

TERAPÊUTICA HORMONAL APLICADA À REPRODUÇÃO NA CADELA

[*Hormonal therapy applied to reproduction in the bitch*]

Rita de Cássia Soares Cardoso^{1*}

¹ Universidade Federal Rural de Pernambuco-Unidade Acadêmica de Garanhuns. *Autor para correspondência: E-mail: cardosorcs@yahoo.com.br

RESUMO - Tradicionalmente, quando se discutia a respeito da reprodução na cadela, objetivava-se apenas a contracepção seja de forma cirúrgica ou através do uso de progestágenos de longa duração. No entanto, com a criação comercial de cães ganhando um destaque no cenário internacional, busca-se incrementar o potencial reprodutivo dos animais, bem como tratar condições reprodutivas que prejudicassem a fertilidade de cadelas e antes resolvidas apenas com uso de cirurgias e interrompendo de forma definitiva a capacidade reprodutiva de tais pacientes. Dentre as classes hormonais mais recentes, destaca-se o uso de bloqueadores dos receptores de progesterona, que já está há aproximadamente 15 anos no mercado e tem uso indicado para tratamento de patologias uterinas como metrite, piometra, bem como indução de parto e interrupção da gestação. Por outro lado, os agonistas do GnRH como a deslorelina agem suprimindo o estro e podem ser utilizados em cadelas nas quais se deseja a contracepção temporária, mas sem os possíveis efeitos colaterais dos progestágenos. Ao se indicar uma terapia à base de hormônios na qual se visa incrementar o potencial reprodutivo ou mesmo solucionar problemas que estejam prejudicando a fertilidade de cadelas, devem-se considerar a relação custo-benefício de tal tratamento.

ABSTRACT - Traditionally, discussing about the reproduction in dogs, is aimed only contraception, either surgically or through the use of progestogens of long duration. However, dog commercial breeding gaining a highlight on the international scene, we seek to increase the reproductive potential of animals and treat reproductive conditions that damage the fertility before resolved only using surgery and stopping permanently reproductive capacity of these patients. Among the newer hormone classes, we highlight the use of progesterone receptor blockers, which is commercially available for about 15 years and use has indicated for treatment of uterine pathologies such as metritis, pyometra, as well as induction of labor and termination of gestation. On the other hand, GnRH agonists, such as deslorelin, act by suppressing the oestrous and can be used in dogs in which contraception is desired temporary, but without the potential side effects of progestins. When indicating a hormone-based therapy in which it aims to increase the reproductive potential or even solve problems that are harming the fertility of bitches, one must consider the cost-benefit of such treatment.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos 15 anos, tem-se observado um avanço nas opções terapêuticas que visam o manejo reprodutivo de animais de companhia. Esses avanços estão relacionados a menos efeitos colaterais, maior praticidade e eficácia no regime terapêutico, bem como maior disponibilidade do medicamento. Tais avanços permitiram que muitas enfermidades, antes solucionadas apenas pela intervenção cirúrgica, tivessem outros tratamentos alternativos (Wilborn & Maxwell, 2012). No que diz respeito à reprodução na espécie canina, a terapêutica hormonal tem sido aplicada a várias situações como indução do estro, término da gestação e distocia.

Diversas classes de hormônios já são tradicionalmente usadas como os progestágenos, prostaglandinas e estrógenos. No entanto, há alguns anos, novas drogas como os antiprogestágenos e agonistas do GnRH vem fazendo parte da rotina clínica reprodutiva na espécie canina.

O objetivo do presente artigo é abordar diversas classes hormonais como progestágenos, prostaglandina F_{2α} e análogos, agonistas e antagonistas do GnRH, andrógenos, hCG e ainda os bloqueadores dos receptores de progesterona para uso na reprodução de pequenos animais. Tais hormônios serão relatados na terapia para hipoluteoidismo, supressão do estro, indução de parto, piometra, metrite e cisto folicular.

PROGESTÁGENOS

Tais drogas são normalmente utilizados como medicamentos contraceptivos devido ao seu efeito de retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e hipófise, inibindo a liberação de GnRH (Wanke et al., 2006), suprimindo o desenvolvimento folicular, bem como a liberação de LH e FSH (Root Kustritz, 2012). Os tipos de progestágenos mais comumente utilizados são os sintéticos como acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona e proligestona (Root Kustritz, 2012). No entanto, os mesmos estão associados a muitos efeitos colaterais como piometra, estimulação mamária resultando em nódulos e neoplasias (Concannon, 2011). Por outro lado o acetato de megestrol por possuir uma eliminação mais rápida pelo organismo, provavelmente causa alterações advindas de uma estimulação hormonal excessiva (Vicente et al., 1991).

Será abordado o uso de progestágenos nos casos de hipoluteoidismo, intervalo interestral curto e supressão do estro visando o adiamento da cobertura.

HIPOLUTEOIDISMO

Consiste na falha do corpo lúteo em manter uma secreção adequada de progesterona sérica para manter a gestação, pois o corpo lúteo é a única fonte de progesterona circulante durante ciclo estral e gestação (Concannon et al., 1988). Tal condição não é bem documentada na cadela porque um declínio nos níveis de progesterona não implica em hipoluteoidismo. Qualquer problema que cause sofrimento fetal pode resultar diminuição na progesteronemia, levando ao aborto ou parto prematuro, não se tratando necessariamente de hipoluteoidismo (Johnston et al., 2001).

Devem-se monitorar os níveis de progesterona séricos em associação com a ultrassonografia semanalmente, objetivando-se relacionar qualquer diminuição na progesteronemia com a perda de viabilidade fetal. Uma falha em manter a progesterona acima do nível crítico de 6nmol/L por vários dias provavelmente resultará em aborto (Görlinger et al., 2005).

O tratamento para a insuficiência luteal deve ser à base de progestágenos. No entanto, um fator a ser considerado é o tipo de progestágeno, mas independente da escolha, o mesmo pode causar distocia, piometra e septicemia, principalmente se houver anormalidades fetais, infecção intra-uterina e placentite (Görlinger et al., 2005).

Progestágenos de longa ação resultam em prolongamento da gestação, havendo a

possibilidade de perda fetal, além de potencial risco à cadela (Görlinger et al., 2005; Tsutsui, 1983), bem como masculinização dos fetos (Görlinger et al., 2005). Por outro lado, a progesterona natural provavelmente não causa tais efeitos, se for administrada a apresentação em óleo, mas é detectada por radioimunoensaio, não possibilitando um acompanhamento correto dos níveis de progesterona.

INTERVALO INTERESTRAL CURTO/SUPRESSÃO DO ESTRO

Em cadelas, o anestro é uma fase obrigatória que tem duração aproximada de 2 a 10 meses, ocorrendo após o diestro (Wanke et al., 2006). No anestro ocorre a regeneração uterina e preparação endócrina para o ciclo subsequente e caso o mesmo seja reduzido, levando a um intervalo interestral inferior a quatro meses, podendo resultar em causas de infertilidade. Tal fato deve-se a uma involução endometrial incompleta, sendo relatado em cadelas das raças Rottweiler e Pastor Alemão (Johnston et al., 2001).

Em tais casos, a terapia indicada seria à base de progestágenos. Os progestágenos objetivam uma supressão do estro, promovendo um tempo adicional para a recuperação uterina, evitando um novo ciclo precoce. Apesar dos possíveis efeitos colaterais dos progestágenos, o uso em tal situação é indicado por um curto período. O tratamento deve ser iniciado próximo ao fim do anestro, mas pode ser estendido a no máximo três dias após o começo do estro (Wanke et al., 2006). Os fabricantes de medicamento à base de acetato de megestrol recomendam usar no primeiro dia do cio com objetivo de bloqueio do mesmo na dose 1,5 mg/Kg por 3 dias e depois metade da dose por mais 6 dias. No entanto, Wanke et al. (2006) recomendam 2mg/kg por oito dias consecutivos. Outro progestágeno recomendado é a clormadinona, cuja terapia de supressão de estro é recomendada na dose de 0,5mg/Kg, também durante oito dias consecutivos por Wanke et al. (2006). Já um fabricante de tal medicamento para uso veterinário recomenda a dose de 0,4 mg/Kg por 8 a 10 dias.

A supressão do estro pode ser necessária nas situações de intervalo interestral curto, visto poder resultar em problemas de infertilidade, bem como em situações de estro persistente, mas é comumente utilizada na supressão visando à contracepção em cadelas e gatas. O hiperestrogenismo pode ser diagnosticado inicialmente como uma manifestação dos sinais de estro por mais de 30 dias. A gonadectomia é considerada a melhor opção para a contracepção canina e controle populacional, mas alguns fatores precisam ser considerados como a cirurgia tratar-se de um procedimento invasivo e

poder resultar em incontinência urinária e obesidade, além do fato de ser uma contracepção definitiva, o que não seria aceitável se o proprietário deseja que a cadela seja destinada à procriação (Corrada et al., 2006b). Em tais situações, os progestágenos como o acetato de megestrol e a clormadinona podem ser empregados como já citado anteriormente, visto não apresentar alta incidência de efeitos colaterais se o tratamento é de curta duração.

No entanto, novas terapias vêm sendo estudadas, visando evitar tais efeitos dos progestágenos, como por exemplo, os agonistas e antagonistas do GnRH.

AGONISTAS DO GNRH

Os agonistas de liberação lenta do GnRH podem suprimir o estro por mais de um ano. Tais drogas, como o acetato de deslorelina, agem dessensibilizando os receptores da hipófise e são administradas em uma única aplicação (10mg,SC). Um efeito indesejável de tal droga é o aparecimento de estro devido a uma curta estimulação inicial das gônadas. Tal efeito pode ser evitado com a administração simultânea de acetato de megestrol quatro dias antes da aplicação do agonista do GnRH (Corrada et al., 2006), mas algumas cadelas ainda podem apresentar estro em poucos dias após tratamento. Além disso, observou-se também a presença de ciclos anovulatórios no primeiro estro espontâneo após tratamento.

ANTAGONISTAS DO GNRH

Os antagonistas do GnRH agem bloqueando o efeito do GnRH na hipófise (Root Kustritz, 2012). A acyclina é uma droga que tem sido utilizada objetivando a inibição do estro. Apesar de a mesma causar a supressão do estro e ovulação em até três dias quando administrada até o terceiro dia de proestro, os sinais de estro voltam 20 a 25 dias depois. Portanto, tal uso deve se restringir a situações de viagem (Root Kustritz, 2012).

ANDRÓGENOS

Os andrógenos podem ser utilizados quando se deseja a supressão do estro. Mibolerone é um andrógeno fraco, aprovado para tal uso em cadelas, mas não apresentando fácil disponibilidade comercial. De acordo com Root Kustritz (2012) a terapia deve ser iniciada, no mínimo, 30 dias antes do começo do proestro e a dose varia com o peso, dividindo-se em grupos: menor que 12kg (30µg/dia), 12-23kg (60µg/dia), 23-45Kg (120 µg/dia) e àqueles com mais de 45kg e todos os Pastores Alemães (180µg/dia). A droga deve ser administrada diariamente por no máximo dois anos e, após a retirada, observa-se o retorno ao estro em

aproximadamente 70 dias (Root Kustritz, 2012). Os efeitos colaterais incluem hipertrofia de clitóris, comportamento de monta, descarga vulvar (Root Kustritz, 2012), além de taxa de fertilidade reduzida no primeiro ciclo após retirada do tratamento e atrofia endometrial no caso de uma longa exposição ao andrógeno (Wilborn & Maxwell, 2012).

HCG (GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA)

Quando cadelas apresentam sinais de proestro e estro por mais de 30 dias são, geralmente, consideradas como anormais por seus proprietários. No entanto, algumas cadelas apresentam tais sinais de proestro por mais de 28 dias antes de entrar no estro e ovular (Wilborn & Maxwell, 2012). Se tais cadelas são submetidas à citologia vaginal e apresentam células queratinizadas por mais de 30 dias e sem aumento da progesteronemia, pode-se suspeitar de alguma patologia ovariana. Tal condição pode estar associada a cistos foliculares ou mesmo neoplasias hormonalmente ativas. No caso de cistos foliculares, os quais podem ser diagnosticados através da ultrassonografia, a terapia objetiva induzir ovulação ou luteinização utilizando GnRH ou hCG.

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE PROGESTERONA

Os bloqueadores dos receptores de progesterona também chamados de antiprogestágenos como o aglépristone (RU46534) e mifepristone (RU38386) são antagonistas competitivos dos receptores de progesterona (Baan et al., 2005). O aglépristone é usado na prática clínica para indução de aborto, parto, bem como para o tratamento de piometra e outras patologias causadas pela alta exposição à progesterona como hiperplasia endometrial cística, acromegalia e resistência à insulina (Bhatti et al., 2007, Lee et al., 2006).

INDUÇÃO DE PARTO

A indução do parto em cadelas tem sido obtida de forma segura através da aplicação de aglépristone no dia 58 da gestação, considerando a cópula como o dia 0 e com monitoramento da progesteronemia por ocasião da mesma. Antes da aplicação do antiprogestágeno, deve ser realizada ultrassonografia para verificar a viabilidade fetal (Baan et al., 2005). Baan et al. (2005) utilizaram uma dose 15mg/kg por duas vezes em intervalos de 9 horas, com parto ocorrendo 32 horas após o tratamento. Outros autores recomendam uma única administração de aglépristone, mas em associação com ocitocina e análogo da prostaglandina F_{2α} (Fieni et al., 2001). No entanto, apesar da aglépristone administrada em duas doses induzir o

parto normalmente, a ocitocina foi necessária com o decorrer do parto.

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CÍSTICA/PIOMETRA/METRITE

A piometra canina é uma enfermidade que acomete cadelas intactas, maduras sexualmente, sendo geralmente diagnosticada de quatro semanas a quatro meses após o estro (Smith, 2006). Portanto, a piometra (significando literalmente pus no útero) é uma doença do diestro e que difere da metrite pós-parto ou mucometra (Fieni, 2006, Verstegen et al., 2008). A enfermidade mais comum do útero da cadela é o complexo hiperplasia endometrial cística (HEC), sendo a mesma associada à piometra. A HEC permite que bactérias comensais da vagina proliferem no útero ao final do estro, e tal processo degenerativo favorece a piometra, que é mediada pela exposição à progesterona (Fieni, 2006).

Tradicionalmente a piometra tem sido tratada através da ovariosalpingohisterectomia (OSH), mas tal tratamento só pode ser realizado em cadelas que podem ser exposta ao procedimento anestésico (Fieni, 2006). Além disso, a cirurgia é processo que interrompe definitivamente a capacidade reprodutiva da cadela.

Ao tratar uma cadela com piometra, o objetivo inicial é estabilizar a paciente, e posteriormente remover os efeitos indesejáveis da progesterona seja diretamente (luteólise) ou indiretamente (antiprogéstágenos). Muitas vezes, quando o tratamento de escolha foi a OSH, mas a paciente não está em condições de ser submetida a uma anestesia, uma terapia inicial de remoção dos efeitos da progesterona faz-se necessário. Nesse sentido, os bloqueadores dos receptores de progesterona mostram-se efetivos em um alto percentual de cadelas não somente com piometra (aberta ou fechada), bem como na metrite.

O aglépristone é um bloqueador dos receptores de progesterona que vem sendo largamente utilizado na clínica de pequenos animais. O fabricante recomenda a administração por via subcutânea de 10mg/Kg nos 1,2 e 8 após início dos sintomas e podendo ser necessária uma aplicação no dia 14. Nos casos de metrite, os relatos são de cura com uso de aglépristone em no máximo quatro semanas de tratamento (Fieni, 2006). Já em relação aos casos de piometra, o sucesso está em uma média de 60% (Fieni, 2006), mas somente após 90 dias do início do tratamento, sendo muitas vezes necessárias duas doses além do tratamento recomendado. (Fieni, 2006).

A terapia com anti-progéstágenos pode ter sua eficiência aumentado com o uso de análogos da

prostaglandina F2 α (Fieni, 2006, Verstegen et al., 2008).

PROSTAGLANDINAS

A prostaglandina -F2 α apresenta atividade luteolítica e uterotônica, proporcionando a drenagem do conteúdo uterino, e por isso tem sido utilizada em tratamentos de piometra (Fieni, 2006). As prostaglandinas naturais (dinoprost trometamina) são preferidas às sintéticas, como o cloprostenol, pois induz contrações uterinas mais fortes. No entanto, o cloprostenol foi utilizado em associação com aglépristone nos dias 3 a 7 do tratamento, na dose de 1 μ g/Kg por dia (via SC), proporcionando um aumento aproximado de 20% na eficiência do tratamento (Fieni, 2006).

Na terapia com prostaglandinas naturais, recomenda-se iniciar com uma dose de 10 μ g/Kg, 5 vezes ao dia e aumentar gradativamente para 25 μ g/Kg e 50 μ g/Kg no terceiro dia. Utilizando tal esquema, os efeitos colaterais são mínimos e desaparecem após as primeiras duas ou três aplicações (Fieni, 2006). Tais efeitos incluem vômitos, diarreia e dor moderada a intensa, mas que desaparece após 30 minutos.

Os efeitos com cloprostenol são menores, mas para evitar o risco de tais efeitos, tal terapia deve ser instituída em cadelas jovens e que não tenham disfunção renal ou cardíaca (Fieni, 2006).

Um tratamento alternativo, mas que ainda não está validado, consiste na administração de prostaglandinas naturais por via intravaginal que já mostrou bons resultados e sem efeitos colaterais (Gürbulak et al., 2005, Verstegen et al., 2008).

AGONISTAS DA DOPAMINA

Os agonistas da dopamina como a bromocriptina e cabergolina são derivados do *ergot* e que exercem um efeito antiprolactínico (Gobello, 2006). Dessa forma, podem suprimir a função luteal em condições dependentes de progesterona como piometra, gestações indesejadas (Nöthling et al., 2003), pseudogestação (Okkens et al., 1996) e tumores mamários (Gobello, 2006).

Tanto a bromocriptina como a cabergolina tem sido utilizada em associação com baixas doses prostaglandinas naturais e sintéticas para o tratamento da piometra (Onclin & Verstegen, 1996), com uma taxa de sucesso de 82% (Corrada et al., 2006a). A cabergolina causa menos efeitos colaterais e pode ser administrada uma vez ao dia, em comparação a duas ou três administrações diárias para a bromocriptina (Verstegen et al., 2008).

A associação de cabergolina (5 µg/Kg/dia) por sete dias e cloprostenol (5 µg/Kg) a cada três dias foi bastante eficaz (86%) em dez dias de tratamento. Os efeitos colaterais pelo uso de prostaglandinas podem ser diminuídos com a redução da dose, mas necessitaria de administrações frequentes, o que tornaria o protocolo menos prático (Verstegen et al., 2008). A associação de prostaglandinas naturais seja com cabergolina ou bromocriptina (25 µg/Kg;3x ao dia) por 7 dias segue o mesmo regime para as prostaglandinas sintéticas, inclusive com doses similares (Verstegen et al., 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melhor entendimento da fisiologia reprodutiva canina tem permitido um avanço no uso de diversos agentes farmacológicos anteriormente usados para outras espécies, bem como o surgimento de novos agentes. No entanto, ao se indicar uma terapia hormonal, deve ser considerada real necessidade da mesma, em virtude de efeitos colaterais, consequências para o potencial reprodutivo e ainda, o custo. Muitas vezes, a única forma de resolução de enfermidades reprodutivas é através da intervenção cirúrgica, levando a uma contracepção definitiva. Além disso, a instituição de uma terapia hormonal deve ser conduzida por quem tenha conhecimento da fisiologia endócrina reprodutiva da cadela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baan M., Taverne M., Kooistra H., De Gier J., Dieleman S. & Okkens A. 2005. Induction of Parturition in the Bitch with the Progesterone-Receptor Blocker Aglepristone. *Theriogenology* 63, 1958-1972.
- Bhatti S.F., Rao N.A., Okkens A.C., Mol J.A., Duchateau L., Ducatelle R., van den Ingh T.S., Tshamala M., Van Ham L.M. & Coryn M. 2007. Role of Progesterone-Induced Mammary-Derived Growth Hormone in the Pathogenesis of Cystic Endometrial Hyperplasia in the Bitch. *Domestic animal endocrinology* 33, 294-312.
- Concannon P., McCann J. & Temple M. 1988. Biology and Endocrinology of Ovulation, Pregnancy and Parturition in the Dog. *Journal of reproduction and fertility*. Supplement 39, 3-25.
- Concannon P.W. 2011. Reproductive Cycles of the Domestic Bitch. *Animal reproduction science* 124, 200-210.
- Corrada Y., Arias D., Rodriguez R., Tortora M. & Gobello C. 2006a. Combination Dopamine Agonist and Prostaglandin Agonist Treatment of Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch. *Theriogenology* 66, 1557-1559.
- Corrada Y., Hermo G., Johnson C., Trigg T. & Gobello C. 2006b. Short-Term Progesterone Treatments Prevent Estrous Induction by a GnRH Agonist Implant in Anestrous Bitches. *Theriogenology* 65, 366-373.
- Fieni F. 2006. Clinical Evaluation of the Use of Aglepristone, with or without Cloprostenol, to Treat Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex in Bitches. *Theriogenology* 66, 1550-1556.
- Fieni F., Marnet P., Martal J., Siliart B., Touzeau N., Bruyas J. & Tainturier D. 2001. Comparison of Two Protocols with a Progesterone Antagonist Aglepristone (Ru534) to Induce Parturition in Bitches. *JOURNAL OF REPRODUCTION AND FERTILITY-SUPPLEMENT*, 237-242.
- Gobello C. 2006. Dopamine Agonists, Anti-Progestins, Anti-Androgens, Long-Term-Release GnRH Agonists and Anti-Estrogens in Canine Reproduction: A Review. *Theriogenology* 66, 1560-1567.
- Görlinger S., Galac S., Kooistra H. & Okkens A. 2005. Hypoluteoidism in a Bitch. *Theriogenology* 64, 213-219.
- Gürbulak K., Pancarci Ş., Ekici H., Konuk C., Kirşan I., Uçmak M. & Seval T. 2005. Use of Aglepristone and Aglepristone+ Intrauterine Antibiotic for the Treatment of Pyometra in Bitches. *Acta Veterinaria Hungarica* 53, 249-255.
- Johnston S., Root-Kustritz M. & Olson P. 2001. *Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia, WB Saunders Company.
- Johnston S., Root Kustritz M. & Olson P. 2001. Canine Pregnancy. pp 66-106 In *Canine and Feline Theriogenology*. Eds S. JOHNSTON, M. ROOT KUSTRITZ, P. OLSON WB Saunders.
- Lee W., Kooistra H., Mol J., Dieleman S. & Schaefer-Okkens A. 2006. Ovariectomy During the Luteal Phase Influences Secretion of Prolactin, Growth Hormone, and Insulin-Like Growth Factor-I in the Bitch. *Theriogenology* 66, 484-490.
- Nöthling J.O., Gerber D., Gerstenberg C., Kaiser C. & Döbeli M. 2003. Abortifacient and Endocrine Effects of Mergonin in Beagle Bitches During the Second Half of Gestation. *Theriogenology* 59, 1929-1940.
- Okkens A., Dieleman S., Kooistra H. & Bevers M. 1996. Plasma Concentrations of Prolactin in Overtly Pseudopregnant Afghan Hounds and the Effect of Mergonin. *Journal of reproduction and fertility*. Supplement 51, 295-301.
- Onclin K. & Verstegen J. 1996. Practical Use of a Combination of a Dopamine Agonist and a Synthetic Prostaglandin Analogue to Terminate Unwanted Pregnancy in Dogs. *Journal of small animal practice* 37, 211-216.
- Root Kustritz M.V. 2012. Managing the Reproductive Cycle in the Bitch. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 42, 423-437.
- Smith F.O. 2006. Canine Pyometra. *Theriogenology* 66, 610-612.
- Tsutsui T. 1983. Effects of Ovariectomy and Progesterone Treatment on the Maintenance of Pregnancy in Bitches. *Japanese Journal of Veterinary Science* 45.
- Verstegen J., Dhaliwal G. & Verstegen-Onclin K. 2008. Mucometra, Cystic Endometrial Hyperplasia, and Pyometra in the Bitch: Advances in Treatment and Assessment of Future Reproductive Success. *Theriogenology* 70, 364-374.
- Vicente W.R.R., Toniollo G.H., da Rosa Sobreira L.F., Laus J.L., da Silva V.M.S. & de Moraes F.R. 1991. Avaliação Anátomo Histopatológica Do Efeito Do Acetato De Medroxiprogesterona E Do Acetato De Megestrol Sobre O Útero De Cadelas Adultas. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 28, 219-229.
- Wanke M., Loza M. & Rebuelto M. 2006. Progesterone Treatment for Infertility in Bitches with Short Interestrus Interval. *Theriogenology* 66, 1579-1582.

Wilborn R.R. & Maxwell H.S. 2012. Clinical Approaches to Infertility in the Bitch. Veterinary Clinics of North America: *Small Animal Practice* 42, 457-468.