



Função luteal e hipoluteoidismo em cadelas

Función lútea y hipoluteísmo en perras

Marcelo Rezende Luz*

*Escola de Veterinária da UFMG, Belo Horizonte – MG, Brasil

Resumo

O controle da função luteal é realizado por um balanço de fatores luteotróficos e luteolíticos, e nenhuma luteolisina de origem uterina está envolvida na regulação do corpo lúteo cíclico canino. Todavia, ao final da gestação, um pico de PGFM reflete a síntese e secreção de PGF2 α envolvida na luteólise pré-parto. Em cadelas, a prolactina e o LH, mas também a PGE2, P4 e E2, e possivelmente citocinas e fatores de crescimento agem como fatores autócrinos e parácrinos para regular a função luteal. O hipoluteoidismo é definido como uma diminuição precoce da secreção de progesterona, com concentração insuficiente para a manutenção da gestação, causando perdas gestacionais. Entretanto, o valor de corte da concentração de progesterona para o diagnóstico ainda é controverso. A suplementação exógena com progestágenos é eficaz em manter a gestação, mas nas fases iniciais da gestação pode causar efeitos teratogênicos nos fetos.

Palavras-chave: corpo lúteo, progesterona, cães, perda gestacional, abortamento.

Resumen

El control de la función lútea se lleva a cabo por un equilibrio de factores luteotróficos y luteolíticos, y ninguna luteolisina de origen uterino está involucrada en la regulación del cuerpo lúteo cíclico canino. Sin embargo, al final del embarazo, un pico de PGFM refleja la síntesis y secreción de PGF2 α involucrada en la luteólisis anteparto. En las perras, la prolactina y la LH, pero también la relaxina, PGE2, la P4 y la E2, y posiblemente citoquinas y factores de crecimiento, actúan como factores autocrinos y parácrinos para regular la función lútea. El hipoluteísmo se define como una disminución precoz de la secreción de progesterona, con una concentración insuficiente para el mantenimiento del embarazo, provocando pérdidas gestacionales. Sin embargo, el valor de corte de la concentración de progesterona para el diagnóstico sigue siendo controvertido. La suplementación exógena con progestágenos es eficaz para mantener el embarazo, pero puede causar efectos teratogénicos en los fetos.

Palabras clave: cuerpo lúteo, progesterona, perras, pérdida de embarazo, aborto.

Introdução

A fisiologia reprodutiva da espécie canina é única em diversos pontos: a ciclicidade ovariana não é controlada pela função uterina (Olson et al., 1984a; Hoffmann et al., 1996); a duração do diestro é semelhante com o período da gestação, ou seja, mesmo na ausência de gestação, no período de diestro, o corpo lúteo é mantido nos ovários (Smith e McDonald, 1974; Olson et al., 1984a; Chakraborty, 1987; Onclin e Verstegen, 1997b); a prolactina é um fator luteotrófico primário (Okkens et al., 1990; Onclin et al., 1993; Onclin e Verstegen, 1997a) e há a ocorrência do fenômeno de luteinização folicular pré-ovulatória (Concannon et al., 1977).

A gestação canina possui duração de aproximadamente 2 meses, dependendo da maneira como é calculada. Considerando-se a data das coberturas, pode durar de 57 a 72 dias; quando a contagem se dá a partir do pico do hormônio luteinizante (LH), a duração é de 65 \pm 1 dia, e se contada a partir das ovulações, 63 \pm 1 dia (Concannon, 1986). O uso de acetato de medroxiprogesterona em cadelas ovariectomizadas foi capaz de manter a gestação, comprovando assim a dependência da P4 para a gestação (Concannon et al., 1977), como nas demais espécies domésticas. O início da formação dos corpos lúteos ocorre por meio da luteinização folicular pré-ovulatória, que se completa após as ovulações, desencadeadas pelo pico pré-ovulatório de LH (Concannon e DiGregorio, 1986). O objetivo deste trabalho é revisar aspectos básicos da função luteal e do hipoluteoidismo canino.

O corpo lúteo

O corpo lúteo (CL) ou corpo amarelo foi descoberto por Coiter em 1573 (Senger, 1999) e foi assim denominado por Marcello Malpighi (1628-1694). A primeira descrição detalhada foi realizada por Regnier De Graaf, em 1672. Foi relatado inicialmente o aparecimento de “corpos globulares” no ovário após o coito em coelhas, os quais permaneciam até o parto, e que o número destas estruturas estava relacionado à quantidade de filhotes nascidos (Niswender et al., 2000). Frank, em 1903 (*apud* Smith et al., 1994), descobriu que a remoção dos ovários de coelhas gestantes interrompia a gestação, levando Gustav Born’s a sugerir que os corpos lúteos são necessários para o processo de implantação (Smith et al., 1994). E em 1929, Corner e Allen (*apud* Verstegen e Onclin, 2002) identificaram a P4 como sendo o principal produto primário secretado pelo corpo lúteo.

O corpo lúteo é uma glândula endócrina transitória, oriunda do rápido crescimento, diferenciação e luteinização das células da teca e granulosa (Concannon et al., 1977), tecido remanescente do folículo ovulatório (Davis e Rueda, 2002). É composto por células luteais esteroidogênicas e células não-esteroidogênicas, como fibroblastos, células endoteliais e células do sistema imune (Webb et al., 2002). Seu desenvolvimento está associado a um grande aumento da quantidade de vasos sanguíneos (Webb et al., 2002). As células esteroidogênicas luteais secretam P4 para iniciar o processo de quiescência uterina e formação glandular em preparo para o estabelecimento de uma gestação (Niswender, 2002).

Fatores luteotróficos

Nos diversos mamíferos, os principais fatores luteotróficos (as substâncias que atuam no CL para estimular a síntese de P4) são o LH, a prolactina, a gonadotrofina coriônica, a progesterona, o estradiol e a insulina (Gibori et al., 1988; Papa e Kowalewski, 2020). Em cadelas, aparentemente as principais luteotrofinas são a prolactina e o LH (Okkens et al., 1990; Verstegen e Onclin, 2002), mas também a PGE₂, P4 e E₂, e possivelmente citocinas e fatores de crescimento, agem como fatores autócrinos e parácrinos na função luteal (Kowalewski, 2012; Papa e Kowalewski, 2020).

De acordo com Rothchild (1981), o efeito luteotrófico da prolactina é um evento crônico, ocorrendo um prolongamento da meia-vida luteal, ao invés de uma elevação na secreção de P4. Chakraborty (1987) comparou o perfil hormonal entre cadelas da raça Labrador, gestantes e em diestro. As concentrações de LH foram estáveis até a 6ª semana do diestro ou gestação, mas entre a 6ª e 9ª semanas foram encontradas concentrações elevadas de LH em ambos os estados reprodutivos. Similarmente, Hoffmann e Schneider (1993) demonstraram um aumento da disponibilidade de LH do início para o final do diestro, e início do anestro, com aumento da amplitude dos pulsos de LH.

Gräf (1978) demonstrou aumento das concentrações de prolactina na segunda metade da gestação e Steinetz et al. (1989) descreveram que a relaxina só é detectável nas cadelas gestantes, e não no diestro, e apenas após a 4ª semana. Cadelas gestantes ovariectomizadas e suplementadas com progestágeno apresentaram concentrações de relaxina inferiores às cadelas gestantes intactas, e decréscimo nas concentrações de P4. Já Buff et al. (2001) demonstraram que concentrações de relaxina podem ser detectadas precocemente, após o dia 19 do pico de LH.

De acordo com Okkens et al. (1986), o corpo lúteo da cadela é independente de suporte hipofisário entre a ovulação e o dia 24 do período luteal, sendo este necessário, entretanto, na segunda metade deste período. Além disso, estudos de Concannon (1980; 1987) demonstraram que o LH é um fator luteotrófico na cadela. Foi demonstrada a inibição da secreção de P4 com uso de soro anti-LH ou com bromocriptina (inibidor da prolactina) em cadelas gestantes e no diestro, demonstrando que a função luteal normal de cadelas é dependente de LH e de prolactina. Já Okkens et al. (1990) verificaram que o padrão de secreção de P4 é similar em cadelas controle e tratadas com inibidor de prolactina (bromocriptina) antes do D25. Todavia, na segunda metade da fase luteal, houve acentuado decréscimo da P4, assim como da duração da fase luteal, sugerindo ser o corpo lúteo dependente de prolactina neste período. E Onclin et al. (1993) observaram declínio nas concentrações de P4 a valores < 2,0 ng/mL e abortamento em 100% das cadelas tratadas com cabergolina (inibidor da prolactina) após o dia 40 da gestação, e em 66% das cadelas tratadas após o dia 30 da gestação.

Embora as concentrações de prolactina observadas no diestro sejam baixas, comparadas à gestação, a inibição deste hormônio, com o uso de cabergolina, ocasionou o declínio plasmático da P4 em cadelas gestantes ou em diestro, confirmando o efeito luteotrófico da prolactina em ambos os estados reprodutivos (Onclin e Verstegen, 1997b).

Onclin et al. (2002) estudaram o padrão de secreção de estradiol e das gonadotrofinas hipofisárias em cadelas. Elevadas concentrações plasmáticas de estradiol foram encontradas nas cadelas no diestro e

gestação, com valores entre 21,0-42,0 pg/mL. Os autores sugeriram o possível envolvimento do estradiol na regulação do “complexo luteotrófico” de cadelas, o que foi demonstrado por Papa e Kowalewski (2020).

O papel da relaxina e da prolactina na função luteal de cadelas e a variação diurna de P4, relaxina, prolactina e 17- β -estradiol foi investigada por Steinetz et al. (1990). Foi evidenciada uma variação diurna na produção de P4, com concentrações duas vezes superiores pela manhã (8h) do que à tarde (15h). Além disso, aplicações de prolactina ovina em cadelas no diestro foram capazes de promover aumento significativo nas concentrações de P4. Não foi demonstrada variação diurna na produção de relaxina, prolactina e 17- β -estradiol.

Biosíntese de progesterona

O colesterol é o precursor para a biosíntese da P4, um hormônio esteroide. A síntese de colesterol ocorre no fígado, e o transporte aos tecidos esteroideogênicos, como córtex adrenal, folículos, testículos e corpo lúteo, ocorre na forma de lipo-proteínas de baixa densidade (LDL) e alta densidade (HDL). Em condições de privação de lipídios, as células luteais são capazes de sintetizar colesterol a partir de acetato (Niswender et al., 2000). Na célula luteal, o colesterol é transportado para o interior de mitocôndrias, via proteína regulatória aguda esteroideogênica (STAR), receptores periféricos tipo-benzodiazepinas e endozepinas. A enzima P-450 SCC é responsável pela conversão de colesterol em pregnenolona, que é convertida a P4 pela enzima 3 β -hidroxi-esteróide desidrogenase (3 β -HSD) no retículo endoplasmático liso (Niswender, 2002), estando pronta para difusão. Não há evidências de que a P4 possa ser estocada em altas quantidades no tecido luteal. Fatores de crescimento semelhantes à insulina, IGF-I e IGF-II, estão envolvidos na esteroideogênese e angiogênese luteal, assim como na proteção contra apoptose (Niswender et al., 2000).

Estudos imunohistoquímicos não demonstraram a ocorrência de esteroideogênese na placenta de cadelas, devido à ausência de enzimas esteroideogênicas, como P-450 SCC, 3 β -HSD, 17 α -hidroxilase (C17), 20lyase (c17) e aromatase (Kiso e Yamauchi, 1984; Nishiyama et al., 1999). Desta forma, a única fonte de P4 em cadelas é o corpo lúteo. A enzima aromatase foi detectada a partir do dia 40 da gestação, sendo evidenciada em grande quantidade no terço final da gestação (D50 a 60), o que indica a biosíntese de estrógenos no corpo lúteo de cadelas. Ao término da fase luteal, gestação ou diestro, as concentrações de P4 atingem valores basais, inferiores a 1,0 ng/mL, e a fêmea passa ao anestro (Concannon e DiGregorio, 1986). Desta forma, em cadelas, não há necessidade de um mecanismo de reconhecimento materno da gestação, pois não é preciso bloquear a síntese de PGF2 α , já que a fêmea só voltará a apresentar proestro/estro após alguns meses (Luz, 2004).

Controle da função luteal em cadelas

O controle da função luteal é realizado por um balanço de fatores luteotróficos e luteolíticos. Entretanto, em cadelas, estudos demonstraram que uma luteolisina de origem uterina não está envolvida na regulação do corpo lúteo cíclico (Olson et al., 1984a; Okkens et al., 1985a,b). Olson et al. (1984a) estudaram a influência da histerectomia em diferentes momentos da gestação ou diestro, sobre a regulação luteal de cadelas. Foi observado um decréscimo transitório da P4 circulante nas 24 horas seguintes à cirurgia, mas com manutenção de valores superiores a 1,0 ng/mL até por volta dos dias 57-60 da fase luteal, indicando que não há necessidade do útero gestante ou cíclico para manutenção da função luteal. Similarmente, Hoffmann et al. (1992) estudaram o efeito da histerectomia na função luteal de cadelas no diestro. A histerectomia foi realizada nos dias 35-40 após o início do proestro, e as cadelas foram acompanhadas por 2 ciclos consecutivos. Não foi observada diferença significativa nas concentrações de P4, estradiol, prolactina e hormônio do crescimento (GH) entre os grupos histerectomizados e controle, e entre os ciclos. Os autores concluíram que a regressão luteal em cadelas no diestro não é dependente de fatores luteolíticos de origem uterina. Onclin e Verstegen (1997b) e Luz et al. (2006) não observaram diferenças significativas entre as concentrações plasmáticas de P4 em cadelas gestantes ou em diestro. Os autores enfatizaram que houve término abrupto do período luteal nas cadelas gestantes, e que nas cadelas em diestro este término foi mais progressivo.

Síntese de progesterona na gestação

De maneira geral, o padrão da progesterona circulante durante a gestação e o diestro é similar, mesmo entre diferentes raças, tendo sido mais estudado em fêmeas Beagle, Labrador Retriever e Pastor Alemão (Hinderer et al., 2021) Embora numericamente haja diferenças entre as concentrações na gestação

e no diestro, raramente há diferença significativa (Concannon, 2011). Há um aumento inicial da progesterona no período pré-ovulatório (P4 entre 1,1 – 4,0 ng/mL), decorrente da luteinização folicular, que de maneira crescente e contínua atinge um pico aproximadamente 15-25 dias após a ovulação (P4 entre 15,0–80,0 ng/mL). Após um platô de poucos dias, inicia-se um decréscimo lento e gradativo da P4, refletindo a regressão lenta do corpo lúteo - luteólise funcional -, atingindo valores basais (P4 <1,0 ng/mL) nas 24-48 horas que antecedem o parto (Figura 1), quando ocorre um pico de PGFM (metabólito da PGF2 α), que resulta na luteólise final e o desencadeamento do parto (Luz et al., 2006; Kirchhoff e Goericke-Pesch, 2016).

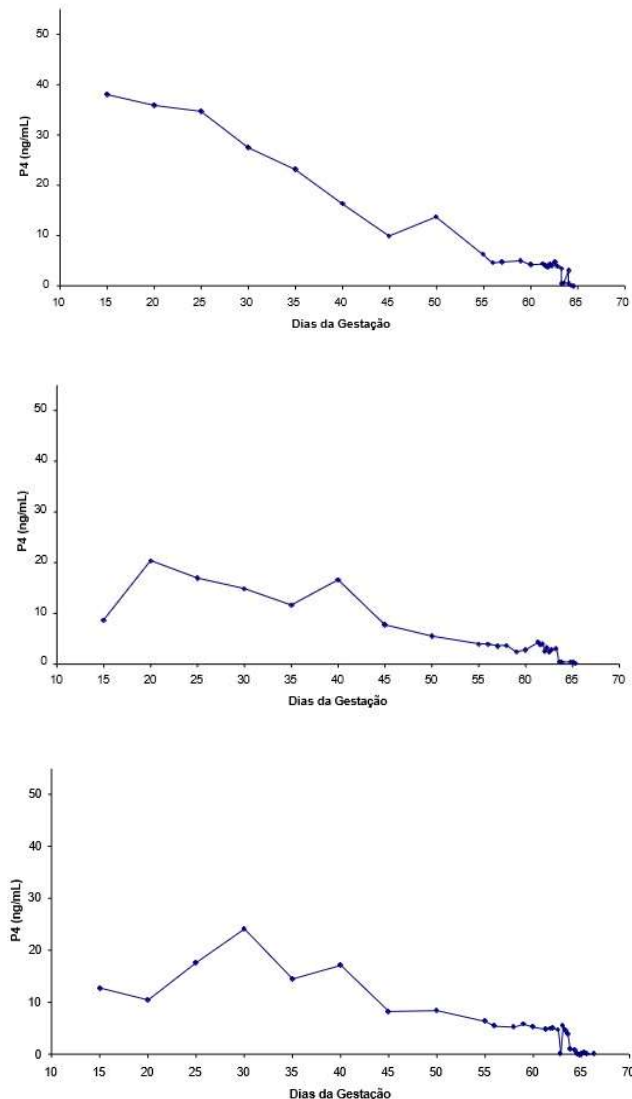


Figura 1. Concentrações de progesterona plasmática (ng/mL) ao longo da gestação em três cadelas com parto eutócico. Fonte: Luz (2004).

Em 2016, Kirchhoff e Goericke-Pesch tentaram sem êxito demonstrar haver diferenças nas concentrações de P4 entre fêmeas gestantes das raças Bernese Mountain Dog e Cavalier King Charles Spaniel. Entretanto, a raça Pastor Alemão é conhecida por possuir concentrações de P4 inferiores aquelas da raça Beagle entre os dias 50-60 da gestação (Gunzel-Apel et al., 2009).

Recentemente, foram estudadas as concentrações de progesterona em cadelas gestantes (n=98) e em diestro (n=23) de 65 raças, havendo diferença significativa apenas entre as concentrações de P4 no final da gestação (entre D52 e D60) e no final do diestro. Não foram detectadas diferenças na P4 circulante entre cadelas de diferentes tamanhos (> 7kg a > 50kg). Todavia, cadelas Terriers e de raças não destinadas a

esporte apresentaram tendência a possuir maior concentração de P4 na gestação e diestro, enquanto cães de pastoreio, Hounds e raças de esporte apresentaram menores concentrações de P4 no meio e no final da gestação ou diestro (Hinderer et al., 2021).

Luteólise

A palavra luteal origina-se do latim *luteolus* e significa amarelo, enquanto *lysis*, do grego *lyo*, significa perda, dissolução ou quebra (Davis e Rueda, 2002). Luteólise é o mecanismo de desintegração ou decomposição do corpo lúteo, processo no qual o CL sofre degeneração irreversível caracterizada por uma diminuição nas concentrações plasmáticas de P4, sendo que em muitas fêmeas domésticas a PGF2 α é responsável por este processo (Senger, 1999). Entretanto, em cadelas o papel da PGF2 α na luteólise do diestro é obscuro, assim como em sagüis, embora em ambas as espécies a PGF2 α possua ação luteolítica por via exógena (Concannon et al., 1977; Hoffmann et al., 1996; Fraser et al., 1999).

Na luteólise ocorrem dois eventos: a perda da capacidade de secreção de P4 (luteólise funcional) e a perda das células que compõem o corpo lúteo (luteólise estrutural) (Niswender et al., 2000). Nas diversas espécies animais, a luteólise ocorre por ação da PGF2 α no corpo lúteo. Em espécies onde a secreção de PGF2 α ocorre no útero, caso não ocorra gestação e inibição da secreção de PGF2 α pelo concepto (Thatcher et al., 1997), a PGF2 α atinge o CL via circulação sistêmica, como nos equinos (Del Campo e Ginther, 1973), ou por um mecanismo de contra-corrente entre a veia útero-ovariana e a artéria ovariana, como ocorre em bovinos e ovinos (Ginther et al., 1973; Senger, 1999). Em cadelas, estudos demonstraram não existir um fator luteolítico de origem uterina para causar luteólise (Hoffmann et al., 1992), não tendo sido demonstrada a transferência de PGF2 α no citado sistema arterial. Entretanto, de acordo com Del Campo e Ginther (1974), também em cadelas a associação entre a veia útero-ovariana com a artéria ovariana permitiria a passagem de PGF2 α .

Onclin e Verstegen (1999) estudaram os efeitos do abortamento de cadelas com combinações de cloprostenol associado a agonistas dopaminérgicos (cabergolina ou bromocriptina). Em todos os grupos tratados foi observado abortamento, diminuição das concentrações plasmáticas de P4, diminuição do intervalo interestro e manutenção da fertilidade.

No final da gestação, eventos endócrinos controlam o desencadeamento do parto. Há necessidade da remoção do bloqueio progesterônico para que ocorram contrações miométriais, expulsão fetal e placentária. As prostaglandinas foram identificadas como mediadores-chave em eventos do parto, como na abertura cervical, contratilidade uterina, ruptura de membranas, circulação sanguínea uteroplacentária e adaptação fetal ao processo do parto. Concannon et al. (1988) e Luz et al. (2006) evidenciaram o aumento nas concentrações de 12,13 dihidro-15ceto-prostaglandina F2 α (PGFM) concomitante à diminuição das concentrações de P4 no pré-parto de cadelas, evidenciando o envolvimento da PGF2 α na luteólise pré-parto.

Macrófagos e linfócitos T estão normalmente presentes no corpo lúteo, particularmente no momento de luteólise. Os macrófagos realizam ingestão de restos oriundos da morte celular, embora haja indícios de que estas células imunes também participem do processo de destruição celular e perda da capacidade de esteroidogênese (Pate e Keyes, 2001).

Hipoluteoidismo

O hipoluteoidismo (insuficiência luteal) é uma condição ainda pouco descrita e controversa em cadelas, todavia essa possível baixa incidência pode estar relacionada à dificuldade em se estabelecer o diagnóstico ou a diferenciação de outras possíveis causas de perdas gestacionais. Trata-se de uma diminuição precoce da secreção de progesterona, atingindo concentração insuficiente para a manutenção da gestação. Entre os relatos, as fêmeas com histórico de intervalo interestro curto e perdas gestacionais recorrentes apresentaram maior incidência (Gunzel-Apel et al., 2009). As causas e patogenia ainda são pouco conhecidas e o diagnóstico pode ser difícil de ser estabelecido (Zedda et al., 2017).

Diversas etiologias tem sido consideradas, como disfunção ovariana, insuficiente produção de agentes luteotróficos (prolactina/relaxina), anticorpos anti-progesterona, disfunção tireoidiana, fatores fetais, placentite, endometrite e corticoterapia (Günzel-Apel et al., 2009; Tibold e Thuróczy, 2009; Thuróczy et al., 2016; Hinderer et al., 2021). O hipoluteoidismo pode ser classificado como primário ou verdadeiro, por uma possível inabilidade do CL em sintetizar P4 suficiente, ou secundário a processos inflamatórios/infeciosos ou não, mas que interferem na síntese de P4 luteal (Zedda et al., 2017).

Entre as manifestações clínicas, pode-se observar presença de secreção vaginal mucóide pela abertura de cérvix e liquefação do tampão mucoso, lactação prematura, sofrimento fetal (ex: bradicardia à

ultrassonografia), e sinais clínicos de possível abortamento, como comportamento materno de aninhamento, inquietação e abdome “afinado” (Tibold e Thuróczy, 2009).

Fisiologicamente, as cadelas são capazes de manter a gestação com P4 > 2,0 ng/mL (Concannon et al., 1977). Logo, concentrações inferiores podem resultar em reabsorção embrionária ou morte fetal/abortamento. Entretanto, o valor exato da concentração de P4 para o diagnóstico de hipoluteoidismo ainda é controverso (Hinderer et al., 2021). P4 < 5,0 ng/mL antes do dia 58-60 da gestação, na ausência de doenças infecciosas ou metabólicas, parece ser indicativo de hipoluteoidismo (Tibold e Thuróczy, 2009; Becher et al., 2010). Por outro lado, P4 inferior a 10,0 ng/mL, por volta da 4ª semana de gestação, ou uma diminuição abrupta de 10,0-15,0 ng/mL entre os dias 20 e 35 da gestação pode ser sinal de abortamento iminente (Hinderer et al., 2021). Na experiência do autor, o que parece ser mais importante é a diminuição abrupta das concentrações de progesterona em um curto intervalo de tempo.

O diagnóstico durante a gestação envolve a detecção de sinais clínicos de abortamento iminente, associado a mensuração de progesterona. É importante lembrar que diversos fatores podem afetar o resultado da mensuração de P4, assim, é fundamental que a mensuração seja realizada por no mínimo 2 dias consecutivos, no mesmo horário do dia (preferencialmente pela manhã), e no mesmo equipamento. Em cadelas com suspeita ou diagnóstico de hipoluteoidismo em gestações anteriores, a fêmea deve ser monitorada desde o início da gestação. Após o acasalamento ou o diagnóstico de gestação, deve-se mensurar P4 a cada 5-7 dias (ou até 2 vezes por semana) (Gunzel-Apel et al., 2006; Fontbonne et al., 2007; Tibold e Thuróczy, 2009; Thuróczy et al., 2016). Na interpretação desse autor, a velocidade da curva de decréscimo da concentração de progesterona até atingir < 10,0 ng/mL em momentos iniciais da gestação pode ser tão importante quanto a concentração plasmática exata.

Para a suplementação exógena, as principais opções são: progesterona natural micronizada (10 mg/kg/VO/TID) (Verstegen et al., 2008); progesterona oleosa (1-2 mg/kg/SC ou IM/2-2 dias) (Gunzel-Apel et al., 2006); acetato de medroxiprogesterona (0,1 mg/kg/VO/SID) (Gunzel-Apel et al., 2012) e altrenogest (0,088 mg/kg/VO/SID) (Eilts, 1992). A suplementação com progesterone natural possibilita o acompanhamento da progesteronemia ao longo do tratamento com dosagens seriadas de P4, bem como realizar ajustes de doses, diferentemente de quando se utiliza progestágeno sintético. Entretanto, suplementação exógena não deve ser realizada em cadelas sem diagnóstico preciso, já que a administração nas fases iniciais da gestação pode causar efeitos teratogênicos nos fetos (Curtis e Grant, 1964). Além disso, o uso de progestágeno injetável de longa ação, como acetato de medroxiprogesterona injetável (*depot*) é contra-indicado, pois impede a ocorrência do parto eutócico causando prolongamento da gestação e morte fetal. Independentemente do fármaco de escolha, o tratamento deve ser interrompido ao redor de 58-60 dias de gestação para permitir o desencadeamento fisiológico do parto, que pode ocorrer dentro de 1-7 dias (Günzel-Apel et al., 2012). Ao longo do tratamento, o animal deve ser monitorado com mensurações de P4 periódicas e exames ultrassonográficos.

Considerações finais

O hipoluteoidismo ainda é uma condição ainda pouco conhecida na reprodução canina. Diversos fatores podem contribuir para uma síntese inadequada de progesterona pelo corpo lúteo, sendo difícil o diagnóstico etiológico. O diagnóstico preciso do hipoluteoidismo é dependente de mensurações seriadas da P4 plasmática e interpretação cautelosa dos resultados. A concentração mínima de progesterona indicativa da necessidade de suplementação exógena ainda é controversa. Embora diversos fármacos estejam disponíveis para uso, deve-se evitar o uso inapropriado, devido ao risco da ocorrência de efeitos teratogênicos nos fetos de cadelas tratadas com progestágenos.

Referências

- Becher A, Wehrend A, Goericke-Pesch S.** Luteal insufficiency in the bitch—Symptoms, diagnosis, consequences and therapy. A review of the literature. *Tierarztl. Praxis Ausg. K Kleintiere Heimtiere*, v.38, p.389–396, 2010.
- Buff S, Fontbonne A, Lopez P, Rauer M, Crevat D.** Circulating relaxin concentrations in pregnant and nonpregnant bitches: evaluation of a new enzymeimmunoassay for determination of pregnancy. *J Reprod Fertil Suppl*, v.57, p.187-191, 2001.
- Chakraborty PK.** Reproductive hormone concentrations during estrus, pregnancy, and pseudopregnancy in the Labrador bitch. *Theriogenology*, v.27, p.827-840, 1987.
- Concannon PW.** Effects of hypophysectomy and of LH administration on the luteal phase plasma progesterone levels in the beagle bitch. *J Reprod Fertil*, v.58, p.407-410, 1980.

- Concannon PW.** Physiology and endocrinology of canine pregnancy. In: Morrow DA. Current Therapy in Theriogenology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders. 1986. p.491-497.
- Concannon PW.** Reproductive cycles of the domestic bitch. *Anim Reprod Science*, v.124, p.200-210, 2011.
- Concannon PW, Butler WR, Hansel W, Knight PJ, Hamilton JM.** Parturition and lactation in the bitch: serum progesterone, cortisol and prolactin. *Biol Reprod*, v.19, p.1113-1118, 1978.
- Concannon PW, DiGregorio GB.** Canine vaginal cytology. In: Burke TJ. Small animal reproduction and fertility. Philadelphia: Lea&Febiger, 1986. p.96-111.
- Concannon PW, Isaman L, Frank DA, Michel FJ, Currie WB.** Elevated concentrations of 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F-2 α in maternal plasma during prepartum luteolysis and parturition in dogs (*Canis familiaris*). *J Reprod Fertil*, v.84, p.71-77, 1988.
- Concannon PW, Powers ME, Holder W, Hansel W.** Pregnancy and parturition in the bitch. *Biol Reprod*, v.16, p.517-526, 1977.
- Concannon PW, Weinstein R, Whaley S, Frank D.** Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *J Reprod Fertil*, v.81, p.175-180, 1987.
- Curtis EM, Grant RP.** Masculinization of female pups by progestogens. *J Am Vet Med Assoc*, v.144, p.395-398, 1964.
- Davis JS, Rueda BR.** The corpus luteum: an ovarian structure with maternal instincts and suicidal tendencies. *Front Biosci*, v.7, p.1949-1978, 2002.
- Del Campo CH, Ginther OJ.** Arteries and veins of uterus and ovaries in dogs and cats. *American J Vet Res*, v.35, p.409-415, 1974.
- Del Campo CH, Ginther OJ.** Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus: horses, sheep and swine. *Am J Vet Res*, v.34, p.305-316, 1973.
- Eilts BE.** Pregnancy maintenance in the bitch using Regumate. In: Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology; 1992. p.144-7.
- Fontbonne A, Levy X, Fontaine E, Gilson C.** Guide pratique de reproduction clinique canine et féline. Paris: Med'Com, 2007, 272p.
- Fraser HM, Lunn SF, Harrison DJ, Herr JB.** Luteal regression in the primate: different forms of cell death during natural and gonadotrophin-releasing hormone antagonist or prostaglandin analogue-induced luteolysis. *Biol Reprod*, v.61, p.1468-1479, 1999.
- Gibori G, Keyes PL.** Role of intraluteal estrogen in the regulation of the rat corpus luteum during pregnancy. *Endocrinology*, v.102, p.1176-1182, 1978.
- Ginther OJ, Del Campo CH, Rawlings CA.** Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus: a local venoarterial pathway between uterus and ovaries in sheep. *Am J Vet Res*, v.34, p.723-728, 1973.
- Gräf KJ.** Serum oestrogen, progesterone and prolactin concentrations in cyclic, pregnant and lactating beagle dogs. *J Reprod Fertil*, v.52, p.9-14, 1978.
- Günzel-Apel AR, Beste N, Nottorf S, Eschricht F, Hoppen HO, Dieleman S, Einspanier A.** Comparison of selected endocrine parameters during luteal phase and pregnancy in German Shepherd dogs and Beagles. *Reprod Domest Anim*, v.44, p.59-64, 2009.
- Günzel-Apel A, Urhausen C, Wolf K, Einspanier A, Oei C, Piechotta M.** Serum Progesterone in Pregnant Bitches Supplemented with Progesterin Because of Expected or Suspected Luteal Insufficiency. *Reprod Dom Anim*, v.47, p.55-60, 2012.
- Günzel-Apel AR, Zabel S, Bunck CF, Dieleman SJ, Einspanier A, Hoppen HO.** Concentrations of progesterone, prolactin and relaxin in the luteal phase and pregnancy in normal and short-cycling German Shepherd dogs. *Theriogenology*, v.66, p.1431-1435, 2006.
- Hinderer J, Lüdeke J, Riege L, Haimerl P, Bartel A, Kohn B, Weber C, Müller E, Arlt SP.** Progesterone concentrations during canine pregnancy. *Animals*, 2021, 11, 3369. <https://doi.org/10.3390/ani11123369>.
- Hoffmann B, Höveler R, Hasan SH, Asan SH, Failing K.** Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy. *J Reprod Fertil*, v.96, p.837-845, 1992.
- Hoffmann B, Höveler R, Nohr B, Hasan SH.** Investigations on hormonal changes around parturition in the dog and the occurrence of pregnancy-specific nonconjugated oestrogens. *Exp Clin Endocrinol*, v.102, p.185-189, 1994.
- Hoffmann B, Reisenbeck A, Klein R.** Reproductive endocrinology of bitches. *Anim Reprod Sci*, v.42, p.275-288, 1996.
- Hoffmann B, Schneider S.** Secretion and release of luteinizing hormone during the luteal phase of the oestrous cycle in the dog. *J Reprod Fertil Suppl*, v.47, p.85-91, 1993.

- Kirchhoff KT, Goericke-Pesch S.** Changes in serum progesterone concentrations in Bernese mountain dogs and Cavalier King Charles Spaniels during pregnancy. *Theriogenology*, v. 86, p. 1850-1855, 2016.
- Kiso Y, Yamauchi S.** Histochemical study on hydroxysteroid dehydrogenases in the thophoblast of the dog placenta. *Jap J Vet Sci*, v.46, p.219-223, 1984.
- Kowalewski MP.** Endocrine and molecular control of luteal and placental function in dogs: a review. *Reprod Domest Anim*, v.47, Suppl 6, p.19-24, 2012.
- Luz MR.** Função luteal e luteólise em cadelas: aspectos morfo-funcionais. Tese de doutorado (UNESP – FMVZ). 2004. 150p.
- Luz MR, Bertan CM, Binelli M, Lopes MD.** Plasma concentrations of 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F2-alpha (PGFM), progesterone and estradiol in pregnant and nonpregnant diestrus cross-bred bitches. *Theriogenology*, v.66, p.1436-1441, 2006.
- Nishiyama T, Tsumagari S, Ito M, Kimura J, Watanabe G, Taya K, Takeishi M.** Immunohistochemical study of the steroidogenic enzymes in the ovary and placenta during pregnancy in the dog. *Anat Histol Embryol*, v.28, p.125-129, 1999.
- Niswender GD.** Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction*, v.123, p.333-339, 2002.
- Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, Mcintush EW.** Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev*, v.80, p.1-28, 2000.
- Okkens AC, Bevers MM, Dieleman SJ, Willemse AH.** Evidence for prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Vet Q*, v.12, p.193-200, 1990.
- Okkens AC, Dieleman SJ, Bevers MM, Willemse AH.** Evidence for the noninvolvement of the uterus in the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *Vet Q*, v.7, p.169-173, 1985b.
- Okkens AC, Bevers MM, Dieleman SJ, Willemse AH.** Shortening of the interestrus interval and the lifespan of the corpus luteum of the cyclic dog by bromocriptine treatment. *Vet Q*, v.7, p.173-176, 1985a.
- Okkens AC, Dieleman SJ, Bevers MM, Lubberink AAMF, Willemse AH.** Influence of hypophysectomy on the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *J Reprod Fertil*, v.77, p.187-192, 1986.
- Olson PN, Bowen RA, Owen RA, Behrendt MD, Olson JD, Nett TM.** Concentrations of progesterone and luteinizing hormone in the serum of diestrus bitches before and after hysterectomy. *Am J Vet Res*, v.45, p.149-153, 1984.
- Onclin K, Lawers F, Verstegen JP.** FSH secretion patterns during pregnant and nonpregnant luteal periods and 24h secretion patterns in male and female dogs. *J Reprod Fertil Suppl*, v.57, p.15-21, 2001.
- Onclin K, Murphy B, Verstegen JP.** Comparisons of estradiol, LH and FSH patterns in pregnant and nonpregnant beagle bitches. *Theriogenology*, v.57, p.1957-1972, 2002.
- Onclin K, Silva LDM, Donnay I, Verstegen JP.** Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *J Reprod Fertil*, v.47, p.403-409, 1993.
- Onclin K, Silva LDM, Verstegen JP.** Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of PGF2alpha, either cloprostenol or alphaprostol. *Theriogenology*, v.43, p.813-822, 1995.
- Onclin K, Verstegen JP.** Comparisons of different combinations of analogues of PGF2 alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet Rec*, v.144, p.416-419, 1999.
- Onclin K, Verstegen JP.** In vivo investigations of luteal function in dogs: effects of cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during midpregnancy and –diestrus. *Dom Anim Endocrinol*, v.14, p.25-38, 1997a.
- Onclin K, Verstegen JP.** Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrus beagle bitches. *J Reprod Fertil Suppl*, v.51, p.203-208, 1997b.
- Papa PC, Kowalewski MP.** Factors affecting the fate of the canine corpus luteum: Potential contributors to pregnancy and non-pregnancy. *Theriogenology*, v.1, p.339-346, 2020.
- Pate JL, Keyes PL.** Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? *Reproduction*, v.122, p.665-676, 2001.
- Piper PJ, Vane JR, Wyllie JH.** Inactivation of prostaglandins by the lungs. *Nature*, v.225, p.600-604, 1970.
- Rothchild I.** The regulation of mammalian corpus luteum. *Rec Progr Horm Res*, v. 37, p. 183-298, 1981.
- Senger PL.** Pathways to pregnancy and parturition. Pullman: Current Conceptions, 1999. 247p.
- Smith MF, Mcintush EW, Smith GW.** Mechanisms associated with corpus luteum development. *J Anim Sci*, v.72, p. 1857-1872, 1994.
- 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, Hasan SH, Lust G. Diurnal variation of serum progesterone, but not relaxin, prolactin, or estradiol-17 β in the pregnant bitch. *Endocrinology*, v.127, p.1057-1063, 1990.

Thatcher WW, Binelli M, Burke J, Staples CR, Ambrose JD, Coelho S. Antiluteolytic signals between the conceptus and endometrium. *Theriogenology*, v.47, p.131-140, 1997.

Thuróczy J, Müller L, Kollár E, Balogh L. Thyroxin and progesterone concentrations in pregnant, nonpregnant bitches, and bitches during abortion. *Theriogenology*, v.85, p.1186-1191, 2016.

Tibold A, Thuróczy J. Progesterone, oestradiol, FSH and LH concentrations in serum of progesterone-treated pregnant bitches with suspected luteal insufficiency. *Reprod Domest Anim*, v.44, Suppl 2, p.129-32, 2009.

Verstegen J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K. Canine and feline pregnancy loss due to viral and non-infectious causes: A review. *Theriogenology*, v.70, p.304-319, 2008.

Verstegen J, Onclin K. The ovarian cycle and oestrus induction in the bitch, prostate diseases in the male dog. In: Society for Theriogenology Annual Conference, 2002, Colorado Springs. Proceedings... Colorado Springs, 2002.

Verstegen J, Onclin K, Wouters-Ballman P. Remnant progesterone production by the corpus luteum of the anestrus ovary and its role in anoestrus regulation in bitches. In: International Symposium on Reproduction of Dogs, Cats and Exotic Carnivores, 3, 1996, Veldhoven, The Netherlands. Proceedings... Veldhoven, 1996. abstract 50.

Webb R, Woad KJ, Armstrong DG. Corpus luteum (CL) function: local control mechanisms. *Domestic Animal Endocrinology*, v.23, p.277-285, 2002.

Zedda MT, Bogliolo L, Antuofermo E, Falchi L, Ariu F, Burrari GP, Pau S. Hypoluteoidism in a dog associated with recurrent mammary fibroadenoma stimulated by progestin therapy. *Acta Vet Scand.* 2017; 59: 55.