UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI
Instituto de Ciências Agrárias
Bacharelado em Medicina Veterinária

Igor Vítor Alcantara Calmon

EFEITOS ADVERSOS DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS FARMACOLÓGICOS EM CADELAS: uma revisão sistemática

UNAÍ
2023

Igor Vítor Alcantara Calmon

EFEITOS ADVERSOS DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS FARMACOLÓGICOS EM CADELAS: uma revisão sistemática

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação de Medicina Veterinária da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientadora: Jeanne Broch Siqueira

UNAÍ
2023

Igor Vítor Alcantara Calmon

EFEITOS ADVERSOS DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS FARMACOLÓGICOS EM CADELAS: uma revisão sistemática

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação de Medicina Veterinária da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientadora: Jeanne Broch Siqueira

Data de aprovação: 12 / 07 / 2023

Documento assinado digitalmente
JEANNE BROCH SIQUEIRA
Data: 13/07/2023 15:31:14-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Jeanne Broch Siqueira
Instituto de Ciências Agrárias – UFVJM

Documento assinado digitalmente
BEATRIZ GASSER
Data: 13/07/2023 16:34:33-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Beatriz Gasser
Instituto de Ciências Agrárias – UFVJM

Documento assinado digitalmente
JANNE PAULA NERES DE BARROS
Data: 13/07/2023 16:03:58-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Dra. Janne Paula Neres de Barros
Instituto de Ciências Agrárias – UFVJM

UNAÍ
2023

AGRADECIMENTOS

À Deus por me conceder o dom da vida.

Aos meus pais Simone Santos Alcantara e Almiro Calmon Siqueira Filho (*in memoriam*) e ao meu padrasto Lucival Santos Mercês, que confiaram e me apoiaram em todas as decisões que tomei, que me orientaram e me fizeram chegar aonde estou hoje. Sou verdadeiramente abençoado por tê-los em minha vida.

À minha família, em especial ao meu tio Carlos Augusto Cerqueira Santos (*in memoriam*) que junto aos outros familiares não citados me apoiaram e fizeram parte do meu desenvolvimento.

As grandes amizades que fiz em Unaí. À República Fundação Bahia. À Alessandra, Mayara, Lenielle, Ronaldo e Deise que dividiram comigo as angústias e conquistas da faculdade e da vida, em especial à Karina, que foi minha melhor amiga durante essa jornada. Aos meus amigos Emmanuel e Lucas que compartilharam comigo as melhores aventuras que eu poderia ter. Agradeço a todos vocês e os que aqui não citei pelo companheirismo, contem comigo para tudo.

À todas as professoras e professores que contribuíram grandemente com o meu aprendizado, em especial ao Prof. Dr. Bruno Gomes Vasconcelos e Prof. Dr. Paulo Fernandes Marcusso, seus conselhos, ensinamentos e broncas foram cruciais para minha formação.

À Profa. Dra. Jeanne Broch Siqueira pela parceria e todo o conhecimento transmitido. Apesar do pouco tempo de trabalho foi um prazer enorme ter sido seu orientado.

As componentes da banca, Profa. Dra. Beatriz Gasser e Dra. Janne Paula Neres de Barros por aceitarem fazer parte dessa etapa importante.

Ao Instituto de Ciências Agrárias da UFVJM, que mesmo com tantos desafios e limitações me proporcionou uma formação profissional e pessoal de qualidade e cheia de vivência.

A todos os animais que passaram pela minha jornada e me motivaram a seguir neste curso.

A todos vocês, minha eterna gratidão.

RESUMO

A população canina no Brasil tem crescido significativamente ao longo dos anos, sendo imprescindível o estabelecimento de políticas públicas para o controle da superpopulação e das doenças que esse problema pode acarretar. Nesse contexto, muitos tutores têm buscado os contraceptivos farmacológicos por serem mais acessíveis, mas seu uso indiscriminado pode acarretar doenças reprodutivas como neoplasia mamária, hiperplasia endometrial cística, piometra, endometrite, prolongamento do cio, pseudociese e aborto. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos adversos dos métodos contraceptivos farmacológicos em cadelas por meio de uma revisão sistemática. Para isso, foi utilizada a base de dados *Scopus*, combinando termos em inglês relacionados à espécie, sexo, reprodução, ciclo estral, métodos contraceptivos e as patologias reprodutivas, associando-os aos operadores booleanos OR e AND. Após a triagem foram selecionados sete artigos que atendiam aos critérios estabelecidos: estar no idioma inglês; possuir pelo menos um termo de cada critério empregado, no título, no resumo e nas palavras-chave; que abordasse exclusivamente cadelas; que estabelecesse a correlação esperada entre os métodos contraceptivos e as alterações reprodutivas, e fornecesse dados tabuláveis. Dentre os sete artigos selecionados, quatro pertenciam à classe dos agonistas de GnRH, como o Acetato de Deslorelina, dois eram da classe dos progestágenos, como o Acetato de Medroxiprogesterona, e um era da classe dos imunocontraceptivos, como o GonaCon. A partir da leitura e extração de dados dos artigos, avaliou-se características individuais das cadelas e do tratamento, como a idade, fase do ciclo estral e puberal, contraceptivo utilizado, dose e duração da experimentação, bem como os efeitos adversos observados nos estudos. O Acetato de Deslorelina, demonstrou efeitos adversos imediatos (cio induzido, pseudociese, desenvolvimento mamário, lactação, incontinência urinária e espessamento uterino) e tardios (cio persistente, alterações de pelagem e comportamentais, tumores ovarianos, hiperplasia endometrial cística, incontinência urinária e mucometra). O Acetato de Medroxiprogesterona demonstrou efeitos adversos como a hiperplasia mamária, hiperplasia endometrial cística e piometra. Já o GonaCon, apresentou efeitos adversos como hipertermia, dor localizada e alterações musculares. Pode-se concluir, após análise dos artigos selecionados, que os métodos contraceptivos farmacológicos analisados apresentam efeitos adversos distintos e podem estar relacionados, ao tempo de uso, dose e condições individuais dos animais. São necessários mais estudos para avaliar a eficácia e os possíveis efeitos adversos em cadelas.

Palavras-chave: cadelas. métodos contraceptivos. efeitos adversos. patologias reprodutivas.

ABSTRACT

The canine population in Brazil has been significantly increasing over the years, requiring the establishment of public policies to control overpopulation and the associated diseases. In this context, many owners have turned to pharmacological contraceptives due to their affordability; however, their indiscriminate use can lead to reproductive diseases such as mammary neoplasia, cystic endometrial hyperplasia, pyometra, endometritis, prolonged estrus, pseudopregnancy, and abortion. The objective of this study was to evaluate the adverse effects of pharmacological contraceptive methods in female dogs through a systematic review. The Scopus database was used, combining English terms related to species, sex, reproduction, estrous cycle, contraceptive methods, and reproductive pathologies, using the boolean operators OR and AND. After screening, seven articles that met the established criteria were selected: written in English, containing at least one term from each criterion in the title, abstract, and keywords; exclusively addressing female dogs; establishing the expected correlation between contraceptive methods and reproductive alterations, and providing tabulated data. Among the selected articles, four belonged to the class of GnRH agonists, such as Deslorelin Acetate, two were from the progestogen class, such as Medroxyprogesterone Acetate, and one was from the immunocontraceptive class, such as GonaCon. Characteristics of the individual dogs and treatment were evaluated by reading and extracting data from the articles, including age, phase of estrous and pubertal cycle, contraceptive used, dosage, duration of experimentation, and adverse effects observed in the studies. Deslorelin Acetate demonstrated immediate adverse effects (induced estrus, pseudopregnancy, mammary development, lactation, urinary incontinence, and uterine thickening) as well as delayed effects (persistent estrus, alterations in coat and behavior, ovarian tumors, cystic endometrial hyperplasia, urinary incontinence, and mucometra). Medroxyprogesterone Acetate demonstrated adverse effects such as mammary hyperplasia, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra. GonaCon showed adverse effects including hyperthermia, localized pain, and muscular alterations. In conclusion, based on the analysis of the selected articles, the pharmacological contraceptive methods analyzed exhibit distinct adverse effects that may be related to duration of use, dosage, and individual animal conditions. Further studies are needed to evaluate the efficacy and potential adverse effects in female dogs.

Key words: female dogs. contraceptive methods. adverse effects. reproductive pathologies.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 7

2. OBJETIVOS 8
2.1. Objetivo Geral 8
2.2. Objetivos Específicos 8

3. REFERENCIAL TEÓRICO 9
3.1. Cenário atual da população canina no Brasil 9
3.2. Controle neuroendócrino reprodutivo 9
3.3. Métodos contraceptivos 11
3.3.1 Método cirúrgico 11
3.3.2 Métodos farmacológicos 11
3.4. Métodos abortivos 16
3.5. Efeitos adversos dos métodos contraceptivos 17
3.6. Revisão sistemática 17

4. MATERIAL E MÉTODOS 19
4.1. Identificação literária – revisão sistemática 19
4.2. Triagem e avaliação dos artigos 20
4.3. Extração de dados 20

5. RESULTADOS 21

6. DISCUSSÃO 25

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS 32

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 33

1. INTRODUÇÃO

O número de animais de estimação, especialmente cães, nas famílias atuais tem aumentado significativamente a cada ano. Essa relação tem se intensificado de tal forma que torna cada vez mais importante a necessidade de promover o bem-estar animal, garantindo um adequado manejo sanitário, nutritivo e reprodutivo para os animais de companhia. No entanto, ainda é muito comum a negligência por parte dos tutores quanto a este último fator.

O uso de contraceptivos, também conhecidos como "vacinas anti cio", tem crescido em conjunto com o aumento da população de animais de estimação. Esses contraceptivos são facilmente adquiridos sem a necessidade de prescrição veterinária e possuem um preço relativamente acessível, o que tem levado ao seu uso indiscriminado em cadelas. Muitos tutores utilizam esses contraceptivos para suprimir ou impedir o ciclo estral, prevenir reprodução indesejada e até mesmo interromper gestações em andamento.

Existem diferentes métodos contraceptivos disponíveis no mercado, incluindo hormônios análogos ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), esteroides e imunocontraceptivos. Esses fármacos têm a capacidade de controlar a reprodução, geralmente de forma temporária, ou seja, quando a terapia é interrompida, o efeito do contraceptivo é revertido e a fêmea volta a ter ciclos reprodutivos normais.

No entanto, quando os contraceptivos são utilizados de forma inadequada, podem surgir diversos efeitos adversos que são de grande importância na rotina clínica veterinária.

Entre esses efeitos, destacam-se a ocorrência de neoplasias nas glândulas mamárias, hiperplasia endometrial cística, piometra, endometrite, cio prolongado, pseudociese e aborto. Além disso, embora esses fármacos possuam indicações terapêuticas para certas patologias específicas, é recomendado evitar o uso prolongado da terapia hormonal devido aos potenciais efeitos adversos associados a essas drogas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar, por meio de uma revisão sistemática, a utilização dos principais métodos contraceptivos farmacológicos em cadelas.

2.2. Objetivos Específicos

a) Identificar os principais métodos contraceptivos farmacológicos utilizados em cadelas;
b) Avaliar os efeitos adversos causados pelo uso indiscriminado de contraceptivos em cadelas;
c) Estimular a castração como contraceptivo em cadelas domésticas quando não há intenção de acasalamento e reprodução.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Cenário atual da população canina no Brasil

Ao longo dos séculos, tem-se registrado um aumento significativo da população canina no Brasil. Segundo Paranhos, em 2002, 59% da população brasileira possuía um cão ou gato como animal de companhia, já de acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET), em 2021, o Brasil possuía uma população estimada de 149,6 milhões de animais de companhia, onde cerca de 58,1 milhões eram cães (PARANHOS, 2002; ABINPET, 2022).

Com frequência, o aumento dessa população canina é seguida de negligência ou maus-tratos e abandono (ARMSTRONG; BOTZLER, 2008). Visto que o comportamento reprodutivo, as numerosas proles, o manejo inadequado, a falta de políticas públicas que visem instruir os tutores e os aspectos socioculturais da população são fatores que podem ser citados como pontos fundamentais para o aumento desgovernado da população de cães errantes abandonados, o que afeta o bem-estar tanto destes quanto da população humana quando se pensa, por exemplo, na possibilidade de transmissão de importantes zoonoses (BROOM; MOLENTO, 2004; MAGNABOSCO, 2006; ARMSTRONG; BOTZLER, 2008).

Neste contexto do controle populacional, o uso indiscriminado de fármacos contraceptivos, que visam o controle do ciclo estral da cadela e abortivos, que visam a interrupção da gestação, tem causado um grande problema de saúde e bem-estar para os animais. Grande parte dos tutores optam por esses métodos por serem as formas de controle mais acessíveis para a interrupção do cio ou da gestação, uma vez que pode ser vendido sem restrição médica veterinária e possui baixo custo, além de haver um grande desconhecimento quanto aos efeitos adversos que estes fármacos podem causar, sendo esse, um hábito comumente realizado desde as últimas décadas e que se mantém presente até os dias atuais (LADD *et al*., 1994; BACARDO *et al*., 2008).

Entretanto, o uso desses fármacos, quando utilizados sem orientação veterinária, pode acarretar vários efeitos adversos de importância clínica, entre eles, a neoplasia das glândulas mamárias, piometra, endometrite, cio prolongado e aborto (BACARDO *et al*., 2008; PAPICH, 2012).

3.2. Controle neuroendócrino reprodutivo

No controle neuroendócrino reprodutivo das cadelas, as principais estruturas envolvidas são o hipotálamo, a adenohipófise, a neurohipófise e as gônadas (ovários). Os hormônios

fundamentais nesse processo incluem o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o hormônio luteinizante (LH), o hormônio folículo estimulante (FSH), a ocitocina e a prolactina. Além disso, os hormônios gonadais desempenham um papel crucial, como o estrógeno (E2), a progesterona (P4), a prostaglandina ($PGF_{2\alpha}$) e a inibina (CONCANNON, 2011; BUTTLER, 2015).

O hipotálamo é uma região do cérebro que desempenha um papel fundamental na regulação do sistema reprodutivo da fêmea. Sob a influência de diversos fatores, como a intensidade luminosa, a condição corporal, a idade e os níveis hormonais séricos, o hipotálamo produz um hormônio chamado GnRH que atua em receptores específicos localizados na adenohipófise, estimulando a síntese e liberação dos hormônios gonadotróficos, estes desempenham papéis importantes na regulação da função reprodutiva da cadela (SCHNEIDER; TOMEK; GRÜNDKER, 2006; CONCANNON, 2011).

As gonadotrofinas, como o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH), são liberadas na corrente sanguínea e têm como alvo as gônadas, que são os órgãos reprodutivos. No caso das fêmeas, o LH desempenha um papel fundamental na ovulação, na formação do corpo lúteo e na secreção de progesterona pelos ovários. O FSH, por sua vez, está envolvido no processo de foliculogênese, estimulando o crescimento e desenvolvimento dos folículos ovarianos, além de contribuir para a síntese do estradiol (NEVES; MARQUES JUNIOR; OLIVEIRA, 2003).

No sistema reprodutivo masculino, o LH estimula a produção de testosterona pelas células de Leydig nos testículos, sendo este o principal hormônio sexual masculino. Enquanto o FSH é essencial no processo de produção de espermatozoide (NEVES; MARQUES JUNIOR; OLIVEIRA, 2003).

Quanto aos hormônios esteroides produzidos pelas gônadas, como a testosterona, progesterona e estrógeno, esses, têm a capacidade de retroalimentar o hipotálamo, assim, quando seus níveis estão baixos, estimulam a síntese e liberação de GnRH. No entanto, quando atingem concentrações elevadas na corrente sanguínea, exercem um efeito de retroalimentação negativa no hipotálamo, inibindo a liberação de GnRH e interrompendo assim a fertilidade (MARQUES JÚNIOR, 2006; SILVA, 2016).

A prolactina é outro hormônio que está envolvido no eixo-hipotalâmico-hipofisário, desempenhando um papel importante no controle neuroendócrino da cadela. Aumentos nos níveis de prolactina estão associados ao desenvolvimento das glândulas mamárias, estimulação da produção de leite e expressão do comportamento materno. Além disso, a prolactina também

atua na regulação do ciclo estral, inibindo a atividade reprodutiva durante a lactação (CONCANNON, 2011; SILVA, 2016).

Essa regulação neuroendócrina ajustada entre o hipotálamo, adenohipófise, gônadas e os hormônios esteroides desempenha um papel crucial no controle do ciclo reprodutivo e na manutenção da fertilidade em ambos os sexos (BUTTLER, 2015).

3.3. Métodos contraceptivos

Os contraceptivos de cadelas, no sentindo mais amplo da palavra, são utilizados para promover a infertilidade, de forma reversível ou irreversível, podendo ser realizado de forma farmacológica ou cirúrgica (BUTTLER, 2015; LUZ; SILVA, 2019).

3.3.1 Método cirúrgico

Os métodos cirúrgicos promovem a esterilização definitiva, e compreendem a ovário-histerectomia (OH) ou a ovariectomia, que são considerados métodos vantajosos e eficientes quando se trata de redução da população canina, além de atuar em questões preventivas como a redução do risco de neoplasias mamárias e das doenças ovarianas e uterinas. Entre as desvantagens pode-se citar a alteração do comportamento, ganho de peso, e a incontinência urinária em algumas fêmeas (FOSSUM, 2008; LUZ; SILVA, 2019).

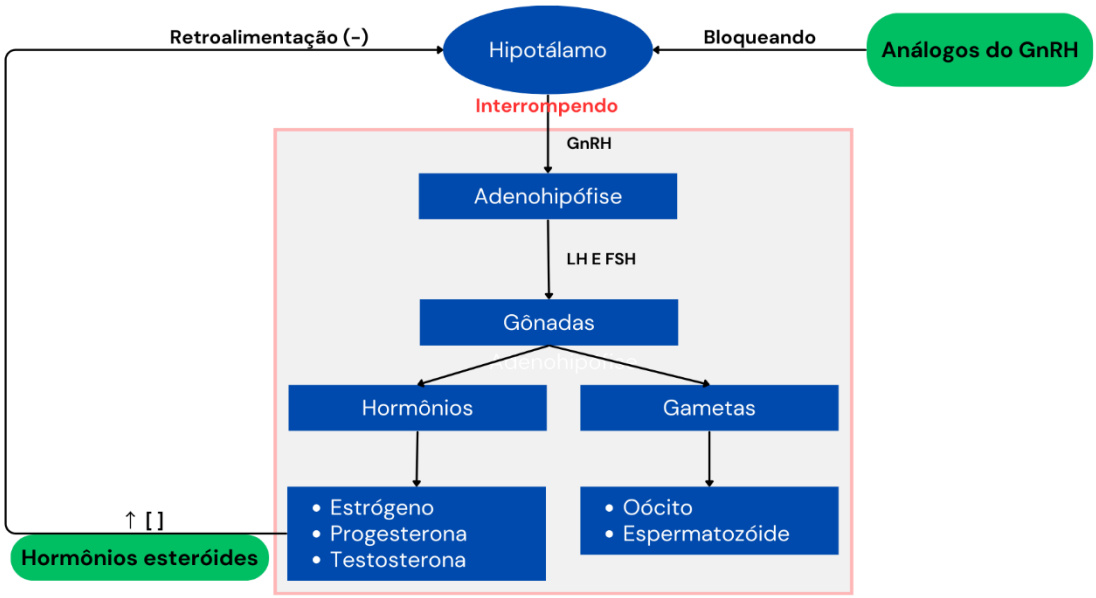
Entretanto, alguns tutores, por questões financeiras, desconhecimento acerca do procedimento cirúrgico ou por desejar manter a função reprodutiva, ainda desconsideram a possibilidade de submeter seus animais a tal procedimento (BUTTLER, 2015).

3.3.2 Métodos farmacológicos

3.3.2.1 Hormônios esteroides

Dentre os métodos contraceptivos farmacológicos da classe dos hormônios esteroides, os progestágenos injetáveis são os mais utilizados no controle do ciclo reprodutivo de cadelas. Destacam-se o Acetato de Megestrol, o Acetato de Medroxiprogesterona (AMP) e a Proligestona (BUTTLER, 2015). O mecanismo de ação desses fármacos envolve atividades antigonadotróficas, como a modulação do GnRH, reduzindo a liberação de FSH, LH e PRL, além de suprimir o crescimento folicular, a secreção estrogênica, a ovulação e o comportamento sexual por atuar promovendo a retroalimentação negativa do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (Figura 1) (RODRIGUES; RODRIGUES, 2005; BUTTLER, 2015).

Figura 1 – Representação esquemática dos métodos contraceptivos que atuam no hipotálamo.



Fonte: BUTTLER, 2015, p. 335. Adaptado.

O Acetato de Megestrol pode ser instituído no final do anestro para prevenir o proestro ou durante o proestro para que o estro seja suprimido, tendo como recomendação para as cadelas a dose de 0,55 mg/kg durante 32 dias (MARQUES JÚNIOR, 2006; BUTTLER, 2015). Porém, quando o objetivo do tratamento for suprimir o proestro já iniciado, deve-se realizar a aplicação durante os três primeiros dias de proestro com a dosagem de 2,2 mg/kg (BUTTLER, 2015).

O AMP é um progestágeno de longa duração e lenta metabolização hepática. Para o tratamento com AMP preconiza-se que a aplicação seja feita durante o anestro, sendo administrada na face interna da coxa ou na prega do flanco para evitar reações locais como adelgaçamento da pele, irritação e alopecia no local de aplicação quando aplicado via subcutânea (FERNANDES; COSTA; LEITE, 2020). A recomendação é que seja feita a aplicação intramuscular de 2 mg/kg a cada três meses ou 3 mg/kg a cada quatro meses, também podendo ser feita a aplicação pela via subcutânea na dose de 5 mg/kg a cada seis meses em cadelas (BUTTLER, 2015).

Embora o AMP seja o método contraceptivo mais utilizado em pequenos animais no Brasil, sua alta atividade progestacional apresenta elevada incidência de efeitos adversos como tumores de mama, hiperplasia endometrial cística, mucometra e piometra, por isso, a sua comercialização é proibida em diversos países, como os EUA, Austrália, e Nova Zelândia (SORENMO, 2003; LANA *et al*., 2007; MONTANHA *et al*., 2012; BUTTLER, 2015).

A Proligestona é um progestágeno de segunda geração, dentre todos é o que apresenta menor efeito progestacional, permitindo a ação inibitória sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário

com menores efeitos adversos nas cadelas (NEVES; MARQUES JUNIOR; OLIVEIRA, 2003). A indicação de uso desse fármaco é no anestro para prevenir o proestro ou no proestro para que o estro seja suprimido, sendo recomendado a dosagem de 10 a 33 mg/kg aplicada pela via subcutânea a cada três, quatro ou cinco meses dependendo do tempo desejado para adiar o estro (ROOT KUSTRITZ, 2012; BUTTLER, 2015).

A classe dos hormônios androgênicos, apesar de não possuir ação progestacional ou estrogênica, o que diminui significativamente os casos de distúrbios sobre o endométrio e /ou glândulas mamária, são menos utilizados do que os progestágenos. Fazem parte dessa classe os compostos como a Mibolerona e a Testosterona (Propionato de testosterona, Metiltestosterona e Cipionato de testosterona) que também atuam como métodos contraceptivos farmacológicos (ROOT KUSTRITZ, 2012; BUTTLER, 2015; FERNANDES; COSTA; LEITE, 2020).

A via de administração desses fármacos pode ser oral ou parenteral e a dose é dependente do peso e da raça do animal. No entanto, recomenda-se a aplicação da Mibolerona na dose máxima diária de 180 μg/dia, independente do peso do animal (BUTTLER, 2015).

Quanto as doses recomendadas dos derivados da testosterona, o Propionato de Testosterona é recomendado na dose de 100 mg/animal, uma vez por semana, pela via intramuscular, a Metiltestosterona é recomendada na dose de 25 a 50 mg/animal, duas vezes por semana, pela via oral e o Cipionato de testosterona é recomendado na dose de 0,5 mg/kg, a cada cinco dias pela via intramuscular (ROOT KUSTRITZ, 2012; BUTTLER, 2015).

Os principais efeitos adversos dos andrógenos incluem hipertrofia de clítoris, vulvo-vaginite, alterações comportamentais, incontinência urinária, ganho de peso e aumento de libido (STEINHAUER *et al.* 2004; MARTINS; LOPES, 2005; KUTZLER; WOOD, 2006; OLIVEIRA; ROOT KUSTRITZ, 2012).

3.3.2.2 Hormônios análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)

Agonistas e antagonistas de GnRH de ação prolongada têm sido usados tanto para indução quanto para prevenção do estro canino. Os agonistas de GnRH agem mimetizando o hormônio endógeno, estimulando o sistema reprodutivo e promovendo o aumento da produção e liberação de LH e FSH pela adenohipófise, estimulando, assim, a produção de esteroides, o crescimento folicular e a ovulação. Consequentemente, com a administração prolongada desse fármaco ocorrerá a dessensibilização da adenohipófise e a supressão do ciclo reprodutivo da cadela (Figura 1) (GOBELLO, 2006; BUTTLER, 2015).

Em cadelas, a administração de agonista de GnRH como o Acetato de Deslorelina e nafarelina são métodos eficazes, seguros e reversíveis para suprimir a secreção de hormônios

esteroides e consequentemente, suprimir a fertilidade e o comportamento sexual, apresentando diferentes respostas à administração desses fármacos dependendo da fase do ciclo estral. Entretanto, como desvantagem pode-se citar a necessidade de realizar a terapia continuadamente para alcançar o efeito desejável, o que implica num retorno a atividade reprodutiva variável (KAYA *et al.*, 2012; BUTTLER, 2015).

Além da função de controle do ciclo estral, o agonista de GnRH pode ser utilizado no tratamento da incontinência urinária pós-esterilização, no controle de recorrência da neoplasia mamária, na prevenção de metástase de tumor mamário e na interrupção da gestação em cadelas, agindo como fármaco abortivo (KAYA *et al.*, 2012).

No controle do ciclo estral, esses agonistas são administrados através de implantes pela via subcutânea, tendo como recomendação o Acetado de deslorelina nas doses de 3 a 12 mg/animal, onde implantes de 4,7 mg previnem o estro por seis meses e implantes de 9,4 mg previnem o estro por 12 meses. No caso do Nafarelin a dose recomendada é de 16 μg/animal, prevenindo o estro por 11 meses (GOBELLO, 2006; BUTTLER, 2015).

Umas das desvantagens do agonista de GnRH é a indução do estro como estímulo inicial do tratamento, para contornar esse problema da fertilidade deve-se separar a fêmea tratada dos machos por cerca de três semanas. Além disso, o tratamento pode ser associado com um progestágeno que deve ser aplicado sete dias antes e oito dias depois do implante do agonista, sendo indicado o progestágeno Acetato de Megestrol na dose de 2,2 mg/kg (BUTTLER, 2015).

Quanto ao antagonista de GnRH, esse age bloqueando a liberação de gonadotrofinas, suprimindo o estro imediatamente após sua aplicação, não havendo a estimulação inicial observada nos agonistas. Embora haja poucas informações relacionadas aos antagonistas de GnRH, estudos recentes demonstram que uma única aplicação de *Acycline* na dose de 110 μg/animal, pela via subcutânea, pode ser eficiente para a supressão do estro em fêmeas tratadas nos três primeiros dias do proestro (NEVES; MARQUES JUNIOR; OLIVEIRA, 2003; GOBELLO, 2006; BUTTLER, 2015).

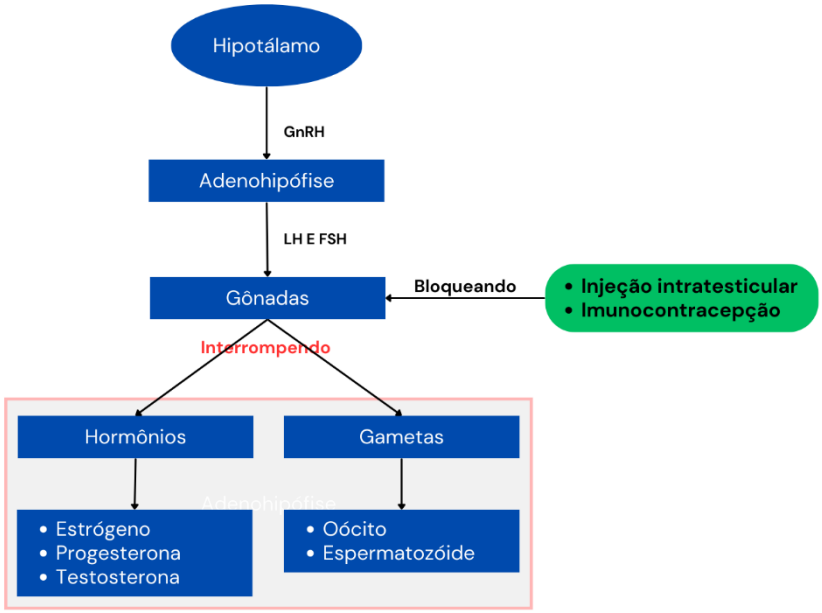
O intervalo de restabelecimento da atividade cíclica após o tratamento com os análogos de GnRH variam de acordo com o indivíduo, sendo mais prolongado em fêmeas pré-púberes. Fator esse influenciado pelo tempo de recuperação pós-desensibilização da adenohipófise, que é mais lento nas fêmeas pré-púberes (GOBELLO, 2006; BUTTLER, 2015).

3.3.2.3 Imunocontracepção

Os imunocontraceptivos agem através da inoculação de antígenos que estimulam a produção de anticorpos contra moléculas específicas do sistema reprodutivo, impedindo

temporariamente a atividade reprodutiva da fêmea (Figura 2). A exemplo, tem-se a Imunização contra hormônio liberador de gonadotrofinas e a Imunização contra zona pelúcida (VARGAS-PINO *et al*., 2013; BUTTLER, 2015).

Figura 2 – Representação esquemática dos métodos contraceptivos que atuam nas gônadas



Fonte: BUTTLER, 2015, p. 335. Adaptado.

A vacina contra o GnRH é fracamente imunogênica, ou seja, possui pouca capacidade de desencadear uma resposta imunológica. Para isso, no intuito de aumentar a imunogenicidade da vacina, o GnRH tem sido quimicamente acoplado às proteínas carreadoras como o toxoide tetânico e toxoide diftérico e a adjuvantes como as micobactérias (GRIFFIN *et al*., 2004; BUTTLER, 2015).

O Gonacon é a vacina contra o GnRH disponível no mercado que apresenta como vantagens a reversibilidade quanto a infertilidade da fêmea e a capacidade de supressão da função gonadal e do comportamento sexual. Entretanto, como desvantagens, essa vacina não é efetiva para produzir infertilidade a longo prazo, necessitando de imunizações repetidas para se obter a titulação de anticorpos desejada a depender da idade e do histórico reprodutivo da cadela, além da possibilidade de causar granuloma de aplicação por até 24 meses após o início do tratamento, sendo esse um fator influenciado pelos adjuvantes micobacterianos (MILLER; JOHNS; KILLIAN, 2000; BUTTLER, 2015).

O principal efeito adverso desse método ocorre quando a resposta à vacina se torna exacerbada, fazendo com que os anticorpos produzidos e as células citotóxicas do sistema

imune comecem a destruir elementos não regeneráveis do próprio organismo do indivíduo. Consequentemente, ocorre o comprometimento da integridade reprodutiva da fêmea e o desencadeamento de uma imunoesterilização (BRADLEY *et al*., 1999; BUTTLER, 2015).

A vacina contra a zona pelúcida contento a glicoproteína ZP3, semelhante a vacina contra o GnRH, desencadeia uma resposta imunológica, mas dessa vez atuando na integridade reprodutiva do ovário, comprometendo o desenvolvimento folicular, a ovulação e a fertilização para promover a contracepção ou esterilização permanente (GRIFFIN *et al*., 2004; BUTTLER, 2015).

O mecanismo de ação das glicoproteínas ZP3 é pouco estabelecido, mas acredita-se que os anticorpos produzidos agem no sítio de ligação dos espermatozoides presentes a zona pelúcida, promovendo uma ativação prematura do oócito e consequentemente impedindo a entrada dos espermatozoides. Entretanto, esse método não é isento de efeitos adversos, podendo ser observado alterações como atrofia ovariana precoce, ovários policísticos e ooforites autoimune (GRIFFIN *et al*., 2004; BUTTLER, 2015).

3.4. Métodos abortivos

A cobertura não planejada é um problema frequentemente relatado na clínica de pequenos animais. Nesse sentindo, buscando prevenir uma gestação indesejada, muitos tutores sem orientação técnica utilizam fármacos abortivos para realizar a interrupção da gestação (BRUNCKHORST; VUONO; BARNABE, 2000).

Os fatores que influenciam os tutores a interromper a gestação incluem o cruzamento indesejado, doenças que impossibilitem o animal de levar a gestação adiante e o controle populacional (BRUNCKHORST; VUONO; BARNABE, 2000). Dessa forma, a interrupção eletiva da gestação pode ser realizada por meio do método cirúrgico e farmacológico, devendo ser realizada sob orientação de um médico veterinário que deve ressaltar as vantagens e desvantagens de cada um deles, assim, selecionando o método mais indicado, confiável e seguro para cada caso (LUZ; SILVA, 2019; BRUNCKHORST *et al*., 2022).

Segundo Buttler (2015) estudos comprovam que somente 60% das fêmeas submetidas a aplicação de métodos abortivos estão realmente prenhes. Por isso, é importante que o uso desses fármacos seja iniciado impreterivelmente após a confirmação da gestação, que pode ser realizada através da palpação abdominal, exame radiográfico, ultrassonográfico e citologia vaginal. Entretanto, deve-se ter em vista que nenhum desses métodos farmacológicos são

completamente eficazes pois não são isentos de efeitos adversos (GONÇALVES *et al*., 2008; BUTTLER, 2015).

3.5. Efeitos adversos dos métodos contraceptivos

O uso indiscriminado dos métodos contraceptivos farmacológicos em cadelas pode ocasionar vários efeitos adversos. Alguns dos efeitos relatados incluem alterações no ciclo reprodutivo, como supressão prolongada do cio ou cios irregulares e desequilíbrio dos níveis séricos dos hormônios reprodutivos, como o estrógeno e a progesterona. Além disso, esses métodos podem causar alterações patológicas no útero e nos ovários, como hiperplasia endometrial cística, tumores ovarianos, mucometra, atrofia ovariana, hiperplasia e neoplasia das glândulas mamárias e até mesmo a morte do feto se usado no período gestacional (BACARDO *et al*., 2008; PAPICH, 2012).

Também pode ser destacado que o uso de contraceptivos pode afetar o comportamento das cadelas, levando a alterações como agressividade, apatia, mudanças no apetite e temperamento. Ademais, alguns contraceptivos podem estar associados a efeitos adversos sistêmicos, aumentando o risco de desenvolvimento de tumores, distúrbios metabólicos e maior suscetibilidade a infecções como a piometra que é uma patologia comumente relatada quando se trata da utilização de progestágenos (MONTANHA *et al*., 2012).

É importante ressaltar que os efeitos adversos podem variar dependendo do tipo de contraceptivo utilizado, da dose administrada e da resposta individual de cada cadela. Por isso, são fundamentais o acompanhamento e a orientação veterinária para avaliar os riscos e benefícios do uso de métodos contraceptivos em cadelas e escolher a opção mais adequada para cada caso (BUTTLER, 2015).

3.6. Revisão sistemática

Nos últimos anos, a produção científica mundial tem aumentado exponencialmente, fato este, marcado pelo maior interesse no desenvolvimento de novas tecnologias e resoluções de problemas indefinidos (BERGMANN *et al*., 2020). Apesar da abundância de pesquisa ser importante para o desenvolvimento da ciência, o enorme número de publicações também aumenta a dificuldade em sintetizar qualitativamente os achados bibliográficos (LOVATTO *et al*., 2017).

Nesse sentindo, a revisão sistemática, que é considerada um estudo secundário, vem sendo uma modalidade muito útil na pesquisa científica, representando uma forma de sintetizar

as evidências de estudos primários, avaliando e interpretando de forma crítica todas as pesquisas relevantes de um determinado assunto específico (GALVÃO; PEREIRA, 2014; MOHER *et al*., 2015).

Essa modalidade está focada no caráter de reprodutibilidade entre outros pesquisadores, apresentando de forma clara a base bibliográfica que foi utilizada na busca, as estratégias de busca adotadas em cada base utilizada, as etapas e processos de seleção dos artigos científicos, os critérios de exclusão e inclusão de artigos e os processos analíticos de extração e interpretação dos dados (MOHER *et al*., 2015). Desta forma, diferentemente da revisão de literatura, a revisão sistemática constitui uma modalidade de pesquisa importante para tomada de decisões através da síntese de evidências científicas, apresentando seus próprios objetivos, problemas de pesquisa, metodologia, resultados e conclusão (GALVÃO; RICARTE, 2019).

Para auxiliar na verificação dos critérios mínimos de qualidade das revisões de literatura foi desenvolvida uma ferramenta conhecida como PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que sugere através de uma série de protocolos, os itens que devem constar em uma revisão sistemática (*PRISMA check list*). Dessa maneira, apresentando o fluxograma de todos os critérios de exclusão e inclusão adotados na revisão sistemática para elucidar de forma transparente como foi realizada a condução da pesquisa (*PRISMA flow diagram*) (MOHER *et al*., 2015; GALVÃO; RICARTE, 2019).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Identificação literária – revisão sistemática

Neste estudo, uma revisão sistemática de artigos científicos foi realizada com o objetivo de identificar uma relação entre o uso de métodos contraceptivos em cadelas e suas implicações patológicas. A revisão foi realizada de acordo com os protocolos sugeridos pelo PRISMA, que orienta quanto aos itens que devem constar numa revisão sistemática e meta-analítica, elucidando todos os critérios de exclusão e inclusão dos artigos selecionados (MOHER *et al.*, 2009).

O levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados *Scopus*, no período de abril a maio de 2023. A busca consistiu na combinação das palavras-chave, no idioma inglês, com os operadores booleanos OR e AND. Para definição dos critérios e palavras-chave foram considerados os seguintes termos: a) termos relacionados a espécie/sexo; b) termos relacionados a reprodução/ciclo estral; c) termos relacionados aos métodos contraceptivos e d) termos relacionados as patologias reprodutivas (Tabela 1).

Tabela 1 – Critérios e palavras-chave empregados na busca sistemática de artigos científicos sobre o uso de métodos contraceptivos em cadelas e suas implicações patológicas.

Termos relacionados a espécie ou sexo	**Termos relacionados a reprodução ou ciclo estral**	**Termos relacionados aos métodos contraceptivos**	**Termos relacionados as patologias reprodutivas**
Dogs	*Anestrous*	*Contraceptive*	*Pathologies*
Female dogs	*Estrous*	*GnRH agonist*	*Pyometra*
Bitches	*Proestrous*	*Deslorelin*	*Mammary tumor*
Canine	*Puberty*	*Nafarelin*	*Cystic endometrial hyperplasia*
	Prepubertal	*GnRH antagonist*	*Endometritis*
	Reproduction	*Acycline*	*Pseudocyesis*
	Fertility control	*Progestin*	*Abortion*
		Megestrol acetate	*Persistent estrus*
		Medroxyprogesterone acetate	
		Proligestone	
		Androgen	
		Testosterone	
		Mibolerone	
		Immunocontraceptive	
		GonaCon	

Assim, a associação das palavras-chave e dos operadores booleanos gerou as seguintes combinações: *dogs* OR *"Females dogs"* OR *bitches* OR *canine* AND *anestrous* OR *estrous* OR *proestrous* OR *puberty* OR *prepubertal* OR *reproduction* OR *"Fertility control"* AND *contraceptive* OR *"GnRH agonist"* OR *deslorelin* OR *nafarelin* OR *"GnRH antagonist"* OR *acycline* OR *progestin* OR *"Megestrol acetate"* OR *"Medroxyprogesterone acetate"* OR *proligestone* OR *androgen* OR *testosterone* OR *mibolerone* OR *immunocontraceptive* OR *gonacon* AND *pathologies* OR *pyometra* OR *"Mammary tumor"* OR *"Cystic endometrial hyperplasia"* OR *endometritis* OR *pseudocyesis* OR *abortion* OR *"Pesistent estrus"*.

Ademais, foram aplicados os seguintes filtros: a) *English* em *Language*; b) *Article* em *Document type*; c) *Veterinary* em *Subject area* e d) restrição de busca de artigos publicados até 10 anos (2013 a 2023) em *Year*.

4.2. Triagem e avaliação dos artigos

O primeiro passo para a seleção dos artigos foi realizar a verificação da presença de pelo menos uma palavra-chave de cada critério empregado na busca sistemática, no título, no resumo ou nas palavras-chave. Os artigos que apresentavam variações de plural também foram considerados na seleção, como por exemplo "*female dog*" e *female dogs*".

Posteriormente foi realizada a triagem dos artigos selecionados, de acordo com os seguintes critérios: a) explorar características reprodutivas de cadelas; b) estabelecer correlação esperada entre os métodos contraceptivos, o controle e as alterações reprodutivas em cadelas e c) possuir dados tabuláveis. Dessa forma, os artigos que atenderam todos os critérios foram selecionados para a leitura do texto completo.

4.3. Extração de dados

Após a leitura do texto completo, fez-se a extração dos dados mais importantes em relação ao artigo e aos animais utilizados nos experimentos, como: o nome do autor e ano de publicação, o número de animais utilizados (n), a idade (meses), a fase puberal, a fase estral, os fármacos utilizados no experimento, a dose, o período experimental (semanas) e os efeitos adversos observados durante e após o tratamento.

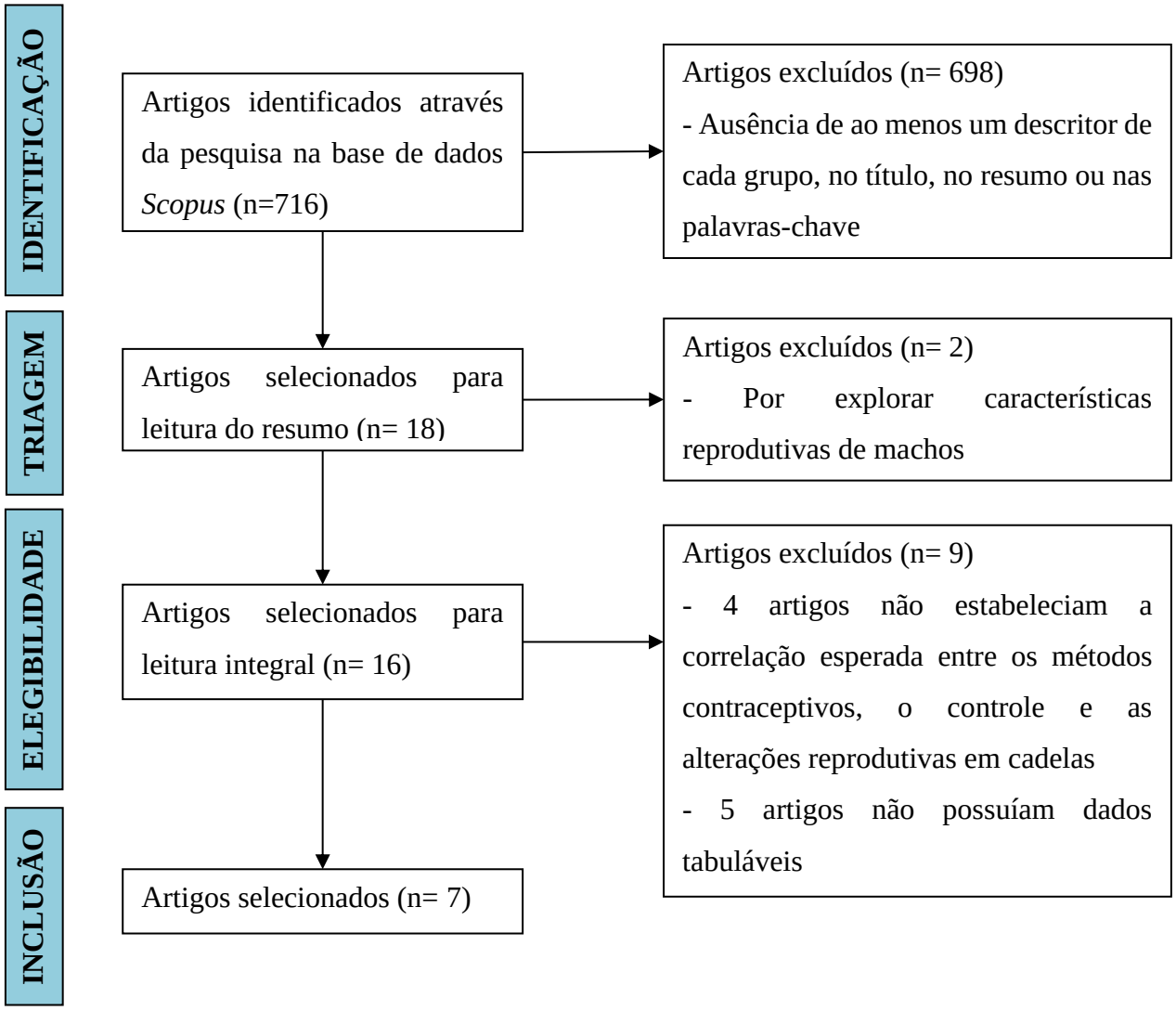
A partir dos artigos selecionados e dos dados extraídos e tabulados, foi realizada a análise qualitativa dos estudos com intuito de detectar as semelhanças e diferenças entre eles. A qualidade foi comparada e avaliada pelos componentes coletados como método, participantes, intervenções e desfechos clínicos observados.

5. RESULTADOS

A busca sistemática resultou em um total de 716 artigos científicos. Destes, durante o processo de triagem, 698 foram excluídos devido as seguintes limitações: a) não possuíam um dos termos de busca de cada grupo no título, palavras-chave ou resumo, o que resultou em 18 artigos dos quais foram lidos o resumo e b) destes, 02 artigos foram excluídos por explorarem características reprodutivas de machos, resultando em 16 artigos.

Posteriormente, foi realizada a leitura integral dos 16 artigos e destes foram excluídos: a) 4 artigos por não estabelecerem a correlação esperada entre os métodos contraceptivos, o controle e as alterações reprodutivas em cadelas e b) 5 artigos que não possuíam dados tabuláveis. Por fim, foram selecionados 7 artigos para revisão do texto completo como consta no diagrama da Figura 1.

Figura 3 – Diagrama das informações obtidas nas diferentes etapas de revisão sistemática, incluindo o número de artigos obtidos e excluídos em cada uma das fases. Adaptado das diretrizes do PRISMA (MOHER *et al*., 2009).



Após a leitura do texto completo e avaliação das características apresentadas, os estudos foram categorizados de acordo com o autor e o ano de publicação, de acordo com a Tabela 2. Dessa forma, as variáveis foram compostas pelos seguintes dados extraídos: o nome do autor e ano de publicação, o número de animais utilizados (n), a idade (meses), a raça, o estado de saúde, a fase puberal, a fase estral, os fármacos e as dosagens utilizadas no experimento, o período experimental (semanas) e os efeitos adversos observados durante e após o tratamento.

Tabela 2: Relação dos artigos analisados com as características e variáveis da população estudada, terapêuticas aplicadas e desfechos clínicos.

AUTOR	ANIMAIS (n)	GRUPO	IDADE (meses)	FASE PUBERAL	FASE ESTRAL	FÁRMACOS UTILIZADOS	DOSE	PERÍODO EXPERIMENTAL (semanas)	EFEITOS ADVERSOS
Kaya *et al*. (2012)	5	G1	± 4	Pré-púberes	Anestro	Acetato de Deslorelina	9,4 mg	13	SASL
	4	G2	± 4	Pré-púberes	Anestro	Acetato de Deslorelina	4,7 mg	13	SASL
	5	G3	± 4	Pré-púberes	Anestro	NaCl 0,9% (Controle)	-	13	SASL
Kaya *et al*. (2015)	5	G1	± 4	Pré-púberes	Anestro	Acetato de Deslorelina	9,4 mg	83	CO (1) e VV (4)
	4	G2	± 4	Pré-púberes	Anestro	Acetato de Deslorelina	4,7 mg	83	VV (2)
	4	G3	± 4	Pré-púberes	Anestro	NaCl 0,9% (Controle)	-	83	VV (3)
Gontier *et al*. (2022)	62	G1	12-18	Pré-púberes	Anestro	Acetato de Deslorelina	4,7 mg	13	(CL, DEP, DI, VO, e VV) 31**)
	21	G2	12-18	Pré-púberes	Anestro	NaCl 0,9% (Controle)	-	13	VV (n=6)
Brandli *et al*. (2021)	20	G1	<54	-	-	Acetato de Deslorelina*	9,4 mg	99-453	(AC (13), AMCDCP (20), AN (4), CI (26), CP (3), CVS (1), DE (1), DM (4), DU (2), EPU (2), HEC (2), IC (4), IU (8), LI (2), LCT (4), MUC (2), PS (6), TP (4), TO (3) e TRB (4))**
	12	G2	<54	-	-	Acetato de Deslorelina*	4,7 mg	99-453	

Sala *et al*. (2021)	20	G1	6-108	-	Anestro (1), Proestro (9), Estro (5) e Diestro (5)	Acetato de Medroxiprogesterona (Anticion e Inibidex)	50 mg	13	EHU (19), HEC (18), HM (12) e PI (5)
Salinas *et al*. (2017)	11	G1	18-72	Púberes	Anestro	Controle	-	8	SASL
	11	G2	18-72	Púberes	Anestro	Controle	-	8	EPU**
	11	G3	18-72	Púberes	Anestro	Acetato de Medroxiprogesterona*	50 mg	8	EPU**
Vargas-Pino *et al*. (2013)	6	G1	> 12	-	-	Vacina Antirrábica	1 mL	9	EHV (1)
	7	G2	> 12	-	-	GonaCon	0,5 mL	9	AM (7), HEDLA (4) e LCDGP (4)
	7	G3	> 12	-	-	GonaCon e Vacina Antirrábica	0,5 mL e 1 mL	9	AM (7), EHV (1), HEDLA (2) e LCDGP (4)

AC: Alteração comportamental, AM: Atrofia muscular, AMCDCP: Alopecia com mudança da consistência, densidade e coloração pilosa, AN: Anorexia, CI: Cio induzido, CL: Claudicação, CO: Cisto ovariano, CP: Calor persistente, CVS: Corrimento vaginal sanguinolento, DEP: Depressão, DE: Dermatite e Eczema, DI: Diarreia, DM: Desenvolvimento mamário, DU: Doença uterina, EHU: Edema e hiperemia uterina, EHV: Edema e hiperemia vulvar, EPU: Espessamento da parede uterina, G1: Grupo 1, G2: Grupo 2, G3: Grupo 3, HEC: Hiperplasia endometrial cística, HM: Hiperplasia mamária, HEDLA: Hiperemia, edema e dor no local de aplicação, IC: Insuficiência cardíaca, IU: Incontinência urinária, LCDGP: Leve congestão difusa de glândula pituitária, LI: Lactação induzida, LCT: Linfoma de células T, MUC: Mucometra, PI: Piometra, PS: Pseudociese, SASL: Sem alterações sistêmicas ou locais, TM: Tumor mamário, TO: Tumor ovariano, TP: Tumor na perna, TRB: Tromboembolismo, VO: Vômito, VV: Vulvovaginite.

6. DISCUSSÃO

O agonista do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), como o Acetato de Deslorelina, foi o hormônio com maior representatividade nesta revisão sistemática, sendo que dos sete artigos selecionados, quatro estão relacionados a essa classe. Além destes, foram selecionados dois artigos sobre o Acetato de Medroxiprogesterona, da classe dos progestágenos e um artigo sobre o GonaCon, da classe dos imunocontraceptivos.

A discrepância observada pode ser atribuída a limitação do período de busca de 2013 a 2023 que foi aplicado ao filtro da base de dados *Scopus*, assim, priorizando os artigos mais recentes, o que pode ter influenciado na representatividade dos estudos encontrados.

No contexto atual, os agonistas de GnRH têm sido mais amplamente utilizados como alternativa farmacológica mais segura em relação aos progestágenos, Sala *et al.* (2021) afirmam que o uso de progestágenos pode acarretar mais malefícios do que benefícios, independentemente da frequência de uso. Ademais, com base nas literaturas disponíveis, os efeitos adversos relacionados ao progestágenos já estão bem estabelecidos. Portanto, é possível que os estudos encontrados tenham dado maior destaque aos agonistas de GnRH devido à sua crescente utilização e reconhecimento como uma opção mais segura.

Em relação aos imunocontraceptivos, apesar de estarem disponíveis no mercado em alguns países, ainda são pouco estudados e aplicados como alternativa contraceptiva em cadelas. É importante levar em consideração essas limitações e a falta de estudos abrangentes ao analisar e comparar os diferentes métodos contraceptivos em cadelas.

O GnRH é um hormônio hipotalâmico secretado de forma pulsátil no sistema portal hipotalâmico-hipofisário e atua nos receptores de GnRH da adenohipófise (SCHNEIDER; TOMEK; GRÜNDKER, 2006). Na adenohipófise, o GnRH estimula a produção e a secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) que atuam nas gônadas regulando a produção de esteroides, a espermatogênese, o desenvolvimento folicular ovariano e a ovulação (HERBERT; TRIGG, 2005).

Os agonistas de GnRH têm sido utilizados com o objetivo de induzir ou prevenir o estro em cadelas. A administração crônica de agonistas de GnRH resulta em *downregulation* e dessensibilização dos receptores hipofisários de GnRH e, portanto, na supressão da função gonadal (BUTTLER, 2015).

Segundo Fontaine e Fontbonne (2011), a administração de agonista de GnRH é um método eficaz, seguro e reversível para prevenir o ciclo estral em cadelas, sendo muito utilizado como alternativa aos progestágenos devido aos efeitos adversos que esses últimos podem

causar. Dado este que corrobora com os estudos de Kaya *et al.* (2012), Kaya *et al.* (2015) e Gontier *et al.* (2022) que mostram que uma única aplicação do implante de Acetato de Deslorelina, nas concentrações de 4,7 ou 9,4 mg (Suprelorin®, Virbac, França), podem ser usados de forma eficiente para a prevenção do estro de curto a longo prazo em cadelas.

Os estudos relacionados a essa classe incluíram tanto cadelas sem raça definida (SRD) quanto de raças puras. Com exceção dos estudos de Brandli *et al.* (2021) e Gontier *et al.* (2022), nos demais estudos a seleção dos animais foi realizada de forma aleatória, sem levar em consideração a raça. Gontier *et al.* (2022) conduziram um estudo com uma proporção equilibrada entre cães de raças puras e SRD, no entanto, não foram encontrados resultados significativos em relação aos efeitos adversos nas diferentes raças que participaram dos estudos.

No estudo de Brandli *et al.* (2021) foi observada uma incidência maior de tumores unilaterais de células da granulosa na raça Boxer em comparação com outras raças puras (Continental Buldogue, Cocker Spaniel, Husky Siberiano, Rottweiler, Cane Corso, Labrador Retriever, Lagotto, Romagnolo, Staffordshire Terrier Americano, Hovawart, Weimaraner, Cimarrón Uruguayo, Rhodesian Ridgeback e Leonberger) ou SRD que foram submetidos a terapia com Acetato de Deslorelina na dose de 4,7 mg. Os autores justificaram este fato pela maior representação de cadelas Boxers no estudo, correspondendo a um terço do total de animais do experimento, não sendo necessariamente por alguma particularidade racial.

Quanto aos efeitos adversos decorrentes do agonista de GnRH, Kaya *et al.* (2012), em um experimento de curto prazo (13 semanas), não relataram nenhum efeito sistêmico ou local clinicamente detectável nas quatorze cadelas do estudo que receberam apenas um implante de Acetato de Deslorelina.

Já em 2015, Kaya *et al*. (2015), em um estudo de longo prazo (83 semanas), relataram em 6 cadelas do grupo tratado com os implantes e 3 cadelas do grupo tratado com placebo (NaCl 0,9%) a presença de leve vulvovaginite. Essa alteração é relatada pelo autor como possível consequência das repetidas aplicações de swabs intravaginais para citologia vaginal durante o período experimental. No mesmo estudo, foi relatado que uma cadela do grupo tratamento desenvolveu cistos ovarianos diagnosticado após ovariectomia (OH) de rotina, fato este que já foi relato por Arlt *et al*. (2011) em uma cadela como possível consequência da supressão incompleta do desenvolvimento folicular.

Segundo o estudo de curto prazo (13 semanas) de Gontier *et al*. (2022), efeitos adversos foram relatados em 31 cadelas do grupo tratado com implantes de deslorelina e 6 do grupo tratado com placebo. No geral, as alterações relatadas com mais frequência foram, no grupo

tratamento, claudicação, onde quatro dos oito casos tiveram origem traumática, vômito, dermatite, eczema, diarreia e vulvovaginite, sendo essa última a alteração mais comum no grupo controle. Entretanto, o autor ressalta que nenhum dos sinais clínicos relatados foram atribuídos a utilização dos implantes de deslorelina, provavelmente devido ao baixo número de animais estudados e ao curto período de experimentação.

No estudo de longo prazo de Brandli *et al*. (2021), foram avaliadas, por até 8,7 anos, 32 cadelas tratadas com repetidas inserções do implante de deslorelina. Nesse estudo, alguns animais foram retirados devido a fatores como efeitos adversos que fizeram o tutor decidir interromper a terapia ou por óbito do animal. Os efeitos adversos foram agrupados em imediatos e de longo prazo.

Os efeitos imediatos incluíram alterações como cio induzido, pseudociese, incontinência urinária e espessamento da parede uterina. Já os efeitos adversos de longo prazo foram cio persistente, tumores ovarianos, hiperplasia endometrial cística, leve congestão difusa da glândula pituitária, desenvolvimento mamário, lactação induzida, incontinência urinária, edema uterino, hemometra, mucometra, piometra e corrimento vaginal sanguinolento. Além destes, outros efeitos mais clinicamente visíveis também foram observados, como anorexia, depressão, alopecia com mudança da consistência e coloração pilosa e alterações comportamentais (BRANDLI *et al*., 2021).

Dentre estes efeitos relatados por Brandli *et al.* (2021), o cio induzido foi o mais frequente entre as cadelas, ocorrendo em mais de um terço dos casos de forma imediata após o tratamento com o implante de deslorelina. Outros autores como Gontier *et al.* (2022) e Inaba *et al.* (1998) relatam em seus estudos o mesmo efeito de indução de estro causado pelo agonista de GnRH.

Segundo Buttler (2015), por agir mimetizando a ação do hormônio endógeno, o agonista de GnRH estimulará o sistema reprodutivo, levando ao aumento da produção e liberação de LH e FSH, consequentemente, tem-se a produção dos hormônios gonadais, crescimento folicular e ovulação. Contudo, a exposição prolongada a este hormônio irá dessensibilizar a adenohipófise, levando a supressão do ciclo estral (GOBELLO, 2007).

No estudo realizado por Gontier *et al.* (2022), a indução do estro em cadelas tratadas com agonista de GnRH foi comumente relatada em cadelas pré-púberes com idade superior a sete meses, fato este que corrobora com os estudos de Inaba *et al.* (1998). No entanto, Kaya *et al.* (2012) relatam que a indução do estro não foi observada após a inserção do implante em cadelas pré-púberes com idade média de quatro meses, corroborando com os estudos de Trigg

et al. (2001), Rubion *et al.* (2006) e Gontier *et al.* (2022), que sugerem que as cadelas exibem diferentes respostas à administração de implantes de deslorelina, dependendo do estágio do ciclo estral e da idade.

Para contornar este efeito inicial, Buttler (2015) recomendam a separação da fêmea em tratamento dos machos, por um período de 3 semanas que corresponde ao tempo de fertilidade da cadela. Além disso, o estro induzido pode ser suprimido com a administração associada a um progestágeno como o acetato de megestrol, na dose de 2,5 mg/kg, durante 15 dias (sete dias antes e oito dias após a inserção do implante).

Quanto ao ciclo estral, com exceção do estudo de Brandli *et al*. (2021) que não definiram a fase das cadelas, as demais pesquisas relacionadas a utilização do Acetato de Deslorelina foram feitas em cadelas no anestro. Segundo Buttler (2015), está é uma das indicações, além do proestro, para utilização dos métodos contraceptivos devido a menor interferência do hormônio exógeno no sistema endócrino da fêmea. Além disso, no intuito de monitorar as concentrações hormonais de progesterona e estrógeno, essa fase que é caracterizada como repouso sexual, é a que tem menor interferência na relação hormonal endógena e exógena.

O tumor ovariano relatado no estudo de Brandli *et al.* (2021) foi um dos efeitos adversos diagnosticados em três cadelas que receberam o implante por mais de 5 anos. Sendo essa patologia considerada preocupante, haja vista que nunca foi relatada na utilização de agonistas de GnRH em cadelas.

Outros efeitos decorrentes do implante de deslorelina como alterações hormonais foram observados nos estudos de Kaya *et al.* (2012), Kaya *et al.* (2015), Gontier *et al.* (2022) e Brandli *et al*. (2021), onde algumas cadelas apresentaram aumento da concentração sérica de progesterona (P4) e estrógeno (E2) durante o tratamento, variando de acordo com diferenças individuais na absorção ou metabolismo da droga entre as cadelas. Entretanto, sem alterações clínicas significativas.

Quanto ao retorno da fertilidade, após o tratamento, Gontier *et al.* (2022) relatam que apesar das variações de retorno a ciclicidade, o uso do implante de deslorelina não afetou esse retorno e nem a taxa de gravidez. Dado este que corrobora com os estudos de Trigg et al. (2001), que suportam a hipótese de que as cadelas implantadas retornam à fertilidade, apresentam ciclos estrais regulares e são capazes de procriar normalmente, e ainda acrescenta que fêmeas pré-púberes levam mais tempo para se recuperar da desensibilização induzida pelo agonista de GnRH.

Quanto as diferentes doses do Acetato de Deslorelina, os estudos de Kaya *et al*. (2012), Kaya *et al*. (2015) e Brandli *et al*. (2021) realizaram o experimento utilizando as duas apresentações farmacológicas disponíveis deste fármaco, as doses de 4,7 mg e 9,4 mg. Entretanto, não houve nenhuma associação comparativa entre doses menores ou maiores e efeitos adversos nas cadelas. Ademais, os estudos mostram que os implantes de 4,7 e 9,4 mg podem ser usados de forma eficiente para a prevenção do estro a longo prazo.

Ao analisar os estudos de curto prazo de Kaya *et al*. (2012) e Gontier *et al*. (2022) com duração de 13 semanas, e o estudo de longo prazo de Kaya *et al*. (2015) com duração de 83 semanas, não foi possível estabelecer uma relação clara entre o tempo de experimento e o surgimento de efeitos adversos. Possivelmente, isso ocorre devido a variáveis, como o número de animais que variou entre 13 e 83 e a idade que variou entre 4 meses e 18 meses, podendo esses dados interferir na avaliação definitiva dos efeitos da hormonioterapia.

No entanto, no estudo de longo prazo de Brandli *et al*. (2021), nos quais as cadelas foram submetidas ao uso contínuo de Acetato de Deslorelina por até 8,7 anos, independentemente da dose, foi observado que todas as cadelas apresentaram pelo menos um efeito adverso em alguma fase da terapia. Entretanto, os autores destacam que se deve evitar a interpretação excessiva dos dados desse experimento devido as variáveis como tempo de experimento e número de animais, além do fato de não ter sido um estudo controlado, já que não houve avaliação da fase estral e puberal das cadelas. Portanto, essas limitações devem ser consideradas ao analisar os resultados e fazer conclusões definitivas já que podem influenciar significativamente no desenvolvimento das possíveis alterações clínicas.

Antes da inserção do implante de deslorelina em uma cadela, Brandli *et al.* (2021) e Buttler (2015) recomendam que seja realizado um exame clínico minucioso, descartando uma possível gestação em andamento e/ou patologias reprodutivas que possam interferir ou serem agravadas pelo tratamento. Além disso, os tutores devem ser totalmente informados sobre a utilização *off-label* e os possíveis efeitos adversos que as cadelas podem desenvolver durante e após o tratamento (BRANDLI *et al*., 2021). Ademais, são necessários mais estudos para que se tenha uma recomendação segura quanto a melhor idade e frequência de administração dos implantes de agonista de GnRH em cadelas.

Em relação aos progestágenos, a progesterona é um hormônio esteroide que exerce diversas funções no sistema reprodutivo das cadelas, como suprimir a atividade miometrial, estimular o desenvolvimento do endométrio e das glândulas mamárias, alterar a consistência do muco cervical, tornando-o mais espeço para dificultar a passagem dos espermatozoides e

promover o fechamento da cérvix (BEIJERINK *et al*., 2008). Além disso, a progesterona possui atividade anti-gonadotrófica, agindo no eixo hipotalâmico-hipofisário para regular a produção do GnRH e dos hormônios gonadotróficos, consequentemente obtém-se a supressão do crescimento folicular e a ovulação (BEIJERINK *et al*., 2008).

Durante o estudo de Sala *et al*. (2021), 20 cadelas hígidas foram submetidas ao tratamento com uma única dose de Acetato de Medroxiprogesterona, onde, aos 30 dias, 12 animais apresentaram hiperplasia mamária e aos 90 dias, 19 cadelas apresentaram sinais de hiperplasia endometrial cística, sendo que 5 apresentaram conteúdo purulento no lúmen uterino caracterizando um quadro de piometra.

Este último achado corrobora com os estudos de Martins e Lopes (2005), Kutzler e Wood (2006) e Oliveira e Marques-Jr (2006), que reforçam a hipótese de que a utilização de progestágeno pode estar associado a ocorrência de piometra, possivelmente por potencializar os hormônios sexuais endógenos e proporcionar o aumento da secreção uterina, permitindo a proliferação de bactérias no lúmen uterino. Além disso, Segundo De Bosschere *et al*. (2002), a administração de progestágenos sintéticos em cadelas aumenta o número de receptores de estrógeno e progesterona nas glândulas endometriais, causando espessamento do endométrio e predispondo a hiperplasia endometrial cística.

A presença de hiperplasia mamária detectada nas cadelas do estudo de Sala *et al*. (2021) pode ser um fator predisponente para o aparecimento de tumores mamários. Há relato de associação entre tumores mamários em cadelas e administração de anticoncepcionais, onde, segundo Lana *et al.* (2007) e Sorenmo (2003), o número de casos dessa enfermidade aumenta consideravelmente quando a cadela é exposta aos progestágenos.

Neste mesmo estudo de Sala *et al.* (2021), ao exame microscópico, apenas uma fêmea apresentava tecido uterino completamente saudável, sendo a única que recebeu o contraceptivo na fase mais indicada (anestro) para minimizar os efeitos adversos, corroborando com os estudos de DE BOSSCHERE et al. (2002). As demais fêmeas apresentaram alterações que variaram entre patologias circulatórias (edema e hemorragia) a hiperplasia endometrial cística. Portanto, neste estudo, uma única dose de Acetato de Medroxiprogesterona foi suficiente para causar alterações patológicas em cadelas.

No estudo histomorfométrico sobre os efeitos da administração de Acetato de Medroxiprogesterona em 11 cadelas multíparas, realizado por Salinas *et al.* (2017), o útero das cadelas tratadas apresentou, no geral, quase o dobro da espessura uterina e do corpo uterino quando comparado a cadelas nulíparas não tratadas, demonstrando que o uso de progestágenos

confere alterações morfológicas atípicas no endométrio e miométrio. Entretanto, este mesmo autor relata que tais alterações em cadelas multíparas tratadas com o progestágeno não diferem quantitativamente daquelas observadas no útero de cadelas multíparas não tratadas, sendo as características histológicas consistentes com o que tem sido achado na literatura (STEINHAUER *et al.* 2004).

Em relação aos imunocontraceptivos, a imunização contra o GnRH estimula a produção de anticorpos que agem contra moléculas ou receptores de GnRH, resultando na interrupção da função gonadal (BUTTLER, 2015).

Esse efeito foi observado nas cadelas do estudo conduzido por Vargas-Pino *et al*. (2013), onde o GonaCon foi administrado isoladamente ou em combinação com a vacina antirrábica, com o objetivo de avaliar a viabilidade imunogênica das vacinas. Nos grupos que receberam apenas o GonaCon ou o GonaCon em conjunto com a vacina antirrábica, as cadelas apresentaram sinais de hipertermia e dor localizada após aplicação da vacina, conforme demonstrado pelo teste de extensão e flexão da perna. Esses sintomas diminuíram e desapareceram ao longo da semana.

Embora faltassem medições sistemáticas ao longo do tempo, as observações demonstram que o diâmetro dos músculos da perna que recebeu a aplicação das vacinas era menor do que da perna contralateral. Essa aparente atrofia muscular foi provavelmente causada pela injeção e resultou numa leve miosite granulomatosa crônica e necrose coagulativa difusa diagnosticada através da necropsia, corroborando com os estudos de Griffin *et al*. (2004). Outros autores como Buttler (2015) ainda relatam possíveis efeitos adversos como atrofia ovariana precoce, ovários policísticos, e ooforites autoimunes.

No geral, antes da utilização de qualquer método contraceptivo farmacológico, deve-se realizar um exame clínico para descartar gestações em andamento, patologias reprodutivas e avaliar a fase do ciclo estral através da citologia vaginal. Nesse sentindo, a indicação para qualquer uma das terapias farmacológicas, quando for utilizada, é que seja realizada em fêmeas hígidas e em anestro. Por ser um período longo, é indicado que a aplicação do contraceptivo seja feita no início do anestro, onde o hormônio exógeno causará uma menor interferência hormonal na cadela (BUTTLER, 2015; SILVA, 2016).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme discutido na presente revisão sistemática, foram identificados os principais efeitos adversos associados ao uso dos métodos contraceptivos farmacológicos em cadelas.

Em relação aos agonistas de GnRH, como o Acetato de Deslorelina, observou-se a ocorrência de efeitos adversos imediatos, como cio induzido, pseudociese, desenvolvimento mamário, lactação induzida, incontinência urinária e espessamento transitório da camada uterina, bem como efeitos tardios, como cio persistente, alterações de pelagem e comportamentais, tumores ovarianos, hiperplasia endometrial cística, incontinência urinária e mucometra.

Já os progestágenos, como o Acetato de Medroxiprogesterona, foram associados a potenciais efeitos adversos que podem superar os benefícios, independentemente da frequência de uso, como hiperplasia mamária, hiperplasia endometrial cística e piometra. Quanto aos imunocontraceptivos, representados pelo GonaCon, observou-se a ocorrência de efeitos adversos como hipertermia e dor localizada após a aplicação, além de possível atrofia muscular, miosite granulomatosa crônica e necrose coagulativa difusa em alguns casos, mas que cessaram ao decorrer da semana.

Em suma, os estudos sobre o agonista de GnRH indicaram que seu uso a curto prazo parece ser mais seguro em comparação com os outros métodos farmacológicos discutidos. No entanto, os estudos disponíveis não forneceram uma análise definitiva sobre a relação entre a dose, o tempo de uso e o surgimento de efeitos adversos.

A castração, ou esterilização cirúrgica, é uma opção segura e eficaz para prevenir a reprodução indesejada em cadelas, oferecendo benefícios adicionais para a saúde das cadelas, como a redução do risco de desenvolvimento de doenças uterinas e mamárias, além suprimir a atividade cíclica da cadela e consequentemente, contribuir para o controle populacional de animais abandonados.

Ao considerar a importância de escolher um método contraceptivo farmacológico, é importante realizar uma prévia citologia vaginal, dosagem hormonal e/ou ultrassonografia ovariana e uterina para avaliar em qual fase estral da cadela. No entanto, é relevante mencionar que a castração oferece uma solução permanente e mais eficiente, sem os efeitos adversos associados aos métodos contraceptivos farmacológicos discutidos na revisão sistemática.

Portanto, estudos adicionais são necessários para melhor compreensão das variáveis e como essas podem estar relacionadas aos possíveis efeitos adversos em cadelas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARLT S. P.; SPANKOWSKY S.; HEUWIESER W. Follicular cysts and prolonged oestrus in a female dog after administration of a deslorelin implant. **New Zealand Veterinary Journal.** v. 59, p. 87-91, 2011.

ARMSTRONG, S. J.; BOTZLER, R. G. **The animal ethics reader**. London: Routledge, 2008.

ABINPET - Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais para Estimação. Mercado Pet Brasil – 2022. 2022.

ALLISON, R. W.; THRALL, M. A.; OLSON, P. N. VAGINAL CYTOLOGY. *In*: COWELL, R. L.; TYLER, R. D.; MEINKOTH, J. H.; DENICOLA, D. B. (2008). **Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat**. 3.ed. Mosby Elsevier, Missouri. 2008, cap. 25, p. 378-389.

BACARDO, M.; DABUS, D. M. M.; TENTRIN, T. C.; LIMA, G. S.; BARIANI, M. H. Influência hormonal na carcinogênese mamária em cadelas. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 6, n. 11, p. 1- 6, 2008.

BEIJERINK, N. J.; BHATTI, S. F. M.; OKKENS, A. C.; DIELEMAN, S. J.; DUCHATEAU, L.; KOOISTRA, H. S. Pulsatile plasma profiles of FSH and LH before and during medroxyprogesterone acetate treatment in the bitch. **Theriogenology.** v. 70, p. 179-185, 2008.

BERGMANN, E.; LIMA, T. B. C.; PEDROSO, D. S.; DEBORTOLI, E. de C.; AGUIAR, V. de S. L. Investigando as Análises na Ciência Animal: uma ação extracurricular na formação de Zootecnistas. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 54619-54630, 2020.

BRADLEY M. P.; EADE J.; PENHALE J.; BIRD P. Vaccines for fertility regulation of wild and domestic species. **Journal of Biotechnology**, v. 73, p. 91-101, 1999.

BRÄNDLI, S. P.; PALM, J.; KOWALEWSKI, M. P.; REICHLER, I. M. Long-term effect of repeated deslorelin acetate treatment in bitches for reproduction control. **Theriogenology**, v. 173, p. 1-9, 2021.

BROOM, D. M.; MOLENTO, C. F. M. Bem estar animal: Conceito e questões relacionadas – revisão. **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n.2, p.1-11, 2004.

BRUNCKHORST, C. S.; VUONO, L.; BARNABE, R. C. Interrupção eletiva da gestação em cães (Canis familiaris, Linnaeus, 1758). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. v. 37, n. 3, p. 221–228, 2000.

BRUNCKHORST, C. S.; VUONO, L.; BARNABE, R. C. **Interrupção eletiva da gestação em cães (*Canis familiaris, Linnaeus*, 1758)**. 1998. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998. Acesso em: 08 nov. 2022.

COSTA, E. C. F.; LÉGA, E.; NEVES, L. Estimativa da fase do ciclo estral por citologia vaginal em cadelas (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758) da região de Ituverava-SP. **Nucleus Animalium**. v. 1, n. 2, p. 3, 2009.

CONCANNON P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. **Animal Reproduction Science**. v.124, p. 201–206, 2011.

DE BOSSCHERE, H.; DUCATELLE, R.; TSHAMALA, M.; CORYN, M. Changes in sex hormones receptors during administration of progesterone to prevent estrus in the bitch. **Theriogenology**, v. 58, p. 1209-1217, 2002.

DIAS, L. G. G. G.; OLIVEIRA, M. E.; DIAS, F. G. G.; CALAZANS, S. G.; CONFORT, V. A. Uso de fármacos contraceptivos e seus efeitos adversos em pequenos animais. **Enciclopédia Biosfera**. v. 9, n. 16, p. 2077-2083, 2013.

FERNANDES, E. R. L.; COSTA, T. M.; LEITE, D. F. S. S. Uso de fármacos contraceptivos e seus efeitos adversos em cães e gato: Revisão de literatura. **Revista de Medicina Veterinária VII**, v. 17, n. 23, p. 1–14, 2020.

FONTAINE E.; FONTBONNE A. Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species. **Reproduction in Domestic Animals.** v. 46, p. 344-353, 2011.

FOSSUM, T. W. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: **Cirurgia de pequenos animais**. 3 ed. Mosby: Elsevier, 2008.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014.

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. **Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicaçã**o. LOGEION: Filosofia da informação, Rio de Janeiro, v. 6 n. 1, p.57-73, 2019.

GOBELLO C. New GnRH analogues in canine reproduction. **Animal Reproduction Science**. v. 100, p. 1-13, 2007.

GOBELLO C. 2006. Dopamine Agonists, Anti-Progestins, AntiAndrogens, Long-Term-Release Gnrh Agonists and AntiEstrogens in Canine Reproduction: A Review. **Theriogenology**. v. 66, p. 1560-1567, 2006.

GONÇALVES, P. B. D.; FIGUEIREDO, J. R.; FREITAS V.J.F. **Biotécnicas Aplicadas à Reprodução Animal**. 2ª ed. São Paulo. Ed. Roca, p. 395-399. 2008.

GRIFFIN B.; BAKER H.; WELLES E.; MILLER L.; FAGERSTONE K. Response of dogs to a GnRH-KLH conjugate contraceptive vaccine adjuvanted with ADJUVAC®. In: Proceed. **ACCD International Symposium on Nonsurgical Methods for Pet Population Control**. p. 185–186. 2004.

GONTIER, A.; YOUALA, M.; FONTAINE, C.; RAIBON, E.; FOURNEL, S.; BRIANTAIS, P.; RIGAUT, D. Efficacy and Safety of 4.7 mg Deslorelin Acetate Implants in Suppressing Oestrus Cycle in Prepubertal Female Dogs. **Animals**, v.12, n. 24, p. 1-12, 2022.

HERBERT C. A.; TRIGG T. E. Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. **Animal Reproduction Science.** v. 88, p. 141-153, 2005.

KAYA D.; ASLAN S.; KAYA S.; KURU M.; KAÇAR C.; SCHÄFER-SOMI S. Clinical and Endocrine Short-Term Effects of GnRH Analogue Deslorelin in Prepubertal Bitches: Does A "Flare-up" Occur?. **Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi**. v. 19, n. 2, p. 299-304, 2012.

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, n. 7, p. 1-7, 2015.

KUTZLER, M.; WOOD, A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. **Theriogenology**. v. 66, p. 514-525, 2006.

LADD, A., TSONG, Y. Y., WALFIELD, A. M. & THAU, R. (1994). **Development of an antifertility vaccine for pets based on active immunization against luteinizing hormone-releasing hormone**. Biology of Reproduction, v. 51, p. 1076-1079.

LANA, S. E., RUTTEMAN, G. R. & WITHROW, S. J. Tumors of the mammary gland. **Small animal clinical oncology**. v. 4, p. 619-636, 2007.

LOVATTO, P. A.; LEHNENI C. R.; ANDRETTA I.; CARVALHO A. D.; HAUSCHILD L. Meta-análise em pesquisas científicas - enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 285–294, 2007.

LUZ, M. R.; SILVA, R. S. Castração e Controle Temporário da Fertilidade. *In*: _____. **Reprodução de Cães**, Barueri: Manole, 2019. v. 1, p. 377-385.

MAGNABOSCO, C. **População domiciliada de cães e gatos no Município de São Paulo: perfil através de inquérito multicêntrico**. 2006. 110 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MARQUES JÚNIOR, A. P. Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela. **Revista Brasileira de Reprodução animal**. v. 30, n.1/2, p. 11-18, 2006.

MARTINS, L. R; LOPES, M. D. Pseudociese canina. **Reproduction in Domestic Animals**. v. 29, n. 3/4, p. 137-141, 2005.

MILLER L. A.; JOHNS B. E.; KILLIAN G. J. Immunocontraception of white-tailed deer with GnRH vaccine. **American journal of reproductive immunology**, v. 44, p. 266-274, 2000.

MONTANHA, F. P.; CORRÊA, C. S. S.; PARRA, T. C. **Maceração fetal em gata em decorrência do uso de contraceptivos – relato de caso**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v. 10, n. 9, p. 1- 6, 2012.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; SHEKELLE, P.; STEWART, L. A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1, 2015.

NEVES, M. M.; MARQUES JÚNIOR, A. P.; OLIVEIRA, E. C. S. Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela – revisão. **Archives of Veterinary Science**. v. 8, n.1, p. 1-12, 2003.

PAPICH, M.G. **Manual Saunders – Terapia Veterinária – Pequenos e Grandes Animais**. 3ª ed. Saunders Elsevier, 2012. p. 881-803.

OLIVEIRA, E. C. S.; MARQUES-JR, A. P. Endocrinologia reprodutiva e controle da fertilidade da cadela. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. v. 30, p. 11-18. 2006.

PARANHOS, S. M.; FREITAS, L.; SANTOS, W. C.; GRIMALDI JUNIOR, G.; PONTES, C. L. C.; OLIVEIRA, S. A. J. A cross-sectional serodiagnostic survey of canine leishmanias is due to Leishmania chagasi. **American Journal of Tropical Medicine Hygiene**, v.55, p.39-44, 1996.

PARANHOS, N. T. **Estudo das populações canina e felina em domicílio, Município de São Paulo**. 2001. 83 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

RODRIGUES, B.A.; RODRIGUES, J.L. **Alternativas contraceptivas em caninos e felinos domésticos**. *In*: Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, 16, Goiânia. Anais... Goiânia,. p.1-12, 2005.

ROOT KUSTRITZ M.V. Managing the Reproductive Cycle in the Bitch. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 42, p. 423-437, 2012.

RUBION S.; DESMOULINS P. O.; RIVIÈRE-GODET E.; KINZIGER M.; SALAVERT F.; RUTTEN F.; FLOCHAY-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.

SALA, P.L.; ASSIS, M. M. Q.; RIBEIRO, R.C.L.; SÁ, T. C.; ROCHA, A. G. P.; MAIA, L.T.; SILVA, T. P.; TRENTIM, M. S.; QUESSADA, A. M. Does a single application of contraceptive cause pathological changes in bitches?. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v.73, n.3, p. 1-4, 2021.

SALINAS, P.; MIGLINO, M. A.; DEL SOL, M. Histomorphometrics and quantitative unbiased stereology in canine uteri treated with medroxyprogesterone acetate. **Theriogenology**, v. 95, p. 1-7, 2017.

SCHNEIDER F.; TOMEK W.; GRÜNDKER C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: A review. **Theriogenology.** v. 66, p. 691-709, 2006.

SILVA, L. D. M. Controle do ciclo estral em cadelas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. v. 40, p. 180- 187, 2016.

STEINHAUER N.; BOOS A.; GÜNZEL-APEL A. R. Morphological changes and proliferative activity in the oviductal epithelium during hormonally defined stages of the oestrous cycle in the bitch. **Reproduction in Domestic Animals.** v. 39, p. 109-110, 2004.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 33, p. 573-596, 2003.

TRIGG T. E.; WRIGHT P. J.; ARMOUR A. F.; WILLIAMSON P. E.; JUNAIDI A.; MARTIN G. B.; DOYLE A. G.; WALSH J. Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. **Journal of reproduction and fertility.** v. 57, p. 255-261, 2001.

VARGAS-PINO, F.; GUTIÉRREZ-CEDILLO, V.; CANALES-VARGAS, E. J.; GRESS-ORTEGA, L. R.; MILLER, L. A; RUPPRECHT, C. E.; BENDER, S. C.; GARCÍA-REYNA, P.; OCAMPO-LÓPEZ, J.; SLATE, D. Concomitant administration of GonaCon™ and rabies vaccine in female dogs (Canis familiaris) in Mexico. **Vaccine**, v. 31, n. 40, p. 1-5, 2013.

BUTTLER, E. A. P. Métodos Abortivos. *In*: VICENTE, W. R. R.; APPARICIO, M. (Ed.). **Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos**, São Paulo: MedVet, 2015. v. 1, p. 195-201.

BUTTLER, E. A. P. Métodos Contraceptivos. *In*: VICENTE, W. R. R.; APPARICIO, M. (Ed.). **Reprodução e Obstetrícia em Cães e Gatos**, São Paulo: MedVet, 2015. v. 1, p. 333-341.