



## Estratégias para inibir a luteólise e aumentar a fertilidade em bovinos *Strategies to inhibit luteolysis and increase fertility in cattle*

M. Binelli, R. Machado, M. Bergamaschi, C.M. Bertan, Pietro S. Baruselli

Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo  
Avenida Duque de Caxias Norte, 225 – Pirassununga, SP – CEP 13635-900  
Correspondência: binelli@usp.br

### Introdução

Pode-se definir um "período crítico" no ciclo reprodutivo das vacas, entre os dias 15 e 19 do ciclo estral. Nesse período, a fisiologia da vaca deve ser apropriadamente ajustada, dependendo de se estiver vazia ou prenhe. A mudança do estado cíclico para o estado prenhe depende de um mecanismo efetivo de bloqueio da luteólise. O bloqueio da luteólise, e conseqüentemente a prenhez, só se estabelecerá se o conceito for competente para enviar os sinais antiluteolíticos apropriados e o endométrio tiver a capacidade de responder a tais sinais, bloqueando a produção de prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF). A supressão da síntese de PGF pelo embrião se dá através de interações bioquímicas parácrinas, entre as células trofoblásticas do conceito e as células epiteliais do endométrio materno. Assim, para bloquear efetivamente o processo luteolítico, o conceito deve ter-se alongado suficientemente para ocupar a maior parte do lúmen do corno uterino ipsilateral ao CL. Ou seja, embriões subdesenvolvidos e portanto não alongados suficientemente serão menos capazes de bloquear a luteólise e conseqüentemente poderão ser mais facilmente abortados. Um elemento-chave no processo antiluteolítico é o interferon-tau (IFN) secretado paracrinamente pelo conceito. Estudos *in vivo* demonstraram que infusões de IFN no útero prolongaram o ciclo estral (Meyer *et al.*, 1995). Além disso, infusões uterinas de IFN *in vivo* diminuíam a receptividade de explantes de endométrio aos estimuladores intra-celulares da síntese de PGF, comparando-se aos explantes de endométrios de vacas que haviam recebido infusões de placebo (Arnold *et al.*, 2000).

Tal comunicação entre as unidades do conceito e maternal freqüentemente são mal sucedidas, resultando na ocorrência da luteólise e conseqüente mortalidade embrionária. De fato, a ocorrência de mortalidade embrionária entre os dias 8 e 16 de prenhez chega a 30% (Diskin e Sreenan, 1980). Mais recentemente, Humblot (2001) reportou a ocorrência de 20,5 a 43,6% de mortalidade embrionária até o dia 25 pós-inseminação em rebanhos franceses. Já Santos *et al.* (2004b) sugeriram que a mortalidade embrionária se aproxime de 60% até o dia 28 pós-inseminação, sendo em geral maior para vacas de leite de alta produção.

Considerando-se a mortalidade embrionária associada ao período crítico, Binelli *et al.* (2001) recomendaram uma série de estratégias farmacológicas, nutricionais e de manejo objetivando reduzir tal mortalidade. Tais estratégias visam tanto a diminuição da capacidade luteolítica da unidade maternal quanto o aumento do estímulo antiluteolítico induzido pelo conceito. As mesmas podem envolver manipulações nas funções folicular, luteínica, uterina e do conceito e manipulações do ambiente. Os objetivos específicos das estratégias propostas foram: (1) aumentar o tamanho do folículo pré-ovulatório para gerar um CL maior, (2) aumentar a taxa de crescimento do CL, (3) aumentar as concentrações plasmáticas de progesterona durante a fase luteínica, (4) diminuir o efeito de um folículo dominante durante o período crítico, (5) aumentar o estímulo antiluteolítico do conceito e (6) diminuir a capacidade luteolítica do útero materno. Estratégias similares foram propostas por Santos *et al.* (2004b) para melhorar a sobrevivência embrionária em bovinos.

Objetiva-se com o presente trabalho revisar resultados científicos recentes relacionados ao uso de estratégias antiluteolíticas em bovinos. Serão enfocadas estratégias para aumentar concentrações plasmáticas de progesterona, estratégias para reduzir as concentrações plasmáticas de estradiol e outras estratégias diversas.

### Estratégias para aumentar concentrações plasmáticas de progesterona

O ambiente uterino devidamente preparado pela progesterona fornece as condições mais favoráveis para o desenvolvimento do conceito. Mann *et al.* (1996; 1998) recuperaram embriões 16 dias após a inseminação e os classificaram como embriões bem ou mal desenvolvidos. A análise das concentrações plasmáticas de progesterona das vacas demonstrou que baixas concentrações durante a fase luteínica estavam relacionadas com a presença de embriões mal desenvolvidos. Por sua vez, Wathes *et al.* (2003) sugeriram que um atraso na elevação inicial das concentrações de progesterona medidas no leite está relacionada com baixas taxas de prenhez. A partir de tais informações sugere-se que animais contendo um CL com capacidade de elevar rapidamente e manter altas as concentrações de progesterona apresentarão um melhor desenvolvimento do conceito. Tais conceitos serão mais

PROCI-2005.00135  
BIN  
2005  
SP-2005.00135

capazes de bloquear a luteólise. De fato, Geisert *et al.* (1988) já haviam demonstrado que suplementação da progesterona endógena aumentou a taxa de crescimento embrionário e, conseqüentemente, sua capacidade de produzir IFN. Dessa forma, estratégias visando aumento da concentração plasmática de progesterona durante a fase luteínica pós inseminação ou transferência de embriões devem resultar em melhora nas taxas de prenhez.

Uma forma de se aumentar a concentração plasmática de progesterona é estimular a formação de um CL com maior capacidade de síntese de progesterona. Duas maneiras possíveis para se alcançar tal objetivo são (1) aumentar o tamanho do folículo pré-ovulatório, uma vez que ovulando-se um folículo de maior tamanho, deve resultar um CL também de maior tamanho (Vasconcelos e, 2000 e Vasconcelos *et al.*, 2001) e com maior capacidade de produção de progesterona e (2) estimular o crescimento e diferenciação do folículo pré-ovulatório com suplementação gonadotrófica adequada.

Mantovani *et al.* (2004) mantiveram por 14 dias dispositivos intravaginais contendo progesterona e administraram injeções de PGF no dia da inserção do implante e 5 dias após para produzirem folículos persistentes em novilhas receptoras de embrião. Houve aumento significativo no tamanho dos folículos pré-ovulatórios, no tamanho dos CLs resultantes e na concentração plasmática de progesterona medida no dia da transferência de embriões em comparação ao grupo controle (dispositivos mantidos por 8 dias e injeção de PGF no dia da remoção do implante). Contudo, as taxas de concepção foram menores para novilhas do grupo tratado em comparação ao grupo controle (38,9 vs. 59,1%, respectivamente). Resultados semelhantes (39,4 vs. 47% para grupos tratado e controle respectivamente) foram reportados por Moura *et al.* (2001). Esses autores estimularam a produção de folículos persistentes em receptoras de embrião com implantes auriculares contendo progestágenos associados a uma injeção de PGF no dia da inserção do implante. É possível que as elevadas concentrações de estradiol (Wehrman *et al.*, 1997) e reduzidas concentrações de progesterona (Shahan-Albalancy *et al.*, 2001) durante o ciclo sincronizado, que precedeu a implantação embrionária, resultem em ambiente uterino desfavorável para a manutenção da prenhez.

O crescimento e diferenciação final do folículo pré-ovulatório pode ser estimulado com a administração estratégica de gonadotrofina coriônica equina (eCG; revisado por Bó *et al.*, 2003 e Baruselli *et al.*, 2004). Nos trabalhos de Cutaia *et al.* (2003) e Baruselli *et al.* (2003), vacas receberam uma injeção de benzoato de estradiol (2mg) e dispositivos intravaginais contendo progesterona, que foram deixados por 8 dias. No dia da remoção do dispositivo, os animais foram injetados com PGF e divididos para receberem 0 ou 400 UI de eCG. A seguir, todos os animais tiveram ovulação induzida por benzoato de estradiol (1 mg) e foram inseminados em tempo fixo. Em relação ao grupo controle, tratamento com eCG aumentou a taxa de prenhez em vacas Bradford (26,7 vs. 34,6%), Nelore (38,9 vs. 54,7%) e mestiças meio sangue nelore (46,8 vs. 59,1%). A hipótese é que tal aumento nas taxas de prenhez deva-se a um estímulo na função luteínica dos CLs resultantes da ovulação de folículos estimulados pelo eCG. De fato, utilizando protocolos semelhantes com dispositivos de progesterona (Marques *et al.*, 2003) ou progestágenos (Bergamasehi, 2004 – dados não publicados) demonstrou-se que apesar do tamanho do folículo pré-ovulatório não ser diferente entre os grupos, houve aumento no volume do CL resultante e nas concentrações plasmáticas de progesterona pós-inseminação ( $P < 0,06$ ) para vacas que receberam 400 vs. 0 UI de eCG.

Outra maneira de se aumentar as concentrações plasmáticas de progesterona durante a fase luteínica é através da indução de CLs acessórios (Schmitt *et al.*, 1996). Espera-se que aumentando a massa luteínica aumente também a produção de progesterona. Diversos autores estimularam hormonalmente a ovulação do folículo dominante da primeira onda visando a formação de um CL acessório. Santos *et al.* (2001) injetaram vacas holandesas em lactação com 3300 UI de gonadotrofina coriônica humana (hCG) 5 dias pós-inseminação e obtiveram aumento no número de CLs e na concentração plasmática de progesterona em relação ao grupo controle que não recebeu hCG. Resultaram também maiores taxas de concepção para os animais tratados. Tais dados foram confirmados por Nishigai *et al.* (2002). Kastelic e Ambrose (2004), injetaram vacas com 12,5mg LH ou 2500 UI de hCG no dia 5 após inseminação artificial e obtiveram aumento nas concentrações de progesterona. Contudo, houve apenas aumento numérico nas taxas de prenhez em relação ao grupo controle não tratado. Observações similares foram obtidas por Machado *et al.* (2004), que administraram 3000 UI de hCG no dia 5 do ciclo estral de vacas Nelore. Marques (2002) injetou hCG, hormônio luteinizante (LH), hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) ou colocou um dispositivo contendo progesterona em novilhas receptoras no dia da transferência embriões. Apesar das injeções estimularem a produção de um CL acessório, apenas o tratamento com hCG aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de progesterona e taxas de prenhez. Injeções de LH (20 mg) no dia 6 do ciclo estral também não estimularam aumento da produção de progesterona, apesar da formação de um CL acessório em vacas holandesas secas (Goissis *et al.*, 2004). Coletivamente, sugere-se a partir dos resultados acima que a formação de um CL acessório não garante aumento nas concentrações de progesterona. Contudo, nota-se que houve aumento consistente da progesterona em animais tratados com hCG. Tal fato deveu-se provavelmente à maior meia-vida sanguínea do hormônio, assim como seu efeito estimulatório da esteroidogênese luteínica.

### Estratégias para reduzir as concentrações plasmáticas de estradiol

Uma série de evidências indicam que o estradiol pode ter um papel central no mecanismo luteolítico. Por exemplo, a irradiação dos folículos ovarianos, que elimina de forma reversível a produção de estradiol folicular, retarda a luteólise e prolonga o ciclo estral (Villa-Godoy *et al.*, 1985). Salfen *et al.* (1999) injetaram novilhas holandesas com líquido folicular depletado de esteróide a partir da emergência da segunda onda de crescimento folicular. Devido à ação da inibina contida nesse fluido, foi retardado o crescimento folicular e a ocorrência da luteólise em comparação ao grupo controle. Sugere-se a partir dessas observações que a presença de folículos dominantes secretores de estradiol é requerida para a ocorrência da luteólise. Em novilhas, Thatcher *et al.* (1986) demonstraram que injeções de estradiol no 13º dia do ciclo estral estimularam a liberação de PGFM, a partir de 3 horas após aplicada a injeção, atingindo-se o pico após 6 horas e retomando-se os níveis basais após cerca de 10 horas. Confirmando que os aumentos de PGFM verificados na circulação periférica representam PGF de origem uterina, Knickerbocker *et al.* (1986) constataram uma aguda elevação de PGF na veia uterina de vacas que haviam recebido estradiol. Mais recentemente, Castro e Paula *et al.* (2004) demonstraram que a produção de PGF em resposta a injeções de estradiol aumentou do dia 13 ao dia 19 do ciclo estral, sugerindo um aumento de sensibilidade ao estradiol com a aproximação da luteólise fisiológica. Coletivamente, essas constatações indicam que tanto estradiol endógeno quanto exógeno podem estimular a secreção de PGF e provocar a luteólise. Não obstante, o mecanismo de ação do estradiol ainda não foi elucidado.

Estrategicamente, seria interessante reduzir o tamanho ou eliminar o folículo dominante presente durante o "período crítico" (dias 15 a 19). Conforme mencionado acima, o estradiol pode estar diretamente envolvido com o processo de luteólise, e sua eliminação (ou redução) retardaria o processo luteolítico. Para atingir tal fim, Machado *et al.* (2004) injetaram vacas nelore com 0 ou 3000 UI de hCG no dia 5 e com 0 ou 5 mg de estradiol-17 $\beta$  no dia 12 de um ciclo estral sincronizado. Confirmando os dados de Bó *et al.* (1995), tal tratamento com estradiol estimulou a emergência de uma nova onda de crescimento folicular aproximadamente 4 dias após. Com isso, foi retardado o aparecimento de folículos dominantes (dia 19,4 para animais tratados com hCG e estradiol vs. dia 16,6 para os animais controle, respectivamente). Contudo, o tratamento com estradiol antecipou a ocorrência da luteólise em 1,5 dias em média em relação ao grupo controle. Esperava-se que a luteólise fosse retardada devido à ausência de folículos dominantes durante o período crítico, mas tal fato não ocorreu. Sugere-se que a exposição ao estradiol durante a injeção do dia 12 tenha sensibilizado o útero e causado a luteólise prematuramente. Experimentos futuros verificarão a eficácia de outros métodos farmacológicos visando a eliminação de folículos dominantes durante o período crítico e extensão da fase luteínica.

### Outras estratégias

A síntese de PGF é o resultado final de uma complexa cascata de ocorrências intra-celulares altamente coordenadas. Essa cascata envolve a ativação sequencial da proteína acopladora do GTP, da fosfolipase-C, da proteína quinase-C, da fosfolipase-A<sub>2</sub> e da ciclooxigenase-2 (COX-2). A COX-2 converte o ácido araquidônico em prostaglandina-H<sub>2</sub>, que é, a seguir, convertida em PGF (esse mecanismo é descrito por Burns *et al.*, 1997). Estratégias que objetivem a inibição específica de enzimas que participem da síntese de PGF durante o período crítico devem aumentar taxas de prenhez em fêmeas bovinas.

Elli *et al.* (2001) administraram lisinato de ibuprofeno (um antiinflamatório não esteroideal que inibe a atividade da enzima COX-2) uma hora antes da transferência de embriões. Taxas de prenhez foram maiores para animais tratados do que para animais controle (82 vs. 56%, respectivamente). Mais recentemente, Pugh *et al.* (2004) trataram vacas com outros inibidores da COX-2 logo antes da transferência de embriões. Esses autores notaram um aumento significativo de 18% na taxa de prenhez de vacas tratadas com aspirina em comparação às vacas controle. Em contraste, tratamento com flunixin meglumine aumentou as taxas de prenhez em apenas 12%. Apesar desses tratamentos não terem sido administrados no período crítico, é possível que a liberação de PGF resultante das manipulações associadas à transferência de embriões estimule precocemente a luteólise. Dessa forma, a inibição de tal liberação pode explicar o aumento nas taxas de prenhez observadas.

O ácido linolêico foi identificado como um inibidor da síntese de PGF. Portanto, uma possível estratégia para se reduzir a produção de PGF é a administração, através da dieta, de compostos ricos em ácido linolêico. Wilkins *et al.* (1996) alimentaram vacas de corte com uma dieta de caroço de algodão descascado, tratado com formol. Tal dieta era rica em ácido linolêico protegido, que escapa à biohidrogenação no rúmen. Vacas controle receberam farinha de caroço de algodão peletizada. As taxas de concepção no primeiro (61 vs. 46%) e segundo (71 vs. 56%) ciclos estrais foram maiores para as vacas que receberam a dieta rica em ácido linolêico. Santos *et al.* (2004b) administraram sais de cálcio contendo ácido linolêico e aumentaram as taxas de prenhez de vacas leiteiras.



Dois outros lipídios com atividade inibidora da enzima COX-2 são os ácidos eicosapentanóico (20:5n-3) e docosahexanóico (22:6n-3; Thatcher *et al.*, 2001; Mattos *et al.*, 2003). Thatcher *et al.* (1997) alimentaram vacas com farinha de peixe do manhadem por 25 dias e mediram as concentrações plasmáticas de um pico de PGFM induzido pela administração de estradiol seguido de ocitocina no 15º dia de um ciclo estral sincronizado em vacas holandesas secas. A farinha de peixe do manhadem inibiu significativamente o pico de PGFM causado pelo estradiol e pela ocitocina em comparação com a dieta controle, que não continha a farinha de peixe. Mattos *et al.* (2002) confirmaram tais resultados para vacas em lactação. Tais observações apontam para a possibilidade de controlar eventos reprodutivos através de manipulações da dieta. Por exemplo, controlando os ingredientes da dieta se pode manipular o "pool" de lipídios do útero tornando-o menos luteolítico.

Finalmente, estratégias visando estimular o crescimento do concepto devem contribuir para que esse seja mais capaz de bloquear a luteólise, uma vez que a capacidade de secreção IFN está relacionada ao tamanho do concepto. Moreira *et al.* (2002b) demonstraram que administração de somatotropina recombinante bovina (bST) melhorou taxas de fertilização, acelerou desenvolvimento embrionário e melhorou a qualidade dos embriões. Em outro estudo, Moreira *et al.* (2002a) administraram bST a doadoras de embrião superovuladas e a receptoras de embrião, em um delineamento fatorial 2x2. A administração de bST aumentou a porcentagem de embriões transferíveis, o número de blastocistos obtidos por lavagem, e as taxas de prenhez de receptoras tratadas com bST ou recebendo embriões oriundos de doadoras tratadas com bST. Concluiu-se com esses estudos que tanto os componentes maternos quanto embrionários são positivamente afetados pelo bST. De fato, Santos *et al.* (2004a) aumentaram as taxas de concepção de vacas em lactação via tratamento com bST.

### Conclusão

O objetivo fundamental de se elaborar e empregarem estratégias antiluteolíticas é inibir a produção de PGF associada ao período crítico em animais prenhes. Descreveram-se na presente revisão diversas estratégias utilizadas recentemente e verificaram-se seus efeitos nas taxas de prenhez. Uma vez que o controle da síntese de PGF é multifatorial, somente a integração dos novos conhecimentos sobre a biologia ovariana, uterina e do concepto pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias visando a inibição da luteólise.

### Referências bibliográficas

- Arnold, D.R.; Binelli, M.; Vonk, J.; Alexenko, A.P.; Drost, M.; Wilcox, C.L.; Thatcher, W.W. Intracellular regulation of endometrial PGF<sub>2α</sub> and PGE<sub>2</sub> production in dairy cows during early pregnancy and following treatment with recombinant interferon-τ. *Domest. Anim. Endocrinol.*, v.18, p.199-216, 2000.
- Baruselli, P.S., Marques, M.O., Nasser, L.F., Reis, E.L., Bó, G.A. Effect of eCG on pregnancy rates of lactating zebu beef cows treated with cidr-b devices for timed artificial insemination. *Theriogenology*, v.59, p.214, 2003. (Abstract).
- Baruselli, P.S., Reis, E.L., Marques, M.O., Nasser, L.F., Bó, G.A. The use of hormonal treatments to improve reproductive performance of anestrus beef cattle in tropical climates. *Anim. Reprod. Sci.*, v.82/83, p.479-486, 2004.
- Binelli, M., Thatcher, W.W., Mattos, R., Baruselli, P.S. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. *Theriogenology*, v.56, p.1451-1463, 2001.
- Bó, G.A., Adams, G.P., Pierson, R.A., Mapletoft, R.J. Exogenous control of follicular wave emergence in cattle. *Theriogenology*, v.43, p.31-40, 1995.
- Bó, G.A., Baruselli, P.S., Martinez, M.F. Pattern and manipulation of follicular development in *Bos indicus* cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, v.78, p.307-326, 2003.
- Burns, P.D., Graf, G.A., Haynes, S.H., Silvia, W.J. Cellular mechanisms by which oxytocin stimulates uterine PGF<sub>2α</sub> synthesis in bovine endometrium: roles of phospholipases C and A2. *Domest. Anim. Endocrinol.*, v.14, p.181-191, 1997.
- Castro-e-Paula, L.A., Bertan, C.M., Cunha, P.M., Mogentale, S.M., Bertholazzi, A., Jorge, P., Madureira, E.H., Binelli, M. Estradiol 17β- and oxytocin-induced prostaglandin F<sub>2α</sub> production at late luteal phase in cows. In: Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, 37<sup>th</sup>, 2004, Vancouver, Canada. *Proceedings* ... Vancouver: SSR, 2004. p.169.
- Cutaia, L., Tribulo, R., Moreno, D., Bó, G.A. Pregnancy rate in lactating beef cows treated with progesterone-releasing devices, estradiol benzoate and equine chorionic gonadotropin (eCG). *Theriogenology*, v.59, p.216, 2003. (Abstract).
- Diskin, M.G., Sreenan, J.M. Fertilization and embryonic mortality rates in beef heifers after artificial insemina-

- (CL) on estradiol 17- $\beta$  (E2)-induced prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) release in cattle. *In: International Congress on Animal Reproduction*. 15<sup>th</sup>. 2004, Porto Seguro, Brazil. *Abstracts ... Belo Horizonte: CBRA, 2004*. p.125.
- Humblot, P.** Use of pregnancy specific proteins and progesterone assays to monitor pregnancy and determine the timing, frequencies and sources of embryonic mortality in ruminants. *Theriogenology*, v.56, p.1417-1433, 2001.
- Kastelic, J.P., Ambrose, J.D.** Effects of modified OvSynch protocols, including presynchronization, and/or post-breeding p.l1 or hCG, on pregnancy rates in dairy cows. *In: International Congress on Animal Reproduction*, 15<sup>th</sup>. 2004, Porto Seguro, Brazil. *Abstracts ... Belo Horizonte: CBRA, 2004*p. 334.
- Knickerbocker, J.J., Thatcher, W.W., Foster, D.B., Wolfenson, D., Bartol, F.F., Caton, D.** Uterine prostaglandin and blood flow responses to estradiol-17 $\beta$  in cyclic cattle. *Prostaglandins*, v.31, p.757-776, 1986.
- Machado, R., Bergamaschi, M.A.C.M., Barbosa, R.T., Madureira, E.H., Fantini, D., Binelli, M.** Strategies to prevent the presence of a dominant follicle (DF) between days 15 and 20 of the cow estrous cycle. *In: International Congress on Animal Reproduction*. 15<sup>th</sup>. 2004, Porto Seguro, Brazil. *Abstracts ... Belo Horizonte: CBRA, 2004*. p. 118.
- Mann, G.E., Lamming, G.E., Fisher, P.A.** Progesterone control of interferon- $\tau$  production during early pregnancy in the cow. *J. Reprod. Fertil. Abstr. Ser.*, n.21, abstr.37, 1998.
- Mann, G.E., Mann, S.J., Lamming, G.E.** The inter-relationship between the maternal hormone environment and the embryo during the early stages of pregnancy. *J. Reprod. Fertil. Abstr. Ser.*, n.17, abstr.55, 1996.
- Mantovani, A.P., Reis, E.L., Bó, G.A., Baruselli, P.S., Gacek, F.** Prolonged use of a progesterone-releasing intravaginal device (CIDR) on the induction of persistent follicles in bovine embryo recipients. *In: International Congress on Animal Reproduction*, 15<sup>th</sup>. 2004, Porto Seguro, Brazil. *Abstracts ... Belo Horizonte: CBRA, 2004*. p.133, 2004.
- Marques, M.O.** *Ultrasonografia ovariana, concentração plasmática de progesterona e taxa de concepção em novilhas receptoras de embrião submetidas a diferentes tratamentos no dia 7 do ciclo estral*. 2002. 78f. Dissertação (Mestrado em Reprodução Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
- Marques, M.O., Reis, E.L., Campos Filho, E.P., Baruselli, P.S.** Efeitos da administração de eCG e de benzoato de estradiol para sincronização da ovulação em vacas zebuínas no período pós-parto. *In: Simpósio Internacional de Reproducción Animal*, 5, 2003, Córdoba, Argentina. *Anales ... Córdoba: [s.n.], 2003*. p.392.
- Mattos, R., Guzeloglu, A., Badinga, L., Staples, C.R., Thatcher, W.W.** Polyunsaturated fatty acids and bovine interferon- $\tau$  modify phorbol ester-induced secretion of prostaglandin F2 $\alpha$  and expression of prostaglandin endoperoxidase synthase-2 and phospholipase-A2 in bovine endometrial cells. *Biol. Reprod.*, v.69, p.780-787, 2003.
- Mattos, R., Staples, C.R., Williams, J., Amorcho, A., Mcguire, M.A., Thatcher, W.W.** Uterine, ovarian, and production responses of lactating dairy cows to increasing dietary concentrations of Menhaden fish meal. *J. Dairy Sci.*, v.85, p.755-764, 2002.
- Meyer, M.D., Hansen, P.J., Thatcher, W.W., Drost, M., Badinga, L., Roberts, R.M., Li, J., Ott, T.L., Bazer, F.W.** Extension of corpus luteum lifespan and reduction of uterine of prostaglandin F2 $\alpha$  of cows in response to recombinant interferon- $\tau$ . *J. Dairy Sci.*, v.78, p.1921-1931, 1995.
- Moreira, F., Badinga, L., Burnley, C., Thatcher, W.W.** Bovine somatotropin increases embryonic development in superovulated cows and improves post-transfer pregnancy rates when given to lactating recipient cows. *Theriogenology*, v.57, p.1371-1387, 2002a.
- Moreira, F., Paula-Lopes, F.F., Hansen, P.J., Badinga, L., Thatcher, W.W.** Effect of growth hormone and insulin-like growth factor-I on development of in vitro derived bovine embryos. *Theriogenology*, v.57, p.895-907, 2002b.
- Moura, M.T., Marques, M.O., Frare, J., Madureira, E.H., Bo, G.A., Baruselli, P.S.** Sincronização da ovulação com Crestar e CIDR para inováção de embriões bovinos em tempo fixo. *In: Simpósio Internacional de Reproducción Animal*, 2001, Córdoba, Argentina. *Anales ... Córdoba: [s.n.], 2001*. p.269.
- Nishigai, M., Kamomae, H., Tanaka, T., Kaneda, Y.** Improvement in pregnancy rate in Japanese Black cows by administration of hCG to recipients of transferred frozen-thawed embryos. *Theriogenology*, v.58, p.1597-1606, 2002.



- Pugh, M.L., Moreira, M.B., Gilbert, G.R., Youngs, C.R. Influence of prostaglandin F<sub>2a</sub> synthesis inhibitors on pregnancy rate of embryo transfer recipient heifers. *In: International Congress on Animal Reproduction, 15<sup>th</sup>*, 2004. Porto Seguro, Brazil. *Abstracts ...* Belo Horizonte: CBRA, 2004. p.399, 2004.
- Salfen, B.E., Cresswell, J.R., Xu, Z.Z., Bao, B., Garverick, H.A. Effects of the presence of a dominant follicle and exogenous oestradiol on the duration of the luteal phase of the bovine oestrous cycle. *J. Reprod. Fertil.*, v.115, p.15-21, 1999.
- Santos, J.E.P., Juchen, S.O., Cerri, R.L.A., Galvão, K.N., Chebel, R.C., Thatcher, W.W., Dei, C., Bilby, C. Effect of bST and reproductive management on reproductive and lactational performance of Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.*, v.87, p.868-881, 2004a.
- Santos, J.E.P., Thatcher, W.W., Chebel, R.C., Cerri, R.L.A., Galvão, K.N. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrous synchronization programs. *Anim. Reprod. Sci.*, v. 82-83, p.513-535, 2004b.
- Santos, J.E.P., Thatcher, W.W., Pool, L., Overton, M.W. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal function and reproductive performance on high producing lactating Holstein cows. *J. Anim. Sci.*, v.79, p.2881-2894, 2001.
- Shaham-Albalancy, A., Folman, Y., Kaim, M., Rosenberg, M. Delayed effect of low progesterone concentrations on bovine uterine PGF<sub>2a</sub> secretion in the subsequent oestrous cycle. *Reproduction*, v.122, p.643-648, 2001.
- Schmitt, E. J.P., Diaz T., Barros, C.M., De La Sota, R.L., Drost, M., Fredriksson, E.W., Staples, C.R., Thorner, R., Thatcher, W.W. Differential response of the luteal phase and fertility in cattle following ovulation of the first-wave follicle with human chorionic gonadotropin or an agonist of gonadotropin-releasing hormone. *J. Anim. Sci.*, v.74, p.1074-1083, 1996.
- Thatcher, W.W., Binelli, M., Burke, J., Staples, C.R., Ambrose, J.D., Coelho, S. Antiluteolytic signals between the conceptus and endometrium. *Theriogenology*, v.47, p.131-140, 1997.
- Thatcher, W.W., Guzeloglu, A., Mattos, R., Binelli, M., Hansen, T.R., Pru, J.K. Uterine-conceptus interactions and reproductive failure in cattle. *Theriogenology*, v.56, p.1435-1450, 2001.
- Thatcher, W.W., Terqui, M., Thimonier, J., Mauleon, P. Effect of estradiol-17 $\beta$  on peripheral plasma concentration of 15-keto-13,14-dihydro PGF<sub>2a</sub> and luteolysis in cyclic cattle. *Prostaglandins*, v.31, p.756, 1986.
- Vasconcelos, J.L.M. Controle do estro e da ovulação visando na inseminação artificial em tempo fixo em bovinos de leite. In: Marques M.O. (Ed.). *Controle farmacológico do ciclo estral em ruminantes*. São Paulo: Fundação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, 2000. p.115-157.
- Vasconcelos, J.L.M., Sartori, R., Oliveira, H.N., Guenther, J.G., Wiltbank, M. Reduction in size of the ovulatory follicle reduces subsequent luteal size and pregnancy rate. *Theriogenology*, v.56, p.307-314, 2001.
- Villa-Godoy, A., Ireland, J.J., Wortman, J.A., Ames, N.K., Hughes, T.L., Fogwel, R.L. Effect of ovarian follicles on luteal regression in heifers. *J. Anim. Sci.*, v.60, p.519-527, 1985.
- Wathes, D.C., Taylor, V.J., Cheng, Z., Mann, G.E. Follicle growth, corpus luteum function and their effects on embryo development in postpartum dairy cows. *Reproduction Suppl.*, n.61, p.219-237, 2003.
- Wehrman, M., Fike, K.E., Melvin, E.J., Kojima, F.N., Kinder, J.E. Development of a persistent ovarian follicle and associated elevated concentrations of 17 beta estradiol preceding ovulation does not alter the pregnancy rate after embryo transfer in cattle. *Theriogenology*, v.47, p.1413-1421, 1997.
- Wilkins, J.F., Hoffman, W.D., Larsson, S.K., Hamilton, B.A., Hennessy, D.W., Hillard, M.A. Protected lipid/protein supplement improves synchrony of oestrus and conception rate in beef cows. *In: International Congress on Animal Reproduction, 13<sup>th</sup>*, 1996. Sydney, Australia. *Proceedings ...* Sydney: ICAR, 1996. p.19-29.