



## Controle do ciclo estral em cadelas

Lúcia Daniel Machado da Silva

Laboratório de Reprodução de Carnívoros, Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.  
Correspondência: [lucia.daniel.machado@hotmail.com](mailto:lucia.daniel.machado@hotmail.com)

### Abstract

*Studies on reproductive biology in bitches have significantly increased, which has been associated with greater availability of pharmacological agents for the manipulation of the estrous cycle. Progestins are by far the most commonly used agents in bitches, but more recently other drugs such as prolactin inhibitors and GnRH agonists have become available and have been shown to be useful for manipulation of reproduction in this species. This work aims to make a brief review on the drugs used in the canine estrous control.*

**Keywords:** cyclicity, canine, assisted reproduction.

### Introdução

No manejo reprodutivo de cadelas, faz-se necessário o acompanhamento do ciclo estral da matriz. Esse acompanhamento pode ser feito por diferentes meios. Em cadelas que apresentam uma ciclicidade normal, pode ser dispensado algum tipo de intervenção, no entanto, em algumas circunstâncias, pode ser desejado induzir ou suprimir o estro da cadela, como também em fêmeas que apresentam ciclos irregulares, podem ser feitas intervenções para se modificar esse curso.

Os estudos referentes à biologia reprodutiva em cadelas tem aumentado significativamente, o que tem sido associado a maior disponibilidade de agentes farmacológicos para a manipulação do ciclo estral. Os progestágenos são de longe os agentes mais comumente empregados na reprodução de cadelas, mas mais recentemente outras drogas como os inibidores da prolactina e os agonistas do GnRH tornaram-se disponíveis e demonstraram ser úteis para a manipulação da reprodução nesta espécie.

Esse trabalho visa fazer uma sucinta revisão sobre as drogas empregadas para o controle do ciclo estral em cadelas. No entanto, para uma melhor compreensão do assunto, essa revisão será iniciada por uma panorâmica sobre o ciclo estral da cadela e, em seguida, serão abordadas as drogas utilizadas para o seu controle.

### Ciclo estral da cadela

A cadela é uma espécie monoéstrica, não estacional, com proestro/estro que dura de duas a três semanas, apresentando ovulação espontânea, seguida de uma fase luteal que dura em torno de 65 dias quando gestante ou um pouco mais quando não gestante. A essa fase, segue-se um anestro obrigatório. O intervalo de um estro ao estro subsequente varia de 5 a 12 meses, porém mais comumente, dura de seis a sete meses (Concannon, 2011).

A ovulação ocorre em resposta a uma elevação de 1 a 3 dias nos níveis séricos de hormônio luteinizante (LH) e uma elevação de 1 a 4 dias de hormônio folículo estimulante (FSH). A ovulação ocorre cerca de 48 a 60 horas após o pico de LH. A maturação oocitária ocorre nas tubas uterinas cerca de 2 dias após a ovulação. O aumento pré-ovulatório na produção de progesterona folicular é acompanhado por um aumento da progesterona periférica útil para estimar a ovulação. Além do LH, cadelas também requerem prolactina para manutenção do corpo lúteo (Concannon, 2011). Não há nenhum mecanismo luteolítico no ciclo estral não gestacional e a histerectomia não tem nenhum efeito sobre a função do corpo lúteo (Olson et al., 1984).

### Proestro

O proestro dura em média 9 dias e é caracterizado por aumento progressivo do tamanho da vulva e turgor; proliferação vaginal epitelial com conseqüente queratinização celular que leva ao aumento do número de células epiteliais em esfregaços vaginais; edema vulvar e secreção vaginal de feromônios que atraem os machos. O perfil do epitélio vaginal muda, sendo dominado progressivamente por pequenas células intermediárias, grandes intermediárias e células queratinizadas. À vaginoscopia, o aspecto da mucosa vai se modificando do róseo para o pálido e as pregas vaginais vão ficando gradativamente mais pronunciadas (Jeffcoate e Lindsay, 1989). O estradiol sérico aumenta de 5 a 15 pg/mL inicialmente, para atingir picos de 40 a 120 pg/mL. O proestro termina com o início de comportamento receptivo ocorrendo tipicamente 0,5 a 3 dias após o pico nos níveis de estradiol e dentro de um dia do pico pré-ovulatório de LH (Concannon, 2011).



### *Estro*

O estro dura em torno de 9 dias, com variações individuais. Citologicamente, o estro é caracterizado quando há predominância de células epiteliais vaginais queratinizadas. À vaginoscopia, ocorre a crenulação da mucosa caracterizada pela aparição das pregas vaginais secundárias. O estradiol continua a diminuir a partir de valores de pico do proestro final para valores intermediários de 10 a 20 pg/mL. As concentrações de progesterona aumentam rapidamente acima de 1 a 3 ng/mL durante o pico pré-ovulatório de LH, e imediatamente aumentam ainda mais rapidamente, atingindo 10-25 ng/mL por volta do dia 10. O estro na cadela ocorre em resposta ao declínio nos níveis de estradiol, que normalmente começa pouco antes do pico de LH e continua durante todo o estro. O início do estro é facilitado sinergicamente pelo rápido aumento da progesterona resultante do pico de LH (Concannon, 2011).

### *Metaestro/diestro*

O metaestro é objetivamente identificado pela citologia vaginal em que são encontrados os diferentes tipos celulares e uma grande quantidade de neutrófilos. É uma fase de duração curta, seguida imediatamente pelo diestro. A progesterona sérica aumenta para picos de 15-80 ng/mL entre os dias 20 e 35 do ciclo, e declina lentamente depois, abaixo de 1 ng/mL entre os dias 55 e 90. O estradiol varia de 15-30 pg/mL com perfis até certo ponto paralelos aos da progesterona, maior na fase luteal média e depois declina (Concannon, 2011).

### *Anestro*

O anestro inicia após a queda de progesterona abaixo 1-2 ng/mL e dura em torno de 18 a 20 semanas. A citologia vaginal mostra poucas células parabasais e número variável, porém modesto de neutrófilos. A mucosa vaginal apresenta-se fina e vermelha com capilares visíveis. O estradiol sérico é variável, mas geralmente em torno de 5-10 pg/mL. O LH basal é baixo (<1-2 ng/mL), apresentando oscilações e muitas vezes grandes pulsos (3-30 ng/mL) com intervalos de 7-18 horas ou mais. O FSH é alto (50-400 ng/mL). A concentração de progesterona mantém-se abaixo de 1 ng/mL (Concannon, 2011). A transição do anestro para o proestro ocorre quando a concentração plasmática de FSH aumenta durante o anestro final, iniciando-se uma nova onda de crescimento folicular (Kooistra et al., 1999ab).

## **Controle do estro**

### *Indicações para o controle do estro*

O controle do estro pode estar indicado, tanto em situações em que se deseja induzir o estro, como em situações em que se deseja exatamente o oposto, ou seja, inibir a sua ocorrência.

A indução do estro pode ser indicada em situações, tais como: anestro primário (ausência de estro após 24 meses de idade), anestro secundário (ausência de estro após 12 meses do último estro), parição em período mais adequado para o criador, obtenção de crias durante o ano todo, encurtamento do anestro fisiológico, programação de inseminação artificial.

Da mesma forma, a inibição do estro também pode ser indicada quando o criador deseja ter parição em período mais adequado, ter crias o ano todo e programar a inseminação artificial. Dessa forma, a escolha da droga, bem como do protocolo a ser empregado dependerá de qual a indicação naquele determinado momento.

### *Drogas empregadas para a indução do estro*

O estro pode ser induzido naturalmente, empregando-se o efeito macho ou efeito fêmea (Gobello, 2002). Apesar de esse ser o método mais natural, ele pode não funcionar em animais subordinados, além de ter a grande desvantagem de não poder ser facilmente controlado. Para contornar essa dificuldade, a indução do estro pode ser realizada farmacologicamente por meio da administração de hormônios gonadotróficos, anti-prolactínicos, bem como de agonistas do GnRH.

#### *eCG/hCG*

O estro foi obtido após administração de eCG na dose de 20 UI/Kg/SID, por 10 dias durante o anestro, seguida de uma aplicação de hCG na dose de 500-1000 UI, porém com baixa fertilidade, hiperestrogenismo, ovários císticos, anovulação, fase luteal inadequada e/ou reabsorção durante a gestação (Concannon, 2002). Por outro lado, em outro estudo, utilizando-se a mesma dose de eCG por 5 dias, seguida de hCG resultou em elevada fertilidade (Arnold et al., 1989).

Stornelli et al. (2012) concluíram que 50 UI/kg de eCG combinados 7 dias depois com 500 UI de hCG



foram eficazes para induzir um estro normal e fértil em cadelas 164 dias após o estro, com uma taxa de gestação de 80%, sem efeitos colaterais e com uma redução de 48 dias no intervalo entre estros.

#### *eCG, hCG, cabergolina*

No trabalho em que foi comparada a administração da cabergolina (5 µg/kg, via oral, durante 21 dias) com a de eCG (20 IU/kg, via SC, durante 5 dias), seguida de hCG (500 UI, via SC no último dia de tratamento), em cadelas em anestro, não foram observadas diferenças nas taxas de indução de estro (60 vs. 64,3%, respectivamente), porém o tratamento com a cabergolina apresentou um intervalo maior entre o início do tratamento e a aparição dos primeiros sinais de proestro, no entanto o intervalo entre o início do proestro e a ovulação, a duração do proestro e do estro, bem como as concentrações plasmáticas de progesterona não diferiram do grupo controle (Jurczak et al., 2016). Além do mais, as cadelas tratadas com eCG/hCG apresentaram formação de cistos ovarianos, o que não ocorreu com as cadelas tratadas com cabergolina ou as do grupo controle (ciclo natural). Com os resultados desse trabalho, concluiu-se que o tratamento de indução do estro com a cabergolina induz ciclos com concentrações fisiológicas de progesterona e morfologia ovariana normal, mais similares ao que ocorre em um ciclo natural (Jurczak et al., 2016).

#### *Agonistas da dopamina*

A prolactina é o principal hormônio luteotrópico durante a segunda metade da fase luteal canina (Okkens et al., 1990), portanto os agonistas dopaminérgicos que atuam como compostos anti-prolactínicos podem ser utilizados para suprimir a função luteal (Post et al., 1988; Wichtel et al., 1990; Nothling et al., 2003) e, conseqüentemente, reduzir o intervalo entre estros.

Os dois agonistas dopaminérgicos mais utilizados na espécie canina são a bromocriptina e a cabergolina (Gobello, 2006), que têm uma ação direta sobre os receptores D2-dopamina das células lactotróficas da hipófise anterior. Os efeitos colaterais da cabergolina são menores do que os da bromocriptina e a cabergolina ainda tem como vantagem poder ser administrada uma vez por dia, enquanto que a bromocriptina é administrada de duas a três vezes (Verstegen et al., 2008). Já a metergolina, outro alcaloide ergot, é um antagonista da serotonina, exercendo efeitos dopaminérgicos em doses elevadas (Fieni et al., 1999).

#### *Cabergolina*

Foi identificado que o momento da administração da cabergolina no anestro influencia o tempo de indução do estro. Foram testados três momentos de administração da cabergolina na dose de 5 µg/Kg, via oral durante o anestro: anestro inicial (93 a 108 dias), anestro médio (123 a 156 dias) e anestro tardio (161 a 192 dias), contados a partir dia do pico de LH. O início do proestro nas cadelas tratadas variou de 4 a 30 dias que foi significativamente menor do que nas cadelas do controle que entraram em proestro de 48 a 105 dias. Dentre as cadelas tratadas, as que receberam o tratamento no anestro final foram as que entraram mais rapidamente em proestro (Verstegen et al., 1999).

Em outro trabalho, a mesma dose de cabergolina, via oral, uma vez ao dia durante 15 dias foi usada para induzir o estro em cinco cadelas em anestro inicial (105 a 120 dias após o final do estro anterior) e verificou-se que a cabergolina foi capaz de induzir um estro fértil e de reduzir o intervalo entre os estros em até 56 dias, além de não ter causado nenhum efeito colateral (Paula, 2009).

Uma dose mais baixa de cabergolina (0,6 µg/Kg/dia) comercializada para uso em mulheres foi testada para induzir o estro em cadelas em anestro e concluiu-se que o estro normal e fértil pode ser induzido de forma mais econômica em cadelas durante diferentes estágios de anestro, utilizando uma dose baixa de cabergolina (Cirit et al., 2007).

#### *Drogas empregadas para a supressão do estro*

A supressão do estro também pode ser obtida farmacologicamente por meio da administração de progestágenos, andrógenos e agonistas de GnRH.

#### *Progestágenos*

Os progestágenos são comumente utilizados devido ao seu efeito de retroalimentação negativa sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário, inibindo a liberação tanto do GnRH (Wanke et al., 2006), quanto dos hormônios hipofisários FSH e LH (Root Kustritz, 2012), prevenindo o aumento da pulsatilidade de LH que normalmente resulta no proestro, talvez atuando como um anti-estrogênico. Os progestágenos também têm um efeito de retroalimentação negativa sobre a liberação de prolactina, e podem reduzir as concentrações circulantes de testosterona e estrógeno. Vários progestágenos estão disponíveis comercialmente sob a forma de comprimidos



para administração oral diária e suspensões oleosas e implantes que proporcionam uma liberação lenta ao longo de várias semanas ou meses.

Os progestágenos mais utilizados são o acetato de megestrol, o acetato de medroxiprogesterona e a proligestona (Root Kustritz, 2012). O acetato de megestrol oral é usado mundialmente, com 2 a 4 semanas de administrações no início do proestro ou anestro, alternando com 3 a 4 meses. O acetato de medroxiprogesterona é aprovado para contracepção canina em apenas alguns países devido aos seus efeitos colaterais.

Apesar dos progestágenos serem amplamente conhecidos e terem sido amplamente utilizados, o seu uso vem sendo repensado devido aos efeitos colaterais advindos de seu uso, como a ocorrência de infecções uterinas, acromegalia, diabetes e um aumento significativo do risco de hiperestimulação mamária com formação de nódulos (Concannon, 2011).

#### *Mibolerone*

O mibolerone é um andrógeno que promove a supressão do estro por um período não superior a 24 meses, na dose de 30 a 180 µg/dia, via oral, dependendo do peso da cadela. No entanto, para ser eficaz, o tratamento deve ser iniciado pelo menos 30 dias antes do estro. O estro é variável, mas geralmente se desenvolve logo após a cessação do tratamento e a fertilidade deve ser normal no segundo estro após o tratamento (Romano, 2014).

#### *Drogas empregadas para a indução e supressão do estro*

O estágio do ciclo e a idade do indivíduo afetam a resposta ao efeito estimulante primário de agonistas de GnRH. Cadelas adultas parecem responder ao implante, apresentando frequentemente um estro induzido. Pode ocorrer em qualquer fase do anestro (início, meio ou fim), mas por vezes também em diestro com elevado nível de progesterona (Fontbonne et al., 2012).

Wright et al. (2001) observaram que o acetato de megestrol foi capaz de impedir o estro induzido, por outro lado, Corrada et al. (2006) observaram estro em 3 cadelas entre 26 e 51 dias após o implante com acetato de deslorelina. O tratamento com progestágenos simplesmente alterou o tempo de ocorrência do estro induzido. No entanto, quando se iniciou o tratamento com progestágeno 4 dias antes do implante, a mesma equipe obteve estro em apenas 10% das cadelas.

A prevenção do estro induzido após o implante de agonista de GnRH em cadelas adultas ainda precisa ser mais bem estudada (Fontbonne et al., 2012). Alguns efeitos secundários podem ser notados, tais como: estro prolongado com cisto ovariano, mudança de comportamento, cistite, emese e reação alérgica. Entretanto, na maior parte do tempo, a remoção do implante melhora o estado da cadela no prazo de até 15 dias. Um caso de ocorrência de cisto ovariano com subsequente piometra após o implante foi relatado (Arlt et al., 2011).

O estágio do ciclo no qual se inicia o tratamento parece impactar na duração da supressão do estro após o implante. Cadelas adultas implantadas apenas uma vez com um 4,7 mg de deslorelina apresentaram estro 10,2 ± 5,1 meses após o implante (2,1 a 23,3 meses - Fontbonne et al., 2012.). O retorno da fertilidade após o implante ainda é incerto, embora 6/9 cadelas ficaram gestantes no estro subsequente ao implante (Trigg et al., 2006).

#### *Agonistas de GnRH*

Os agonistas do GnRH de longa ação têm sido usados tanto para a indução (Fontaine et al., 2011), quanto para a prevenção (Kaya et al., 2015) do estro em cadelas. Os agonistas de GnRH são peptídeos sintéticos cuja estrutura química é derivada do decapeptídeo hipotalâmico GnRH. Sua pequena estrutura química composta por poucos aminoácidos, sua ação muito específica sobre os receptores de GnRH e sua relativa segurança, tornam esses compostos a abordagem ideal para uma variedade de condições reprodutivas em diversas espécies de mamíferos. A inibição de LH e FSH pela administração crônica de um agonista do GnRH leva à prevenção contínua do estro, porém de forma reversível. No cão, os agonistas de GnRH de ação prolongada podem ser indicados para: adiar a puberdade em ambos os sexos; controlar a ciclicidade reprodutiva; tratar a incontinência urinária pós-castração em cadelas; reduzir a agressividade, causando esterilidade temporária e tratar patologias andrógeno-dependentes em cães machos. Além disso, a prevenção de metástase de tumor mamário tem sido proposta como uma indicação para a espécie canina (Romagnoli et al., 2009).

A administração a longo prazo de agonista do GnRH após um *feedback* positivo inicial sobre a liberação de gonadotrofinas, resulta na supressão dos níveis de LH e FSH e diminuição da atividade gonadal esteroidogênica, impedindo assim as funções reprodutivas (Kaya et al., 2016).

Os agonistas de GnRH de uso veterinário de curta duração (horas) são buserelina, gonadorelina e lecirelina e os de longa duração (6 meses) são deslorelina e nafarelina (Romagnoli et al., 2009).

Uma indução rápida do estro fértil pode ocorrer a partir de implantes de bomba osmótica subcutânea de agonistas de GnRH de liberação contínua (Concannon, 1989), implantes de agonista difusamente incorporado



em silicone sólido (Vickery et al., 1989), e implantes de agonista disperso em matriz biodegradável (Kutzler et al., 2001; Wright et al., 2001).

#### *Lutrelina*

A administração contínua da lutrelina foi testada em seis diferentes doses (0,2 a 4,8 mg/Kg/dia, durante 7 a 14 dias, em cadelas em diferentes fases do anestro. O tratamento com esse agonista do GnRH induziu proestro normal em 89% das cadelas em torno de 4,8 dias; resultou em estro espontâneo em 71 % dos casos, ovulação em 59% e gestação em 44% das cadelas tratadas, de forma dose dependente. A dose de 0,6 mg/Kg/dia, durante 12 dias foi a que produziu melhores resultados de indução de estro, promovendo uma taxa de gestação de 100% (Concannon et al., 2006).

#### *Deslorelina*

Foi comparado o sítio de inserção do implante de deslorelina (mucosa vestibular x SC) em cadelas em anestro e não foram observadas diferenças quanto ao intervalo entre a colocação do implante e o início do proestro, ocorrência de estro citológico, momento do pico de LH, momento do diestro citológico, número de corpos lúteos e de fetos, bem como a taxa de gestação (definida como o número de fêmeas gestantes dividido pelo número total de cadelas). No entanto, a taxa de concepção (definida como o número de fetos dividido pelo número de corpos lúteos) foi significativamente menor nas cadelas que receberam o implante SC (Kutzler et al., 2009). No entanto, em um trabalho com cadelas da raça Braço Alemão de Pelo Curto, a prolificidade média foi menor após indução do estro com implante de 2,1 mg de deslorelina, comparada à prolificidade após estro natural (5,4 vs. 8,6 cachorrinhos por ninhada – Wolf et al., 2012).

A principal aplicação de deslorelina foi inicialmente a contracepção masculina; no entanto, devido à sua dupla ação, seja de estimulação do estro ou de supressão da fertilidade, seu uso tem aumentado também na cadela (Lucas, 2014).

A deslorelina é administrada sob a forma de implante de liberação controlada por via SC com uma duração de ação de 6 meses ou até mais de 12 meses, dependendo da formulação empregada. A deslorelina age suprimindo o eixo hipofisário-gonadal, levando à inibição da atividade cíclica (Trigg et al., 2001).

O mecanismo de ação inicial da deslorelina é estimular um aumento na síntese de gonadotrofinas. Assim, a indução de estro pode ser observada na maioria das cadelas implantadas em anestro, independentemente do estágio de anestro (Volkman et al., 2006, Fontaine e Fontbonne, 2011). Em geral, todas as cadelas adultas respondem da mesma maneira, independentemente do tamanho e idade; entretanto, dependendo do estágio do ciclo, a resposta da cadela pode diferir (Fontaine e Fontbonne 2011). Os implantes de deslorelina podem ser utilizados como uma alternativa aos agonistas da dopamina para induzir um estro fértil na cadela em anestro (Fontaine et al., 2011). Em geral, o tempo de aparecimento da secreção vulvar serossanguinolenta foi semelhante, com implantes de 4,7 mg de deslorelina, variando entre 4 e 6 dias após a inserção (Fontaine et al., 2011, Walter et al., 2011). Utilizando implantes de 2,1 mg, os sinais de proestro começaram 6 dias após a inserção e a ovulação ocorreu em média aos 11 dias pós-inserção (intervalo de 8 a 16 dias) (Volkman et al., 2006b; Kutzler et al., 2009). Existem diferenças entre os estudos relacionados à taxa de ovulação, tempo até a remoção do implante e as taxas de gestação (Maenhoudt et al., 2012).

Foi demonstrado que a idade da cadela no momento da colocação do implante de deslorelina é importante. Cadelas impúberes de 4 meses tratadas com deslorelina não tiveram o estro induzido, ao passo que cadelas tratadas aos 7 meses de idade exibiram estro pós-tratamento (Trigg et al., 2006).

A deslorelina é capaz tanto de induzir o estro (Fontaine et al., 2011; von Heimendahl e Miller, 2012), como a ovulação (Walter et al., 2011; von Heimendahl e Miller, 2012). No entanto, as taxas de gestação após o uso de implantes de deslorelina têm variado entre os estudos (Volkman et al., 2006a; Fontaine et al., 2011; von Heimendahl e Miller, 2012). Implantes SC de acetato de deslorelina 9,4 mg foram capazes de induzir o estro em média  $4,3 \pm 1,4$  dias após sua colocação em todas as cadelas tratadas com uma taxa de ovulação 62,5% a 87,5% (Fontaine et al., 2011).

A taxa de indução do estro após a administração de um implante SC de um agonista de GnRH em cadelas em anestro é alta e o estro ocorre muito rapidamente após o implante. Todas as cadelas em um estudo utilizando um implante de 2,1 mg entraram em estro, no mais tardar 6 dias após o início do tratamento, com estro geralmente aparecendo nos 3 a 5 dias após o implante. Em um estudo em 32 cadelas de raças diferentes, obtiveram-se resultados semelhantes com implantes de deslorelina 4,7 mg, com todas as cadelas entrando em estro  $4,2 \pm 1,4$  dias pós-implante (Fontaine e Fontbonne, 2011). Detectou-se um corrimento vaginal sanguinolento, em média, 4,8 dias após o implante de 11/11 cadelas Beagle implantados com um 4,7 mg implante deslorelina (Walter et al., 2011).

O proestro parece ser significativamente menor do que no caso de ciclos espontâneos, com a ovulação ocorrendo em  $11,8 \pm 2,1$  dias após o implante. No entanto, nem todas as cadelas induzidas apresentaram ovulação. No estudo de Fontaine e Fontbonne (2011), a ovulação foi relatada em 87,5% das cadelas quando



implantadas no anestro tardio (200-590 dias após o seu estro anterior, enquanto que só ocorreu em 62,5% das cadelas implantadas em anestro inicial (80-160 dias após o seu estro anterior). No estudo de Walter et al. (2011), todas as cadelas implantadas ovularam, embora a fase de anestro destes cadelas não tenha sido especificada.

Ainda é questionável se a remoção do implante é absolutamente necessária para evitar hipoluteinismo subsequente causada por insuficiência gonadotrófica. Para evitar este fenômeno, os implantes são geralmente colocados em uma área, onde eles podem ser facilmente removidos, sob a mucosa vulvar, na região umbilical, no lado medial do membro posterior ou entre as escápulas.

O momento da remoção do implante também varia de acordo com os autores, no início do estro, no momento do pico de LH ou no momento da ovulação. Falha luteal foi suspeitada em 5 cadelas no estudo de Fontaine e Fontbonne (2011), 3 delas ficaram gestantes, 2 foram suplementadas com sucesso com progesterona e pariram normalmente, enquanto que a terceira não foi suplementada, e deu pariu prematuramente 58 dias após a ovulação. Os resultados de fertilidade diferem entre os estudos, variando de 25 a 69,6%. Alguns fatores parecem ter um papel nestas diferenças, tais como a fase do ciclo de cadelas implantadas ou o momento da remoção do implante.

Foi testada a eficácia da formulação injetável de deslorelina 2 mg na indução de estro em cadelas no anestro, com uma (n = 5) ou quatro aplicações (n = 5) em dias alternados por via IM. As cadelas que receberam uma única aplicação não exibiram sinais de estro, mas duas apresentaram sinais clínicos e citologia vaginal compatíveis com proestro. Todas as cadelas que receberam múltiplas aplicações apresentaram sinais de proestro, quatro de estro e três ovularam, resultando em corpos lúteos funcionais e concentração elevada de progesterona plasmática até o 25º dia de diestro. Não foi observado efeito colateral do tratamento. Concluiu-se que a formulação injetável de deslorelina 2 mg com múltiplas aplicações foi eficaz na indução de estro em cadelas em anestro (Lanna et al., 2010).

De acordo com Romagnoli et al. (2009) a supressão da ciclicidade reprodutiva foi conseguida em 6/10 fêmeas por períodos de 1 a 4 anos utilizando administrações repetidas de 4,7 ou 9,4 mg de implante de deslorelina. Os implantes de deslorelina de 4,7 mg podem funcionar bem para a supressão da ciclicidade desde que sejam colocados em diestro e em intervalos de 4,5 meses (4,7 mg) ou 10 meses (9,4 mg).

#### *Prevenção do estro em cadelas impúberes*

Poucos estudos têm sido realizados sobre o adiamento da puberdade usando implantes de agonistas de GnRH em cadelas impúberes. Embora os agonistas GnRH sejam considerados seguros e totalmente reversíveis (Kaya et al., 2015), estão disponíveis dados limitados quanto à eficácia de agonistas de GnRH de liberação de longo prazo para retardar a puberdade e subsequente desempenho reprodutivo em cadelas (Marino et al., 2014).

Usando implantes de azagly-nafarelina SC em cadelas com 4,88 ± 0,32 meses, e removendo o implante um ano após a sua inserção, a idade da puberdade dessas cadelas foi de 25,5 ± 5 meses (Rubion et al., 2006). Usando um implante de 4,7 mg de deslorelina SC em cadelas de 4 meses de idade, não foram observados sinais de estro durante as 36 semanas seguintes (Trigg et al., 2006). Interessantemente, no mesmo estudo o uso de implantes de 4,7 mg de deslorelina SC em cadelas com idades de 7 meses ou mais sistematicamente induziu o estro.

Implantes de deslorelina com 4,7 mg foram colocados em cadelas aos 4,5 meses de idade, depois um segundo implante foi colocado aos 9 meses de idade e um terceiro aos 13,5 meses de idade. Foi observado que o tratamento com acetato de deslorelina aplicado em cadelas impúberes provoca uma contracepção eficaz. A droga não apresentou efeitos secundários aparentes; contudo, esteve presente um efeito agonista estimulante inicial que pode causar um estro anovulatório. O tratamento influenciou o desenvolvimento do trato genital, bloqueando-o em condição pré-puberal (Marino et al., 2014).

Kaya et al. (2015) demonstraram que implantes de acetato de deslorelina (9,4 e 4,7 mg) podem ser usados de forma eficiente para a prevenção a longo prazo do estro em cadelas impúberes. Em outro trabalho foi verificado que implantes SC de acetato de deslorelina (10 e 20 mg) aplicados em cadelas recém-nascidas foram capazes de adiar a puberdade, tornando o agonista de GnRH de liberação longa uma droga promissora como contraceptivo (Faya et al., 2016).

O atraso da puberdade com o uso da deslorelina não provocou efeitos negativos sobre a atividade reprodutiva subsequente e funcionalidade dos ovários nas cadelas (Kaya et al., 2016).

#### **Considerações Finais**

Após esse breve sobrevôo sobre o tema controle do ciclo estral em cadelas, fica patente que ainda não há um protocolo mágico em que se obtenha êxito total quer seja na supressão ou na indução do estro em cadelas. Isso se deve ao complexo sistema de regulação endócrina da ciclicidade na espécie e a necessidade de melhor conhecer os mecanismos responsáveis pela ocorrência de um longo anestro fisiológico e o início de um novo ciclo estral.

Pelos conhecimentos adquiridos até o presente momento, pode-se dizer que a cabergolina é uma boa opção para a indução do estro (encurtamento do anestro), enquanto que os agonistas do GnRH parecem ser a melhor opção para a supressão do estro.



## Referências

- Arlt SP, Spankowsky S, Heuwieser W.** Follicular cysts and prolonged oestrus in a female dog after administration of a deslorelin implant. *N Z Vet J*, v.59, p.87-91, 2011.
- Arnold S, Arnold P, Concannon PW, Weilenmann R, Hubler M, Casal M, Döbeli, Fairburn A, Eggenberger E, Rüschi P.** Effect of duration of PMSG treatment on induction of oestrus, pregnancy rates and the complication of hyperestrogenism in dogs. *J Reprod Fertil Suppl*, v.39, p.115-122, 1989.
- Cirit Ü, Bacinoglu S, Cangul IT, Kayac HH, Tas M, Ak K.** The effects of a low dose of cabergoline on induction of estrus and pregnancy rates in anestrus bitches. *Anim Rep Sci*, v.101, p.134-144, 2007.
- Concannon PW.** Induction of fertile oestrus in anoestrus dogs by continuous infusion of GnRH agonist. *J Reprod Fertil Suppl*, v.39, p.149-160, 1989.
- Concannon PW.** Methods for induction of estrus in dogs using gonadotropins, GnRH or dopamine agonists. In: *World Small Animal Veterinary Association Congress, Granada. Proceedings...Granada, Espanha, p.582-584, 2002.*
- Concannon PW.** Reproductive cycles of the domestic bitch. *Anim Reprod Sci*, v.124, p.200-210, 2011.
- Concannon PW, Temple M, Montanez A, Newton L.** Effects of dose and duration of continuous GnRH-agonist treatment on induction of estrus in beagle dogs: Competing and concurrent up-regulation and down-regulation of LH release. *Theriogenology*, v.66, p.1488-1496, 2006.
- Corrada Y, Hermo G, Johnson C, Trigg T, Gobello C.** Short-term progestin treatment prevent estrus induction by a GnRH agonist implant in anestrus bitches. *Theriogenology*, v.65, p.366-373, 2006.
- Faya M, Priotto M, Marchetti C, Sota PD, Gobello C.** Neonatal administration of deslorelin acetate in domestic dogs: preliminary results. In: *Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Symposium on Canine and Feline Reproduction, Paris, France, p.57, 2016.*
- Fieni F, Verstegen J, Heraud V, Onclin K.** Physiologie de la prolactine, pharmacologie des antiprolactiniques et applications chez la chienne. *Prat Med Chir Anim Comp*, v.34, p.187-199, 1999.
- Fontaine E, Fontbonne A.** Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species. *Reprod Dom Anim*, v.46, p.344-353, 2011.
- Fontaine E, Mir F, Vannier F, Gérardin A, Albouy M, Navarro C, Fontbonne A.** Induction of fertile oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology*, v.76, p.1561-1566, 2011.
- Fontbonne A, Fontaine E, Mir F, Maenhoudt C, Navarro C.** GnRH agonist implants results in oestrus induction and oestrus suppression. *Reprod Domest Anim*, v.47, suppl.6, p.398-399, 2012.
- Gobello C.** Questions concerning estrus induction in the bitch and queen. In: *EVSSAR Congress, Liège. Proceedings...Liège: Belgique, p.46, 2002.*
- Gobello C.** Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A Review. *Theriogenology*, v.66, p.1560-1567, 2006.
- Jeffcoate IA, Lindsay FE.** Ovulation detection and timing of insemination based on hormone concentrations, vaginal cytology and the endoscopic appearance of the vagina in domestic bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, v.39, p.277-287, 1989.
- Jurczak A, Domoslawska A, Bukowska B, Janowski T.** Equine chorionic gonadotropin and human chorionic gonadotropin stimulation increase the number of luteinized follicles and the progesterone level compared with cabergoline stimulation in anoestrus bitches. *Reprod Dom Anim*, v.51, p.562-568, 2016.
- Kaya D, Schäfer-Somi S, Kurt B, Kuru M, Kaya S, Kaçar C, Aksoy Ö, Aslan S.** Clinical use of deslorelin implants for the long-term contraception in prepubertal bitches: effects on epiphyseal closure, body development, and time to puberty. *Theriogenology*, v.83, p.1147-1153, 2015.
- Kaya D, Gram A, Aslan S, Schäfer-Somi S, Kuru M, Kowalewski MP.** Expression of GnRH receptor in canine corpus luteum, and luteal function following deslorelin-induced puberty delay. In: *Proceedings of the 8<sup>th</sup> International Symposium on Canine and Feline Reproduction, Paris, France, p.86, 2016.*
- Kooistra HS, Okkens AC, Bevers MM, Popp-Snijders C, van Haften B, Dieleman SJ, Schoemaker J.** Bromocriptine-induced premature estrus is associated with changes in the pulsatile secretion pattern of follicle stimulating hormone in beagle bitches. *J Reprod Fertil*, v.117, p.387-393, 1999a.
- 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 bitches. *Biol Reprod*, v.60, p.65-71, 1999b.
- Kutzler MA, Wheeler R, Volkman DH.** Canine estrus induction using the GnRH agonist deslorelin. In: *Proc Ann Symp Eur Vet Soc Sm Anim Reprod*, p. 147-148, 2001.
- Kutzler M, Lamb SV, Volkman D.** Comparison between vestibular and subcutaneous insertion of deslorelin implants for oestrus induction in bitches. *Reprod Dom Anim*, v.44, suppl.2, p.83-86, 2009.
- Lanna LL, Marques Jr AP, Douglas RH.** Effect of deslorelin on the induction of estrus in anestrus bitches. *Arq Bras Med Vet Zootec*, v.62, p.615-621, 2010.
- Lucas X.** Clinical use of deslorelin (GnRH agonist) in companion animals: A review. *Reprod Dom Anim*, v.49 (suppl.4), p.64-71, 2014.



- Maenhoudt C, Santos NR, Fontaine E, Mir F, Reynaud K, Navarro C, Fontbonne A.** Results of GnRH agonist implants in oestrus induction and oestrus suppression in bitches and Queens. *Reprod Domest Anim*, v.47 (suppl 6), p.393-397, 2012.
- Marino G, Rizzo S, Quartuccio M, Macrì F, Pagano G, Taormina A, Cristarella S, Zanghì A.** Deslorelin implants in pre-pubertal female dogs: short- and long-term effects on the genital tract. *Reprod Dom Anim*, v.49, n.2, p.297-301, 2014.
- Meyers-Wallen VN.** Unusual and abnormal canine estrous cycles. *Theriogenology*, v.68, p.1205-1210, 2007.
- Nöthling JO, Gerber D, Gersnberg C, Kaiser C, Döbeli M.** Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation. *Theriogenology*, v.59, p.1929-1240, 2003.
- Okkens AC, Bevers MM, Dieleman S, Willense AH.** Evidence of prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Vet Quart*, v.12, p.193-201, 1990.
- Olson PN, Bowen RA, Behrendt MD, Olson JD, Nett TM.** Concentrations of progesterone and luteinizing hormone in the serum of diestrous bitches before and after hysterectomy. *Am J Vet Res*, v.45, p.149-153, 1984.
- Paula MC.** Indução do estro em cadela (*Canis familiaris*): aspectos clínico, comportamental e hormonal. Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP, 77p., 2009.
- Post K, Evans LE, Jöchle W.** Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. *Theriogenology*, v.29, p.1233-1243, 1988.
- Romagnoli S, Stelletta C, Milani C, Gelli D, Falomo ME, Mollo A.** Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reprod Dom Anim*, v.44, suppl.2, p.36-39, 2009.
- Romano JE.** Hormonal Control of Estrus in Dogs. Merck Veterinary Manual, p.1-5, 2014.
- Root Kustritz MV.** Managing the reproductive cycle in the bitch. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, v.42, p.423-437, 2012.
- Rubion S, Desmoulins PO, Rivière-Godet E, Kinziger M, Salavert F, Rutten F, Flochlay-Sigognault A, Driancourt MA.** Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology*, v.66, p.1651-1654, 2006.
- Shille VM, Thatcher MJ, Lloyd ML, Miller DD, Seyfert DF, Sherrod JD.** Gonadotropic control of follicular development and use of exogenous gonadotrophins for induction of estrus and ovulation in the bitch. *J Reprod Fertil Suppl*, v.39, p.103-113, 1989.
- Stornelli MC, García Mitacek MC, Giménez F, Bonaura MC, Videla Dorna I, de la Sota RL, Stornelli MA.** Pharmacokinetics of eCG and induction of fertile estrus in bitches using eCG followed by hCG. *Theriogenology*, v.78, p.1056-1064, 2012.
- Trigg TE, Doyle AG, Walsh JD, Swangchan-Uthai T.** A review of the advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in the control of reproduction. *Theriogenology*, v.66, p.1507-1512, 2006.
- Trigg TE, Wright PJ, Armour AF, Williamson PE, Junaidi A, Martin GB, Doyle AG, Walsh J.** Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *J Reprod Fertil Suppl*, v.57, p.255-261, 2001.
- Verstegen JP, Onclin K, Silva LDM, Concannon PW.** Effect of stage of anestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs. *Theriogenology*, v.51, p.597-611, 1999.
- Verstegen J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K.** Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, v.70, p.364-374, 2008.
- Vickery BH, McRae GI, Goodpasture JC, Sanders LM.** Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil Suppl*, v.39, p.175-187, 1989.
- Volkman D, Kutzler M, Wheeler R, Krekeler N.** The use of Deslorelin implants for the synchronization of estrous bitches. *Theriogenology*, v.66, p.1497-1501, 2006a.
- Volkman D, Kutzler M, Wheeler R, Krekeler N, Klewitz J, Lamb S.** Failure of hCG to support luteal function in bitches after estrus induction using deslorelin implants. *Theriogenology*, v.66, p.1502-1506, 2006b.
- von Heimendahl A, Miller C.** Clinical evaluation of deslorelin to induce oestrus, ovulation and pregnancy in the bitch. *Reprod Domest Anim*, v.47, suppl.6, p.398-399, 2012.
- Walter B, Otdorff C, Brugger N, Braun J.** Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin. *Theriogenology*, v.75, n.6, p.1125-1129, 2011.
- Wanke M, Loza M, Rebuelto M.** Progestin treatment for infertility in bitches with short interestrus interval. *Theriogenology*, v.66, p.1579-1582, 2006.
- Wichtel JJ, Whitacre MD, Yates DJ, Van Camp SD.** Comparison of the effects of PGF2a and bromocriptine in pregnant beagle bitches. *Theriogenology*, v.338, p.829-836, 1990.
- Wolf T, Meyer H, Kutzler M.** Litter size response to oestrous induction with deslorelin (Ovuplant®) in dogs. *Reprod Domest Anim*, v.47 (suppl.6), p.387-388, 2012.
- Wright PJ, Verstegen JP, Onclin K, Jöchle W, Armour AF, Martin GB, Trigg TE.** Suppression of the oestrus responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *J Reprod Fertil*, suppl.57, p.263-268, 2001.