

Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Câmpus de Botucatu

**Regressão Prematura do Corpo Lúteo em  
Pequenos Ruminantes**

Monografia apresentada à disciplina de  
Reprodução Animal, do Programa de Pós-  
Graduação em Medicina Veterinária e  
Zootecnia da Universidade Estadual Paulista,  
Câmpus de Botucatu

Aluna de mestrado: Luciana Takada

Professores Responsáveis: Prof. Adj. Sony Dimas Bicudo

Prof.<sup>a</sup> Adj. Maria Denise Lopes

Botucatu- SP

2002

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1. Introdução   | 3  |
| 2.Revisão de Literatura                                 | 4  |
| 2.1 Corpo Lúteo   | 4  |
| 2.2. Mecanismo Luteolítico                              | 5  |
| 2.3. Fatores que influenciam a RPCL                     | 6  |
| 2.3.1. eCG  | 6  |
| 2.3.2. PGF2 $\alpha$                                    | 8  |
| 2.3.3. GnRH   | 8  |
| 2.4. Características endócrinas e macroscópicas da RPCL | 9  |
| 2.5. Hipóteses das prováveis causas da RPCL             | 10 |
| 2.6. Prevenção da RPCL                                  | 11 |
| 3. Considerações finais                                 | 14 |
| 4. Referências Bibliográficas                           | 15 |

## **Regressão Prematura do Corpo Lúteo em Pequenos Ruminantes**

### **1.0 Introdução**

A função anormal do corpo lúteo (CL) tem sido considerado uma importante causa de infertilidade que pode ocorrer em mulheres (STROTT et al.,1970), macacas (WILKS et al., 1976), vacas (PRATT et al., 1982), cabras e ovelhas (COLEMAN & DAILEY, 1983; McLEOD & HARESIGN, 1984). Esse distúrbio é caracterizada pela diminuição da longevidade do corpo lúteo, com produção normal ou anormal de concentrações de progesterona sérica (GARVERICK & SMITH, 1986). A ocorrência da regressão prematura do CL está relacionada com várias situações fisiológicas como: espontânea ovulação no início da puberdade em ruminantes, durante o retorno da ciclicidade do pós-parto em ovelhas e vacas, no início da estação de monta e na indução e sincronização do estro utilizando o efeito macho ( GARVERICK et al.,1992).

A regressão prematura do corpo lúteo ocorre dentro de seis dias após a superovulação em caprinos (ARMSTRONG et al., 1983, PINHEIRO, 1993) e em menores proporções em ovinos (SCHIEWE et al., 1990; JABBOUR & EVANS, 1991).

Esse fenômeno atinge um grande número de fêmeas, afetando a viabilidade dos embriões que devido a isso precisam ser coletados antes do 4º dia pós-estro, comprometendo sua congelabilidade e prejudicando o desenvolvimento da transferência de embriões (WILMUT, 1987), devido a baixa resposta aos tratamentos superovulatórios em pequenos ruminantes (ARMSTRONG & EVANS, 1983).

Assim o estudo da regressão prematura do CL é de grande importância para os pequenos ruminantes, devido a necessidade de viabilizar programas de

transferência de embriões e inseminação artificial, possibilitando o desenvolvimento do melhoramento genético.

## **2. Revisão de Literatura**

### **2.1. Corpo Lúteo**

O corpo lúteo ovino é constituído por dois tipos de células esteroidogênicas que tem sido descrita morfométrica (FARIN et al., 1986) e bioquimicamente (BALAPURE et al., 1989). As grandes e pequenas células são desenvolvidas das células foliculares da granulosa e da teca interna respectivamente após a ovulação (O'SHEA et al., 1980). O aumento no peso do CL durante o ciclo estral natural das ovelhas, é caracterizado pela hiperplasia das pequenas células e hipertrofia das grandes células luteais (FARIN et al., 1986). O corpo lúteo estimula o desenvolvimento folicular e a ovulação por meio de um mecanismo local intra-ovariano. A irrigação sangüínea do corpo lúteo exerce um papel de regulação e controle da atividade dos hormônios gonadotróficos ao nível celular luteínico. Uma ação secundária do LH pode aumentar o fluxo sangüíneo para o corpo lúteo. A  $PGF_{2\alpha}$  afeta o componente vascular do corpo lúteo (HAFEZ et al., 1995). Após a superovulação ocorre um aumento das pequenas células, essas células luteais possuem mais receptores de LH, com o aumento da secreção de progesterona (FITZ et al., 1982; BALAPURE et al., 1989). O LH (hormônio luteinizante) estimula nas células luteais pequenas a atividade da adenil-ciclase aumentando a esteroidogênese (HARRISON et al., 1987). As grandes células originadas da granulosa contém receptores para  $PGF_{2\alpha}$  (prostaglandinas), este hormônio aparece como mediador da ação luteolítica (GORDON et al., 2000), isso pode explicar o papel da luteólise devido a alta afinidade da  $PGF_{2\alpha}$  com as grandes células luteais (BALAPURE et al., 1989) devido ao aumento de liberação de  $PGF_{2\alpha}$  pelo útero

durante o início da regressão lútea. O corpo lúteo durante o processo de luteólise prematura apresenta uma redução nas células grandes e pequenas McCracken et al. (1984), com a perda da capacidade para sintetizar e secretar progesterona McGUIRE et al. (1994).

## 2.2. Mecanismo luteolítico

Durante o período de luteólise, o endométrio emite secreções pulsáteis de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  que provocam a regressão de CL. Nos ovinos um mecanismo de *feedback* positivo estimula a secreção pulsátil de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , com a ocitocina desempenhando um papel central nesse processo (McCRACKEN et al., 1984). A ocitocina proveniente da neuro-hipófise estimula a secreção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  do endométrio. A  $\text{PGF}_{2\alpha}$  estimula a secreção de ocitocina do CL, e a ocitocina luteínica estimula ainda mais a produção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  do útero, caracterizando o processo de *feedback* positivo. Nesse momento, a luteólise tem início como resultado da elevação e ativação de receptores de estradiol ( $\text{E}_2$ ), que induzem um aumento no número de receptores de ocitocina no endométrio, deflagrando o mecanismo de *feedback* descrito acima. Os pulsos de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  coincidem em 96% com os pulsos de ocitocina (HOOPER et al., 1986).

McCracken et al. (1984) propuseram uma série de eventos que tem sido responsáveis pela luteólise:

1. A diminuição inicial de progesterona, permitira que o 17- $\beta$ -estradiol estimulasse a formação de receptores uterinos para a ocitocina;
2. os níveis de ocitocina, oriundos do ovário, interagiriam com esses receptores, resultando na síntese e secreção de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ;
3. essa prostaglandina atuaria no CL, reduzindo os níveis de progesterona e liberando quantidades crescentes de ocitocina ovariana;

4. a ocitocina por sua vez, reforçaria a liberação de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pelo útero, em um mecanismo de *feedback* positivo;

5. a concentração plasmática de progesterona cairia e a ocitocina lúteal diminuiria como resultado da ação da  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pelo útero.

Em ovinos (RYAN et al.,1987) e em caprinos (BATTYE et al.,1988) superovulados, igualmente foi citada a associação entre altas concentrações de estradiol e a luteólise prematura, levando à perda dos embriões.

O ciclo normal das ovelhas é caracterizado por altos níveis pré-ovulatórios de secreção de estradiol (E2) resultando na “down regulation” dos receptores de ocitocina pelo útero (VALLET et al., 1990). O aumento dos níveis de secreção de progesterona produzido pelo corpo lúteo, promove a inibição dos níveis de receptores de ocitocina pouco antes da luteólise. Este processo se inicia durante a fase lúteal com a diminuição de receptores de ocitocina que não estimula ação da  $\text{PGF}_{2\alpha}$  luteolítica ( MANN & HARESIGN. 2001).

### **2.3. Fatores que influenciam a regressão prematura do corpo lúteo**

#### **2.3.1. eCG**

Protocolos de superovulação freqüentemente provocam regressão prematura do CL (ARMSTRONG et al, 1983), resultando no retorno da concentração de progesterona aos níveis basais antecipadamente, de 3 a 6 dias após o início do estro (BATTYE et al.,1988; GILBERT et al.,1990; STUBBINGS et al., 1986). A falta de suporte progestacional em cabras com RPCL resulta em grandes perdas de embriões antes da coleta no 6º ou 7º dia após o início do estro (ARMSTRONG et al., 1982a; 1982b; 1983; e 1987). A regressão prematura tem maior ocorrência quando a superovulação é induzida com eCG do que com FSH (ARMSTRONG et al., 1983 e 1987; PENDLENTON et al., 1992).

Tratamentos superovulatórios utilizando eCG na maioria das vezes estão associados com a presença de um grande número de folículos anovulatórios no momento de coleta de embriões (GONZALES et al.,1994; UNGERFELD et al.,1995) devido a longa meia vida do eCG que provoca o desenvolvimento de uma nova onda folicular (MURPHY & MARTINUK, 1991). Essa segunda onda provoca um aumento nos níveis de estrógeno que afetam a qualidade dos embriões colhidos (MOOR et al., 1985; SCHIEWE et al.,1991). Batty et al., (1988) mostraram o envolvimento da prostaglandina antes da regressão do CL em cabras superovuladas. E tem sido demonstrado que em ovelhas altos níveis de estradiol afetam diretamente concentrações de receptores de ocitocina no endométrio e conseqüentemente liberação de  $PGF_2\alpha$  em resposta a ocitocina (BEARD & HUNTER, 1994). Mecanismo similar ocorre em cabras, devido ao aumento da estimulação folicular com altos níveis de estrógenos durante e antes da fase lútea exercendo um efeito luteolítico (ROSNINA et al., 1992). Onde se conclui que animais que recrutam grande número de folículos produzem um forte efeito luteolítico resultando em alta concentração de estradiol.

Em estudos realizados por Ishwar, (1996) verificou-se uma alta incidência na falha da ovulação dos grandes folículos com tratamentos utilizando eCG em pequenos ruminantes, causado pelos altos níveis de estradiol na circulação.

Em experimento realizado por Leyva et al. (1998) utilizaram em seis fêmeas apenas eCG (750 UI), e verificaram que a ovulação seguida da regressão prematura do CL foram observadas em ovelhas que apresentaram ovários com folículos persistentes maiores que quatro milímetro antes e após a ovulação.

### 2.3.2. PGF<sub>2α</sub>

Schiewe et al., (1991) associaram a incidência da regressão prematura do CL à administração de PGF<sub>2α</sub> durante o tratamento superovulatório pois, de oito fêmeas tratadas com duas doses de PGF<sub>2α</sub> e FSH-p, sete sofreram esse processo, enquanto que dos oito animais do grupo tratado com MAP e FSH apenas um apresentou regressão prematura de CL.

### 2.3.3. GnRH

O anestro em ovelhas é caracterizado pela ausência de estro e ovulação devido a diminuição na frequência dos pulsos de LH, em resposta ao aumento da sensibilidade do hipotálamo ao *feedback* negativo do estradiol. (GOODMAN et al., 1982). A ovulação nessa espécie pode ser induzida com aplicação de LH ou GnRH, (HUNTER et al., 1986), mas esses tratamentos sempre resultam em ovelhas com alta proporção de regressão prematura de CL.

A sincronização do estro com uma única e alta dose de GnRH antecipa o processo de luteólise, devido a um grande folículo antral que provoca secreção de estrógeno antes de sua maturação, a ovulação ocorre formando um corpo lúteo com habilidade reduzida em produzir progesterona (HUNTER et al., 1981). HARESIGN & LAMMING (1978) sugerem que a prematura regressão do CL é causado pelo desenvolvimento inadequado do folículo antes da onda de LH. Haresign & Scott, (1975), dizem que essa onda pré-ovulatória de LH atinge apenas 25% de sua magnitude, em relação ao pico do ciclo estral normal, causando uma concentração plasmática de progesterona baixa ou ausente (CRIGHTON & LAMMING, 1975).



## **2.4. Características Endócrinas e Macroscópicas da Regressão Prematura do Corpo Lúteo**

A resposta ovariana em ovelhas para diferentes tratamentos superovulatório é caracterizada por ampla variabilidade (VIVANCO et al., 1994). Jabbour et al., 1991; Schiewe et al., 1991 e Rubianes et al., 1995 e 1997 relatam uma alta proporção de ovelhas superovuladas que apresentam insuficiente função lútea com a formação de Corpo Lúteo produzindo progesterona durante 3 a 5 dias pós-estro. Sendo que no dia da coleta de embriões 5 a 6 dias após o estro, o corpo lúteo formado na maioria das vezes apresenta em regressão caracterizado por seu aspecto pálido e pequeno, e sua presença esta correlacionada com baixa taxa de colheita de óvulos e embriões (SCHIEWE et al., 1990).

A plena funcionabilidade dos corpos lúteos, sinalizada por um nível de  $P_4$  superior a 1,0 ng/ml tem início, na maioria das doadoras, no 3º dia após o término das superovulações (STUBBINGS et al., 1986; TRALDI et al., 1996). Porém, entre o 4º e o 5º dia após a detecção dos estros os CL podem regredir, o que se evidencia pela redução na concentração de  $P_4$  e pelo aspecto acinzentado e ausência de irrigação desses corpos lúteos, no momento da colheita dos embriões (TRALDI et al., 1996).

## **2.5 Hipóteses das Prováveis Causas da Regressão Prematura do Corpo Lúteo**

1) A maturação inadequada do folículo pré-ovulatório no momento da onda de LH é considerada um fator de desenvolvimento de corpo lúteo anormal. Os folículos destinados a formar CL inadequados não atingiriam seu completo desenvolvimento em receptores gonadotróficos, ou a habilidade máxima de sintetizar estradiol e a duração da estimulação do folículo, antes do pico de

LH, poderia ser crítica. Stubbings et al., (1986) propuseram que a regressão pode ocorrer como consequência do rápido desenvolvimento folicular e da ovulação, antes que as células da granulosa tenham adquirido a maturidade necessária para uma ótima luteinização em resposta ao LH, isso explicaria os casos em que apenas alguns CL estariam envolvidos.

2) O papel deletério de uma elevada concentração de E2 no início do ciclo poderia ser explicado por uma falha na "down-regulation" da progesterona sobre os receptores de estradiol, levando a elevação da concentração desses receptores, e consequente aumento da estimulação estrogênica no número de receptores de ocitocina, o que causaria uma luteólise prematura (BEARD & HUNTER, 1994). Os receptores de ocitocina endometrial estão relacionados com a função lútea normal. Na luteólise do ciclo normal e no mecanismo de regressão prematura do CL existe uma recíproca interação entre ocitocina lútea e a  $PGF_{2\alpha}$  endometrial (SILVIA et al., 1992).

Existem evidências de que a regressão prematura em cabras superovuladas aparece no início do pulso da secreção de  $PGF_{2\alpha}$  (BATTYE et al., 1988). Durante a luteólise normal, o estradiol dos folículos presentes nos ovários após a fase lútea representam um papel fundamental no estabelecimento do padrão luteolítico de secreção de  $PGF_{2\alpha}$  (BURGESS et al., 1990; McCracken et al., 1984; SILVIA et al., 1993). Quando a superovulação é induzida com eCG em cabras, as concentrações de estradiol permanecem elevadas durante o início da fase lútea, atingindo o pico 4 dias após o início do estro (ARMSTRONG et al., 1983). Esse estradiol continua recrutando e estimulando o aparecimento de folículo durante o início da fase lútea, provavelmente devido a longa meia vida do eCG na circulação (ARMSTRONG et al., 1982; ARMSTRONG et al., 1983). Assim tem se concluído que a regressão

prematura do CL em cabras superovuladas é resultado da ativação luteolítica e liberação de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  devido a altas concentrações de estradiol (SAHARREA et al., 1998).

Prematura regressão do corpo lúteo é resultado do início da ativação do mecanismo luteolítico (envolvendo secreção de ocitocina pelo corpo lúteo e prostaglandina pelo útero), resultando em altas concentrações de receptores de ocitocina pelo útero no início da fase lútea (GARVERICK et al., 1992). Ovelhas que exibem função anormal de corpo lúteo tem mais concentrações de receptores uterino de ocitocina no 5º dia após o estro, do que as ovelhas que apresentam função lútea normal (HUNTER et al., 1989; BEARD & HUNTER, 1994). A alta concentração de receptores de ocitocina tem sido identificada como papel chave da regressão prematura do CL.

## **2.6. Prevenção da regressão prematura do corpo lúteo**

1) Pré tratamento com progesterona previne a luteólise diminuindo os níveis de receptores de ocitocina no endométrio, nas ovelhas em anestro causa uma redução da sensibilidade uterina ao estradiol no início do diestro (VALLET et al., 1990) permitindo a manutenção do Corpo Lúteo (BEARD & HUNTER., 1996). ). *Priming* de progesterona retarda a onda de LH permitindo uma adequada maturação do folículo ovulatório e subsequente função normal do corpo lúteo (McLEOD et al., 1982; KEISLER & KEISLER, 1989). Em vacas a sincronização da emergência de um novo folículo, durante o período de administração de progesterona/progestágeno, propicia pelo menos duas vantagens: 1) evita-se a formação do folículo persistente o que diminui a possibilidade de redução da taxa de concepção e 2) homogeniza-se o "status" folicular ao final do tratamento, de modo que os estros são melhor agrupados, tornando a IA em tempo fixo uma realidade (MADUREIRA, 2000). *Priming* de

progesterona tem grande efeito na dinâmica folicular em vacas (BERGFELT et al., 1991) mas em ovelhas em anestro existem poucos estudos.

2) Tratamentos superovulatórios com gonadotrofina da menopausa humana (hMG) devido sua meia vida curta, levando a um rápido e homogêneo aumento de progesterona durante a fase lútea concomitante ao decréscimo do estradiol plasmático, produzindo um maior efeito sincronizador sobre a manutenção folicular (LAURIA et al., 1982; TRALDI et al., 1996).

Em caprinos, a formação de anticorpos contra eCG é detectada cerca de 6 dias após sua primeira administração, e tratamentos posteriores com o mesmo hormônio poderá implicar na sua inviabilidade por promover um atraso na manifestação de estro, na descarga e pico de LH e na ovulação (BARIL, et al., 1996; 1998). Com o uso do eCG, as taxas de ovulação em caprinos variam de 7,7 a 14 corpos lúteos (MAHMOOD, et al., 1991). Resultados superiores, segundo a maioria dos autores são observados quando do uso de FSH, com uma média de corpos lúteos que varia de 10,6 a 19,8 CL (SELGRATH et al., 1990). Com o hMG, essa média sobe para 21,8 CL, sem diferença entre nulíparas e pluríparas ou em múltiplas superovulação em um mesmo animal (TRALDI et al.,

3) O uso de anti-eCG utilizado por Cordova et al. (1992) em cabras da raça alpina, visando diminuir os efeitos deletérios da longa meia vida do eCG, não elevou a resposta superovulatória a esse hormônio, mantendo-se inferior àquela obtida com o FSH-p. A aplicação do anti-eCG provoca um aumento de progesterona controlando os níveis de estrógenos, prevenindo a prematura ativação do mecanismo luteolítico da ocitocina e da  $\text{PGF}_2\alpha$  (RUBIANES et al., 1997). Segundo Pintado et al., (1991), o uso de anti-eCG não reduz a incidência de falha luteínica em caprinos, ainda que melhore a taxa de recuperação dos embriões bovinos. Pintado et al. (1998) utilizaram fluorogestone durante 11

dias,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  48 antes da retirada da esponja (RE), 1000Ui de PMSG 36 horas antes da RE e 1.7 ml de anti- eCG 28 horas após a RE no grupo exp., e no controle sol. salina, o trabalho foi realizado em duas estações . No outono o anti-eCG não produziu muita influência, mas durante a primavera houve uma significativa diferença estatística ( $p < 0,05$ ) resultando no aumento do número de embriões viáveis durante a coleta 5,75 vs 2,74 do controle. Na taxa de ovulação não houve mudanças 10,74 do anti-eCG contra 7,45 do grupo controle. Onde concluiu-se que para animais de alto valor genético a superovulação utilizando anti-eCG aumenta o número de embriões viáveis por coleta tanto em cabras como em ovelhas.

4) Flunixin meglumine conseguiu inibir a regressão dos CL quando a superovulação é induzida com eCG. O flunixin é um derivado trifluorado do ácido nicotínico, é um potente inibidor da biossíntese de prostaglandinas e seu mecanismo de ação, semelhantes aos demais antiinflamatório não esteróides, se dá pela inibição da cicloxigenase (ODENSVIK, 1995). Este fármaco foi utilizado com eficácia em caprinos por Battye et al. (1988), na tentativa de impedir a síntese de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  e conseqüente luteólise prematura dos CL formados após a superovulação, o que resultaria em baixa taxa de recuperação de estruturas.

Traldi et al., (1996) em seu trabalho usando Flunixin Meglumine demonstrou uma eficiência altamente significativa na inibição da regressão prematura do CL, com 95,5% de eficácia na preservação dos CL, contra apenas 51,6% do grupo não tratado com esse fármaco. Tal antiprostaglandínico permitiu que 100% das cabras nulíparas tratadas não sofressem esse fenômeno, que ocorreu em 53,35 das fêmeas da mesma categoria animal, no grupo controle.

5) Saharrea et al., (1998) em seu trabalho com cabras superovuladas com Fluorogestone por 12 dias, 1000 UI de eCG 48 horas antes da RE e 7,5 mg de PGF2 $\alpha$  na RE, 84 h após a RE foram administrado no grupo controle sol. salina, no grupo (exp.1) 1000 UI de hCG e no grupo (exp. 2) 50 $\mu$ g de GnRH. No 6° dia após o tratamento, foi observado que todas as ovelhas tratadas com hCG apresentavam função lúteal com concentrações de progesterona  $\geq$  1 ng/ml, contra 57,2% do grupo controle e 37,5% do GnRH, no grupo controle mais de 50% dos animais tiveram regressão prematura do Cl. A administração de hCG provoca uma imediata supressão da produção de estradiol dos folículos, induzindo ao mesmo tempo um aumento da secreção de progesterona folicular até o 6° dia, aumentando a taxa de coleta dos embriões e prevenindo a regressão prematura do CL, formando CL acessório (KUMAR et al.,1992).

### **3. Considerações finais**

A perda de embriões ou de prenhez é altamente expressiva e acarreta um aumento nos custos das operações pecuárias. Com os estudos dos mecanismo básicos do controle luteolítico uma série de estratégias anti-luteolíticas tem sido proposto e aplicado a campo visando a diminuição da regressão prematura do CL e da mortalidade embrionária.

Para diminuir a ocorrência da luteólise prematura devemos desenvolver protocolos capazes de formar Cls com capacidade de produzir alta concentração de P4 necessária.

O uso de antiprostaglandínico como o Flunixin Meglumine pode ser instituído como forma de inibição da regressão prematura dos CL.

Tratamentos superovulatórios utilizando hMG, hCG, anti-eCG e pré-tratamento com progesterona propiciam um aumento na taxa de embriões viáveis e diminuição da regressão prematura do CL.

#### 4. Referencias Bibliográficas

ARMSTRONG, D.T., & EVANS, G. Factors influencing success of embryo transfer in sheep and goats. **Theriogenology**, v.19, p.33-42, 1983.

ARMSTRONG, D. T., PFITZNER, A . P., SEAMARK, R. F. Ovarian responses and embryo transfer. **Theriogenology**, v.17, p.76; 1982.

ARMSTRONG, D. T., PFITZNER, A , P.; WARNES, G. M.; JANSON, P. O ; SEAMARK, R. F. Ovarian response of anoestrus goats to stimulation with pregnant mare serum gonadotrophin. **Animal Reproduction Science**, v.5, p.15-23, 1982.

ARMSTRONG, D. T., PFITZNER, A , P.; WARNES, G. M.; RALPH, M. M., SEAMARK, R. F. Endocrine responses of goats after induction of superovulation with PMSG and FSH. **Journal Reproduction Fertility**, V.67, p. 395-401, 1983.

ARMSTRONG, D. T., PFITZNER, A , P.; WARNES, G. M.; SEAMARK, R. F. Superovulation treatments and embryo transfer in Angora goats. **Journal Reproduction Fertility**, V.67, p.403-410, 1983.

ARMSTRONG, D. T., KIEHM, D. J.; WARNES, G. M.; JANSON, P. O ; SEAMARK, R. F. Corpus Luteum (C.L.) failure and embryonic loss in superovulated goats. **Theriogenology**, v.27, p.207 abstr., 1987.

BALAPURE, A K., CAICEDO, I.C., KAWADA, K. Multiple classes of prostaglandin F<sub>2</sub>α binding sites in subpopulations of ovine luteal cells. **Biology Reproduction**, V.41, p.385-392, 1989.

BATTYE, K. M., FAIRCLOUGH, R, J. CAMERON, A, W.N.M., Trouson, A, O. Evidence for prostaglandin involvement in early luteal regression of the superovulated nanny goat (Capra hircus). **Journal Reproduction Fertility**, v.84, p.425-430, 1988.

BERGFELT, D.R., KASTELIC, J.P., GINTHER, OJ. Continued periodic emergence of follicular waves in non-bread progesterone treated heifers. **Animal Reproduction Science**, 24:193-204, 1991.

BEARD, AP.; LAMMING, G.E., Oestradiol concentration and the development of the uterine oxytocin receptor and oxytocin induced PGF<sub>2</sub>α release in ewes. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.100, p.469-75, 1994.

BEARD, A P.; HUNTER, M.G.;LAMMING, G.E. Quantitative control of oxytocin-induced PGF<sub>2</sub>α release by progesterone and oestradiol in ewes. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.100, p.143-50, 1994.

BEARD, A P.; HUNTER,M.G.; Effects of exogenous oxytocin and progesterone on GnRH-induced short luteal phases in anoestrus ewes. **Journal Reproduction Fertility**, v.106, p.55-61, 1996.



COLEMAN, D.A & DAILEY, R.A . Effects of repeated removal of large ovarian follicles and treatment with progestin on ovarian function in the ewes. **Biology Reproduction**, V.29, p.586-593, 1983.

FARIN, C.E., MOELLER, C.L., SAWYER, H.R. Morphometric analysis of cell types in the ovine corpus luteum throughout the estrous cycle. **Biology Reproduction**, v.35, p.1299-1308, 1986.

FITZ, T.A., MAYAN, M.H., SAWYER, H.R. & NISWENDER, G.D. Characterization of two steroidogenic cell types in the ovine corpus luteum. **Biology Reproduction**. v.27, p.703-711, 1982.

GARVERICK, H.A . & SMITH, M.F. Mechanisms associated with subnormal luteal function. **Journal Animal Science**. V.62 (Suppl.2), p.92-105, 1986.

GARVERICK, H.A . ZOLLERS, W.G. and SMITH, M.F. Mechanisms associated with corpus luteum lifespan in animal having normal or subnormal luteal function. **Animal Reproduction Science**, v.28, p.111-124, 1992.

GILBERT, D.E., COOROD, S.A, WHITING,C.J.,PASHEN, R.L., Comparison of a progesterone intravaginal device (CIDR TM) with flunixin meglumine (finadine TM) for reducing the effects of corpora lutea regression in goat. **Theriogenology**, v.33, p.230abstr, 1990.

GONZALES, A., WANG, H., CARRUTHERS, T.D. Increased ovulations rates in PMSG-stimulated beef heifers treated with a monoclonal PMSG antibody. **Theriogenology**, v.41, p.1631-1642, 1994.

GORDON, D.N., JUENGEL, J.L., SILVA, P.J., ROLLYSON, K. Mechanisms Controlling the Function and Life Span on The Corpus Luteum. **Physiology Review**. V.80, p.1-29, 2000.

HAFEZ, E.S.E. Anatomia da Reprodução Feminina. **Reprodução Animal**, South Carolina , USA. 6<sup>o</sup>ed., , 1995, p.21-58.

HARESIGN, W., LAMMING, G.E. Comparasson of LH release and luteal function in cyclic and LH-RH-treated anestrus ewes pretreated with PMSG or oestrogen. **Journal Reproduction Fertility**, v.52, p.349-353, 1978.

HARRISON, L.M., KENNY, N. & NISWENDER, G.D. Progesterone production, LH receptors and oxytocin secretion by ovine luteal cells types on Days 6, 10 and 15 of the oestrous cycle and Days 25 of pregnancy. **Journal Reproduction Fertility**., v.79, p. 539-548, 1987.

HIXON, J. E., FLINT,A..P.F. Effects of a luteolytic dose of oestradiol benzoate on uterine oxytocin receptor concentrations, phosphoinositide turnover and PGF<sub>2</sub> $\alpha$  secreton in sheep. **Journal Reproduction Fertility**, v.79, p. 457-467, 1987.

HUNTER, M.G., SOUTHEE, J.A , McLEOD, B.J., HARESIGN, W. Progesterone pretreatment has a direct effect on GnRH-induced preovulatory follicles to determine their ability to develop into normal corpora lutea in anestrus ewes. **Journal Reproduction Fertility**, v.76, p.349-363, 1986.

JABBOUR, H.N.; EVANS, G. Ovarian and endocrine responses of Merino ewes to treatment with PMSG and/or FSH-p. **Animal Reproduction Science**, v.26, p.93-106, 1991.

JABBOUR, H.N., RYAN, J.P., EVANS, G. Effects of season, GnRH administration and lupin supplementation of merino ewes treated with PMSG and FSH-p to induce superovulation. **Reproduction Fertility Dev.**, v.3; p.699-707, 1991.

KUMAR, J.; OSBORN, J.C.; CAMERON, AW.N.; TROUSON, AO. Follicular steroidogenesis and oocyte maturation after superovulation of goats (*capra hircus*) with gonadotrophins. **Journal Reproduction Fertility**, v.95; p.371-383, 1992.

LEYVA, A, BUCKRELL, B.C., WALTON, J.S. Follicular activity and ovulation regulated by exogenous progestagen and PMSG in anestrus ewes. **Theriogenology**, v.50, p.377-393, 1998.

LAURIA, A ; GENAZZANI, AR.; OLIVA, O ; Clinical and endocrinological investigation on superovulation induced in heifers by human menopausal gonadotropin (hMG). **Theriogenology**, v. 18, p.357-64, 1982.

MADUREIRA, E.H. Controle Farmacológico do Ciclo Estral com Emprego de Progesterona e Progestágeno em Bovinos. In: Simpósio Sobre o Controle Farmacológico do Ciclo Estral de Ruminantes. Universidade de São Paulo, Departamento de Reprodução Animal, p.89-98, 2000.

McCRACKEN, J.A . SCHAMS, W., OKULICZ, W. C. Hormone receptor control of pulsatile secretion of PGF-2 $\alpha$  from the ovine uterus during luteolysis and its abrogation during early pregnancy. **Animal Reproduction Science**. V.7, p.31-55, 1984.

McGUIRE, W.J., JUENGEL, J.L., NIESWENDER, G.D. Protein kinase C second messenger system mediates the antisteroidogenic effects of prostaglandin f2 $\alpha$  in the ovine corpus luteum in vivo. **Biology Reproduction**, v.51, p.800-806, 1994.

McLEOD, B.J. & HARESIGN, W. Evidence that progesterone may influence subsequent luteal function in the ewes by modulating preovulatory follicle development. **Journal Reproduction Fertility**, v.71, p.381-386, 1984.

MURPHY, B.D., and MARTINUK, S.D. Equine chorionic gonadotropin. **Endocrinology Review**, v.12, p.27-44, 1991.

O'SHEA, J.D., CRAN, D.G. & HAY, M.F. Fate of the theca interna following ovulation in the ewe. **Cell Tiss. Res.** v.210, p.305-319, 1980.

PENDLETON, R.J., YOUNGS, C.R., RORIE R.W., POOL, S.H., MEMON, M.A  
 GODKE, R.A . Follicle stimulating hormone versus pregnant mare serum  
 gonadotropin for superovulation of dairy goats. **Small Ruminant Research**.  
 v.86, p.303-308, 1989.

PRATT, B.R., BERARDINELLI, G., STEVENS, L.P. Induced corporea lutea in  
 the postpartum beef cow. I. Comparison of GnRH and human chorionic  
 gonadotropin and effects of progesteron and estrogen. **Journal Animal  
 Science**. v.54, p. 822-829, 1982. PINHEIRO, A A, **Métodos de colheita e de  
 inovulação de embriões caprinos (Capra hircus, Linnaeu, 1758) e os efeitos  
 de repetidas colheitas na vida reprodutiva de doadoras**. São Paulo, 1993.  
 Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da  
 Universidade de São Paulo.

RUBIANES, E., IBARRA, D., UNGERFELD, R. Superovulatory responses in  
 anoestrus ewes is affected by the presences of large follicles.  
**Theriogenology**, v.43, p.465-472, 1995.

RUBIANES, E., BEARD, AP., DIERSCHKE, D.J., BARTLEWSKI, P.M., ADAMS,  
 GP., Rawlings, N.C Endocrine and ultrasound evaluation of the response to PGF<sub>2</sub>  
 na GnRH given at different stages of the luteal phase in cyclic ewes.  
**Theriogenology** , v.48, p.1093-1104, 1997.

SCHIEWE, M.C., HOWARD. J.G., GOODROWE, K.L. Human menopausal  
 gonadotrophin induces ovulation in sheep, but embryo recovery after

prostaglandin  $F2\alpha$  synchronization is compromised by premature luteal regression. **Theriogenology**, v.34, p.469-486, 1990.

SCHIEWE, M.C., FITZ, T.A., BROWN, J.L. Relationship of oestrus synchronization method, circulating hormones, luteinizing hormone and prostaglandin  $F2\alpha$  receptors and luteal progesterone concentration to premature luteal regression in superovulated sheep. **Journal Reproduction Fertility**, v.93, p. 19-30, 1991.

STROTT, C.A., CARGILLE, C.M., ROSS, G.T. The short luteal phase. **Journal Clinical Endocrinology Metabolic**, v.30, p.246-251, 1970.

SILVIA W.J., RAW, R. E., Regulation of pulsatile secretion of prostaglandin  $F2\alpha$  from the ovine uterus by ovarian steroids. **Journal Reproduction Fertility**, v.98 p.341-347, 1993.

STUBBINGS, R.B.; BOSU, W.T.R.; BAKER, C.A. V.; KING, G.J. Serum progesterone concentration associated with superovulation and premature corpus luteum failure in dairy goats. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.50, p.369-373, 1986.

TRALDI, S.A.; VISINTIN, V. A.; MIZUTA, K.; DELA LIBERA, A. M.P.; RODRIGUES, P.H.M. Eficácia de tratamentos antiprostaglandínicos na prevenção da regressão prematura do corpo lúteo em caprinos. **Arquivo da Faculdade de Veterinária UFRGS, Supl.**, v.24, p. 220, 1996.

TRALDI, S.A ;VISINTIN, V. A; MI ZUTA, K.; DELA LIBERA, A M.P.; SILVA, E.C.; RODRIGUES,P.H.M. Resposta superovulatória de caprinos à gonadotrofina da menopausa humana (hMG). **Arquivo Faculdade de Veterinária UFRGS, Supl.**, v.24, p. 218, 1996.

VALLET, J.L. LAMMING, G.E., BATTEN, M. Control of endometrial oxytocin receptor and uterine response to oxytocin by progesterone and estradiol in the ewes. **Journal Reproduction Fertility**, v.90; p.625-634, 1990.

VIVANCO, H.W., GREANEY, K.B., VARELA, H. Explaining the variability in superovulation responses and yield transferable embryos in sheep embryos transfers. **Theriogenology**, v.41, p.329 (abstract), 1994.

WILKS, J. W., HODGEN, G.D. & ROSS, G.T. Luteal phase defects in the rhesus monkeys: the significance of serum FSH:LH ratio. **Journal Clinical Endocrinology Metabolic**, v.43, p.1261-1267, 1976.

WILMUT, I. Cryopreservation of mammalian eggs and embryos. In: B.L. Gwatkin (Editor), , A Comprehensive Synthesis. Manipulation Development Plenum Press, New York, London, **Developmental Biology**, v.4, p. 217-248, 1987.