

LÍLIAN RIGATTO MARTINS

# INDUÇÃO DO ESTRO EM CADELAS

BOTUCATU

2003

LÍLIAN RIGATTO MARTINS

# INDUÇÃO DO ESTRO EM CADELAS

Monografia realizada durante a disciplina Seminários I do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Botucatu.

Responsáveis pela disciplina:  
Prof<sup>a</sup>. Adj. Maria Denise Lopes  
Prof. Adj. Sony Dimas Bicudo

BOTUCATU

2003

## LISTA DE ABREVIATURAS

**mg** = micrograma(s)

**BID** = duas vezes ao dia

**DES** = dietilestilbestrol

**FSH** = hormônio folículo estimulante

**GnRH** = hormônio liberador de gonadotrofinas

**hCG** = gonadotrofina coriônica humana

**hMG** = gonadotrofina da menopausa humana

**IM** = intramuscular

**Kg** = quilograma(s)

**LH** = hormônio luteinizante

**mL** = mililitro(s)

**ng** = nanograma(s)

**PGF<sub>2a</sub>** = prostaglandina F 2 alfa

**PLH** = hormônio luteinizante comercial

**PMSG/eCG** = gonadotrofina sérica da égua prenhe/gonadotrofina coriônica eqüina

**SC** = subcutânea

**SID** = uma vez ao dia

**TID** = três vezes ao dia

**VO** = via oral

## SUMÁRIO

Introdução .....	4
1. Fisiologia e endocrinologia da reprodução em cadelas.....	5
2. Questões sobre a indução do estro.....	6
2.1. Por que induzir ciclos estrais? .....	6
2.2. Em quem induzir? .....	7
2.3. Quando induzir? .....	7
2.4. Como induzir o estro? .....	7
3. Métodos para indução do estro.....	9
3.1. Indução do estro com gonadotrofinas e suas associações.....	9
3.1.1. PMSG/eCG .....	9
3.1.2. hMG.....	9
3.1.3. Gonadotrofinas pituitárias purificadas: LH e FSH.....	10
3.1.4. Estrógeno e FSH.....	10
3.2. Indução do estro com GnRH e agonistas de GnRH.....	11
3.2.1. GnRH.....	11
3.2.2. Agonistas e superagonistas de GnRH.....	11
3.3. Diminuição da duração do ciclo através de luteólise induzida por prostaglandinas.....	13
3.3.1. Prostaglandina F 2 alfa.....	13
3.4. Término do anestro com agonistas da dopamina.....	13
Considerações finais.....	15
Referências.....	16

## INTRODUÇÃO

A indução do estro em cães representa um desafio tanto para veterinários que trabalham diretamente com reprodução de pequenos animais quanto para pesquisadores (GOBELLO, 2002).

Até esta data, não há um único método para indução do estro em cadelas de forma rápida que tenha sido suficientemente testado a fim de permitir sua recomendação para uso clínico. Muitos protocolos dependem do uso de preparações hormonais ou de drogas que não estão disponíveis em muitos países (CONCANNON, 2002).

Taxas de sucesso em um número limitado de cadelas têm sido relatadas com protocolos que envolvem a administração de eCG (PMSG); de eCG seguido de hCG para induzir a ovulação no estro induzido; de FSH e estrógeno em uma seqüência determinada; de estrógeno, LH e FSH em uma seqüência determinada; somente estrógeno; de GnRH ou de um agonista de GnRH. O tratamento com a gonadotrofina da menopausa humana (hMG) também tem sido utilizado (WRIGHT, 1982; VANDERLIP et al., 1987; SHILLE et al., 1989; CONCANNON, 1992;; CONCANNON et al., 1997).

Podem ser clinicamente úteis métodos mais lentos que não envolvem a estimulação direta dos ovários. Nestes casos, podem ser incluídos o uso de prostaglandinas para encurtar a fase lútea do ciclo - tendo como consequência a diminuição da duração do diestro (ROMAGNOLI et al., 1996) -, e o uso de agonistas da dopamina para término do anestro e produção de um proestro prematuro (VERSTEGEN et al., 1994). Entretanto, novas terapias com agonistas do GnRH para indução aguda do proestro podem se tornar clinicamente úteis num futuro próximo (GOBELLO, 2002).

A transição natural do anestro para o proestro envolve um aumento na secreção pulsátil de GnRH e de LH por vários dias, resultando na elevação das concentrações médias de LH com ou sem aumento nas já elevadas concentrações de FSH (CONCANNON, 1993).

A regulação endógena desta transição não é bem compreendida ainda, mas pode ser afetada pela exposição aos feromonas do estro e possivelmente por outros estímulos externos. Aparentemente esse controle requer uma diminuição prolongada da progesterona, baseada no período de 2 ou mais meses de anestro obrigatório

observado após o fim da fase lútea. Também envolve a prolactina e/ou alterações na atividade dopaminérgica no hipotálamo, baseado no pré-encurtamento do anestro pela diminuição das concentrações de prolactina causada pelos agonistas da dopamina. O papel do LH é provavelmente maior que o do FSH no desencadeamento do período de transição, baseado na indução do estro e/ou proestro pela administração de LH altamente purificado, mas não pela administração única de FSH (VERSTEGEN et al., 1997).

## 2. FISIOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA DA REPRODUÇÃO EM CADELAS

O ciclo estral é uma seqüência coordenada de alterações ovarianas, útero-vaginais e comportamentais que ocorre nos mamíferos para assegurar a produção e a fertilização de gametas e o desenvolvimento intrauterino do concepto. A maioria dos animais domésticos não gestantes apresenta ciclos estrais contínuos, que compreendem as seguintes fases: estro, quando ovócitos maduros são liberados no oviduto e a receptividade sexual otimiza as chances de ocorrência de fertilização interna; diestro, quando os preparos para a gestação ocorrem; e finalmente, se a implantação falha, um retorno ao proestro, quando um novo desenvolvimento folicular leva ao estro novamente e a novas oportunidades de ocorrência de cruzamentos. Animais como suínos, bovinos e eqüinos retornam ao estro a cada 3 semanas, mas na ocorrência da gestação, há um substancial prolongamento do diestro devido às necessidades da gestação (JEFFCOAT, 1998).

O ciclo da cadela doméstica difere deste esquema geral em vários aspectos. Primeiramente, cada ciclo tem pelo menos 5 meses de duração; a gestação ocorre dentro da fase do diestro e não a prolonga; finalmente, um longo período de baixa atividade ovariana, denominado anestro ocorre entre os ciclos independentemente se a cadela está prenhe ou não. Isto deu origem a uma alteração na terminologia do ciclo estral da cadela. Uma vez que na maioria das espécies o proestro é geralmente tão curto que pode ser ignorado, o diestro acaba sendo o termo utilizado incorretamente para definir o intervalo interestro. Na cadela, o intervalo interestro consiste não somente da fase luteal, mas também de uma longa fase de anestro (JEFFCOAT, 1998).

Embora existam tais diferenças, o ciclo estral da cadela é controlado pelas mesmas interações hormonais que ocorrem nos demais animais (JEFFCOAT, 1998).

## 2. QUESTÕES SOBRE A INDUÇÃO DO ESTRO

Há muitas questões quanto à indução do estro que devem ser consideradas antes da implementação de um protocolo hormonal, tais como por que, em quem, quando e como induzir o estro (GOBELLO, 2002).

### 2.1. POR QUE INDUZIR CICLOS ESTRAIS?

As aplicações clínicas dos protocolos de indução do estro incluem o tratamento da infertilidade devido a anestro primário (ausência de ciclos estrais após 24 meses de idade) e secundário (ausência de ciclos estrais dentro de um intervalo de 12 meses após o último cio), para os quais nenhuma causa aparente tenha sido identificada. Vários passos devem ser dados para determinar a etiologia da infertilidade, procurando-se avaliar a ocorrência de doenças endócrinas, infecciosas, congênitas, dentre outras, antes de iniciar um tratamento, uma vez que a maioria dos protocolos de indução do estro foram concebidos e provados em animais reprodutivamente normais (CONCANNON, 2002; VERSTEGEN, 2002).

Proprietários de cães de trabalho ou de exposição podem requerer a indução do estro para permitir que a gestação e a parição ocorram em um momento mais conveniente que o esperado pelo ciclo estral natural da cadela. A indução do estro também é útil para criadores que lidam com o problema da excessiva sincronização natural do estro de suas cadelas, o que acarreta em falta de filhotes suficientes a serem comercializados em determinadas épocas do ano. Além disso, criadores que possuem cadelas com longo intervalo interestro geralmente solicitam o encurtamento desta fase, a fim de que haja um aumento do número de ninhadas por ano. Outras indicações para indução do estro incluem oportunidades de cobertura perdidas, falha de concepção no ciclo anterior ou disponibilidade limitada de um determinado macho (CONCANNON, 2002; GOBELLO, 2002; VERSTEGEN, 2002).

A indução do estro pode ser considerada uma ferramenta diagnóstica quando há suspeita de agenesia ovariana ou ovariectomia. Ademais, um certo controle sobre o ciclo estral é necessário quando tecnologias assistidas de reprodução são utilizadas tanto no cão doméstico como em carnívoros não-domésticos (GOBELLO, 2002; VERSTEGEN, 2002).

## 2.2. EM QUEM INDUZIR?

Diferenças reprodutivas entre as espécies devem ser consideradas antes da introdução de um protocolo de indução do estro. Protocolos de indução de estros férteis em cadelas têm sido difíceis de serem realizados devido à falta de compreensão dos eventos hormonais e foliculares responsáveis pela terminação do anestro nesta espécie. Quando se deseja induzir o estro em canídeos selvagens, deve-se levar em consideração que eles não são idênticos ao cão doméstico, uma vez que eles conservam sua sazonalidade reprodutiva (GOBELLO, 2002).

## 2.3. QUANDO INDUZIR?

Para se obter melhores resultados reprodutivos, a indução do estro deve se iniciar durante o anestro. Durante o diestro, as cadelas tendem a não responder à indução do estro ou responder de forma menos intensa e os ciclos induzidos geralmente não são férteis. Isto provavelmente se deve a uma regeneração uterina insuficiente que impede a ocorrência da implantação. Portanto, deve ser enfatizado que antes da realização da indução do estro, a história reprodutiva acurada sobre o início do ciclo estral anterior deve ser conhecida. Se o histórico reprodutivo não estiver disponível, a concentração sérica de progesterona deve ser mensurada. Os protocolos de indução do estro só devem ser iniciados se forem obtidas concentrações basais de progesterona sérica ( $< 1$  ng/mL) (GOBELLO, 2002).

O estágio do anestro também influencia a efetividade do protocolo de indução do estro. Como regra geral, tratamentos instituídos no início do anestro são menos efetivos que no fim do anestro. Os tratamentos no fim do anestro em cães com agonistas da dopamina têm sido mais curtos ( $6 \pm 1$  dias) do que aqueles instituídos no início do anestro ( $20 \pm 2$  dias). Os protocolos realizados no fim do anestro, embora induzam o estro mais rapidamente, têm como consequência uma maior duração do intervalo interestro (VERSTEGEN et al., 1999).

## 2.4. COMO INDUZIR O ESTRO?

Estímulos sociais e luminosos são métodos mais naturais e mais inofensivos de indução do estro. Reunir a cadela com outras fêmeas que estão ciclando ou com

um macho é indicado como uma primeira tentativa de apressar a ciclicidade (GOBELLO, 2002).

A literatura sobre indução farmacológica do estro tem sido extensivamente revisada. A indução do estro tem sido tradicionalmente obtida através da administração de hormônios gonadotróficos (FSH, PMSG, LH, hCG e hMG) (SHILLE, 1986; CONCANNON, 2002).

Métodos de indução do estro que utilizam gonadotrofinas incluem a administração em série de FSH ou eCG para induzir o desenvolvimento folicular e o proestro, seguido de LH ou hCG para induzir a ovulação dos folículos. Protocolos similares têm sido descritos utilizando gonadotrofinas exógenas precedidas por estrógeno (DES) a fim de atuar como “estrogen primer” (sensibilizador estrogênico) sobre o eixo ovariano-pituitário-hipotalâmico. O GnRH e seus análogos também têm sido usados para induzir ciclos estrais (GOBELLO, 2002).

A ineficácia e a baixa segurança dos protocolos hormonais podem ser demonstradas através da ocorrência de hiperestimulação ovariana, produção supra fisiológica de estrógeno, falha na ovulação, luteólise prematura e formação de anticorpos. Um estudo recente demonstrou, utilizando-se ultra-sonografia e histologia, que exceto nos tratamentos com agonistas da dopamina, em todos os protocolos hormonais, a dinâmica folicular diferiu muito daquela que ocorre nos ciclos espontâneos (VERSTEGEN, 2002). Além disso, pode haver problemas na disponibilidade, qualidade e consistência das preparações hormonais. Diferentes agonistas hormonais sintéticos como o GnRH e preparações comerciais de eCG e provavelmente de outros hormônios podem ter potências diferentes. Algumas preparações hormonais utilizadas experimentalmente não são mais produzidas ou vendidas em alguns países (GOBELLO, 2002).

Nas últimas duas décadas, um grande avanço na indução de estro se deu através da descoberta de que os agonistas dopaminérgicos podem controlar o intervalo interestro na cadela, o que levou à realização de um grande número de estudos experimentais. Atualmente eles são considerados compostos confiáveis na indução do estro em cadelas (OKKENS et al., 1985; VERSTEGEN, 2002).

### 3. MÉTODOS PARA INDUÇÃO DO ESTRO

#### 3.1. INDUÇÃO DO ESTRO COM GONADOTROFINAS E SUAS ASSOCIAÇÕES

##### 3.1.1 PMSG/eCG

O PMSG na dose usual de **20 UI/Kg/SID**, administrado por **10 dias** durante o anestro e seguido por uma “dose ovulatória” de hCG (**500-1000 UI**) rapidamente resulta em um estro, freqüentemente caracterizado por baixa fertilidade, hiperestrogenismo, ovários císticos, anovulação, fase luteal inadequada e/ou reabsorção durante a gestação (CONCANNON, 2002).

A mesma dose de PMSG administrada por 5 dias e imediatamente seguida por hCG resultou em alta fertilidade em estudo realizado por Arnold et al. (1989), mas não em outros (CONCANNON, 2002; VERSTEGEN, 2002). A injeção de hCG após 5 dias de administração de PMSG parece estimular o desenvolvimento folicular com a ovulação ocorrendo espontaneamente cerca de uma semana depois. Fatores complicantes do uso deste protocolo incluem diferenças entre as preparações de PMSG e as estimadas biopotências bem como a disponibilidade nos diferentes países.

PMSG/eCG + hCG	20 UI/Kg/SID/10 dias + 500-100 UI (dose única)	Concannon, 2002
PMSG/eCG + hCG	20 UI/Kg/SID/5 dias + 500-100 UI (dose única)	Arnold et al., 1989

##### 3.1.2. hMG

O hMG é fabricado para uso humano na América do Norte, mas está disponível como droga veterinária em alguns países. Em um estudo hMG administrado a cães em anestro induziu proestro em 9 de 10 cadelas e 4 se tornaram prenhes (WANKE et al., 1997). O protocolo envolvia a aplicação de 1 injeção/SID/9 dias de **75 UI** de hMG utilizando uma preparação que continha 1 UI de

FSH e 1 UI de LH em cada UI de hMG. A taxa de prenhez de 40% sugere que o hMG pode ser tão efetivo quanto o PMSG em cães. A eficácia pode estar relacionada com a alta atividade de LH comparada ao eCG.

hMG	75 UI/SID/9 dias	Wanke et al., 1997
-----	------------------	--------------------

### 3.1.3. GONADOTROFINAS PITUITÁRIAS PURIFICADAS: LH E FSH

Ao contrário da situação de espécies selvagens, a administração de FSH em cães aparentemente não resultou em estros férteis. Em contrapartida, LH suíno purificado em doses de **0,1 UI/Kg/TID/7 dias** resultou em proestro (100%), estro (70%) e gestação (35%) em cadelas em anestro. Esses resultados sugerem que o LH é o fator endócrino deficiente no anestro e a gonadotrofina mais importante no processo de transição do anestro para o proestro (VERSTEGEN et al., 1997).

O uso de LH pituitário comercial (PLH) não está mais disponível comercialmente na maioria dos países (CONCANNON, 2002).

LH	0,1 UI/Kg/TID/7 dias	Verstegen, 1999
----	----------------------	-----------------

### 3.1.4. ESTRÓGENO E FSH

Modificações de um protocolo aparentemente utilizado por criadores de Greyhound com sucesso inclui a administração de DES (**5 mg/Kg/SID/VO**) até os sinais óbvios de proestro, e a administração de FSH (**10 mg/IM**) nos dias 5, 9 e 11 do proestro induzido (BOUCHARD et al., 1991). Em 13 cães isto resultou em estro, ovulação e prenhez em 9, 6 e 4 cães respectivamente com a ovulação ocorrendo cerca de 8 dias após o final do tratamento com DES. Um estudo anterior, utilizando PLH (5mg) no lugar das primeiras injeções de FSH resultou 100% de sucesso, mas falhou quando o hCG substituiu o PLH (SHILLE et al., 1989). Mais recentemente, o uso de DES ( $7,4 \pm 1,1$  dias) teve sucesso em 5 cães quando o tratamento foi iniciado com 95-129 dias após o parto ou luteólise induzida pela prostaglandina. As ovulações ocorreram cerca de 14 dias após o fim das injeções de DES (BOUCHARD et al., 1993).

Uma possibilidade é que o estrógeno exógeno esteja agindo nesses casos como o Clomifeno em humanos, isto é, por feedback negativo suprimindo a secreção de gonadotrofina com um “burst” da secreção de LH e FSH ocorrendo quando o estrógeno é descontinuado. Entretanto, em cadelas Beagle que não estavam prenhes anteriormente e não foram pré-tratadas com  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , o uso de DES nas mesmas doses não resultou em estro fértil (CONCANNON, 1996).

DES + FSH	4mg/Kg/SID/ até os sinais de proestro  + Nos dias 5, 9 e 11 do proestro	Bouchard et al., 1991
-----------------	--	-----------------------

### 3.2. INDUÇÃO DO ESTRO COM GnRH E AGONISTAS DE GnRH

#### 3.2.1. GnRH

O GnRH administrado em pulsos intravenosos de **20-450 mg/Kg a cada 90 minutos por 9-14 dias** apresentou taxa de sucesso de 63-88% na indução de proestro fértil e ovulação quando iniciado no anestro (VANDERLIP et al., 1987; CONCANNON et al., 1997). Esse protocolo é útil para pesquisa, mas não é prático clinicamente devido ao custo elevado de uma bomba de infusão operada por bateria conectada a uma cânula na jugular. O tratamento induz à liberação pulsátil de LH similar àquela que ocorre no fim do anestro. Entretanto, uma elevação contínua e não fisiológica de LH induzida por uma constante ou infreqüente administração de superagonistas de GnRH pode também induzir o proestro (VANDERLIP et al., 1987).

GnRH	20-450 $\mu\text{g/Kg}$	a cada 90 minutos	9 a 14 dias	Vanderlip et al., 1987; Concannon et al., 1987
------	-------------------------	-------------------	-------------	---

#### 3.2.2. AGONISTAS E SUPER AGONISTAS DE GnRH

Análogos superagonistas do GnRH são 100-200 vezes mais potentes que o GnRH (nafarelina, lutrelina, deslorelina) causam prolongada liberação de LH após uma única injeção, e quando infundidos constantemente causam uma onda de

liberação de LH seguida por pequenas elevações neste hormônio e eventualmente, a supressão do LH por dessensibilização dos receptores de GnRH. A injeção de um agonista semelhante à nafarelina a cada 8 horas (**1mg/Kg por 11 dias e 0,5 mg/Kg por 3 dias**) induziu proestro fértil em 80% das cadelas em anestro dentro de 9-11 dias (CAIN et al., 1990). A infusão de lutrelina por via SC através de mini-bomba osmótica por 8-14 dias teve sucesso na indução de proestro fértil em cadelas em anestro e em cadelas com anestro persistente (CONCANNON, 1993; CONCANNON, 2002).

Mais recentemente, injeções de preparações de agonistas de GnRH de longa ação têm sido utilizados para induzir o estro em cadelas em anestro. Um protocolo, relatado por Cinone et al. (1996), envolvia injeções subcutâneas de um agonista de GnRH (Buserelina) misturado a um polímero líquido. A lenta liberação do agonista a partir do sítio de injeção resultou em estro em 27 de 29 cadelas em anestro ou pré-púberes. Essas fêmeas exibiram proestro e se tornaram prenhes, com o estro ocorrendo dentro de 10-15 dias após a injeção.

Em um estudo de Inaba et al. (1998), uma formulação em microcápsula de agonista de GnRH (acetato de leuprolida) foi utilizada para induzir o proestro e o estro. Uma injeção subsequente de uma preparação aquosa de um agonista de GnRH foi então utilizado para induzir a ovulação no início do estro comportamental. Em 6 cadelas no início do anestro, 6 no fim do anestro e 6 pré-púberes a taxa de prenhez foi de 50%, 100% e 83% respectivamente.

Um outro agonista do GnRH, a deslorelina, na forma de implante de longa ação (Ovuplant<sup>®</sup>) tem sido utilizada para induzir proestros potencialmente férteis em cadelas em anestro (KUTZLER, 2002). A remoção do implante após 10 dias parece melhorar a taxa de prenhez após a cobertura durante o estro do ciclo induzido. Uma dificuldade em se utilizar a administração de um agonista de GnRH de forma contínua é que as doses que induzem o proestro podem também resultar em dessensibilização da liberação de LH suficiente para comprometer a onda pré-ovulatória espontânea (CONCANNON, 1993).

Nafarelina	1 µg/Kg/11 dias seguida de 0,5 µg/Kg/3 dias	Cain et al., 1990
------------	---	-------------------

### 3.3. DIMINUIÇÃO DA DURAÇÃO DO CICLO ATRAVÉS DE LUTEÓLISE INDUZIDA POR PROSTAGLANDINAS.

#### 3.3.1. PROSTAGLANDINA F 2 ALFA (PGF<sub>2</sub>α)

A prostaglandina induz à luteólise durante o início ou o meio da fase lútea, reduz o intervalo interestro, mas não em um período previsível. PGF<sub>2</sub>α (**50-200 mg/Kg/BID/SC ou IM, por 4-9 dias**) tem sido utilizada para terminar a gestação e encurtar a fase luteal. Um estudo relatou intervalos interestro de 208 ± 39 dias em ciclos normais e intervalos de somente 134 ± 40 dias para ciclos nos quais a PGF<sub>2</sub>α foi utilizada por volta do dia 20 do início do estro (ROMAGNOLI et al., 1996).

PGF <sub>2</sub> α	50-20 µg/Kg/BID/SC ou IM	Romagnoli et al., 1996
--------------------	--------------------------	------------------------

### 3.4. TÉRMINO DO ANESTRO COM AGONISTAS DA DOPAMINA

A prolactina é o fator luteotrófico primário durante a fase lútea da cadela gestante e não gestante. Inicialmente o corpo lúteo é autônomo e as concentrações de prolactina aumentam a partir do 20º dia do diestro permanecendo elevadas durante todo diestro (ENGLAND, 1998). O uso de agonistas da dopamina causa um rápido declínio na secreção de prolactina a partir da hipófise. Esse mecanismo se dá através da ligação destas drogas à receptores presentes em neurônios hipotalâmicos dopaminérgicos e da ação inibitória desse neurotransmissor sobre as células lactotróficas produtoras de prolactina presentes na adenohipófise.

Doses supressoras de prolactina administradas inicialmente nos dias 90-135 do ciclo podem resultar em proestro prematuro e estro fértil com o proestro ocorrendo cerca de 17-50 dias após o tratamento. A Bromocriptina (Parlodel®) é fabricada como uma droga de uso humano para o tratamento de hiperprolactinemia e não está aprovada para uso veterinário. A Cabergolina (Galastop®) é fabricada em alguns países europeus como uma droga veterinária para o tratamento de pseudociese em cães (VERSTEGEN, 2002).

A Bromocriptina administrada VO e BID em baixas dose de **20 mg/Kg** induziu proestro em 47 ± 2 dias (OKKENS et al., 1985) enquanto que doses mais altas de 50

$\mu\text{g/Kg}$  induziu proestro em 17-28 dias (CONCANNON, 1993). Resultados similares também foram obtidos com 100  $\mu\text{g/Kg}$  de Bromocriptina administrada oralmente uma ou duas vezes ao dia (CONCANNON, 2002). A Bromocriptina geralmente causa emese nos estágios iniciais do tratamento, pode causar anorexia e não está aprovada para uso veterinário. A Cabergolina também diminui o intervalo interestro quando administrada em cadelas em anestro, porém com efeitos colaterais menos severos. Na dose de **5 mg/Kg/SID/VO**, induziu proestros férteis em  $20 \pm 2$  dias,  $14 \pm 3$  dias e  $6 \pm 1$  dias quando administrado em cadelas, no início, meio e fim do anestro respectivamente (VERSTEGEN et al., 1999). A razão pela qual há uma resposta mais rápida no fim do anestro não é conhecida. Um tratamento similar foi efetivo em cadelas com anestro persistente (JOCHLE et al., 1989).

Sugere-se que a prolactina tenha um papel no intervalo interestro de cães, afetando possivelmente a secreção de gonadotrofina e/ou a responsividade ovariana a essas gonadotrofinas (CONCANNON, 1993).

Bromocriptina	20 $\mu\text{g/Kg}$	Okkens, 1995
Bromocriptina	50 $\mu\text{g/Kg}$	Okkens, 1995
Cabergolina	5 $\mu\text{g/Kg}$	Verstegen, 1999

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de gonadotrofinas para induzir estro pode resultar em baixa fertilidade e função luteal anormal. O uso de agonistas de GnRH, mesmo injetado várias vezes ao dia ou sob a forma de implantes, parece ser uma considerável promessa e merece estudo. O uso de agonistas de dopamina para terminar o anestro prematuramente, tipicamente resulta em estro fisiológico e ovulação espontânea, mas a duração do tratamento pode variar bastante na dependência o estágio do ciclo estral.

Realizar comparações entre os diferentes protocolos de indução do estro para fins clínicos ou de pesquisa é extremamente difícil devido ao desconhecimento da história reprodutiva dos animais envolvidos [estágio do anestro, validade do grupo tratado e do grupo controle (eles podem ser comparados? Eles representam a população que você deseja tratar?), os diferentes protocolos disponíveis e os vários critérios utilizados para determinação do sucesso como a indução do estro comportamental, a evidência da ovulação, prenhezes a termo e parição de ninhadas sem alterações].

Conclui-se que várias questões devem ser colocadas antes de se iniciar um protocolo de indução de estro e que uma análise detalhada e sistemática das informações publicadas deve ser levada em conta antes de selecionar um protocolo apropriado para uso. Pesquisas adicionais e avaliações clínicas são necessárias antes da recomendação de qualquer protocolo para uso em cadelas.

## REFERÊNCIAS

ARNOLD, S. et al. Effect of duration of PMSG treatment on induction of oestrus, pregnancy rates and the complication of hyperestrogenism in dogs. **J. Reprod. Fertil. Suppl.**, n.39, p. 115-122, 1989.

BOUCHARD, G.F. et al. Oestrus induction in the bitch using a combination diethylstilbestrol and FSH-P. **Theriogenology**, v.36, p. 51, 1991.

BOUCHARD , G.F. et al. Oestrus induction in the bitch with the synthetic estrogen DES. **J. Reprod. Fertil. Suppl.**, n.47, p. 515-516, 1993.

CAIN, J.L. et al. Induction of ovulation in bitches using subcutaneous injection of GnRH analog. **J. Vet. Intern. Med.**, v.4, n.2, p.124, 1990. (Abstract)

CINONE, M. et al. Oestrus induction in the bitch with buserelin implant. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON ANIMAL REPRODUCTION, 13, 1996, Sydney. **Proceedings...** Sydney:Austrália, 1996. p. 32.

CONCANNON, P.W. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. **J. Reprod. Fert.**, v.47, p. 3-27, 1993.

CONCANNON, P.; LASLEY, B.; VANDERLIP, S. LH release, estrus induction and fertile ovulations in response to pulsatile administration of GnRH in anestrus dogs. **J. Reprod. Fertil. Suppl.**, n.51, p. 41-54, 1997.

CONCANNON, P.W. Methods for induction of estrus in dogs using gonadotropins, GnRH or dopamine agonists. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION CONGRESS, 27, 2002, Granada. **Proceedings...**Granada:Espanha, 2002. p. 582-584.

ENGLAND, G.C.W. Pharmacological control of reproduction in the dog and bitch. In: ENGLAND, G.C.W.; HARVEY, M. (Eds.) **Manual of small animal reproduction and neonatology**, 1 ed. Hampshire:Fusion Design, 1998. Cap. 16, p. 197-218.

GOBELLO, C. Questions concerning estrus induction in the bitch and queen. In: EVSSAR CONGRESS, 3, 2002, Liège. **Proceedings...Liège:Belgica, 2002.** p. 46.

INABA, T. et al. Induction of fertile estrus in bitches using a sustained-release formulation of a GnRH agonist (leuprolide acetate). **Theriogenology**, v.46, p.975-982, 1998.

JEFFCOAT, I. Physiology and endocrinology of the bitch. In: ENGLAND, G.C.W.; HARVEY, M. (Eds.) **Manual of small animal reproduction and neonatology**, 1 ed. Hampshire:Fusion Design, 1998. Cap. 11, p. 113-126

JOCHLE, W. et al. Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. **J. Reprod. Fertil. Suppl.**, n.39, p.199-207, 1989.

KUTZLER, M. 2002. Canine estrus induction using deslorelin (Ovuplant). In: EUROPEAN VETERINARY SOCIETY OF SMALL ANIMAL REPRODUCTION CONGRESS, 3, 2002, Liège. **Proceedings...Liège:Belgica, 2002.** (Abstract).

OKKENS, A.C. et al. Shortening of the interestrus interval and lifespan of the corpus luteum of the cyclic dog by bromocriptine treatment. **Vet. Q.**, v.7, p.173-176, 1985.

ROMAGNOLI, S.E. et al. Luteolytic effects of prostaglandin F2-alpha on day 8 to 19 corpora lutea in the bitch. **Theriogenology**, v.45, p.397-403, 1996.

SHILLE, V. et al. 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.

VANDERLIP, S. et al. Ovulation induction in anestrus bitches by pulsatile administration of gonadotrophin releasing hormone (GnRH). **Lab. Anim. Sci.**, v.37, p.459-464, 1987

VAN HAAFTEN, B. et al. Induction of oestrus and ovulation in dogs by treatment with PMSG and/or bromocriptine. **J. Reprod. Fertil. Suppl.**, n.39, p.330-331, 1989.

VERSTEGEN, J. et al. Early termination of anestrus and induction of fertile estrus in dogs by the dopamine superagonist cabergoline. **Biol. Reprod. Suppl.**, n.1, p.157, 1994. (Abstract).

VERSTEGEN, J. et al. Termination of obligate anoestrus and induction of fertile ovarian cycles in dogs by administration of purified pig LH. **J. Reprod. Fertil.**, v.111, p.35-40, 1997.

VERSTEGEN, J. et al. 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. et al. The ovarian cycle and oestrus induction in the bitch. In: SOCIETY FOR THERIOGENOLOGY ANIMAL CONFERENCE SYMPOSIUM, 2002, Colorado Spring. **Proceedings...**Colorado Spring:Estados Unidos, 2002. CD-ROM.

WANKE, M. M. et al. Estrus induction in normal and persistent anestrus dogs by administration of human menopausal gonadotropin (hMG). **Theriogenology**, v.47, p.935-942, 1997.

WRIGHT, P. J. The induction of oestrus in the bitch using daily injection of pregnant mare serum gonadotrophin. **Aust. Vet. J.**, v.59, p.123-124, 1982.