esta onda pré-ovulatória de LH tem uma duração de 24 a 72 horas (CONCANNON *et al.*, 1989) e é mais longa que a observada na maioria das outras espécies (STABENFELDT e SHILLE, 1977).

Estro - O início do *estro* (3-21 dias; média de 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, 1996). Este fato deve-se à 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 é o *feedback* positivo sobre o hipotálamo e hipófise, resultando na secreção do FSH e também na onda pré-ovulatória de LH (FELDMAN e NELSON, 1996). Na maioria dos ciclos esta onda pré-ovulatória de LH ocorre um dia antes da transição do proestro para o *estro* (CONCANNON *et al.*, 1989).

FIGURA 2 – PERÍODO FÉRTIL CORRESPONDENTE AS CONCENTRAÇÕES HORMONAIIS DE LH, PROGESTERONA E ESTRÓGENO EM CADELAS.



A progesterona é produzida pelas células da granulosa nos folículos maduros que sofrem luteinização sob influência do LH antes do *estro* (ALLEN, 1995). Em um trabalho envolvendo o estudo das concentrações plasmáticas de estradiol e progesterona em cadelas durante o ciclo estral, observou-se que a concentração de progesterona começa a aumentar um dia após o aparecimento do pico de estrógeno na fase folicular (WEILEMANN *et al.*, 1993). As concentrações circulantes de progesterona são basais (<0,5 ng/ml) até 24 a 72 horas antes do final do proestro, quando eleva-se acima de 1,0

ng/ml. No momento da onda pré-ovulatória de LH a concentração de progesterona encontra-se em torno de 2 a 4 ng/ml (FIGURA 2). Esta elevação na concentração da progesterona (mínimo de 1,0 ng/ml) é considerada responsável pelo comportamento receptivo da fêmea ao macho (FELDMAN e NELSON, 1996).

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 encontra-se edemaciada, mas o

corrimento vaginal muda a 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, autores 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 (JOCHLE e ANDERSEN, 1977). Um outro critério que definiria com mais precisão o final do estro está baseado na citologia vaginal (FELDMAN e NELSON, 1996).

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, 1996), entre o 2º ou 3º 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, 1996; BYSTED, 1999; FARSTAD, 2000). Altos índices de fertilidade estão associados a coberturas ocorridas entre os dias zero a cinco após o pico de LH (FELDMAN e NELSON, 1996; HOFFMANN *et al.*, 1996). Não há confirmação de gestação proveniente de coberturas ocorridas nove a dez dias após a onda de LH (FELDMAN e NELSON, 1996) (FIGURA 2).

Diestro - O *diestro* (2–3 meses; média de 75 dias) é marcado pelo fim do período de cio, ou seja, a cadela não é mais receptiva ao macho (JOCHLE e ANDERSEN, 1977; CHRISTIANSEN, 1988; FELDMAN e NELSON, 1996; OLSON e NETT, 1986). 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 15 ng a 60 ng/ml duas a três semanas após o início deste 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 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).

Os corpos lúteos (FIGURA 1) (CL) da cadela gestante e não gestante são sensíveis aos efeitos luteolíticos da prostaglandina $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$), embora não tanto quanto o observado na maioria das outras espécies (CONCANNON, 1986). Estudos sobre efeitos da histerectomia em cinco cadelas Foxhunter, demonstraram que o útero não influenciou na atividade lútea ovariana de cadelas não-gestantes e que não havia a presença de luteolisina uterina (HOFFMANN *et al.*, 1992), o que também foi relatado em trabalho semelhante com cadelas Beagle (OKKENS *et al.*, 1985). Em pesquisa realizada 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. Nas fêmeas não-gestantes, no entanto, especula-se que o funcionamento do CL estaria vinculado a um intervalo de tempo pré-determinado, ou ainda, que a regressão luteal seria mediada por mecanismos reguladores autócrinos e parácrinos desconhecidos (HOFFMANN *et al.*, 1996).

Anestro - Basicamente não há diferenças clínicas aparentes entre um animal em diestro não gestante e um em anestro. O *anestro* (1–6 meses; média de 125 dias) caracteriza-se, em termos de comportamento, pela inatividade sexual. Neste período o útero encontra-se em processo de involução após os efeitos de uma gestação ou pseudogestação. A completa involução do útero ocorre aos 120 dias no ciclo sem gestação e aos 140 dias no ciclo com gestação, podendo explicar o longo período de intervalo interestral em cadelas normais (FELDMAN e NELSON, 1996).

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 neste período (OLSON *et al.*, 1982; ETTINGER, 1992). Em estudo envolvendo os aspectos endocrinológicos do anestro em cadelas, foi observado que não há liberação ou circulação insuficiente de gonadotrofinas, e sim que a responsividade dos ovários às mesmas está baixa neste período. A prolactina é considerada responsável pela baixa responsividade ovariana às gonadotrofinas, bem como pela diminuição na liberação das mesmas em outras espécies, sugerindo que este hormônio tem um papel inibidor sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano (JEFFCOATE, 1993). Entretanto, em pesquisa sobre o efeito de um agonista da dopamina (metergolina) sobre a secreção de prolactina em cadelas, autores observaram que a indução do estro não foi iniciada pela supressão da secreção de prolactina mas, aparentemente, por outro efeito dopaminérgico (OKKENS *et al.*, 1997).

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 deste 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 a fisiologia do diestro ser semelhante em fêmeas gestantes e não gestantes, estas podem apresentar um síndrome chamado de *pseudogestação* (FELDMAN e NELSON, 1996). 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). Os sintomas geralmente começam a manifestar-se seis a oito semanas após o estro (ETTINGER, 1992) sendo considerada como a fase de declínio da progesterona, que parece estimular a síntese e secreção de prolactina, que é um hormônio luteotrófico liberado pela hipófise anterior e que

atua no controle do desenvolvimento da glândula mamária (FELDMAN e NELSON, 1996), na estimulação da síntese de leite (HADLEY, 1996) e no sistema nervoso central (SNC) para induzir o comportamento materno (HAFEZ, 1995). Algumas cadelas devem ser mais sensíveis a estes eventos endócrinos, resultando no aparecimento da pseudogestação, e aquelas que desenvolvem pseudogestação tendem a apresentá-la nos ciclos subsequente (JANSSENS, 1986; HARVEY, 1998). Para o tratamento desta manifestação são utilizados inibidores de prolactina, progestágenos e andrógenos (FELDMAN e NELSON, 1996).

Citologia vaginal

A citologia vaginal é um exame laboratorial complementar de grande utilidade no auxílio do entendimento do comportamento e manejo reprodutivo da cadela (HOLST e PHEMISTER, 1975). O epitélio vaginal é classificado histologicamente como estratificado pavimentoso, sendo particularmente sensível às alterações hormonais, em especial à ação do estrógeno (VANUCCI *et al.*, 1997). O estrógeno promove o espessamento do epitélio, tornando as células do lúmen vaginal cada vez mais distantes do seu suprimento sangüíneo e promovendo assim proteção à mucosa no momento da cópula. As diferentes células encontradas na colpocitologia designam distintos estágios de morte celular. Elas podem ser classificadas como: *basais* e *para basais*, *células intermediárias pequenas* e *grandes*, *células superficiais* e *células anucleadas* (FELDMAN e NELSON, 1996).

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. Estudos sobre a duração do intervalo interestral em cadelas sugerem que sua variabilidade pode ser atribuída à hereditariedade, diferenças entre raças, gestação e idade (BOUCHARD *et al.*, 1991).

Autores observaram que animais gestantes apresentam um intervalo

interestral maior (32 semanas) que os não gestantes (29 semanas) (CHRISTIE e BELL, 1971; BOUCHARD *et al.*, 1991) e cadelas mais velhas apresentam tendência maior em aumentar o intervalo entre estros. Contudo, não parece haver diminuição na média de concepção como resultado deste aumento (STABENFELDT e SHILLE, 1977). 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 (ANDERSEN e WOOTEN, 1959).

Não há influência do porte físico do animal sobre o ciclo estral (CHRISTIE e BELL, 1971; BOUCHARD *et al.*, 1991), embora autores cite 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). Essas observações foram confirmadas demonstrando-se que cadelas pesadas apresentavam intervalo interestral maior que cadelas leves, e 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 (ANDERSEN e WOOTEN, 1959).

Fisiologia e endocrinologia da gestação e do parto

O intervalo entre uma cobertura fértil e o parto é de 57 a 68 dias, com média de 64 dias e o padrão hormonal neste período é similar a aquele observado durante o ciclo de animais não gestantes (FELDMAN e NELSON, 1996).

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. A principal fonte deste hormônio na cadela é o corpo lúteo (CL) (STEINETZ *et al.*, 1989; FELDMAN e NELSON, 1996).

A concentração de *estrógeno* encontra-se basal nas cinco ou seis primeiras semanas de gestação, aumentando ao final deste período, mas mantendo-se abaixo da concentração observada no proestro (FELDMAN e NELSON, 1996). A presença de estrógeno durante a gestação contribui para a síntese de receptores intracelulares para progesterona e promove o desenvolvimento das glândulas mamárias (CONCANNON, 1986). A concentração de FSH encontra-se elevada no terço final da gestação e contribui para o aumento de estrógeno neste mesmo período (CONCANNON *et al.*, 1989).

FIGURA 3 – ÚTERO DE CADELA COM PIOMETRA.



A concentração de *prolactina* começa a aumentar na segunda metade da gestação e esta é considerada um hormônio luteotrófico a partir deste período apenas (JOCHLE, 1997). O pico da prolactina ocorre no parto seguido por um declínio abrupto por dois dias e novo aumento, quando a lactação é estabelecida (ONCLIN e VERSTEGEN, 1997).

A *relaxina* é hormônio que induz alterações nos tecidos conectivos do trato reprodutivo, mudanças estas que são necessárias para a manutenção da gestação e preparação ao parto. Sua concentração aumenta durante a metade final da gestação e permanece durante a lactação por quatro a nove semanas em cadelas, o que difere das outras espécies domésticas, onde há um declínio da mesma ainda antes do parto (STEINETZ *et al.*, 1987). O estímulo para produção de relaxina é controverso, bem como a sua fonte de liberação durante a gestação, uma vez que a relaxina não é detectada em cadelas com pseudogestação, as quais apresentam padrão hormonal semelhante às cadelas gestantes (STEINETZ *et al.*, 1989). A relaxina é essencialmente produzida pela placenta na espécie canina, contudo, durante o período de lactação, a fonte de produção de relaxina ainda é considerada obscura (STEINETZ *et al.*, 1989).

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 a queda de progesterona. O declínio deste 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 $\text{PGF}_2\alpha$ 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. As principais mudanças no endométrio são observadas durante as primeiras nove semanas pós-parto, onde 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 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).

Os métodos contraceptivos incluem supressão do proestro ou estro já iniciado, atraso temporário do estro e permanente manutenção do animal em anestro (EVANS e SUTTON 1989).

FIGURA 4 – CADELA: TUMOR DA GLÂNDULA MAMÁRIA.



Método cirúrgico - A ovariectomia é o método cirúrgico de escolha para a esterilização da cadela (EVANS e SUTTON, 1989; CONCANNON, 1995;). Há vantagem adicional de redução do risco de neoplasias mamárias se realizada antes do 1° ou 2° ciclo estral (CONCANNON e MEYERS-WALLEN, 1991). A castração elimina ainda o risco de piometra e pseudogestação. Porém, esta 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 (EVANS e SUTTON, 1989).

Quando ocorrer dúvidas por parte do veterinário e do proprietário na utilização deste 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).

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 destes progestágenos tende a resultar em hiperplasia endometrial cística e infecção uterina subsequente (FIGURA 3), além do desenvolvimento de tumores mamários (CONCANNON e MEYERS-WALLEN, 1991) (FIGURA 4). Estas alterações ocorrem mais facilmente quando o útero e a glândula mamária são previamente sensibilizados pelo estrógeno. Os andrógenos podem induzir a mudanças no comportamento e a outros efeitos colaterais como hipertrofia do clítoris, descarga vaginal e obesidade (EVANS e SUTTON, 1989).

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 - 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 (ANDERSEN e WOOTEN, 1959). A administração de estrógeno na fase lútea causa hemorragia uterina e mudanças degenerativas no endométrio (ANDERSEN e WOOTEN, 1959; HADLEY, 1996).

A administração de elevadas doses de estrógeno na forma de *cipionato de estradiol* foi comumente utilizada para prevenção da nidação em cadelas. Entretanto não é mais recomendada por causar afecções uterinas (CONCANNON e MEYERS-WALLEN, 1991). Sobre a administração de outros estrógenos, entre eles o *diétilstilbestrol* por via oral, e *valerato* ou *benzoato de estradiol*, por via parenteral, ainda não há relatos sobre uma dose eficaz e segura (CONCANNON, 1995).

Contraceptivos não-esteróides - Os contraceptivos não-esteróides incluem a imunização, administração de gonadotrofinas e GnRH agonistas (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 vinte a trinta dias de gestação. Os efeitos colaterais incluem salivação, êmese, diarreia, hipotermia e letargia (CONCANNON e MEYERS-WALLEN, 1991).

QUADRO 1 – MÉTODOS CONTRACEPTIVOS UTILIZADOS NO CONTROLE DA FERTILIDADE NA CADELA.

MÉTODO		VANTAGEM	EFEITOS FARMACOLÓGICOS	EFEITOS COLATERAIS
Cirúrgico	Ovariohisterectomia (Evans e Sutton, 1989; Concannon, 1995)	✓ Redução do risco de neoplasias mamárias (Concannon et al., 1991); ✓ Eliminação do risco de piometra e pseudogestação (Evans e Sutton, 1989).		✓ Incontinência urinária, obesidade, vulva infantil, alopecia, mudança da cor e textura dos pêlos (Evans e Sutton, 1989); ✓ Referentes a cirurgia: abscessos na sutura e riscos da anestesia (Evans e Sutton, 1989);
Progestágenos	✓ acetato de medroxiprogesterona; ✓ acetato de megestrol; ✓ acetato de melengestrol; ✓ proligestona	Método reversível (Evans e Sutton, 1989).	Redução da atividade ovariana devido a supressão da secreção de hormônios gonadotróficos levando ao atraso temporário ou permanente do estro (Concannon et al., 1989).	✓ Hiperplasia endometrial cística com conseqüente piometra, mucometra ou hemometra; tumores mamários (Evans e Sutton, 1989; Concannon et al., 1991); obesidade e letargia
Andrógenos	✓ Miborelone	Método reversível (Evans e Sutton, 1989)	Inibição do ciclo ovariano (Feldman & Nelson, 1996).	✓ Mudanças no comportamento; hipertrofia do clitóris; descarga vaginal; obesidade (Evans e Sutton, 1989).
Estrógeno	✓ Cipionato de estradiol; ✓ Dietilestilbestrol ✓ Valerato ou benzoato de estradiol	Utilização só quando necessário.	Previne a nidação (Concannon & Meyers-Wallen, 1991).	✓ Decréscimo no tamanho dos ovários e retardo do crescimento folicular em animais pré-púberes (Andersen & Wooten, 1959); ✓ Surgimento de hemorragias uterinas (Andersen e Wooten, 1959; Concannon, 1995) ✓ Anemia aplástica irreversível.
Prostaglandina		Utilização só quando necessário (Evans e Sutton, 1989).	✓ Contração do miométrio; ✓ Redução da concentração de progesterona (Concannon & Meyers-Wallen., 1991).	✓ Efeitos colaterais: salivação, êmese, diarreia, hipotermia e letargia (Concannon e Meyers-Wallen, 1991).
Imunológicos	✓ Imunização contra hormônios; ✓ Vacinas antizona pelúcida (Concannon, 1995; Fayrer-Hosken et al., 2000).		✓ Neutraliza a estimulação hormonal gonadotrófica; ✓ Previne a fertilização (Concannon, 1995; Fayrer-Hosken et al., 2000).	Atrofia ovariana prematura, síndrome do ovário policístico, oophorite autoimune (Fayrer-Hosken et al., 2000).

* *Cipionato de estradiol*

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 (CONCANNON, 1995).

No quadro abaixo estão expostos os métodos contraceptivos mais utilizados na espécie canina.

Considerações finais

Durante a última década o objetivo do estudo da reprodução canina tem sido o de 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 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.

Muitas dúvidas necessitam ser esclarecidas no contexto da reprodução canina, principalmente aquelas relacionadas à endocrinologia. O conhecimento de aspectos reprodutivos básicos é imprescindível para o suporte à clínica e às biotécnicas reprodutivas, ainda limitadas na cadela.

Referências

- AL BASSAM, M.A.; THOMSON, R.G.; O'DONNELL, L. Normal postpartum involution of the uterus in the dog. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, Ottawa, v. 45, n. 3, p. 217-232, 1981.
- ALLEN, W. E. **Fertilidade e obstetrícia no cão**. São Paulo: Varela, 1995. 197 p.
- ANDERSEN, A.C.; WOOTEN, E. The estrous cycle of the dog. In: COLE, H. H.; CUPPS, P. T. (Ed.). **Reproduction in domestic animals**. New York: Academic Press, 1959. p. 359-397.
- BOUCHARD, G.; YOUNGQUIST, R.S.; VAILLANCOURT, D.; KRAUSE, G.F.; GUAY, P.; PARADIS, M. Seasonality and variability of the interestrous interval in the bitch. **Theriogenology**, New York, v. 36, n. 1, p. 41-50, 1991.
- BYSTED, B.V. Aspects of oocyte maturation, ovulation, fertilization and early embryonic development in the dog. In: REPRODUCTION hos. Dansk Veterinaerforening for Husdyrreproduktion. Proceedings. Escandinávia, 1999. p. 69-87
- CHRISTIANSEN, I.J. **Reprodução no cão e gato**. São Paulo: Manole, 1988. 362 p.
- CHRISTIE, D.W.; BELL, E.T. Some observations on the seasonal incidence and frequency of oestrus in breeding bitches in Britain. **Journal of Small Animal Practice**, London, v. 12, n. 3, p. 159-167, 1971.
- CONCANNON, P.W. Physiology and endocrinology of canine pregnancy. In: MORROW, D. A (Ed.). **Currenty therapy in theriogenology**. 2. ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986. p. 491-497.
- CONCANNON, P.W. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, suppl. 47, p. 3-27, 1993.
- CONCANNON, P.W. Contraception in the dog. **Veterinary Annual**, Bristol, v. 35, p. 177-187, 1995.
- CONCANNON, P.W.; McCANN, J.P.; TEMPLE, M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, suppl. 39, p. 3-25, 1989.
- CONCANNON, P.W.; MEYERS-WALLEN, V.N. Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dog and cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 198, n. 7, p. 1214-1225, 1991.
- ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3.ed. São Paulo: Manole, 1992. v. 4. p. 1857-1869.
- EVANS, J.M.; SUTTON, D.J. The use of hormones, especially progestagens, to control oestrus in bitches. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, suppl.39, p. 163-173, 1989.
- FARSTAD, W. Current state in biotechnology in canine and feline reproduction. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 60-61, p. 375-387, 2000.
- FAYRER-HOSKEN, R. A.; DOOKWAH, H. D.; BRANDON, C. I. Immunocontrol in dogs. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 60-61, n. 2, p. 365-373, 2000.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Ovarian cycle and vaginal cytology. In: _____. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 2.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p. 529-546.

- HADLEY, M.E. **Endocrinology**. 4. ed. Tucson: Prentice Hall, 1996. 518 p.
- HAFEZ, E.S.E. **Reprodução animal**. 6. ed. São Paulo: Manole, 1995. 582 p.
- HARVEY, M. Conditions of the non-pregnant female. In: **BSVA Manual of small animal reproduction and neonatology**. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 1998. p. 35-51.
- HOFFMANN, B.; HOVELER, R.; HASAN, S.H.; FAILING, K. Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, v. 96, n. 2, p. 837-845, 1992.
- HOFFMANN, B.; RIESENBECK, A; KLEIN, R. Reproductive endocrinology of bitches. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 42, n. 1-4, p. 275-288, 1996.
- HOLST, P.A. Vaginal cytology in the bitch. In: MORROW, D. A (Ed.). **Current therapy in theriogenology**. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1986. p. 457-462.
- HOLST, P.A.; PHEMISTER, R.D. The prenatal development of the dog: preimplantation events. **Biology of Reproduction**, Madison, v. 5; n. 2, p. 194-206, 1971.
- HOLST, P.A.; PHEMISTER, R.D. Temporal sequence of events in the estrous cycle of the bitch. **American Journal Veterinary Research**, Schaumburg, v. 36, n. 5, p. 705-706, 1975.
- JANSSENS, L.A.A. Treatment of pseudopregnancy with bromocriptine, an ergot alkaloid. **Veterinary Research (Paris)**, v. 119, n. 8, p. 172, 1986.
- JEFFCOATE, I.A. Endocrinology of anestrus bitches. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, suppl. 47; p. 69-73; 1993.
- JOCHLE, W. Prolactin in canine and feline reproduction. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v. 32, n. 4, p. 183-193, 1997.
- JOCHLE, W.; ANDERSEN, A.C. The estrous cycle in the dog: a review. **Theriogenology**, New York, v. 7, n. 3, p. 113-140, 1977.
- JOHNSTON, S.D. Pseudopregnancy in the bitch. In: MORROW, D. A (Ed.). **Current therapy in theriogenology**. 2. ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986. p. 490-491.
- KOOISTRA, H.S.; OKKENS, A.C.; BEVERS, M.M.; POOP-SNIJDERS, C.; VAN HAAFTEN, B.; DIELEMAN, S.J.; SCHOEMAKER, J. Concurrent pulsatile secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone during different phases of the estrous cycle and anestrus in Beagle bitch. **Biology of Reproduction**, Madison, v. 60, n. 1, p. 65-71, 1999.
- LYE, S.J. Initiation of parturition. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 42, n. 1-4, p. 495-503, 1996.
- OKKENS, A.C.; DIELEMAN, S.J.; BEVERS, M.M.; WILLEMSE, A.H. Evidence for the non-involvement of the uterus in the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. **The Veterinary Quarterly**, Utrecht, v. 7, n. 3, p. 169-173, 1985.
- OKKENS, A.C.; KOOISTRA, H.S.; DIELEMAN, S.J.; BEVERS, M.M. Dopamine agonistic effects as opposed to prolactin concentrations in plasma as the influencing factor on the duration of anestrus in bitches. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, suppl. 51; p. 55-58; 1997.
- OLSON, P.N.; NETT, T.M. Reproductive endocrinology and physiology of the bitch. In: MORROW, D. A. (Ed.) **Current therapy in theriogenology**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. p. 453-457.
- OLSON, P.N.; BOWER, R.A.; BEHRENDT, M.D.L.; OLSON, J.D.; NETT, T.M. Concentrations of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus and estrus. **Biology of Reproduction**, Madison, v. 27, n. 5, p. 1196-1206, 1982.
- ONCLIN, K.; VERSTEGEN, J.P. Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrous beagle bitches. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, suppl. 51, p. 203-208, 1997.
- STABENFELDT, G.H.; SHILLE, V.M. Reproduction in the dog and cat. In: COLE, H.H.; CUPPS, P.T. (Ed.). **Reproduction in domestic animals**. 3.ed. Nova Iorque: Academic Press, 1977. p. 499-527.
- STEINETZ, B.G.; GOLDSMITH, L.T.; LUST, G. Plasma relaxin levels in pregnant and lactating dogs. **Biology of Reproduction**, Madison, v. 37, n. 3, p. 719-725, 1987.
- STEINETZ, B.G.; GOLDSMITH, L.T.; HARVEY, H.J. LUST, G. Serum relaxin and progesterone concentrations in pregnant, pseudopregnant, and ovariectomized, progestin-treated pregnant bitches: detection of relaxin as a marker of pregnancy. **American Journal Veterinary Research**, Schaumburg, v. 50, n. 1, p. 68-71, 1989.
- TSUTSUI, T. Gamete physiology and timing of ovulation and fertilization in dogs. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, suppl. 39, p. 269-275, 1989.
- VALLE, G.R.; MARQUES Jr. A.P. Endocrinopatologia e terapia hormonal do ciclo estral da cadela. **Caderno Técnico de Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, n. 30, p. 49-74, 1999.

VALTONEN, M.; JALKANEN, L. Species-specific features of oestrus development and blastogenesis in domestic canine species. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, suppl. 39, p. 133-137, 1993.

VANNUCCI, C.I.; SATZINGER, S.; SANTOS, S.E.C. Técnicas de citologia vaginal como método de diagnóstico da fase do ciclo estral em cadelas. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 9, p. 14-19, 1997.

VAN OS, J.L.; VAN LAAR, P.H.; OLDDENKAMP, E.P. Oestrus control and the incidence of mammary nodules in bitches, a clinical study with two progestogens. **The Veterinary Quarterly**, Utrecht, v.3, n. 1, p. 46-56, 1981.

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 Archivs Tierheilkunde**, Bern, v. 135, n. 2, p. 51-57, 1993.

Recebido: 20/09/2002

Aprovado: 02/06/2003