

USO DE AGONISTAS DO GnRH NA CONTRACEPÇÃO DE FELINOS – REVISÃO DE LITERATURA.

Camila Louise Ackermann¹
Eduardo Trevisol²
Maria Denise Lopes³

RESUMO

Em várias espécies felinas há a necessidade de contracepção no intuito de prevenir superpopulações. Apesar da ovariectomia ou ovariectomia serem os métodos de escolha para a maioria dos gatos domésticos, o manejo reprodutivo de espécies em risco de extinção requer métodos contraceptivos seguros e reversíveis. Muitos aspectos devem ser considerados para a escolha de protocolos contraceptivos e diversos métodos têm sido descritos. Os agonistas do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) são uma alternativa a métodos associados a efeitos adversos, como tumores mamários e piometra. O GnRH influencia o processo reprodutivo, modulando a gametogênese, podendo, portanto, ser utilizado para inibir a reprodução pela supressão direta do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal tanto de machos quanto de fêmeas. Em fêmeas de felídeos, os agonistas GnRH sobrepõem o pulso endógeno, inicialmente estimulando a foliculogênese e a ovulação, seguida de quiescência ovariana. Apesar de eficaz como contraceptivo, estudos são necessários para elucidar o retorno da fertilidade das fêmeas. Em felídeos machos foi observada a supressão de testosterona, do comportamento sexual e do desenvolvimento das espículas penianas. Portanto os agonistas do GnRH podem ser considerados um método viável de supressão da função sexual de felídeos.

Palavras chave: contracepção, GnRH, agonistas, felinos, acetato de deslorelina.

REVIEW ON USE OF GNRH AGONISTS ON FELINE CONTRACEPTION ABSTRACT

In several feline species there is a need for contraception in order to prevent overpopulations. Despite the ovariectomy or ovariectomy are the methods of choice for most cats, reproductive management of endangered species requires safe and reversible contraceptive methods. Many aspects must be considered for the choice of contraceptive protocols and different methods have been described. GnRH (gonadotropin-releasing hormone) agonists are an alternative to methods associated with adverse effects as mammary tumors and pyometra. GnRH influences the reproductive process, modulating the gametogenesis, and therefore can be used to inhibit reproduction through direct suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in both males and females. In female cats, GnRH agonists overlap the endogenous pulse, initially stimulating folliculogenesis and ovulation, followed by ovarian quiescence. Although effective as a contraceptive, studies are needed to elucidate the return of fertility of females treated. In male cats, suppression of testosterone, sexual behavior and the development of penile spines were observed. This way GnRH agonists can be considered a viable method of suppression of sexual function cats.

Keywords: contraception, GnRH agonists, cats, deslorelin acetate.

¹ Autora para correspondência: Mestranda, Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, FMVZ, Unesp Botucatu, Distrito de Rubião Jr., s/n - Botucatu, SP - 18618-000. Tel/Fax: 14-38116249. camilalouise@hotmail.com

² Mestrando do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária FMVZ, UNESP, Botucatu. S.P.

³ Prof. Titular do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária FMVZ, UNESP, Botucatu. S.P.

USO DE AGONISTAS DE GnRH EN LA ANTICONCEPCIÓN DE FELINOS - REVISIÓN DE LITERATURA.

RESUMEN

En varias especies de felinos es necesario para la anticoncepción para evitar sobrepoblaciones. A pesar de que la ovariectomía u ovariosterectomía son los métodos de elección para la mayoría de los gatos, la cría de especies en peligro de extinción requiere de métodos anticonceptivos seguros y reversibles. Muchos aspectos deben ser considerados para la elección de los protocolos y diferentes métodos anticonceptivos se han descrito. Agonistas de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) es una alternativa a los métodos asociados con efectos adversos como tumores mamarios e piometra. GnRH influye en el proceso reproductivo, la modulación de la gametogénesis, y por lo tanto puede ser utilizado para inhibir la reproducción mediante la supresión directa del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal tanto en machos como hembras. En las gatas, los agonistas de GnRH superponen el pulso endógena, inicialmente estimulan la ovulación y la foliculogénesis seguido de quiescencia ovárica. Aunque es eficaz como método anticonceptivo, se necesitan estudios para dilucidar el regreso de la fertilidad de las hembras tratadas. En los gatos machos, la supresión de la conducta de la testosterona, sexual y el desarrollo de las espinas del pene se observaron. Así los agonistas de GnRH pueden considerarse como un método viable de supresión de la función sexual en felinos.

Palabras claves: anticoncepción, agonistas ,GnRH, felinos, acetato de deslorelina.

INTRODUÇÃO

A necessidade de práticas contraceptivas em animais selvagens pode parecer paradoxal, devido ao fato de que populações saudáveis, muitas vezes, requererem manejos reprodutivos cuidadosos para a manutenção da diversidade genética (1).

Em várias espécies felinas há a necessidade de contracepção para prevenir superpopulações. Apesar da ovariosterectomia ou ovariectomia serem os métodos de escolha para a maioria dos gatos domésticos, o manejo reprodutivo de espécies em risco de extinção requer métodos contraceptivos seguros e reversíveis (2).

A regulação do tamanho populacional constitui grande e difícil problema contemporâneo. O controle populacional de animais nativos e exóticos é justificado pela degradação ambiental, competição e predação dos animais de vida livre, potencial disseminação de patógenos infecciosos e a possibilidade de populações próximas de áreas urbanas (3), além da prevenção de superpopulações de animais em cativeiro (4-6).

Desta maneira, a contracepção é crucial tanto para o manejo de felinos, mantidos em cativeiro ou em vida livre (5, 7), quanto para os gatos domésticos.

Os contraceptivos reversíveis disponíveis, apesar de eficientes, têm causado efeitos colaterais (7). Atualmente, diversos experimentos têm sido conduzidos com potenciais agentes contraceptivos, porém é possível que um protocolo ou um agente perfeito não seja obtido, visto que o contraceptivo ideal deve ser seguro, eficaz e reversível (8).

Entre os métodos contraceptivos reversíveis já utilizados em felinos estão os andrógenos (4), progestágenos (7) e agonistas do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) (9).

Os agonistas do GnRH são descritos como alternativa ao uso de progestágenos, que normalmente são associados a efeitos adversos, como crescimento do endométrio e glândula mamária (10). Desta forma, a utilização dos agonistas do GnRH surge como opção nas práticas contraceptivas.

Este artigo tem como objetivo revisar a literatura, a cerca da utilização de agonistas do GnRH na contracepção de felídeos domésticos e selvagens.

REVISÃO DE LITERATURA

Contracepção

Contracepção, em seu sentido mais amplo, significa a prevenção do nascimento de filhotes, mantendo o potencial de fertilização (2). Apesar dessa definição, métodos irreversíveis e radicais, como as gonadectomias, também são considerados por alguns autores como métodos contraceptivos (4, 11-13).

A contracepção auxilia no controle da escolha de casais, permitindo a manutenção de grupos familiares e sociais, que ocorrem naturalmente em vida livre. As pesquisas acerca de métodos de controle populacional realizadas em zoológicos e aquários são diretamente aplicáveis ao manejo de populações de vida livre em parques e reservas ao redor do mundo (1). Em locais como a África, o manejo populacional é essencial, já que espécies como os leões (*Panthera leo*) se reproduzem rapidamente quando não manejadas, resultando em depleção das espécies predadas por eles (5).

Métodos para o controle da fertilidade dos felinos estão disponíveis na literatura. O centro de pesquisa de programas e base de dados de contracepção de animais selvagens AZA Wildlife Contraception Center Research Program and Database monitora e indica os métodos mais apropriados de contracepção. Porém, ainda não existe um consenso de protocolos padrões e a maioria tem sido utilizada em caráter experimental.

Muitos aspectos devem ser considerados para a escolha do método de controle populacional mais adequado. A decisão do protocolo deve ser baseada na razão do controle, grau, urgência e duração da redução populacional requerida, *status*, dinâmica populacional, estrutura social, sistema de acasalamento, comportamento e endocrinologia reprodutiva da espécie em questão (13).

Estratégias reprodutivas

A compreensão das estratégias reprodutivas utilizadas pelas diferentes espécies é importante para que sejam encontrados métodos de manejo populacional apropriados. Existem duas estratégias utilizadas: a estratégia: “r” e a “k” (13). Estes termos derivam da Equação de Verhulst sobre a dinâmica populacional: $dN/dt = rN(1-N/k)$, onde “r” significa a taxa de crescimento de uma determinada população (N) e “k” a capacidade de carga do seu habitat (14).

A estratégia-r é caracterizada pela alta taxa reprodutiva, como nos felinos. O uso do controle da fertilidade é mais efetivo do que o aumento da mortalidade em espécies pertencentes a este grupo. Isto se deve ao fato destas espécies serem adaptadas à alta mortalidade juvenil, repondo suas perdas pelo aumento da taxa reprodutiva (13).

A estratégia-k é caracterizada por ninhadas pequenas, desenvolvimento juvenil lento e longevidade. Para espécies que se enquadram nesta estratégia, efeitos no crescimento populacional pode ser obtido pela redução da fertilidade ou aumento da mortalidade (13).

O comportamento reprodutivo é um dos determinantes 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 caso 95% dos animais sejam tratados (13). Este determinante deve ser considerado em animais de vida livre, pois indivíduos mantidos em cativeiro normalmente são alojados em pares e permanecem com a mesma parceira durante

longos períodos, além disso, normalmente os zoológicos e criatórios conservacionistas mantêm a mesma proporção macho/fêmea.

A Instrução Normativa número 175 do IBAMA é a única relacionada ao controle populacional de animais silvestres. Entre várias resoluções, proíbe a reprodução de grandes felinos exóticos (*Panthera spp.*) e regulamenta seu controle populacional, indicando a vasectomia como método contraceptivo para esses animais (15).

Este fato é importante já que a necessidade de contracepção existe quando fêmeas cohabitam com indivíduos vasectomizados, devido à manutenção das características sexuais secundárias, libido e comportamento masculino. Caso as fêmeas ciclem normalmente, provavelmente ocorrerá a copula e conseqüente ovulação. A presença contínua do corpo lúteo pode gerar doenças reprodutivas importantes devido à produção de progesterona (4, 16). Desta maneira, as fêmeas felinas devem ser submetidas a algum método contraceptivo que impeça a continuidade do ciclo estral e conseqüente ovulação (2).

Diversos métodos contraceptivos já foram descritos para felídeos, entre os métodos reversíveis citam-se os andrógenos (4, 17), progestágenos (4, 18), imun contraceptivos (19) e análogos do GnRH (9, 20). Efeitos colaterais como carcinomas mamários (16), hiperplasia e mineralização endometrial (18) têm sido observados em decorrência do uso de contraceptivos, com exceção dos agonistas do GnRH, utilizados com eficácia, segurança e potencial de reversibilidade, tanto para machos quanto para fêmeas (10).

Hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) e seus análogos

O GnRH é um hormônio decapeptídeo, liberado de forma pulsátil e que possui meia-vida de apenas 2 a 5 minutos. Pertence ao grupo de neuropeptídeos descobertos e isolados inicialmente como fatores de origem hipotalâmica influenciando, pela regulação da síntese e liberação de gonadotrofinas pela pituitária, o processo reprodutivo, modulando a gametogênese (21).

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 (22).

Desde o isolamento e caracterização do GnRH, mais de 3000 análogos foram desenvolvidos, entre agonistas e antagonistas. Os análogos do GnRH são peptídeos similares ao GnRH, mas modificados nos sítios de degradação enzimática, aumentando desta maneira a meia-vida desses compostos (23). Todos os análogos do GnRH são susceptíveis à degradação pela peptidase gastrointestinal, requerendo a sua administração por via parenteral (24).

Os análogos do GnRH foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento de infertilidade, mas paradoxalmente inibiram a reprodução devido à administração pulsátil não ter sido realizada. Esta descoberta levou a inúmeras indicações incluindo a contracepção e tratamento de várias desordens reprodutivas (25).

A exposição contínua ao GnRH reduz sua secreção, pela regulação dos receptores de GnRH. Este mecanismo tem sido utilizado para obtenção de contracepção reversível (10). O tratamento com agonistas do GnRH, inicialmente induz ao aumento das concentrações de LH e FSH, que pode durar vários dias, seguido de retorno aos níveis basais. A exposição contínua cessa a secreção pulsátil de LH devido a “*down regulation*” dos receptores de GnRH nas células gonadotróficas, levando ao decréscimo na síntese de LH e FSH com conseqüente supressão da função reprodutiva (9, 20).

A partir da substituição de dois aminoácidos em sua cadeia original, foram produzidos os chamados superagonistas, que possuem potencia até 200 vezes superior a do GnRH endógeno. Entre os agonistas disponíveis comercialmente estão a Buserelina, o Leuprolide, a Azagly

Naferalina e a Acetato de deslorelina, cujos nomes comerciais, formulação e rota de administração, dose e potencia relativa estão descritas na tabela 1 (22, 23).

O leuprolide e o acetato de deslorelina já foram testados como contraceptivos em gatos domésticos e em algumas espécies de felinos selvagens (5, 20, 26, 27). Essas substâncias têm sido utilizadas experimentalmente, visto que sua reversibilidade ainda não foi completamente elucidada (9, 1).

A acetato de deslorelina é um análogo do GnRH de longa duração, inicialmente desenvolvido na Austrália, como indutor da ovulação para éguas. Posteriormente, sua utilização para controle populacional de outras espécies foi estimulada (28).

Comercialmente este fármaco está disponível sob a forma de implantes subcutâneos, de longa duração, desenvolvidos para cães e gatos domésticos. Nessas espécies (29) e em algumas espécies de felinos selvagens como guepardos (*Acinonyx jubatus*), leões (*Phantera leo*) (5), leopardos (*Phantera pardus*) e gato do pé preto (*Felis nigripes*) (20), sua eficácia e segurança já foram demonstradas.

O leuprolide tem sido considerado o análogo do GnRH de escolha para o controle ovariano em mulheres, devido a sua inibição de curta duração do ciclo estral, porém relatos da utilização desse fármaco em felinos são escassos. Sua apresentação é em forma de solução injetável e sua administração por via intramuscular (30).

Análogos do GnRH na contracepção de felídeos fêmeas

Em fêmeas, quando administrados exogenamente, os agonistas do GnRH sobrepõem o pulso endógeno, inicialmente provocando a foliculogênese e a ovulação, seguida de quiescência ovariana (9). A utilização de dois análogos do GnRH, os acetatos de leuprolide (26) e de acetato de deslorelina (9) como contraceptivos para fêmeas de felídeos já foram descritas.

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 conseqüente apresentação de sinais de comportamento estral. Isso se deve ao estímulo de liberação do FSH e LH. Posteriormente houve decréscimo do estradiol e as gatas apresentaram quiescência ovariana por 14 meses.

Outro estudo demonstrou que gatas domésticas que receberam implante de 9,5mg de acetato de deslorelina apresentaram comportamento estral e secreção de estradiol suprimidos por 18 meses (31). Esses resultados demonstraram que implantes subcutâneos de acetato de deslorelina suprimem efetivamente a atividade folicular ovariana em gatas domésticas (9, 31).

Implantes de acetato de deslorelina, de 3 a 15mg, dependendo do peso corporal, induziram a contracepção por pelo menos um ano em fêmeas de guepardo, leopardo e em leas (20). Leas que receberam implantes de 9,4mg tiveram a sua atividade reprodutiva suprimida por 31 meses, apresentando após esse período uma retomada do comportamento de estro, porém em apenas uma delas foi demonstrada ovulação após o tratamento contraceptivo. Este é o único relato de ovulação após o uso de acetato de deslorelina como contraceptivo para fêmeas felinas (27).

A apresentação de comportamento estral, como observada por Munson et al. (2001) em gatas domésticas, foi observada após a aplicação do implante em leas e guepardos fêmea (5, 27). Esse curto período de atividade estral é associado ao pico de estradiol. Conseqüências negativas devido a este fato não foram relatadas (5). A aplicação simultânea, em uma leoa, de progestágenos, não foi eficaz em suprimir o comportamento estral (20).

Guimarães (2008), também observou o comportamento estral em leas, após receberem implantes de acetato de deslorelina (9,5mg/animal). O autor acredita que o fato das fêmeas não

aceitarem a cópula se deve aos níveis de estradiol serem insuficientes para desencadear a receptividade, mas serem suficientes para desencadear a proceptividade.

A diminuição na agressividade e melhora significativa do aspecto da pelagem de leões tratadas com acetato de deslorelina foi descrita por Guimarães (2008). O autor atribuiu esta melhora ao fato dos animais economizarem energia, visto que durante longo período não demonstraram comportamento de estro, cópulas ou lutas.

O AZA (2008) recomenda a aplicação de implantes de 4,7mg para contracepção de pelo menos 6 meses e de 9,4mg para um ano de contracepção, em felinos selvagens.

O leuprolide foi utilizado em fêmeas de leopardo das neves (*Neofelis nebulosa*) e os resultados indicaram inibição do ciclo estral e depressão da esteroidogênese. Como em felinos existe efeito dose-dependente, a inibição estral é reversível e a maior dose resulta em fase luteal curta (26).

Pelican et al. (2006) induziram a ovulação em fêmeas após tratamento com leuprolide (duas injeções de 3,75mg cada), com intervalo de 23 dias entre as aplicações. Apenas cinco das sete fêmeas responderam ao tratamento, ovulando e desenvolvendo, posteriormente, uma fase luteal normal. Após luteólise, essas fêmeas apresentaram quiescência ovariana. Os autores consideraram a resposta inconsistente. Segundo os autores, o tratamento alterou severamente o ovário e desensibilizou-o ao tratamento de eCG. Em leopardo das neves, o resultado encontrado é surpreendente, visto que esta espécie em particular é conhecida por ser hipersensível à estimulação das gonadotrofinas.

Esse tipo de resposta inconsistente não se restringe apenas as fêmeas felinas (9, 20), sendo observado também em cadelas (32, 33) e em girafas (*Giraffa camelopardalis*) (34). Quando utilizado em masurpias, foi observado o retorno ao ciclo estral e concepção, com tempo de retorno variando individualmente (35).

Em geral, os efeitos no ganho de peso dos animais tratados é similar aos da castração. Estudos indicam aumento no apetite, que resulta no aumento do ganho de peso, a menos que a alimentação seja controlada (1).

A realização de estudos que visam avaliar, além do retorno do comportamento estral, o retorno da atividade ovariana, ovulação e até mesmo possíveis gestações, é necessário. Visto que em cadelas, implantes de 4,7mg de acetato de deslorelina, reduziram significativamente o diestro subsequente. Este fato é relevante, devido às possíveis falhas gestacionais geradas por diestros curtos (36).

Uso de análogos do GnRH na contracepção de felídeos machos

A utilização da contracepção masculina é uma alternativa viável para o controle populacional de espécies felinas mantidas em cativeiro, possuindo importante papel na preservação da saúde reprodutiva e social das fêmeas (19).

Segundo Bertschinger et al., (2001), guepardos tratados com implantes de acetato de deslorelina, de 6 ou 12mg, possuem níveis séricos de testosterona indetectáveis após 4 semanas do início do tratamento até pelo menos 12 meses. Apesar disto, os animais ainda apresentavam alta concentração espermática, que persistiu até pelo menos 12 semanas de tratamento.

Bertschinger et al. (2006) utilizaram implantes de acetato de deslorelina de 4,7; 5,0 e 6,0 mg em 22 guepardos e observaram que quando administrado uma vez ao ano, na dose de 6,0 mg, este contraceptivo foi capaz de suprimir efetivamente a função testicular em todos os machos por pelo menos um ano. Nas doses de 4,7 e 5 mg, foi observada, em seis machos, a presença de espermatozoides, com motilidade e morfologia alteradas, sendo os animais considerados inférteis. Os autores acreditam que essas células espermáticas são produtos remanescentes no epidídimo após a supressão da espermatogênese.

A redução do volume testicular, entre o primeiro e o segundo ano de tratamento, também foi observada em guepardos. Como o tamanho testicular pode ser utilizado como indicador da atividade dos túbulos seminíferos em outras espécies, os autores sugeriram que esta redução testicular está correlacionada com o declínio da espermatogênese (5, 28). Contudo, os estudos em gatos domésticos ainda não comprovam correlação entre o volume testicular e a qualidade seminal (37).

A supressão efetiva do comportamento sexual e do desenvolvimento das espículas penianas reflete a eficácia na supressão da síntese da testosterona. Em função dos resultados, o acetato de deslorelina pode ser considerado seguro e viável na supressão da função sexual de guepardos machos, sendo considerado, para esta espécie, a dose ótima de 6mg/animal/ano. Como a supressão da fertilidade pode demorar semanas (28), caso as fêmeas não estejam sob tratamento contraceptivo, seria indicado a separação das fêmeas e machos até que a supressão espermiática esteja completa.

Em um gato do pé preto que recebeu implante de 3mg de acetato de deslorelina, a diminuição dos níveis séricos de testosterona foi acompanhada da diminuição do volume testicular e produção espermiática, além da regressão das espículas penianas, iniciada já no primeiro mês de tratamento e completada após três meses. Este fato indica que o acetato de deslorelina afeta também as características sexuais secundárias, devido à inatividade temporária das gônadas. Nesse animal, sete meses após o implante do contraceptivo, foi observado o reaparecimento das espículas, porém, até o décimo quinto mês o reaparecimento não estava completo, apesar da produção espermiática, tamanho testicular e testosterona sérica terem retornado aos valores normais (20).

Em leões, apesar de inibir a fertilidade e reduzir a agressividade, o tratamento, certamente, resultará na perda da juba, visto que esta é uma característica sexual secundária, dependente da testosterona. É de interesse dos administradores de zoológicos, que os leões não percam sua aparência majestosa, gerada pela presença da juba, e por este motivo evita-se o tratamento com análogos do GnRH (2, 5, 28).

Os efeitos colaterais, devido à supressão da testosterona e conseqüente mudança nas características sexuais secundárias e no comportamento sexual, podem ser evitados pelo tratamento com testosterona. Apesar disso, este tratamento ainda não é justificado para espécies de carnívoros exóticos (13), talvez com exceção dos leões. Pelo menos 35 guepardos machos foram tratados anualmente por até 10 anos sem que fossem observados efeitos colaterais (5).

Surpreendentemente estudos em gatos domésticos machos utilizando agonistas do GnRH como método contraceptivo, são raros. Apesar de serem utilizados como contraceptivos em animais selvagens (2, 28), o retorno à atividade espermiática e possíveis alterações na histologia testicular não foram estudadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos de métodos contraceptivos em diversas espécies têm aumentado e sem dúvida é de extrema importância que ocorram, principalmente para que estejam disponíveis fármacos e protocolos eficazes, seguros e reversíveis, especialmente quando utilizados em indivíduo ou espécie vulneráveis à extinção ou são geneticamente “valiosos”.

Os agonistas do GnRH surgem como opção eficaz para a contracepção de diversas espécies de felídeos. Porém, a reversibilidade tem sido pouco estudada, especialmente no que se refere à ovulação após o tratamento. Este fato é extremamente importante, visto que a reversibilidade do contraceptivo é um fator crucial para a escolha do método.

Estudos que buscam observar possíveis alterações na estrutura histológica dos órgãos responsáveis pela oogênese e espermatogênese, além do retorno à atividade sexual e possível dessensibilização geradas pelo tratamento contraceptivo são necessários.

REFERÊNCIAS

1. AZA Wildlife Contraception Center Research Program and Database. Contraception methods. Saint Louis; 2008 [cited 2008 Ago 29]. Available from: <<http://www.stlzoo.org/animals/scienceresearch/contraceptioncenter/>>.
2. Munson L. Contraception in felids. *Theriogenology*. 2006;66:126-34.
3. Cooper DW, Larsen E. Immunocontraception of mammalian wildlife: ecological and immunogenetic issues. *Reproduction*. 2006;132:821-8.
4. Asa CS, Porton I. Concerns and prospects for contraception in carnivores. In: *Annual Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians*; 1991. p.298-303.
5. Bertschinger HJ, Trigg TE, Fugate AN, Nothling JO, Guimarães MABV. Contraception of Lionesses, Cheetahs and wild dogs using the GnRH agonist implant Suprelorin®. In: *Proceedings of the 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction & Congress of the 6th Biannual European Veterinary Society for Small Animal Reproduction*; 2008, Viena. Viena: ISCFR/EVSSAR. 2008. p. 41-3.
6. Seager SWJ, Foster JW, Morton WE. Laparoscopic sterilization of captive female African lions (*Panthera leo*). In: *Annual Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*; 1984. p. 186.
7. 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 Biol*. 2001;20:407-21.
8. Nettles VF. Potencial consequences and problems with wildlife contraceptives. *Reprod Fertil Dev*. 1997;9:137-43.
9. Munson L, Bauman JE, Asa CS, Jöchele W, Trigg TE. Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *J Reprod Fertil Suppl*. 2001;57:269-73.
10. Kutzler M, Wood A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*. 2006;66:514-25.
11. Johnston SD, Kutritz MVR, Olson PNS. *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia: Saunders; 2001.
12. Howe LM. Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*. 2006;66:500-9.
13. Jewgenow K, Dehnhard M, Hildebrandt TB, Garitz F. Contraception for population control in exotic carnivores. *Theriogenology*. 2006;66:1525-9.

14. Pianka ER. On r-and selection. *Am Nat.* 1970;104:592-7.
15. Ibama. Instrução normativa n. 175, de 11 de junho de 2008. Entre várias resoluções, fica proibida a reprodução de grandes felinos exóticos (*Panthera spp.*) e regulamenta seu controle populacional, indicando a vasectomia como método contraceptivo para esses animais. *Diário Oficial da União*, 2008 Jun 11. Seção 1, p. 105. [cited 2008 Nov 16]. Available from: <http://www.ibama.gov.br/cnia/index.php?id_menu=66>.
16. Mcaloose D, Munson L, Maydan DK. Histologic features of mammary carcinomas in zoo felids treated with Melengestrol Acetate (MGA) contraceptives. *Vet Pathol.* 2007;44:320-6.
17. Asa CS. Contraception. In: Fowler ME, Miller RE. *Zoo and wild animal medicine.* 4^a ed. Philadelphia: Saunders Company; 1999. p. 316-20.
18. Munson L, Gardner IA, Manson RJ, Chassy LM, Seal US. Endometrial hyperplasia and mineralization in zoo felids treated with Melengestrol Acetate contraceptives. *Vet Pathol.* 2002;39:419-27.
19. Harrenstien LA, Munson L, Chassy LM, Liu IM, Kirkpatrick JF. Effects of porcine zona pellucida immunocontraceptives in zoo felids. *J Zoo Wildl Med.* 2004;35:271-9.
20. Bertschinger HJ, Asa CS, Calle PP, Long JA, Bauman K, Dematteo K, et al. Control of reproduction and sex related behaviour in exotic wild carnivores with the GnRH analogue acetato de deslorelina: preliminary observations. *J Reprod Fertil Suppl.* 2001;57:275-83.
21. Schneider F, Tomek W, Gründker C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: A review. *Theriogenology.* 2006;66:691-709.
22. Herbert CA, Trigg TE. Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. *Anim Reprod Sci.* 2005;88:141-53.
23. Gobello C. New GnRH analogs in canine reproduction. *Anim Reprod Sci.* 2007;100:1-13.
24. Padula AM. GnRH analogues-agonists and antagonists. *Anim Reprod.* 2005;88:115-26.
25. Flanagan CA, Millar RP, Illing N. Advances in understanding gonadotrophin-releasin hormone receptor structure and ligand interactions. *Rev Reprod.* 1997;2:113-20.
26. Pelican KM, Wildt DE, Howard JG. Short-term inhibition of ovarian activity using the GnRH agonist, leuprolide acetate, in the clouded leopard. In: *Proceedings of the 5th International Symposium on Canine and Feline Reproduction*; 2004, Embu das Artes; 2004. p.127-8.
27. Guimarães MAB. 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 [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2008.

28. Bertschinger HJ, Nothling JO, Human A, Jago M. Repeated use of the GnRH analogue deslorelin to down-regulate reproduction in male cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Theriogenology*. 2006;66:1762-7.
29. Trigg TE, Yaetes KM. The development and use of acetato de deslorelina implants to suppress fertility – a synopsis and further advances. *Proceedings of the 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction & Congress of the 6th Biannual Evssar*; 2008, Viena. Viena: ISCFR/EVSSAR; 2008. p.265-6.
30. Pelican KM, Wildt DE, Howard JG. GnRH agonist Lupron (leuprolide acetate) pre-treatments prevent ovulation in response to gonadotropin stimulation in the clouded leopard (*Neofelis nebulosa*). *Theriogenology*. 2006;66:1768-77.
31. Toydemir TSF, Kiliçarslan MR, Olgaç V. The effects of GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats. *Proceedings of the 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction & Congress of the 6th Biannual Evssar*; Viena. Viena: ISCFR/EVSSAR; 2008. p.263-4.
32. Wriugh PJ, Vertegen JP, Onclin K, Jöchele W, Armour AF, Martin GB, et al. Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue acetato de deslorelina by progestin. *J Reprod Fertil Suppl*. 2001;57:263-8.
33. Romagnoli S, Stelletta C, Milani C, Gelli D, Falomo ME, Mollo A. Clinical use of Deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reprod Domest Anim*. 2009;44 Suppl 2:36-9.
34. Patton ML, Bashaw MJ, Castillo SMC, Jöchle W, Lamberski N, Rieches R, et al. Long-term suppression of fertility in female giraffe using the GnRH agonist deslorelin as a long-acting implant. *Theriogenology*. 2006;66:431-8.
35. Eymann J, Herbert CA, Thomson BP, Trigg TE, Cooper DW, Eckery DC. Effects of deslorelin implants on reproduction in the common brushtail possum (*Trichosurus vulpecula*). *Reprod Fertil Dev*. 2007;19:899-909.
36. Volkmann DH, Kutzler MA, Wheeler R, Krekeler N, Klewitz J, Lamb SV. Failure of hCG to support luteal function in vitches after estrus induction using acetato de deslorelina implants. *Theriogenology*. 2006;66:1502-6.
37. Silva TFP. Avaliação andrológica, métodos de coleta e tecnologia do sêmen de gatos domésticos utilizando água de coco em pó (ACP-117®) [tese]. Fortaleza: Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará; 2008.

Recebido em: 03/08/10

Aceito em: 16/02/11