

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS EM GATAS DOMÉSTICAS – REVISÃO DE LITERATURA.

(Review on contraceptive methods in domestic queens)

Camila Louise ACKERMANN¹, Ticiano Franco Pereira da SILVA², Lúcia Daniel Machado da SILVA², Maria Denise LOPES¹.

¹Laboratório de Biotécnicas da Reprodução, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Botucatu- SP; ²Laboratório de Reprodução de Carnívoros, Faculdade de Veterinária- Universidade Estadual do Ceará (UECE) - Fortaleza, CE;

RESUMO

Apesar da ovariosalpingohisterectomia (OSH) ou ovariectomia serem os métodos contraceptivos de escolha para gatas domésticas, o manejo reprodutivo de animais geneticamente valiosos ou que ainda serão utilizados para reprodução requer métodos contraceptivos seguros e reversíveis. Diversos métodos contraceptivos reversíveis já foram utilizados em gatas entre eles os progestágenos, os andrógenos, os imun contraceptivos e os agonistas do GnRH. Apesar de eficientes, muitos desses contraceptivos estão associados a efeitos colaterais sérios. Conhecer o mecanismo de ação, as principais indicações e os possíveis efeitos colaterais auxilia na escolha do contraceptivo a ser utilizado.

Palavras chave: contracepção, gatas domésticas, progestágenos, agonistas GnRH.

ABSTRACT

Although ovariectomy (OSH) or ovariectomy are methods of choice for contraception in queens, genetic valuable animals or animals that will be used for reproduction in future require safe and reversible methods for contraception. Many contraceptive methods have been used in cats, such as progestagens, androgens, immuncontraception and GnRH agonists. Although effective, many of those contraceptives are associated with serious side effects. Know the mechanism of action, main indication and possible side effects may help during the choice of the contraceptive method.

Keywords: contraception, domestic queens, progestagens, GnRH agonists.

INTRODUÇÃO

Em gatas domésticas a contracepção tem sido utilizada para

prevenção de superpopulações. Apesar da ovariosalpingohisterectomia (OSH) ou ovariectomia (OV) serem os métodos de escolha, o manejo reprodutivo de animais geneticamente valiosos ou que ainda serão utilizados para reprodução requer métodos

* Endereço para correspondência:

E-mail: lucia.daniel.machado@hotmail.com

ticifranco@hotmail.com

contraceptivos seguros e reversíveis (Munson, 2006).

A decisão sobre o melhor protocolo deve ser baseada na razão do controle, no grau, na urgência e duração da redução populacional requerida, na dinâmica populacional, na estrutura social, no sistema de acasalamento, no comportamento e endocrinologia reprodutiva da espécie em questão (Jewgenow et al., 2006).

O comportamento reprodutivo é outro determinante na escolha do procedimento contraceptivo. Em espécies poligâmicas, como os felinos, a contracepção deve ser focada nas fêmeas, pois em machos, ela só é efetiva se 95% dos animais forem tratados (Jewgenow et al., 2006).

Diversos métodos contraceptivos reversíveis já foram utilizados em felinos domésticos (Munson et al., 2001; Gimenez et al., 2009) e silvestres (Asa & Porton, 1991; Looper et al., 2001), porém apesar de eficientes, muitos estão associados a efeitos colaterais sérios (Looper et al., 2001). Conhecer o modo de ação, eficácia e possíveis efeitos colaterais facilita a escolha do protocolo a ser utilizado.

Assim, objetiva-se realizar uma revisão de literatura sobre as vantagens e desvantagens dos principais métodos contraceptivos reversíveis utilizados em gatas domésticas, progestágenos, imun contraceptivos, melatonina e agonistas do GnRH.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Métodos contraceptivos reversíveis

1.1. Progestágenos

A progesterona (P_4) é o hormônio responsável pela manutenção da gestação e

atua no miométrio mantendo o tônus relaxado, estimulando a liberação de secreções endometriais, bloqueando o comportamento estral e mantendo o conceito viável no útero. Além disso, ela atua sinergicamente aos estrógenos promovendo o desenvolvimento da glândula mamária (Benites, 2002).

Os progestágenos são derivados sintéticos da P_4 , comumente utilizados para contracepção de fêmeas (Munson, 2006; Jewgenow et al., 2006; Mcaloose et al., 2007). O mecanismo de ação pelo qual agem como contraceptivo ainda não é totalmente compreendido. Acredita-se que estão relacionados a alterações na motilidade do trato tubular devido ao crescimento endometrial e relaxamento da musculatura uterina, gerando falhas no transporte de espermatozoides e oócitos, além de alterações na receptividade endometrial, resultando em falha na implantação (Asa, 1999).

Acredita-se que os progestágenos agem ainda suprimindo a secreção das gonadotrofinas na hipófise, causando supressão da ciclicidade ovariana (Jewgenow et al., 2006). Porém alguns progestágenos, como o acetato de melengestrol (MGA) (Kazansky et al., 1998) e o acetato de levonorgestrel (LNG) (Looper et al., 2001), não causam essas supressões, sugerindo que esse não é o mecanismo primário pelo qual esses agentes levam à contracepção de felinos.

Como não são eficazes em suprimir o desenvolvimento folicular, sinais físicos e comportamentais do estro podem ser observados em indivíduos com contracepção adequada. Assim, esses sinais não devem ser usados para julgar a eficácia dos progestágenos como contraceptivos.

Um ponto importante a ser observado é que se folículos dominantes estiverem presentes no início do tratamento contraceptivo, os progestágenos podem não ser eficazes em bloquear a ovulação, sendo necessário considerar essas fêmeas férteis por pelo menos duas semanas após o início do tratamento (Asa, 1999).

1.1.1. Tratamento e suas vantagens

Os progestágenos estão disponíveis em várias formulações. O acetato de megestrol (MA) é comercializado sob forma de pó cristalizado de rápida absorção quando administrado por via oral, possuindo meia-vida de oito dias, em cadelas (Kutzler & Wood, 2006).

O início do tratamento com MA depende da fase do ciclo estral. Gatas domésticas em anestro devem receber inicialmente 2,5 a 5mg/dia durante 3 a 5 dias, seguido de 2,5 a 5mg/semana. Fêmeas em estro necessitam doses maiores, 5mg/dia até o fim do estro e depois 2,5 a 5mg/semana (Romatowski, 1989). Quando no diestro, deve-se administrar 2,5mg/dia. Em todos os casos por via oral. As gatas tratadas devem ser separadas dos machos adultos por pelo menos uma semana, para assegurar a eficiência do tratamento (Kutzler & Wood, 2006).

A maioria das gatas retorna ao estro poucos dias após o fim do tratamento e a duração recomendada varia de 2 a 18 semanas, devendo ser seguido de um ciclo estral normal antes de se repetir o protocolo (Romatowski, 1989).

O acetato de levonorgestrel (LNG) tem sido considerado seguro em várias espécies. Mesmo sem atividade estrogênica similar, o LNG gera fortes efeitos estrogênicos e apesar de efetivo

contraceptivo, a ovulação e o desenvolvimento folicular aparentemente não são suprimidos (Looper et al., 2001).

A reversibilidade e a segurança do LNG não foram avaliadas, porém implantes subcutâneos de 16mg/animal têm sido utilizados em gatas por mais de um ano. Nove de dez gatas tratadas conseguiram gestar após o fim do tratamento, demonstrando a reversibilidade desta substância após um único tratamento (Baldwin et al., 1994).

Em gatas domésticas, não foram observados efeitos adversos utilizando injeções de dispersão lenta, com matriz de césio para administração de LNG. Além disso, esse progestágeno foi efetivo na prevenção da gestação por pelo menos 36 semanas, após duas aplicações. Os autores observaram também uma diminuição da concentração sérica de 17- β estradiol, sugerindo a supressão da atividade folicular. Essa redução pode promover efeitos protetores contra o crescimento de tecido mamário e uterino. Não foram observadas cópulas e atividade luteal, indicando ausência de ovulação (Looper et al., 2001).

O acetato de melengestrol é o progestágeno mais utilizado para felinos selvagens (Asa & Porton, 1991; Mcaloose et al., 2007; Chassy et al., 2002; Munson et al., 2002). Esse uso extensivo se deve à taxa de falha do MGA ser de apenas 1% nas 30 espécies testadas e por promover contracepção reversível e de longa duração em todos os felinos testados (Aza, 2015).

Os efeitos contraceptivos do acetato de melengestrol são provavelmente obtidos através da indução de alterações uterinas, transporte no oviduto e função secretória (Kazansky et al., 1998). Este agente é

administrado em implantes subcutâneos promovendo exposição contínua. Se deixado no local de aplicação, um implante de 3 a 40mg/kg (sendo 20mg/kg a dose usualmente utilizada) é eficaz em suprimir a atividade reprodutiva por pelo menos dois anos (Munson, 2006).

1.1.2. Desvantagens

Apesar da eficácia na contracepção e reversibilidade, o uso de progestágenos em felinos tem sido associado a enfermidades mamárias (Asa & Porton, 1991; Mcaloose et al., 2007), uterinas (Munson et al., 2002; Munson, 2006), metabólicas e comportamentais (Munson & Mason, 1991; Nettles, 1997).

Os progestágenos promovem o crescimento do tecido mamário e têm sido associados a tumores mamários em felinos domésticos e selvagens. Isso ocorre devido a não supressão do desenvolvimento folicular e ovulatório, da maioria das felinas tratadas com essas substâncias, expondo, conseqüentemente o tecido mamário simultaneamente ao estrógeno e progesterona endógenos, assim como potentes progestágenos exógenos (Mcaloose et al., 2007, Viana et al., 2012).

A administração de progestágenos também está relacionada a diversas doenças uterinas. O modo de ação que fazem estas substâncias ser contraceptivos efetivos, como o relaxamento do miométrio e crescimento endometrial, tem sido apontado como a base de sérios efeitos colaterais em felinos (Monteiro et al., 2012). A continuidade da ciclicidade e ovulação das fêmeas tratadas podem acentuar esses efeitos indesejáveis (Munson, 2006).

Já foi demonstrado que animais tratados com MGA têm maior risco de

desenvolver hiperplasia e mineralização endometrial, hidro e mucometra, e apesar de não serem diretamente relacionados à exposição de MGA, pólipos e endometrites estão relacionados à hiperplasia avançada e, por conseguinte ao tratamento. Juntas, essas lesões podem levar à disfunção endometrial e possível esterilidade (Munson et al., 2002).

A prevalência e severidade das lesões são maiores em fêmeas mais velhas e nulíparas, assim, alternar o uso de MGA com reprodução planejada pode minimizar o desenvolvimento de doenças endometriais. Deve-se considerar o fato que o aumento do desenvolvimento das lesões é significativo em fêmeas tratadas por mais de 72 meses (Munson et al., 2002).

A adição de estrógenos não ameniza e sim potencializa as patologias induzidas pelos progestágenos, por isso a sua administração não deve ser iniciada no estro nem no proestro (Asa & Porton, 1991).

Sugere-se que a hiperplasia endometrial é reversível, caso o tratamento com progestágenos seja encerrado ou caso ocorra concepção. Por essa razão, deve-se interromper o tratamento periodicamente (Munson & Mason, 1991).

A maioria das lesões induzidas pelos progestágenos causa infertilidade, porém neoplasias, piometra e diabetes podem ser fatais. Apesar de esses contraceptivos promoverem contracepção reversível e serem fármacos acessíveis, efeitos colaterais foram observados (Munson, 2006). Portanto recomenda-se não utilizar essas substâncias para contracepção (Munson et al., 2002; Johnston et al., 2001), visto que o risco de doenças é inaceitável, principalmente quando se tratam de

indivíduos ou espécies geneticamente valiosos (Munson, 2006).

Devido aos sérios problemas causados pela má utilização, o uso dos progestágenos foi durante muitos anos contra-indicado em felinos domésticos e selvagens e poucos estudos foram desenvolvidos entre 2002 e 2015 (ACC&D, 2013), além disso outros autores acreditam que existem alternativas mais modernas para suprimir o estro em gatas (Goericke-Pesch, 2010). Porém, os progestágenos voltaram a ser uma alternativa viável, quando utilizados em doses baixas (ACC&D, 2015).

No Brasil, não existem dados numéricos em relação ao uso de progestágenos, porém esses produtos são facilmente encontrados em casas agropecuárias e têm sido utilizados sem a devida orientação, levando a uma alta causuística de piometra, hiperplasia mamária e abortos em clínicas particulares e hospitais escola (comunicação pessoal)

1.2. Imunoconcepção

Imunoconcepção é o método contraceptivo que utiliza o sistema imune para bloquear a fertilidade (Purswell & Kolster, 2006). Nas últimas décadas, esforços estão sendo feitos para desenvolver vacinas que suprimam a fertilidade de machos e fêmeas, de diversas espécies (Munson, 2006). Estes imunoconcepcivos têm o objetivo de direcionar a resposta imune contra importantes proteínas/moléculas envolvidas na reprodução de mamíferos (Jewgenow et al., 2006).

Diversos alvos, como a zona pelúcida, LH, GnRh, têm sido explorados para o desenvolvimento de vacinas

contraceptivas. A imunogenicidade, especificidade, densidade e localização antigênica determinam potenciais sítios de imunoconcepção (Jewgenow et al., 2006).

Para felinos, o imunoconcepcivo ideal deve possuir ampla margem de segurança para os animais tratados e para o ambiente, ser efetivo em um alto percentual dos animais tratados e iniciar rapidamente os efeitos contraceptivos. Além disso, deve ser eficaz independente da idade do animal e ser de fácil aplicação (Levy et al., 2004). Para fêmeas de mamíferos têm sido desenvolvidas vacinas que inibem a produção de gametas e também vacinas que impedem a funcionalidade dos gametas (Jewgenow et al., 2006).

I. Vacinas que impedem a produção de gametas

Entre os imunoconcepcivos que impedem a produção de gametas estão os anti-GnRH, anti-LH e anti-FSH. A vantagem destes alvos é a eficácia para machos e fêmeas (Naz, 2006). Em casos cuja supressão do comportamento reprodutivo é desejada, a intervenção deve ser direcionada à supressão da função endócrina. Assim, as vacinas que impedem a produção de gametas é o método de escolha, quando se trata de imunoconcepção para fêmeas felinas.

A imunização contra o GnRH previne a cascata de secreção hormonal requerida para a regulação gonadal e produção de gametas. Além de ser potencialmente eficaz para ambos os sexos, vacinas contra o GnRH possuem a vantagem de não preservar a atividade hormonal e conseqüentemente não contribuir para a preservação do

comportamento sexual, territorial e não possuir efeitos adversos, como a piometra (Levy et al., 2004).

Como o GnRH não é naturalmente imunogênico, por ser reconhecido pelo sistema imune como *self* e é um imunôgeno fraco, as vacinas derivadas de GnRH nativo, resultam em respostas fracas e curtas, podendo não ocorrer a produção de anticorpos (Kutzler & Wood, 2006). Faz-se necessário aumentar a antigenicidade através da associação do GnRH sintético a outras moléculas como grandes proteínas exógenas ou micobactérias adjuvantes (Levy et al., 2004).

Resultados promissores em veados (Miller et al., 2008) e suínos (Killian et al., 2006) sugerem que as vacinas anti-GnRH podem representar uma ferramenta importante no controle populacional. Segundo Levy et al. (Levy et al., 2004), na maioria dos trabalhos publicados, uma série de tratamentos foi requerida para que a imunização fosse adequada. Além disso, uma proporção dos animais falhou na resposta ao tratamento e mantiveram-se férteis.

Em gatas domésticas, o uso de vacinas anti-GnRH (GonaConTM) foi descrito com sucesso após anos de estudos. A vacina induziu infertilidade em 100% das gatas tratadas após uma única injeção, porém o tempo de contracepção variou entre os animais de 5 meses a 5 anos. Outro problema observado pelos autores foi a falta de uma titulação de referência que permita afirmar que o animal está ou não infértil. Apesar disso, os resultados são promissores e indicam que esta vacina pode ser utilizada com segurança (Levy et al., 2011).

II. Vacinas que impedem a funcionalidade dos gametas

A zona pelúcida (ZP) é uma camada protetora de material acelular, proteináceo e gelatinoso que envolve os oócitos de mamíferos (Baber et al., 2001).

Durante a fertilização, o espermatozoide se liga aos receptores de glicoproteína na matriz da ZP, no lado externo de um oócito ovulado, induzindo a reação acrossomal no espermatozoide e permitindo que um único espermatozoide complete a fertilização. Porém, se anticorpos contra a ZP estiverem presentes no fluido folicular antes da ovulação, o resultado do complexo antígeno-anticorpo irá prevenir a penetração dos espermatozoides na matriz da ZP, por oclusão física dos receptores de espermatozoide, e assim prevenindo a cascata de eventos que levam à fertilização do oócito (Harrenstien et al., 2004).

A imunogenicidade da ZP é baixa, pois estes antígenos são identificados pelo sistema imune como *self*. Para melhorar essa resposta imune, normalmente são administrados com adjuvantes potentes; sendo alguns deles associados a sarcomas em gatos domésticos (Munson, 2006).

Alta imunogenicidade e produção de anticorpos têm sido alcançadas através do uso de adjuvantes, como o adjuvante completo de Freund. Um estudo com vacinas da ZP porcina (pZP) foram conduzidos a fim de determinar se os anticorpos anti-pZP causam danos imunomediados aos ovários (Harrenstien et al., 2004). Apesar de não terem sido notadas lesões ovarianas, reações locais marcantes ocorreram no local da vacinação em todos os indivíduos vacinados com pZP com adjuvante completo ou incompleto de

Freud. Algumas gatas que receberam injeções de adjuvante completo de Freund, com ou sem o antígeno, desenvolveram granulomas sistêmicos e hipercalemia associada (Harrenstien et al., 2004).

Além disso, componentes de micobactéria, que compõe o adjuvante completo de Freund causaram positividade em suínos que foram submetidos ao teste de tuberculina (Gualandi et al., 1988). Este fato pode ter consequências desastrosas, principalmente se o corpo técnico estiver desavisado.

O adjuvante incompleto de Freud não contém componente micobacteriano e por isso possui menor probabilidade de causar reações nos locais de injeção, porém é menos imunogênico que o adjuvante completo. Uma opção seria a utilização de carbopol, um carbômero de alto peso molecular e solúvel em água. Esta substância tem sido utilizada em ratos e coelhos sem efeitos adversos (Gualandi et al., 1988).

Em fêmeas de diversas espécies, vacinas utilizando antígenos da ZP possuem resultados promissores. Isto ocorre devido à similaridade das proteínas da ZP observada entre diferentes espécies (Baber et al., 2001). Porém gatas domésticas compartilham poucos epitópos da ZP, com porcas, e este fato tem sido relacionado à baixa eficácia das vacinas de pZP em gatas, apesar dos altos níveis de anticorpos anti-pZP presentes (Jewgenow et al., 2000).

Um estudo utilizando vacina anti-pZP, demonstrou que apesar da resposta imunológica estar presente, a mesma não foi eficaz para contracepção de diversas espécies de felinos selvagens. E apesar de estudos prévios envolvendo espécies de felinos selvagens terem sugerido a

existência de correlação entre os títulos de anticorpos anti-pZP e a eficácia contraceptiva da pZP, esses achados podem não ser aplicáveis a felídeos (Harrenstien et al., 2004).

Além da baixa eficácia e segurança, as gatas continuam a ciclar produzindo esteroides ovarianos endógenos que aumentam o risco de doenças uterinas e das glândulas mamárias, fazendo com que a vacina anti-zona pelúcida seja considerada uma alternativa pouco atraente para o controle de reprodução de felinos (Munson, 2006).

1.3. Melatonina

A melatonina é um hormônio liberado pela glândula pineal, sendo secretado na ausência de luz, responsável pela sazonalidade reprodutiva de espécies fotoperiódicas. Nas gatas domésticas, o aumento da secreção de melatonina induz uma diminuição da produção e liberação do GnRH pelo hipotálamo e consequente anestro estacional (Verstegen, 1998). Assim, altas concentrações de melatonina durante um longo período induz a supressão reprodutiva.

Esse mecanismo de contracepção já foi descrito em gatas domésticas. Inicialmente, a melatonina foi administrada diariamente por via oral. A administração de 30mg/animal, durante 35 dias, suprime com sucesso a reprodução (Graham et al., 2004). A contracepção também pôde ser obtida utilizando doses menores (pelo menos 4mg/animal/dia) (Faya et al., 2011), porém, a maioria dos gatos domésticos não aceita bem a administração diária por via oral.

1.3.1 Vantagens

Implantes de 18mg (Melovine®) já foram desenvolvidos e têm sido utilizados em gatas domésticas com maior facilidade de manejo. A supressão reprodutiva obtida durou de dois a quatro meses e não foram observados efeitos colaterais pelos autores (Gimenez et al., 2009; Faya et al., 2011), porém o tempo de observação foi curto.

A melatonina parece ser uma ótima opção, porém mais estudos são necessários para elucidar possíveis efeitos colaterais e o tempo necessário para que a reversibilidade seja atingida.

1.3.2 Desvantagens

O primeiro relato do uso da melatonina em gatas descreve a administração de comprimidos via oral (Graham et al., 2004), o que seria uma desvantagem, devido à dificuldade de administrar em alguns animais, mas com a formulação de implantes esse desafio foi superado (Gimenez et al., 2009). Ainda não existem relatos de efeitos colaterais devido ao uso deste contraceptivo.

1.4. Agonistas GnRH

O GnRH é um hormônio decapeptídeo, liberado de forma pulsátil e que possui meia-vida de apenas 2 a 5 minutos. Este hormônio influencia a regulação da síntese e liberação de gonadotrofinas, modulando a gametogênese (Graham et al., 2004). Devido a sua alta afinidade para os receptores gonadotróficos, o GnRH é um contraceptivo em potencial, podendo ser utilizado na inibição da atividade reprodutiva pela supressão direta do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, tanto em machos quanto em fêmeas (Herbert & Trigg, 2005).

A exposição contínua ao GnRH reduz sua secreção, pela regulação dos receptores de GnRH, este mecanismo tem sido utilizado para obtenção de contracepção reversível. O tratamento com agonistas do GnRH, inicialmente induz ao aumento das concentrações de LH e FSH, que pode durar vários dias, seguido de um retorno às concentrações basais. A exposição contínua cessa a secreção pulsátil de LH devido a uma “down regulation” dos receptores de GnRH nas células gonadotróficas, levando ao decréscimo na síntese de LH e FSH com consequente supressão da função reprodutiva (Bertschinger et al., 2001; Munson et al., 2001).

Possivelmente esta dessensibilização dos receptores hipofisários ocorre devido à aceleração da internalização e degradação dos receptores de GnRH, sem que ocorra uma resposta compensatória ou devido ao desacoplamento dos receptores de GnRH ao seu segundo mensageiro intracelular (D’Occhio et al., 2000). Teoricamente, outros receptores hormonais presentes nos órgãos reprodutivos podem sofrer dessensibilização devido ao uso contínuo de agonistas do GnRH.

Entre os agonistas disponíveis comercialmente estão a buserelina, o leuprolide, o azagly-naferalina e o acetato de deslorelina (Herbert & Trigg, 2005; Gobello, 2007).

O uso do acetato de deslorelina e do azagly-naferalina já foi descrito em gatas domésticas (Munson et al., 2001; Rubion & Driancourt, 2009; Ackermann et al., 2011; Toydemir et al., 2012) e estes agonistas têm sido utilizados como uma alternativa a métodos contraceptivos que possuem

efeitos colaterais indesejáveis como os progestágenos (Kutzler & Wood, 2006).

O primeiro relato do uso de implante de acetato de deslorelina em gatas domésticas foi feito por Munson et al. (2001). Os autores utilizaram 6mg/animal e observaram inicialmente a estimulação da liberação do estradiol, com consequente apresentação de sinais de comportamento estral, isso se deve ao estímulo de liberação do FSH e LH inicial. Posteriormente houve decréscimo do estradiol e as gatas apresentaram quiescência ovariana por 14 meses.

A apresentação de comportamento estral, como observada por Munson et al. (2001) em gatas domésticas, também foi observada após a aplicação do implante em leões e guepardos fêmea (Bertschinger et al., 2008; Guimarães, 2008). Esse curto período de atividade estral é associado ao pico de estradiol induzido pelo contraceptivo. Conseqüências negativas devido a este fato não foram relatadas (Bertschinger et al., 2008). A aplicação simultânea, em uma leoa, de progestágenos, não foi eficaz em suprimir o comportamento estral (Bertschinger et al., 2001).

A administração de agonistas do GnRH durante o diestro tem sido indicada em cadelas a fim de evitar a estimulação inicial gerada pelo tratamento contraceptivo (Wright et al., 2001). Porém, Ackermann et al. (2012) utilizou implantes de deslorelina em cinco gatas em diestro e duas delas apresentaram citologia vaginal e comportamento característicos do estro, indicando que mesmo em diestro as gatas domésticas ainda podem apresentar sinais de estimulação ovariana logo após o tratamento com agonistas do GnRH.

Como ainda não existem protocolos eficazes para inibição da estimulação ovariana inicial gerada pelo tratamento contraceptivo, é recomendável manter as fêmeas pelo menos 20 dias sem contato direto com machos da mesma espécie (Ackermann et al., 2012).

Após o estímulo ovariano inicial, as gatas domésticas podem apresentar quiescência reprodutiva por até 18 meses. Esses resultados demonstraram que implantes subcutâneos de acetato de deslorelina suprimem efetivamente a atividade folicular ovariana em gatas domésticas (Munson et al., 2001, Toydemir et al., 2012).

A AZA (2015) recomenda a aplicação de implantes de 4,7mg para contracepção de pelo menos 6 meses e de 9,4mg para 12 meses de contracepção, em felinos selvagens. Muitos zoológicos europeus e norte-americanos utilizam esse contraceptivo em seu plantel de felinos, porém, todos os dados referentes a esses animais estão sendo monitorados e compilados pelo AZA Centro de Contracepção de Animais Selvagens e ainda não foram publicados (comunicação pessoal).

A utilização de implante de azagly-nafarelina (Gonazon® 20mg) em gatas domésticas foi descrita por Rubion & Driancourt (2009). Após aplicação do contraceptivo, os autores observaram inicialmente indução do estro e ovulação, similar à observada em gatas tratadas com acetato de deslorelina (Munson et al., 2001). Após o período inicial de estimulação ovariana, 100% das gatas apresentaram quiescência ovariana por pelo menos 2,5 anos.

Três anos após o início do tratamento, todos os animais foram eutanaziados e o útero e os ovários coletados. Os autores observaram que animais que não haviam recebido o tratamento contraceptivo possuíam ovários maiores e mais pesados que as fêmeas tratadas e que o diâmetro uterino também apresentou diferença. Também foram observadas diferenças entre as fêmeas tratadas, visto que metade delas apresentava atrofia uterina e ovários pequenos e inativos, enquanto a outra metade apresentava útero normal e ovários grandes e com presença de folículos pré-ovulatórios (Rubion & Driancourt, 2009).

O azagly-naferalina e o acetato de deslorelina promovem uma contracepção de longa duração segura e eficaz, porém a reversibilidade espontânea é progressiva e assíncrona (Munson et al., 2001; Rubion & Driancourt, 2009; Romagnoli et al., 2015). Esse tipo de resposta inconsistente não se restringiu apenas às fêmeas felinas (Munson et al., 2001; Bertschinger et al., 2001), sendo observado também em cadelas (Wright et al., 2001; Romagnoli et al., 2009) e em girafas (*Giraffa camelopardalis*) (Patton et al., 2006). Quando utilizado em masurpias, foi observado o retorno ao ciclo estral e concepção, com tempo de retorno variando individualmente (Eymann et al., 2007).

Recentemente, Ackermann et al. (2012) induziu o retorno da atividade estral em gatas submetidas a tratamento com acetato de deslorelina por 90 dias através da retirada dos implantes e posterior tratamento com gonadotrofinas exógenas. Todas as fêmeas ovularam e os oócitos recuperados eram viáveis. Gestações utilizando esse estro induzido ainda não

foram obtidas, já que ao útero dessas fêmeas não está preparado e apto a receber uma gestação devido à diminuição de receptores de progesterona no endométrio (Ackermann, 2015).

Goericke-Pesch et al. (2013) descreveram pela primeira vez a obtenção de gestações em gatas domésticas após o tratamento com acetato de deslorelina. Porém, o tempo de retorno espontâneo ao cio demorou de 483 a 1025 dias, sendo assíncrono entre os animais experimentais. Esse período de retorno tão prolongado é indesejado, principalmente quando se trata de gatos domésticos de alto valor zootécnico e de felídeos selvagens. Ainda não existem relatos de gestações em felídeos silvestres após o uso do acetato de deslorelina.

Efeitos indesejados decorrentes da utilização desses contraceptivos são raros e a maioria está relacionada à assincronia do retorno ao ciclo estral (AZA, comunicação pessoal). Um caso de dermatite após aplicação e um caso de galactorrêia foi observado, porém ambos foram facilmente tratados (Ackermann, 2015).

O uso de agonistas do GnRH em animais pré-púberes ou juvenis, pode prevenir o fechamento das epífises dos ossos longos e em animais gestantes o uso dos agonistas GnRH não é recomendado, pois estes podem causar aborto e impedir um desenvolvimento mamário adequado. Em geral, os efeitos no ganho de peso dos animais tratados são similares aos da castração. Estudos indicam aumento no apetite, que resulta no aumento do ganho de peso, a menos que o fornecimento de alimento seja restrito (Aza, 2015).

Assim, os agonistas do GnRH têm sido considerados uma alternativa segura e prática, para a contracepção de felinos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Métodos contraceptivos reversíveis são essenciais para a supressão reprodutiva de animais de alto valor genético ou que serão utilizados para reprodução posteriormente. Diversos métodos contraceptivos reversíveis já foram utilizados, porém, para felídeos, a maioria dos protocolos não está completamente avaliada apresentando baixa eficácia ou segurança.

Conhecer o mecanismo de ação, as principais indicações e possíveis efeitos colaterais auxilia na escolha do contraceptivo a ser utilizado. Além disso, saber que nem sempre os métodos mais utilizados são os mais adequados pode evitar o surgimento de doenças causadas pelo uso inadequado de um contraceptivo.

Atualmente a opção com melhores resultados, segurança e eficácia são os agonistas do GnRH, porém mais estudos devem ser conduzidos a fim de fornecer mais opções seguras e eficazes de tratamentos contraceptivos reversíveis para gatas domésticas.

REFERÊNCIAS

ACC&D. Acesso em 01 de outubro de 2015. Disponível em: <http://www.acc-d.org/research-innovation/non-surgical-approaches/gnrh-agonists-and-antagonists>

ACC&D. Contraception and Fertility control in dogs and cats. Acesso em 10 de setembro de 2013. Disponível em: <http://www.acc-d.org/docs/default->

[source/Resource-Library-Docs/accd-e-book.pdf?sfvrsn=0](http://www.acc-d.org/docs/default-source/Resource-Library-Docs/accd-e-book.pdf?sfvrsn=0)

ACKERMANN, C.L. Efeitos do acetato de deslorelina sobre a produção *in vivo* e *in vitro* de embriões de gatas domésticas. 2015. 63p. Tese (Doutorado em Biotecnologia Animal) – Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia Animal, Universidade Estadual Paulista.

ACKERMANN, C.L.; DESTRO, F.C.; VOLPATO, R.; TREVISOL, E.; SOUSA, N.R.; DERUSSI, A.A.P.; LOPES, M.D. Indução do estro e ovulação em gatas domésticas após o tratamento contraceptivo com acetato de deslorelina (Suprelorin), Recife, PE, 2011. In: XIX Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, Anais XIX Congresso Brasileiro de Reprodução Animal. Recife, 2011. p. 262.

ACKERMANN, C.L.; VOLPATO, R.; DESTRO, F.C.; TREVISOL, E.; SOUSA, N.R.; GUAITOLINI, C.R.F.; DERUSSI, A.A.P.; RASCADO, T.S.; LOPES, M.D. Ovarian activity reversibility after the use of deslorelin acetate as a short-term contraceptive in domestic queens. *Theriogenology*, v. 78, p. 817-822, 2012.

ASA, C.S. Contraception. In: FOWLER, M.E., MILLER, R.E. *Zoo and Wild Animal Medicine: 4th Ed.* Philadelphia, Saunders Company, 1999. p. 316-20.

ASA, C.S., PORTON, I. Concerns and prospects for contraception in carnivores. Atlanta, 1991. In: American Association of Zoo Veterinarians, 1991, Proceedings American Association of Zoo Veterinarians. Atlanta, 1991. p.298-303.

Aza Wildlife Contraception Center Research Program and Database. Contraception methods. Acesso em 05 de outubro de 2015. Disponível em: <http://www.stlzoo.org/animals/scienceresearch/contraceptioncenter>.

BABER, M.R.; LEE, S.M., STEFFENS, W.L.; ARD, M.; FAYRER-HOSKENTA,

- R.A. Immunolocalization of zona pellucida antigens in the ovarian follicle of dogs, cats, horses and elephants. *Theriogenology*, v.55, p.1705-1717, 2001.
- BALDWIN, C.J.; PETER, A.T.; BOSU, W.T.K.; DUBIELZIG, R.R. The contraceptive effects of levonorgestrel in the domestic cat. *Laboratory Animal Science*, v.44, p.261-269, 2004.
- BENTES, N.R. Medicamentos empregados para sincronização do ciclo estral e transferência de embriões. In: SPINOSA, H.S., Gómiak, S.L., Bernardi, M.M. *Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária: 3ª Ed Guanabara Koogan*, 2002. p. 301-14.
- BERTSCHINGER, H.J.; ASA, C.S.; CALLE, P.P.; LONG, J.A.; BAUMAN, K.; DEMATTEO, K.; TRIGG, T.E.; HUMAN, A. Control of reproduction and sex related behaviour in exotic wild carnivores with the GnRH analogue acetato de deslorelina: preliminary observations. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, v. 57, p. 275-283, 2001.
- BERTSCHINGER, H.J.; TRIGG, T.E.; FUGATE, A.N.; NOTHLING, J.O.; MABV, G. Contraception of lionesses, cheetahs and wild dogs using the GnRH agonist implant Suprelorin®. Viena, 2008 In: 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction & 6th biannual EVSSAR Congress, Vienna, Austria, 2008, p.41-43.
- CHASSY, L.M.; GARDNER, I.A.; PLOTKA, E.D.; MUNSON, L. Genital tract smooth muscle tumor are common in zoo felids but are not associated with Melengestrol Acetate contraceptive treatment. *Veterinary Pathology*, v.39, p. 379-385, 2002.
- D'OCCHIO, M.J.; FORDYCE, G.; WHYTE, T.R.; ASPDEN, W.J.; TRIGG, T.E. Reproductive responses of cattle to GnRH agonists. *Animal Reproduction Science*, v. 60, p.433-442, 2000.
- EYMANN, J.; HERBERT, C.A.; THOMSON, B.P.; TRIGG, T.E.; COOPER, D.W.; ECKERY, D.C. Effects of deslorelin implants on reproduction in the common brushtail possum (*Trichosurus vulpecula*). *Reproduction Fertility and Development*, v.19, p.899-909, 2007.
- FAYA, M.; CARRANZA, A.; PRIOTTO, M.; GRAIFF, D.; ZURBRIGEN, G.; DIAZA, J.D.; GOBELLO, C. Long-term melatonin treatment prolongs interestrus, but does not delay puberty, in domestic cats. *Theriogenology*, v. 75, p. 1750-1754, 2011.
- GIMENEZ, F.; STORNELLI, M.C.; TITTARELLI, C.M.; SAVIGNONE, C.A.; DORNA, I.V.; DE LA SOTA, R.L.; STORNELLI, M.A. Suppression of estrus in cats with melatonin implants. *Theriogenology*, v. 72, p. 493-499, 2009.
- GOBELLO, C. New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science*, v. 100, p. 1-13, 2007.
- GOERICKE-PESCH, S.; GEORGIEV, P.; ATANASOY, A.; ALBOUY, M.; NAVARRO, C.; AND WEHREND, A. Treatment of queens in estrus and after estrus with a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin; hormonal response, duration of efficacy, and reversibility. *Theriogenology*, v.79, p.640-646, 2013.
- GRAHAM, L.H.; SWANSON, W.F.; WILDT, D.E.; BROWN, J.L. Influence of oral melatonin on natural and gonadotropin-induced ovarian function in the domestic cat. *Theriogenology*, v. 61, p. 1061-1076, 2004.
- GUALANDI, G.L.; LOSIO, M.N.; MURATORI, G.; FONI, E. The ability by different preparations of porcine parvovirus to enhance humoral immunity in swine and guinea pigs. *Microbiologica*, v. 11, p. 363-369, 1988.

- GUIMARÃES, M.A.B. Monitoração não invasiva da supressão da atividade ovariana cíclica e do comportamento de estro em fêmeas de leão africano (*Phantera leo*), induzidos pelo uso de implantes de GnRH, acetato de deslorelina. 2008. 78p. Tese de livre-docência, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- HARRENTIEN, L.A.; MUNSON, L.; CHASSY, L.M.; LIU, I.M.; KIRKPATRICK, J.F. Effects of porcine zona pellucida immunocontraceptives in zoo felids. *Journal of Zoo and Wild Medicine*, v. 35, p. 271-279, 2004.
- 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.
- JEWGENOW, K.; DEHNHARD, M.; HILDEBRANDT, T.B.; GARITZ, F. Contraception for population control in exotic carnivores. *Theriogenology*, v. 66, p.1525-1529, 2006.
- JEWGENOW, K.; ROHLER, M.; WEGNER, I. Differences between antigenic determinants of pig and cat zona pellucida proteins. *Journal of Reproduction and Fertility*, v. 119, p. 15-23, 2000.
- JOHNSTON, S.D.; KUTRITZ, M.V.R.; OLSON, P.N.S. Canine and feline theriogenology. Saunders, 2001. p.591.
- KAZENSKY, C.A.; MUNSON, L.; SEAL, U.S. The effects of melengestrol acetate on the ovaries of captive wild felids. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 29, p.1-5, 1998.
- KILLIAN, G.; MILLER, L.; RHYAN, J.; DOTEN, H. Immunocontraception of Florida Feral Swine with a single-dose GnRH vaccine. *American Journal of Reproduction Immunology*, v. 55, p.378-384, 2006.
- KUTZLER, M. & WOOD, A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*, p. 66, p.514-525, 2006.
- LEVY, J.K.; FRIARY, J.A.; MILLER, L.A.; TUCKER, S.J.; FAGERSTONE, K.A. Long-term fertility control in female cats with GonaCon™, a GnRH immunocontraceptive. *Theriogenology*, v. 76, p.1517-25, 2011.
- LEVY, J.L.; MILLER, L.A.; CROWFORD, P.; RITCHEY, J.W.; ROSSA, M.K.; FAGERSTONE, K.A. GnRH immunocontraception of male cats. *Theriogenology*, v. 62. 1116-1130, 2004.
- LOOPER, S.; ANDERSON, G.; SUN, Y.; SHUKLA, A.; LASLEY, B. Efficacy of Levonorgestrel when administered as an irradiated, slow-release injectable matrix for feline contraception. *Zoo Biology*, v.20, p.407-421, 2001.
- MCALOOSE, D.; MUNSON, L.; MAYDAN, D.K. Histologic features of mammary carcinomas in zoo felids treated with Melengestrol Acetate (MGA) contraceptives. *Veterinary Pathology*, p. 44, p.320-326, 2007.
- MILLER, L.A.; GIONFRIDDO, J.P.; FAGERSTONE, K.A.; RHYAN, J.C.; KILLIAN, G.J. The single-shot GnRH immunocontraception vaccine (GonaCon™) in White-Tailed Deer: Comparison of several GnRH preparations. *American Journal of Reproduction Immunology*, v. 60, p.214-223, 2008.
- MONTEIRO, C.M.R.; PERRI, S.H.V.; CARVALHO, R.G.; SILVA, A.M.; KOVISTO, M.B. Histomorfometria do corno uterino de gatas (*Felis catus*) submetidas à ovariectomia. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.49, n.3, p.225-231, 2012.
- MUNSON, L. & MASON, R.J. Pathological findings in the uteri of progestogen – implanted exotic felids. Atlanta, 1991. In: Proceedings of the

- American Association of zoo Veterinarians, Atlanta, 1991. p. 311-312.
- MUNSON, L. Contraception in felids. *Theriogenology*, v. 66, p.126-134, 2006.
- MUNSON, L.; BAUMAN, J.E.; ASA, C.S.; JÖCHELE, W.; TRIGG, T.E. Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, v. 57, p. 269-273, 2001.
- MUNSON, L.; GARDNER, I.A.; MANSON, R.J.; CHASSY, L.M.; SEAL, U.S. Endometrial hyperplasia and mineralization in zoo felids treated with Melengestrol Acetate contraceptives. *Veterinary Pathology*, v. 39, p. 419-427, 2002.
- NAZ, R.K. Antisperm immunity for contraception. *Journal of Andrology*, v. 27, p. 153-159, 2006.
- NETTLES, V.F. Potencial consequences and problems with wildlife contraceptives. *Reproduction Fertility Development*, v.9, p.137-143, 1997.
- PATTON, M.L.; BASHAW, M.J.; CASTILLO, S.M.C.; JÖCHLE, W.; LAMBERSKI, N.; RIECHES, R.; BERCOVITCH, F.B. Long-term suppression of fertility in female giraffe using the GnRH agonist deslorelin as a long-acting implant. *Theriogenology*, v.66, p. 431-438, 2006.
- PURSWELL, B.J. & KOLSTER, K.A. Immunocontraception in companion animals. *Theriogenology*, v. 66, p.510-513, 2006.
- ROMAGNOLI, S.; STELLETTA, C.; DE BENEDICTIS, G.; BALDAN, A.; MILANI, C.; CECCHETTO, M.; MOLLO, A. Duration of effect in adult queens treated with 9.4mg deslorelin implant. Hannover, 2015. In:18th EVSSAR Congress, Hannover, Germany, 2015, p.198.
- ROMAGNOLI, S.; STELLETTA, C.; MILANI, C.; GELLI, D.; FALOMO, M.E.; MOLLO, A. Clinical Use of Deslorelin for the Control of Reproduction in the Bitch. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 44, p. 36-39, 2009.
- ROMATOWSKI J. Use of megestrol acetate in cats. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v. 194, p. 700-702, 1989.
- RUBION, S. & DRIANCOURT, M.A. Controlles delivery of a GnRH agonist by a silastic implant (Gonazon) results in long-term contraception in queens. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 44, p.79-82, 2009.
- TOYDEMIR, T.S.F.; KILIÇARLAN, M.R.; OLGAC, V. Effects of the GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats. *Theriogenology*, v. 77, p. 662-674, 2012.
- VERSTEGEN, J.P. Physiology and endocrinology of reproduction in females cats. In: Simpson G, England GCW, Harvey M. *Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology*. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association; 1998. p.11-16.
- VIANA, D.C.; SANTOS, A.C.; RUI, L.A.; OLIVEIRA, D.M.; SILVA, A.B.; CHAGAS, F.; COSTA, F.C.; ASSIS NETO, A.C. Hiperplasia mamária felina – relato de caso. *Veterinária Notícias*, v.18, n.2, p.121-125, 2012.
- WRIGTH, P.J.; VERTEGEN, J.P.; ONCLIN, K.; JÖCHELE, W.; ARMOUR, A.F.; MARTIN, G.B.; TRIGG, T.E. Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, v. 57, p. 263-268, 2001.