



# Respostas foliculares e endócrinas em ovelhas após sincronização do estro usando progesterona, prostaglandinas (PGF<sub>2α</sub>) e gonadotrofinas

ARTÍCULO DE  
INVESTIGACIÓN

Luis Fernando Uribe-Velásquez<sup>1</sup>, Ramiro Restrepo Cadavid<sup>2</sup>, José Henry Osorio<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Salud Animal, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Caldas.

<sup>2</sup> Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Caldas.

<sup>3</sup> Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias para la Salud.

lfuribe@ucaldas.edu.co

(Recibido: 12 abril, 2009; aprobado: 10 mayo, 2009)

**RESUMO:** A estacionalidade reprodutiva em ovelhas e cabras é a maior limitante no melhoramento produtivo. O controle da estacionalidade em ovelhas é uma importante ferramenta no seu manejo. Vários tratamentos tem sido propostos para o controle da estacionalidade. O melhoramento da eficiência reprodutiva mediante a indução da sincronização pode ser acompanhado de tratamentos hormonais que incluem gonadotropinas, progestágenos e agentes luteolíticos como a prostaglandina F<sub>2α</sub>. A sincronização do estro é aplicada eficientemente nas técnicas de reprodução assistida tales como a inseminação artificial e a transferência de embriões em pequenos ruminantes. A sincronização do estro em pequenos ruminantes é caracterizada por reduzir a duração da fase luteal do ciclo estral com prostaglandinas F<sub>2α</sub> ou por estender-a com progesterona exógena ou progestágenos potentes. O uso da prostaglandina tem sido limitado a estação reprodutiva (corpo luteo ativo), partindo disto diferentes protocolos para a sincronização do estro usando progesterona ou progestágenos tem sido introducidos. A impregnação de esponjas intravaginais com progestágenos tem sido amplamente usados em ovelhas e cabras para o controle do estro e da ovulação durante a estação reprodutiva e não reprodutiva. O dispositivo interno liberador de hormônios (CIDR) tem sido efetivo no controle do estro e da ovulação em ovelhas. Em pequenos ruminantes, o CIDR unido com a gonadotrofina coriônica equina (eCG) tem sido regularmente usado nos programas de IATF. O objetivo desta revisão foi avaliar a eficiência dos métodos mais utilizados para a sincronização do estro em fêmeas ovinas e sua variação na resposta ovariana, fertilidade e concentrações hormonais.

**Palavras chave:** estradiol, folículos, LH, progestágenos.

## Follicular and endocrine responses in sheep after estrous synchronization using progesterone, prostaglandins (PGF<sub>2α</sub>) and gonadotrophins

**ABSTRACT:** The reproduction seasonality in sheep and goats is the major limitation in improving productivity. Controlling the seasonality in sheep is one of the most significant features of intensive production systems along with being a valuable aid to sheep management. Various treatments have been proposed to control seasonality. Improving reproductive efficiency through estrus induction and synchronization can be accomplished through hormonal treatments including gonadotrophins, progestagens, and luteolytic agents as prostaglandin F<sub>2α</sub>. Estrous synchronization is applied effectively in assisted reproductive techniques such as artificial insemination and embryo transfer in small ruminants. Estrous synchronization in small ruminants is achieved either by reducing the length of the luteal phase of the estrous cycle with prostaglandin F<sub>2α</sub> or by artificially extending it with exogenous progesterone or potent progestagens. Since the prostaglandin method is limited to the breeding season (active corpus luteum), different protocols for estrous synchronization using either progesterone or progestagens have been introduced. Intravaginal sponges impregnated with progestagens have been extensively used in sheep and goats in order to control estrus and ovulation during the breeding and non-breeding season. The controlled internal drug release (CIDR) devices have been also found to be effective in controlling estrus and ovulation in sheep. In small ruminants, CIDRs in conjunction with equine gonadotrophin (eCG) have been regularly used in fixed-time AI programs. The aim of the present review was to evaluate the efficiency of the most commonly used methods of estrous synchronization in ovine females, because of varying ovarian response to synchronization procedures, fertility and hormonal concentrations.

**Key words:** oestradiol, follicles, LH, progestagens.

## Introdução

Num programa de manejo reprodutivo ovino, as vantagens do uso de inseminação artificial dependem do controle de estro e da ovulação. Os métodos mais utilizados para a sincronização de estro e estimulação do crescimento folicular em ovelhas envolvem progesterona ( $P_4$ ) e/ou progestágenos, e a administração intramuscular de eCG (também chamada gonadotrofina sérica de égua prenhe). Entretanto, a primeira barreira é a diminuição na taxa de fertilidade, que está estreitamente relacionado com a grande variabilidade no tempo e o número de ovulações, sendo que parte dessa variação pode ser atribuída à quantidade total de folículos em crescimento presentes no ovário antes do tratamento (Noel et al., 1994).

A sincronização do estro, é um instrumento importante para a concentração das parições e diminuição no número de dias de serviço de inseminação artificial (IA). O desenvolvimento das técnicas para a sincronização do estro em ovinos data dos anos 60, com a implementação da utilização dos progestágenos. Na prática, a indução e sincronização de estro com o uso de  $P_4$  e progestágenos constituem um dos maiores avanços no controle reprodutivo dos ovinos (Chagas et al., 1994).

A sincronização do estro, segundo González de Bulnes et al. (1994), desencadeia diversas mudanças na dinâmica folicular em ruminantes. Uma variável a ser medida seria a relação existente entre os folículos e o estágio folicular no início do tratamento em ovelhas, assim como a presença de poucos folículos pequenos ou a permanência estável de um folículo maior que cinco mm por um período mínimo de dois dias no início do protocolo. Segundo Wherman et al. (1993) as mudanças no desenvolvimento folicular ovariano podem modificar o desenvolvimento oocitário, perturbar o transporte uterino dos gametas e/ou alterar a preparação uterina para manter o desenvolvimento embrionário inicial.

A inseminação artificial tem-se expandido amplamente nesta espécie, mas ainda apresenta

limitações relacionadas com a grande variabilidade nos resultados quanto à fertilidade. Assim, variáveis ligadas à idade, à raça e ao estágio reprodutivo, como também ao tipo de progestágeno ou às doses dos estimulantes foliculares, são capazes de alterar o intervalo entre a retirada do tratamento de indução e a sincronização, com o aparecimento de estro e da ovulação (López-Sebastian, 1991).

O objetivo da presente revisão é abordar os efeitos dos diferentes tipos de sincronização na dinâmica folicular e nas concentrações plasmáticas dos hormônios esteroidais e do hormônio luteinizante em ovelhas durante o ciclo estral.

## Uso de progestágenos

A  $P_4$ , natural e sintética, podem ser usadas com sucesso na indução de estro em pequenos ruminantes. Com este propósito, várias vias são eficientes, incluindo injeções intramusculares ou subcutâneas, via oral, pessários intravaginais ou implantes subcutâneos. Dois progestágenos são utilizados na impregnação das esponjas: o acetato de fluorogestona (FGA) e o acetato de medroxiprogesterona (MGA). Assim, quando comparou-se a eficácia destes progestágenos na sincronização de estro, verificou-se efeitos semelhantes sobre os índices de parição e prolificidade (Hamra et al., 1986). A sincronização com os pessários é simples, mas deve-se planejar o momento em que as inseminações serão realizadas, e proceder a colocação dos pessários 11 a 14 dias antes (Moraes et al., 1998).

Atualmente estão sendo utilizado o CIDR (controlled internal drug release dispenser), um dispositivo para uso intravaginal impregnado com  $P_4$  natural, a qual é liberada, absorvida pela mucosa vaginal e lançada na corrente sanguínea. É uma alternativa para o uso dos pessários (Hamra et al., 1986; Wheaton et al., 1993), e da mesma forma que eles, as concentrações sanguíneas obtidas com o uso do CIDR, são suficientes para inibir a liberação das gonadotrofinas hipofisárias. Embora o dispositivo contenha 0,3 g de  $P_4$ , dosagens contendo cerca da terça parte foram

eficientes na manutenção de altas concentrações de P<sub>4</sub> exógena circulante (Wheaton et al., 1993) e, desta forma, bloqueando a liberação das gonadotrofinas.

Segundo Greyling & Brink (1987) este dispositivo provoca uma menor descarga de muco no momento da remoção, baixa perda no rebanho e uma sincronização de estro bem mais rápida e uniforme, fator importante tratando-se de inseminação em tempo fixo. Por outro lado, a administração dos progestágenos intravaginais tem mostrado efeitos adversos na apresentação de estro e ovulação, na fertilidade e no transporte e sobrevivência dos espermatozoides (Acritopoulou et al., 1977; Schoenemann & Hallford, 1982; Pearce & Robinson, 1985; Gardón & Simonetti, 1997), com alterações também no primeiro estro após tratamento (Schoenemann & Hallford, 1982).

A manutenção do corpo lúteo e/ou a manipulação das concentrações circulantes de P<sub>4</sub> permitem a regulação de estro e da ovulação. A forma como as concentrações de P<sub>4</sub> atua sobre o desenvolvimento folicular ainda não é claro. Com a administração de P<sub>4</sub> no início (dia um) e no final (dia 13) do ciclo estral, descrita por Ginther (1971), foi verificada a inibição do folículo dominante, indicado pela diminuição no diâmetro folicular, sem mostrar efeitos nos folículos pequenos. Johnson et al. (1996) relataram que a dose de progestágeno usado para a sincronização de estro está positivamente relacionado com o número de ovelhas no parto; e que folículos grandes (provavelmente o mais maduro ou com taxa de crescimento mais rápida), no final do tratamento com P<sub>4</sub>, são os folículos que devem ovular em ovelhas tratadas com baixas doses de progestágeno quando comparado às altas doses; ou seja, as diferenças na fertilidade devido à dosagem de P<sub>4</sub> podem estar relacionados ao tamanho e/ou idade dos folículos ovulatórios. Avaliando os efeitos das concentrações suprabasais de P<sub>4</sub> em novilhas, provocadas pela administração de dispositivos contendo 6; 7,5 e 10 g de P<sub>4</sub> no oitavo dia do ciclo estral, Duchens et al. (1994) relataram que o folículo ovulatório aumentou sua fase de crescimento para atingir

seu diâmetro máximo, quando comparado com o grupo controle e os outros grupos com baixas concentrações de P<sub>4</sub>, afirmando que esse prolongamento na taxa de crescimento pode permitir mudanças no fluido folicular, comprometendo o desenvolvimento dos oócitos após a ovulação, ou também pode desencadear alterações no oviducto e/ou ambiente uterino e assincronia do trato com o embrião, nos estágios iniciais.

Quando administrados a P<sub>4</sub> exógena ou seus análogos (por exemplo, o acetato de melengestrol-MAP), por 12 ou 14 dias, ocorre a regressão do corpo lúteo, mas o estro e a ovulação só vão apresentar-se quando a P<sub>4</sub> exógena é removida. De fato, durante a sincronização de estro com implantes de P<sub>4</sub> exógena em um grupo de fêmeas ovinas, em diferentes dias do ciclo estral, foram desencadeadas variações na duração da secreção de P<sub>4</sub> endógena entre os animais. Nas 24 horas seguintes ao implante de P<sub>4</sub>, Baird & Scaramuzzi (1976) constataram uma inibição no desenvolvimento folicular observado através dos declínios na secreção de E<sub>2</sub> e androstenediona, com concentrações inferiores às obtidas antes da aplicação de PGF<sub>2α</sub>, portanto, combinações resultantes de P<sub>4</sub> endógena e exógena podem provocar diversas alterações na dinâmica folicular dos animais (Leyva et al., 1998).

Castonguay et al. (1990), utilizando esponjas com MGA por 14 dias para sincronização de estro em ovelhas mestiças Boorola com Finnish (BFL); mestiças Boorola com Suffolk (BS); Finnish Landrace (FINN); e Suffolk (S) determinaram, através de laparotomia no dia da retirada (dia zero) mudanças na população folicular. A quantidade média de folículos maiores que quatro mm foi maior (3,5±0,3) nas ovelhas Finish Landrace do que nas outras raças. Não houve diferenças na quantidade média dos folículos de três a quatro mm entre os diferentes grupos genéticos (2,9±0,6; 2,4±0,3; 2,6±0,4; e 1,8±0,5, respectivamente). As ovelhas mestiças Boorola x Suffolk (35,8±3,1); Suffolk (35,1±2,7); e mestiças Boorola x Finish (32,9±3,1) apresentaram mais folículos pequenos (1-3 mm) do que as ovelhas Finish Landrace

(24,9±2,2). Na raça Suffolk os folículos maiores mediram 7,6±0,3 e 5,8±0,4 mm para F<sub>1</sub> e F<sub>2</sub>, respectivamente.

Com o objetivo de observar as alterações de P<sub>4</sub> na dinâmica folicular de ovelhas adultas Suffolk, através da ultra-sonografia, foram inseridas esponjas via vaginal com MAP por 12 dias, iniciando no dia zero (dia zero = ovulação). As ovelhas apresentaram três ondas foliculares durante o ciclo estral, sendo que o diâmetro do folículo maior na primeira onda (não-ovulatório) e terceira onda (ovulatório) foram semelhantes (8 mm) e significativamente maiores do que o folículo maior da segunda onda (6 mm). O tratamento no dia zero resultou num retorno mais rápido de P<sub>4</sub> endógena aos níveis basais, quando comparado com a introdução do pessário nos sexto ou décimo segundo dia do ciclo. A emergência da primeira onda aconteceu no dia 0,7±0,4, onde o folículo maior atingiu seu diâmetro máximo no dia 3,6±0,6. Além disso, todos os animais apresentaram somente um folículo ovulatório. Estes resultados apontaram que a exposição contínua à P<sub>4</sub> exógena resulta numa sucessão regular de ondas foliculares. Entretanto, a comparação entre as ondas do ciclo estral àquelas submetidas à ação do progestágeno, reduziram o tamanho dos folículos grandes quando comparadas com o tratamento controle (Leyva et al., 1998).

Kruip & Brand (1975) utilizando 60 mg de 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (MAP) inseridas na vagina através de pessário nos dias dois, cinco, oito, 12 e 15 do ciclo estral em ovelhas Texel, encontraram, após sacrifício, o prolongamento do crescimento da segunda onda folicular provocando a emergência de uma nova onda. Neste estudo, as concentrações de E<sub>2</sub> foram levemente diminuídas. Além disso, foi observada certa infertilidade no primeiro estro após o tratamento com os progestágenos, o que pode ser resultante da supressão do crescimento folicular e síntese esteroidal ovariana insuficientes durante o tratamento.

Nesse sentido, Godfrey et al. (1995), avaliando o uso do CIDR e as PG em ovelhas, concluíram

que as fêmeas tratadas com o CIDR apresentaram o estro bem mais cedo do que os animais tratados com as PG (1,4±0,4 e 2,9±0,4 dias, respectivamente), enquanto as concentrações séricas de P<sub>4</sub> no décimo dia após o estro foram semelhantes para os dois grupos. Comparando também os dois métodos de sincronização, Hunnicutt et al. (1995) usando ultra-sonografia, reportaram que o índice de prenhez (81 e 59%) e o número de fetos (1,2 e 0,89) foi maior nos animais tratados com o CIDR quando comparado ao tratamento com PG, respectivamente.

A utilização de gonadotrofinas exógenas tem mostrado que as concentrações séricas de P<sub>4</sub> correlacionaram-se inversamente com o tamanho do folículo dominante em vacas (Taylor & Manikkam, 1993). Nessa mesma linha Rubianes et al. (1997) mostraram que altos níveis de P<sub>4</sub> usando CIDR no dia zero (ovulação) reduziram o crescimento do folículo dominante na primeira onda e aumentaram as taxas circulantes de P<sub>4</sub> sérica em ovelhas Corriedale. O diâmetro máximo do folículo maior monitorado por ultra-sonografia foi superior no grupo controle quando comparado ao grupo P<sub>4</sub>-tratado com valores de 5,4±0,2 e 4,8±0,2 mm, respectivamente. As fêmeas tratadas com P<sub>4</sub> (CIDR) mostraram concentrações plasmáticas de P<sub>4</sub> entre 4,5±0,6 ng/ml, no dia da emergência do folículo e 6,8±0,8 ng/ml, no quinto dia após a emergência desse folículo dominante, sendo estas concentrações mais elevadas quando comparadas com o grupo controle, apresentando concentrações de P<sub>4</sub> de 0,6±0,6 e 1,6±0,4 ng/ml, respectivamente, no dia da emergência e no quinto dia. Noel et al (1994) inserindo também esponjas impregnadas de FGA e FGA + eCG no dia zero do ciclo estral, mostraram que, durante a fase luteal, os progestágenos exógenos aceleraram o mecanismo de crescimento folicular, aumentaram a atresia e diminuíram a quantidade média dos folículos grandes nas duas primeiras ondas de crescimento. De modo geral, a P<sub>4</sub> tem sido associada com a supressão do crescimento folicular e ovulação, agindo via eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano e, por atuar possivelmente diretamente no ovário.

### Prostaglandinas e a dinâmica folicular

Outra alternativa para sincronização de estro, são as prostaglandinas (PGF<sub>2α</sub>), visando a formulação de sistemas simples e de curta duração. A PGF<sub>2α</sub> é o fator luteolítico que induz a regressão prematura do corpo lúteo através da interrupção da fase progéstacional do ciclo estral, iniciando assim, um novo ciclo (Chamley et al., 1972; Bindon et al., 1979; Hackett & Robertson, 1980; Herrera et al., 1990), fenômeno demonstrado pela persistência do corpo lúteo frente à imunização ativa e passiva contra PGF<sub>2α</sub>.

Naqvi et al. (1998) reportaram uma eficiente sincronização de estro administrando doses de 10 ou 7,5 mg num intervalo de 10 dias, independentes do dia do ciclo estral em ovelhas Kheri. Herrera et al. (1990), comparando a sincronização de estro em ovelhas Suffolk durante três momentos do ciclo estral: durante a fase luteal precoce, na fase de maturidade do corpo lúteo e na fase luteal tardia observaram, respectivamente 100, 66 e 100% de resposta ao tratamento, sendo que a menor resposta foi obtida nas fêmeas injetadas no sétimo e décimo dia, período no qual o corpo lúteo secreta a maior quantidade de P<sub>4</sub>. Pesquisando a resposta das ovelhas à administração de PG do segundo ao 15º dia do ciclo estral, Hackett & Robertson (1980) verificaram uma menor resposta nos dias 2-3 do ciclo estral (20%) mas, quando as doses eram aumentadas nestes dias, a resposta atingiu o 100%. Portanto, os investigadores concluíram que, no início do ciclo estral o tecido luteal em formação é mais resistente à luteólise provocada pela PG e que, devido à meia vida curta da PG, pequenas doses repetidas deste hormônio, podem ter o mesmo efeito de uma única dose elevada.

Baird & Scaramuzzi (1976) constataram em ovelhas que quantidades suficientes de PGF<sub>2α</sub> atingem o ovário no décimo terceiro dia pela via contracorrente entre a veia utero-ovariana e a artéria ovariana, e/ou via linfática útero-ovariana, provocando uma diminuição na secreção de P<sub>4</sub>. A aplicação de PGF<sub>2α</sub> ou seus análogos induz uma

queda de pelo menos 50% na secreção de P<sub>4</sub> seis horas após a sua administração e, decorridas 24 horas, a secreção cai pelo menos a 0,5µg/minuto, declínio marcante que indica a regressão do corpo lúteo. Esta diminuição induz a um aumento significativo na frequência dos pulsos de LH (Driancourt et al., 1985).

A sincronização de estro com a PGF<sub>2α</sub> em ovelhas Suffolk cíclicas revelou que em 68% das fêmeas apresentaram pelo menos um corpo lúteo com cavidade maior que cinco mm de diâmetro no quinto dia após o estro. Entretanto, ovelhas em estro espontâneo mostraram só 35% de corpos lúteos com cavidade (Schrick et al., 1993).

Estudando a população folicular 24 horas após a injeção de PG, McNatty et al. (1985) não encontraram efeitos significativos na população folicular de ovelhas contendo o gene Booroola (heterozigotos e homozigotos), do mesmo modo que as concentrações plasmáticas de P<sub>4</sub> foram semelhantes para os dois grupos. Por outro lado, a associação de PG e gonadotrofinas tipo eCG em ovelhas, aumentou significativamente a taxa ovulatória e o número de ovulações duplas (McNatty et al., 1982).

### Gonadotrofina coriônica eqüina

O eCG deve estar associado ao CIDR, para estimular a ovulação não só na estação reprodutiva, como fora dela, mas quando o eCG está ausente não há manifestação de estros (Rubianes et al., 1998). Assim, Evans & Robinson (1980), constataram que o uso isolado de eCG em altas doses, produz uma resposta menos eficiente, quando o hormônio é combinado com os progéstágenos exógenos, observando uma melhor resposta na fertilidade. Além do mais, os dados obtidos por Cardwell et al. (1998) em ovelhas mestiças Dorset com Rambouillet indicaram que o início de estro e a ovulação manifestaram-se mais rápido e uniformemente, como resultado da combinação do progéstágeno com o eCG. Isto também foi encontrado por Greyling & Brink (1987) em ovelhas Karakul.

Pela literatura foram verificados que poucos trabalhos têm sido desenvolvidos objetivando mostrar o valor potencial dos progestágenos associados a gonadotrofinas tipo eCG nos diferentes estágios reprodutivos, visando esclarecer seu papel na quantidade de folículos em desenvolvimento e ovulatórios, assim como também as relações quantitativas e as interações entre o ovário e os hormônios hipofisários envolvidos no controle endógeno do ciclo estral ovino.

Segundo Bevers et al. (1989) a administração de eCG tem sido um procedimento amplamente utilizado durante a fase luteal para incrementar a ovulação em fêmeas bovinas, mas existe uma ampla variação na quantidade de embriões viáveis e a variabilidade na resposta em termos de quantidade de ovulações. Parte desta variação pode ser atribuída à quantidade total de folículos em crescimento presentes no início do tratamento. Diferentes respostas de eCG no possível folículo pré-ovulatório também contribuem na variabilidade da taxa ovulatória. Pode-se concluir que o eCG interfere no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano e nos mecanismos regulatórios intraovarianos, devido à sua vida média longa e a sua atividade de FSH e LH. Assim, estas propriedades não são somente benéficas, mas também, têm seus efeitos negativos na seqüência normal dos eventos fisiológicos do desenvolvimento folicular e maturação oocitária (Donrov et al., 1998).

Driancourt et al. (1993) relataram que as gonadotrofinas de tipo eCG podem afetar os mecanismos responsáveis pelo crescimento folicular e aumentar a taxa ovulatória, através da redução no diâmetro dos folículos recrutados (0,8 mm na ovelha e 1,5 mm em bovinos), ou pela proteção da atresia dos folículos no momento da seleção, mas são poucas as evidências descrevendo o resgate dos folículos atrésicos no momento da injeção e, a redução do tamanho do folículo ovulatório no momento da ovulação.

Estas gonadotrofinas também podem ter um papel importante nos folículos dominantes aumentando

a secreção de  $E_2$  pelo folículo maior e não exercendo efeito na população folicular maior que um mm (McNatty et al., 1982). Estas alterações no desenvolvimento folicular resultaram em mudanças na qualidade do oócito, medida pela sua habilidade de fertilização. Entretanto, estas gonadotrofinas apresentam atividade de LH e FSH, ou outro mecanismo desconhecido que cause essas mudanças, parecendo ser que sua ação possa ser mediada pela atividade de FSH, ativando a aromatase das células da granulosa, aumentando assim a secreção de  $E_2$  (McNeilly et al., 1991).

A terapia de progestágenos, segundo Mihm et al. (1996) requer a suplementação de um estimulante hormonal de tipo gonadotrofina coriônica equina (eCG), para aumentar a produção de estrogênio pelo folículo. O uso de eCG em conjunção com progestágenos, conforme constatado por Greyling & Brink (1987), aumenta o índice de resposta das fêmeas ovinas e a sincronização de estro, reduzindo o intervalo entre a remoção do implante e a ovulação (Cardwell et al., 1998). Já Langford (1982), utilizando progestágeno (40 de FGA) somado a 500 UI de eCG, verificou que o uso de eCG aumentou a fertilidade, incrementando o número de ovulações. Comparando também a sincronização usando apenas eCG vs progestágenos por 14 dias mais o eCG em ovelhas durante a estação reprodutiva, Evans & Robinson (1980) não encontraram efeitos significativos no desenvolvimento folicular total, corpo lúteo e as concentrações plasmáticas de  $P_4$  e  $E_2$ , observando também que a administração excessiva de eCG (800 a 1000 UI) resultou em luteinização prematura, devido aos efeitos luteinizantes de eCG, somados à grande quantidade de  $E_2$  produzido pelos folículos grandes (maiores que cinco mm), estimulando prematuramente a hipófise, com a conseqüente produção de LH. Além disso, segundo os autores o aumento das concentrações plasmáticas de  $P_4$  será resultado do aumento da estimulação do corpo lúteo e do folículo.

Turnbull et al. (1977) constataram um crescimento na quantidade de folículos maiores que 0,5 mm

após aplicação de eCG em ovelhas Merino, sendo ainda maior o aumento nos folículos maiores que 3,5 mm, com poucos folículos em estágio atrésico. O mesmo tipo de observações foram descritos por Dott et al. (1979), porém os folículos atrésicos (2-2,9 mm) eram menores no diâmetro.

Para testar a influência da aplicação de eCG no crescimento folicular, Driancourt et al. (1991) injetaram 1250 UI às 0, 6, 12, 24 ou 36 horas após retirada da esponja com progestágeno por 14 dias, em ovelhas Merino. Através de laparoscopia as ovelhas que apresentaram folículos maiores que 6 mm foram 9/12; 9/12; 6/12; 10/11; e 11/12 para os diferentes horários, respectivamente, embora todas as ovelhas apresentaram folículos maiores que três mm nos seus ovários. O intervalo entre a remoção da esponja e a administração de eCG não teve alguma influência na taxa ovulatória. Aplicando também eCG no dia zero do ciclo estral em ovelhas, Noel et al. (1994) constataram, por laparoscopia que houve um aumento no recrutamento dos folículos pequenos e na taxa de ovulação.

Uribe-Velásquez et al. (2002) estudaram os efeitos da prostaglandina (PGF<sub>2α</sub>) *versus* CIDR e eCG (gonadotrofina coriônica eqüina) na dinâmica folicular da primeira onda de crescimento folicular em 14 ovelhas da raça Bergamáscia. As variáveis são apresentados na Tabela 1.

Os dados referentes ao dia de emergência da primeira onda folicular não foi diferente entre os dois grupos experimentais. Neste trabalho, o folículo dominante atingiu seu diâmetro máximo de 4,29±0,26 mm no dia 4,57±0,43 nos animais controle e, 5,36±0,26 mm no dia 5,71±0,52 nos animais submetidos à administração de CIDR + eCG, apresentando-se diferença estatisticamente significativa para as duas variáveis citadas. A administração da eCG no momento de retirada do dispositivo, possivelmente diminuiu os efeitos negativos de P<sub>4</sub> na dinâmica do crescimento folicular e ovulação. Assim, o crescimento do folículo dominante nos animais tratados, foi significativamente maior que no grupo controle.

A população folicular em resposta a administração de eCG foi estudada por Uribe-Velásquez et al. (2008c) em ovelhas utilizando ultra-sonografia. Estes autores reportaram que a aplicação de 500 UI de eCG provocou um aumento significativo dos folículos pequenos nos dias -2, -1 pre-ovulatórios e no dia seis após ovulação. Do mesmo modo, houve interação significativa entre o tratamento e os dias do ciclo estral para os folículos médios, os quais apresentaram aumento significativo na metade da fase luteal. Entretanto, a quantidade média de folículos grandes não apresentou diferenças nos grupos estudados, mesmo as fêmeas tratadas com a eCG tenham tido um número superior de folículos >4mm no dia -1 pre-ovulatório e no segundo, terceiro, quinto e nono dias após ovulação.

#### **Progesterona exógena, Gonadotrofina coriônica eqüina (eCG) e prostaglandina (PGF<sub>2α</sub>) nas concentrações plasmáticas de hormônio luteinizante (LH) e dos hormônios esteroidais em ovelhas**

A performance dos rebanhos ovinos deste trabalho ainda é considerada baixa, seja por fatores ambientais ou pelo deficiente nível tecnológico empregado, o qual reduz significativamente os índices reprodutivos do rebanho. Estes índices podem ser intensificados através de biotécnicas de reprodução como sincronização de estro e ovulação, superovulação e inseminação artificial (IA).

#### **Concentrações plasmáticas de progesterona (P<sub>4</sub>)**

Segundo Leyva et al. (1998) a concentração plasmática de progesterona (P<sub>4</sub>) é elevada no dia seguinte da ovulação (0,8 ng/ml), mas só significativa a partir do segundo dia (2,4±0,3 ng/ml). Nesse mesmo dia os autores identificaram o corpo lúteo com um diâmetro de 7,5±0,2 mm na maioria das ovelhas Suffolk adultas. As concentrações de P<sub>4</sub> e o diâmetro do corpo lúteo aumentam até o sexto ou sétimo dia do ciclo estral (7,6±0,4 ng/ml e 11,4±0,2 mm, respectivamente); a partir daí, as duas variáveis foram inconstantes

até o dia 10. Depois do dia 11, as duas medidas começaram a decrescer, mas o declínio de  $P_4$  foi mais acentuado, quando comparado com o diâmetro do corpo lúteo. Já no dia 14 do ciclo, último dia de observação do corpo lúteo pela ultra-sonografia, as concentrações plasmáticas de  $P_4$  apresentaram valores iguais ao dia zero, apresentando uma correlação positiva ( $r = 0,85$ ) entre o diâmetro do corpo lúteo e as concentrações plasmáticas de  $P_4$ .

Acritopoulou et al. (1977) comparando um grupo de ovelhas sincronizadas com uma injeção de prostaglandina (100  $\mu$ g) e outro grupo em condições naturais, não observaram diferenças nas concentrações plasmáticas de  $P_4$  durante os períodos de pré e pós-tratamento; do mesmo modo, também não foram verificadas mudanças nas concentrações plasmáticas de LH durante a fase folicular estudada.

Greyling & Van Der Westhuysen (1979) não encontraram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de  $P_4$  no momento de estro, em animais tratados com duas doses de PG, a intervalo de 10 dias, quando comparadas com animais durante o estro natural, mesmo utilizando diferentes dosagens (de 31,25 a 250  $\mu$ g de PG), sendo que as altas doses de PG provocaram uma rápida e completa luteólise, refletida pela diminuição das concentrações plasmáticas de  $P_4$ .

No estudo conduzido por Hamra et al. (1986) foram constatados que os análogos de  $P_4$ , como o MAP, chegam a ser 20 vezes mais potentes que a  $P_4$  para suprimir o estro e a ovulação. Por outro lado, a alta absorção inicial de  $P_4$  liberada desde um dispositivo intravaginal, eleva as concentrações plasmáticas de  $P_4$  em ovelhas ovariectomizadas a concentrações máximas no primeiro e quinto dia depois da inserção, com estas concentrações decrescendo gradualmente para o dia 12, apresentando a metade da concentração do quinto dia. Estes autores propuseram também que, a liberação de MAP presente na esponja, poderia estar relacionada com o tempo, sendo que inicialmente poderia ser esperado um efeito luteal da esponja, com os respectivos efeitos

subluteais no final do tratamento (após o dia 12, neste caso).

Conforme as observações de Greyling & Brink (1987), comparando o uso de uma esponja contendo 60 mg de MAP e CIDR em ovelhas Karakul durante a estação reprodutiva, verificaram que não houve diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de  $P_4$  nas 48 horas seguintes à remoção de  $P_4$ , com valores abaixo de 1 ng/ml. Do mesmo modo, as taxas de concepção, parto e fertilidade não tiveram mudanças significativas entre os dois grupos estudados.

Scudamore et al. (1993) observaram em ovelhas mestiças sincronizadas com um ou três CIDR, e com a administração de eCG (1500 UI) 28 horas antes da retirada dos dispositivos, verificaram que, apesar das concentrações plasmáticas de  $P_4$  serem muito elevadas nos animais contendo os três CIDR, quando comparado com as fêmeas com apenas um CIDR, apresentando 7,3 e 3,3 ng/ml, respectivamente, não teve nenhum efeito na taxa ovulatória nem na viabilidade dos oócitos destinados ao programa de transferência de embriões.

Um estudo desenvolvido por Schoenemann & Hallford (1982), indicou que as concentrações plasmáticas de  $P_4$  foram semelhantes em dois grupos de fêmeas ovinas (controle e sincronização com 20 mg de FGA) após retirada da esponja, e até o terceiro dia do ciclo estral. Já Oyedipe et al. (1989), trabalhando com fêmeas sincronizadas com 45 mg de FGA (12 dias), e administrando via intramuscular diferentes doses de eCG no momento da retirada da esponja (0, 250, 500, 750 e 1000 UI), estabeleceram uma relação direta dose-resposta, sendo que nas maiores dosagens de eCG foi observado um aumento linear na taxa ovulatória e aumento nas concentrações plasmáticas de  $P_4$ ; do mesmo modo, o intervalo desde a retirada da esponja até o início de estro, foi mais curto nos animais tratados com eCG, podendo ser devido a um aumento na atividade folicular, com a conseqüente elevação de  $E_2$ . Tais aumentos na taxa ovulatória foram também verificados por Pearce & Robinson (1985),

quando em ovelhas Merino foram administradas doses altas de eCG (até 600 UI) após retirada da esponja contendo progestágeno.

Uma pesquisa desenvolvida por Uribe-Velásquez et al. (2008b) em ovelhas Bergamácia durante o início da fase luteal reportou que a administração do CIDR + 500 UI eCG no momento da remoção do dispositivo provocou aumentos significativos nas concentrações plasmáticas de P<sub>4</sub> desde o dia sexto até o décimo dia. Já, trabalhando em cabras Alpinas submetidas a aplicação de diferentes doses de eCG, Uribe-Velásquez et al. (2009) observaram que a administração de eCG provocou aumentos no número médio de corpos lúteos (CL) nas fêmeas submetidas a aplicação de 400 UI (4,27±0,23 CL) quando comparadas com uma dose de 200 UI (1,95±0,19 CL). Da mesma forma, as fêmeas tratadas com as maiores doses mostraram concentrações superiores de P<sub>4</sub> no plasma.

### Concentrações plasmáticas de estradiol (E<sub>2</sub>)

Depois da injeção de cloprostenol, um análogo sintético de PGF<sub>2α</sub>, em ovelhas Finn-Merino, Campbell et al. (1990) encontraram que as secreções de E<sub>2</sub> e de androstenediona se elevaram nas quatro ou oito horas seguintes. Após este aumento, no início da fase folicular, a secreção de E<sub>2</sub> continua sendo elevada até o momento do aparecimento de LH; entretanto, as concentrações plasmáticas da P<sub>4</sub> diminuem até valores basais. O aumento de E<sub>2</sub> e de androstenediona, que ocorre depois da luteólise, podem ser atribuídos, em parte, aos efeitos diretos de LH na secreção dos dois hormônios pelo folículo dominante, somado à emergência dos folículos grandes estrogênicos, presentes nas 10 horas seguintes à indução da luteólise. O referido aumento pode refletir importantes alterações no momento da seleção. Nesta linha de pesquisa, Baird et al. (1981) trabalhando com ovelhas mestiças, constataram um marcado declínio nas concentrações plasmáticas de P<sub>4</sub>, seis horas após a injeção de PGF<sub>2α</sub> (1 ng/ml).

Schrick et al. (1993) demonstraram que o aumento nas concentrações plasmáticas de E<sub>2</sub>

durante e depois da regressão lútea, em ovelhas cíclicas, está associado com o crescimento do folículo ovulatório. Já Echternkamp et al. (1976) relataram que a administração de progestágenos, provocou um aumento nas concentrações de E<sub>2</sub> antes e após o estro. Resultados contrastantes foram obtidos por Kouskoura et al. (1995), usando para a sincronização de estros implantes de P<sub>4</sub> por 14 dias e eCG, onde verificaram uma diminuição gradual nas concentrações de E<sub>2</sub>.

Ovelhas tratadas com acetato de melengestrol (MGA), acetato de medroxiprogesterona oral (MAP) ou esponjas contendo 60 mg de medroxiprogesterona (MPA) durante 14 dias, apresentaram aumentos nas concentrações plasmáticas de E<sub>2</sub> antes do estro, sem elevações notáveis após o mesmo, quando comparado com o tratamento controle (Echternkamp et al., 1976). Bevers et al. (1989) relataram que a administração de 2500 UI de eCG no dia 10 do ciclo estral seguidas por 15 mg de PG em vacas, mostraram uma alta concentração de E<sub>2</sub> nos dois dias seguintes à regressão luteal, sendo estreitamente relacionadas com a quantidade de folículos presentes, a principal origem de produção de E<sub>2</sub>. Já, a aplicação de 500 UI no momento da remoção do dispositivo contendo progesterona (CIDR), provocou aumentos significativos em ovelhas nos dias -2 (15,50±1,75 pg/ml) e -1 (17,10±1,75 pg/ml) pre-ovulatórios (Uribe-Velásquez et al., 2008b).

### Concentrações plasmáticas do hormônio luteinizante (LH)

A administração de P<sub>4</sub> exógena pode resultar na alteração da pulsatilidade de LH durante o tratamento. Assim, em novilhas, Sirois & Fortune (1990) encontraram que um aumento do período inter-ovulatório usando níveis subluteais de P<sub>4</sub>, estava associado com o aumento da pulsatilidade de LH e a persistência do folículo antes da ovulação.

A P<sub>4</sub> exerce uma ação de *feedback* negativo suprimindo a liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) do hipotálamo,

regulando a liberação de gonadotrofinas da hipófise, principalmente na liberação de LH (Martin, 1984; Mihm et al., 1996). Assim, a frequência dos pulsos de LH é diminuído, e as concentrações de  $P_4$  sofrem um incremento.

Os efeitos de  $P_4$  no crescimento do folículo maior, não ovulatório, pode ser mediado pelas mudanças na liberação de LH. Em bovinos têm sido determinado que níveis subluteais de  $P_4$  (1-2 ng/ml no plasma) aumentaram a frequência dos pulsos de LH, mas não as concentrações basais de LH. Este efeito foi associado com o aumento na produção de andrógenos foliculares, com uma prolongada persistência do folículo dominante e aumento da concentração de  $E_2$  (Wehrman et al., 1993). Por outro lado, concentrações luteais normais ou altas concentrações de  $P_4$  diminuem a frequência dos pulsos de LH (Karsch et al., 1979), com uma associada redução na produção de  $E_2$  (Sirois & Fortune, 1990). No mesmo trabalho, foi encontrada uma significativa diminuição nas concentrações plasmáticas de LH e  $E_2$  após o estro, nas fêmeas tratadas com os pessários intravaginais contendo o MAP, constatando então que, o contínuo tratamento com o progestágeno é mais efetivo em suprimir a atividade ovariana e hipofisária, quando comparado com os outros tratamentos, utilizando acetato de melengestrol oral ou  $P_4$  intramuscular.

Aplicações de  $P_4$  por via intramuscular em ovelhas no dia zero do ciclo estral mostraram diminuição nas concentrações de LH imediatamente após o tratamento e, segundo Ottobre et al. (1980), as referidas aplicações não tiveram interferência na habilidade do corpo lúteo em produzir  $P_4$ . Noel et al. (1994) comparando os efeitos de esponjas impregnadas de FGA (40 mg), FGA (40 mg) + eCG (800 UI) e eCG (800 UI) sozinho no dia zero do ciclo estral, em ovelhas Suffolk, não constataram influência nos pulsos e amplitude de LH durante as fases luteal e folicular, quando comparados com o tratamento controle.

Leyva et al. (1998) descreveram os efeitos de  $P_4$  exógena nos pulsos de LH em ovelhas Suffolk, com esponja impregnado de MAP por 12 dias,

a qual foi inserida no dia zero (dia da ovulação) do ciclo estral. A frequência dos pulsos decresceu desde o início do tratamento (1,8 pulsos a cada 8 horas) até o dia seis (1,3 pulsos a cada 8 horas), para logo aumentar a 2,4 pulsos a cada 8 horas ao final do ciclo. No término do tratamento, a  $P_4$  endógena teve uma queda notável ou retornou às suas concentrações basais, o que implica que a frequência dos pulsos de LH foi reduzida pelas altas concentrações de  $P_4$ , resultantes da combinação de  $P_4$  endógena e exógena. O incremento da frequência dos pulsos de LH ao final do tratamento, quando a  $P_4$  endógena atingiu seu nível basal, pode ter indicado um efeito equivalente ao de níveis subluteais de  $P_4$ , presente na esponja.

Os efeitos da progesterona ( $P_4$ ) exógena nas concentrações plasmáticas de LH foram pesquisados em ovelhas Bergamásia por Uribe-Velásquez et al. (2008a). A média  $\pm$  erro padrão da concentração basal ( $\mu/L$ ), a amplitude dos pulsos ( $\mu/L$ ) e a frequência dos pulsos (pulsos/8 horas) de LH são apresentadas por estes autores na Tabela 2.

A concentração plasmática basal de LH no primeiro dia do ciclo estral (dia zero = ovulação) não foi diferente ( $P>0,05$ ) entre os grupos. Também não se verificaram diferenças entre tratamentos no sexto dia do ciclo estral. A amplitude dos pulsos de LH não diferiu ( $P>0,05$ ) entre os grupos no primeiro e no sexto dias do ciclo estral. Entretanto, a  $P_4$  exógena diminuiu ( $P<0,05$ ) a amplitude dos pulsos no primeiro dia quando comparada àquela provocada no sexto dia. A frequência dos pulsos diferiu ( $P<0,01$ ) entre os dois grupos de animais no primeiro e sexto dias do ciclo estral. Verificou-se, então, que o dispositivo contendo  $P_4$  gerou aumento na concentração plasmática de  $P_4$ , característicos da fase lútea, alterando a frequência pulsátil de LH e a atividade folicular. Assim, essa concentração plasmática de  $P_4$  permitiu que o folículo dominante não fosse atingido pela atresia normal e mantivesse seu crescimento e dominância por tempo mais prolongado.

**Tabela 1.** Folículo dominante da primeira onda folicular em ovelhas Bergamácia sincronizadas com CIDR + eCG (500 UI) durante a estação reprodutiva (médias ± EP).

Variáveis	Controle	Tratadas-P <sub>4</sub> (CIDR)
Dia de emergência	0,57±0,53 a	0,86±0,40 a
Dia do máximo diâmetro	4,57±0,43 c	5,71±0,52 d
Diâmetro máximo (mm)	4,29±0,26 c	5,36±0,26 d
Dias do platô	1,29±0,18 a	1,57±0,20 a
Taxa de crescimento (mm/dia)	1,00±0,09 a	1,12±0,07 b

Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem estatisticamente a vs b (p<0,001); c vs d (p<0,05).

Fuente: Uribe-Velásquez et al. (2002).

**Tabela 2.** Médias ± erro-padrão da média da concentração basal plasmática (µg/l), amplitude (µg/l) e frequência dos pulsos (pulsos/8 h) do hormônio luteinizante no primeiro e sexto dias do ciclo estral em fêmeas ovinas Bergamácia tratadas ou não com P<sub>4</sub> exógena (CIDR) no dia da ovulação (dia zero).

Dia do ciclo estral	Grupo	Concentração basal (µg/l)	Amplitude dos pulsos (µg/l)	Frequência dos pulsos (pulsos/8 h)
1	Controle	0,66±0,11 a	0,33±0,30 a	2,55±0,09 a
	Tratado	0,56±0,27 a	0,42±0,21 a	1,49±0,11 b
6	Controle	0,68±0,11 A	0,87±0,30 A	2,20±0,09 A
	Tratado	0,58±0,27 A	0,70±0,21 A	1,22±0,11 B

Médias com distintas letras na coluna diferiram entre si: a vs b (P<0,01) e A vs B (P<0,05).

Fuente: Uribe-Velásquez et al. (2008a).

### Conclusão

A presente revisão representa uma importante contribuição de literatura no tema relacionado com a sincronização do estro e da ovulação em fêmeas ovinas. Especificamente, a maturidade fisiológica dos folículos não somente relaciona-se com seu diâmetro. A competência folicular pode estar primariamente relacionada à capacidade esteroidogênica do folículo e ao ambiente

endócrino no qual o folículo pode crescer e se desenvolve. As diferenças nas concentrações circulantes de progesterona e do estradiol em fêmeas ovinas tratadas com diferentes fármacos podem explicar as diferentes respostas no intervalo do estro e a sincronia do mesmo. Uma melhor compreensão destas diferenças pode permitir uma melhora nos métodos de sincronização do estro e aumentar as oportunidades da implementação da IATF e outras biotecnologias reprodutivas.

### Referências Bibliográficas

- Acritopoulou, S., Haresign, W., Foster, J.P., Lamming, G.E. Plasma progesterone and LH concentrations in ewes after injection of an analogue of prostaglandin F-2. **Journal of Reproduction Fertility**, v.49, p.337-340, 1977.
- Baird, D.T., Scaramuzzi, R.J. Changes in the secretion of ovarian steroids and pituitary luteinizing hormone in the peri-ovulatory period in the ewe: The effect of progesterone. **Journal of Endocrinology**, v.70, p.237-45, 1976.
- Baird, D.T., Swanston, I.A., McNeilly, A.S. Relationship between LH, FSH, and prolactin concentration and the secretion of androgens and estrogens by the preovulatory follicle in the ewe. **Biology of Reproduction**, v.24, p.1013-25, 1981.
- Bevers, M.M., Dieleman, S.J., Van Tol, H.T.M., Blankenstein, D.M., Van Den Broek, J. Changes in pulsatile secretion patterns of LH, FSH, progesterone, androstenedione and oestradiol in cows after superovulation with PMSG **Journal of Reproduction Fertility**, v.87, p.745-54, 1989.
- Bindon, B.M., Blanc, M.R., Pelletier, J., Terqui, M., Thimonier, J. Perioovulatory gonadotrophin and ovarian steroid patterns in sheep of breeds with differing fecundity. **Journal of Reproduction Fertility**, v.55, p.15-25, 1979.
- Campbell, B.K., Mann, G.E., McNeilly, A.S., Baird, D.T. The pattern of ovarian inhibin, estradiol, and androstenedione secretion during the estrous cycle of the ewe. **Endocrinology**, v.127, p.227-35, 1990.
- Cardwell, B.E., Fitch, G.Q., Geisert, R.D. Ultrasonic evaluation for the time of ovulation in ewes treated with norgestomet and norgestomet followed by pregnant mare's serum gonadotropin. **Journal of Animal Science**, v.76, p.2235-38, 1998.
- Castonguay, F., Dufour, J.J., Minvielle, F., Estrada, R. Follicular dynamics and dominance in Boorola x Finnish Landrace and Boorola x Suffolk ewes heterozygous for the F gene. **Journal of Reproduction Fertility**, v. 89, p. 193-203, 1990.
- Chagas, L.M., Souza, C.J.H., Moura, A., Moraes, J.C.F. Viabilidade do emprego de uma minidose de prostaglandina na sincronização de cios em ovinos. **Ciência Rural**, v.24, p.355-8, 1994.
- Chamley, W.A., Buckmaster, J.M., Cain, M.D., Cerini, J., Cerini, M.E., Cumming, I.A., Goding, J.R. The effect of prostaglandin F<sub>2α</sub> on progesterone, oestradiol and luteinizing hormone secretion in sheep with ovarian transplants. **Journal of Endocrinology**, v.55, p.253-63, 1972.
- Donrov, T.S., Batsaihan, D., Ley, W.B. Gonadotrophin extraction from pregnant mare's serum and effect of PMSG preparation on the fertility of Mongolian native ewes. **Small Ruminant Research**, v.28, p.61-66, 1998.
- Dott, H.M., Hay, M.F., Cran, D.G., Moor, R.M. Effect of exogenous gonadotrophin (PMSG) on the antral follicle population in the sheep. **Journal of Reproduction Fertility**, v.56, p.683-9, 1979.
- Driancourt, M.A., Gibson, W.R., Cahill, L.P. Follicular dynamics through the oestrus cycle in sheep. A review. **Reproduction Nutrition Development**, v.25, p.1-15, 1985.
- Driancourt, M.A., Gougeon, A., Royère, D., Thibault, C. Ovarian function. In: Thibault, C., Levasseur, M.C. **Reproduction in mammals and man**. R.H.F. Hunter, 1993. Chap.15, p.283-305.
- Driancourt, M.A., Thatcher, W.W., Terqui, M. Dynamics of ovarian follicular development in cattle during the estrous cycle, early pregnancy and in response to PMSG. **Domestic Animal Endocrinology**, v.8, p.209-221, 1991.
- Duchens, M., Gustafsson, H., Rodríguez-Martínez, H., Forsberg, M., Edqvist, L.E. Effect of induced suprabasal progesterone concentrations on follicular dynamics in heifers. **Reproduction in Domestic Animals**, v.29, p.315-25, 1994.
- Echternkamp, S.E., Bolt, D.J., Hawk, H.W. Ovarian and pituitary hormones in blood of progestogen-treated ewes. **Journal of Animal Science**, v.42, p.893-901, 1976.
- Evans, G., Robinson, T.J. The control of fertility in sheep: endocrine and ovarian responses to progestagen-PMSG treatment in the breeding season and in anoestrus. **Journal of Agricultural Science**, v.94, p.69-88, 1980.
- Gardón, J.C., Simonetti, L. Residual levels on medroxyprogesterone acetate-impregnated sponges after estrus synchronization treatment and their relationship with fertility in cyclic goats. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.34, p.163-6, 1997.
- Ginther, O.J. Influence of progesterone and number of corpora lutea on ovaries in sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v.32, p.1987-92, 1971.
- Godfrey, R.W., Gray, L., Collins, J.R. Estrus synchronization of sheep in the tropics using either controlled internal drug release (CIDR) dispensers or prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF). **Journal**

- of *Animal Science*, v.73, Suppl.1, p.232, 1995.
- González de Bulnes, A., Moreno, J.S., Garcia, L.M., Gomez, B.A., Lopez, S.A. Observación del ovario en la oveja y eficacia en la detección de folículos y cuerpos lúteos mediante ecografía transrectal. *Investigación Agraria. Producción y Sanidad Animal*, v.9, p.319-329, 1994.
- Greyling, J.P.C., Brink, W.C.J. Synchronization of oestrus in sheep: The use of controlled internal drug release (CIDR) dispensers. *South Africa Tydskrif Veek*, v. 17, p.128-132, 1987.
- Greyling, J.P.C., Van Der Westhuysen, J.M. The synchronization of oestrus in sheep. 2. Dose effect of prostaglandin in the double injection regime. *South African Journal of Animal Science*, v.9, p.193-5, 1979.
- Hackett, A.J., Robertson, H.A. Effect of dose and time of injection of prostaglandin F<sub>2α</sub> in cycling ewes. *Theriogenology*, v.13, p.347-51, 1980.
- Hamra, A.H., Massri, Y.G., Marcek, J.M., Wheaton, J.E. Plasma progesterone levels in ewes treated with progesterone-controlled drug-release dispenser, implants and sponges. *Animal Reproduction Science*, v.11, p.187-194, 1986.
- Herrera, H.L., Feldman, S.D., Zarco, Q.L., Valencia, M.J., Ortiz, H.A., Angeles, C.S. Evaluación del efecto luteolítico de la prostaglandina F<sub>2</sub> alfa en diferentes días del ciclo estral de la borrega. *Veterinaria México*, v.21, p.143-7, 1990.
- Hunnicut, L.K., Stobart, R.H., Townsend, R.S., Aimone-Lupher, C.E. Eazi-breed CIDR devices versus prostaglandin F<sub>2α</sub> for synchronization of estrus in mature range ewes. *Journal of Animal Science*, v.50, Suppl.1, p.241, 1995.
- Johnson, S.K., Dailey, R.A., Inskeep, E.K., Lewis, P.E. Effect of peripheral concentrations of progesterone on follicular growth and fertility in ewes. *Domestic Animal Endocrinology*, v.13, p.69-79, 1996.
- Karsch, F.J., Foster, D.L., Legan, S.J., Ryan, K.D., Peter, G.K. Control of the preovulatory endocrine events in the ewe: Interrelationship of estradiol, progesterone, and luteinizing hormone. *Endocrinology*, v.105, p.421-6, 1979.
- Kouskoura, T.H., Kouimtzis, S., Alexaki, E., Smokovitis, A. Comparative studies of ovarian steroids in blood, and specific proteolytic enzymes in the cervical mucus, in four sheep breeds after oestrus synchronization (Progesterone and PMSG). 1. Breed variation of oestradiol-17β and progesterone in blood during natural oestrus, synchronization oestrus, and the first oestrus after synchronized oestrus. *Reproduction in Domestic Animals*, v.30, p.8-13, 1995.
- Kruip, A.M., Brand, A. Follicular growth during the normal cycle and after treatment with progestagens in the ewe. *Annales Biology of Animal Biochemistry Biophys*, v.15, p.191-204, 1975.
- Langford, G.A. Influence of PMSG and time of artificial insemination on fertility of progestogen-treated sheep in confinement *Journal of Animal Science*, v.54, p.1205-1211, 1982.
- Leyva, V., Buckrell, B.C., Walton, J.S. Regulation of follicular and ovulation in ewes by exogenous progestagen. *Theriogenology*, v.50, p.395-416, 1998.
- López-Sebastian, A. Descarga preovulatoria de LH y momento de la ovulación en ovejas con celo inducido mediante progestágenos y PMSG. *Investigación Agraria. Producción y Sanidad Animal*, v.6, p.123-130, 1991.
- Martin, G.B. Factors affecting the secretion of luteinizing hormone in the ewe. *Biology Reviews*, v.59, p.1-87, 1984.
- McNatty, K.P., Gibb, M., Dobson, C., Ball, K., Coster, J., Heath, D., Thurley, D.C. Preovulatory follicular development in sheep treated with PMSG and/or prostaglandin. *Journal of Reproduction Fertility*, v.65, p.111-123, 1982.
- McNatty, K.P., Henderson, K.M., Lun, S., Heath, D.A., Ball, K., Hudson, N.L., Fannin, J., Gibb, M., Kieboom, L.E., Smith, P. Ovarian activity in Booroola x Romney ewes which have a major gene influencing their ovulation rate *Journal of Reproduction Fertility*, v.73, p.109-20, 1985.
- McNeilly, A.S., Picton, H.M., Campbell, B.K., Baird, D.T. Gonadotrophic control of follicle growth in the ewe. *Journal of Reproduction Fertility*, Supplement 43, p.177-186, 1991.
- Mihm, M., Diskin, M.G., Roche, J.F. Regulation of follicle wave growth in cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, v.31, p.531-538, 1996.
- Moraes, J.C.F., Souza, C.J.H, Collares, R.S. Situação atual e perspectivas da inseminação artificial em ovinos. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v.22, p.87-91, 1998.
- Naqvi, S.M.K., Gulyani, R., Pmittal, J. Estrus synchronization response in Kheri ewes treated with prostaglandin F<sub>2α</sub>. *Indian Journal of Animal Sciences*, v.68, p 564-5, 1998.
- Noel, B., Bister, J.L., Pierquin, B., Paquay, R. Effects of FGA and PMSG on follicular growth and LH secretion in Suffolk ewes. *Theriogenology*, v.41, p.719-727, 1994.

- Ottobre, J.S., Lewis, G.S., Thayne, W.V., Inskip, E.K. Mechanism by which progesterone shortens the estrous cycle of the ewe. **Biology of Reproduction**, v.23, p.1046-53, 1980.
- Oyedipe, E.O., Pathiraja, N., Gyang, E.O., Edqvist, L.E. Effect of dose of pregnant mare serum gonadotrophin on estrus parameters, ovulation rate and peripheral progesterone concentrations in Yankasa ewes. **Animal Reproduction Science**, v.20, p.255-64, 1989.
- Pearce, D.T., Robinson, T.J. Plasma progesterone concentrations, ovarian and endocrinological responses and sperm transport in ewes with synchronized oestrus. **Journal of Reproduction Fertility**, v.75, p.49-62, 1985.
- Rubianes, E., Ungerfeld, R., Viñoles, C., Rivero, A., Adams, G. Ovarian response to superstimulatory treatment initiated relative to wave emergency in ultrasonographically monitored ewes. **Theriogenology**, v.47, p.1479-88, 1997.
- Rubianes, E., Castro, T., Kmaid, S. Estrus response after a short progesterone priming in seasonally anestrous goats. **Theriogenology**, v. 49, p. 356-362, 1998.
- Schoenemann, H.M., Hallford, D. M. Influence of fluorogestone acetate on serum progesterone and histological characteristics in ewes. **Animal Production**, v.35, p.321-6, 1982.
- Schrick, F.N., Surface, R.A., Pritchard, J.Y., Dailey, R.A., Townsend, E.C., Inskip, E.K. Ovarian structures during the estrous cycle and early pregnancy in ewes. **Biology of Reproduction**, v.49, p.1133-40, 1993.
- Scudamore, C.L., McEvoy, T.G., Aitken, R.P., Robinson, J.J., Robertson, I.S. The effect of two different levels of progesterone priming on the response of ewes to superovulation. **Theriogenology**, v.39, p.433-42, 1993.
- Sirois, J., Fortune, J.E. Lengthening of the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: a model for studying ovarian follicular dominance. **Endocrinology**, v.127, p.916-25, 1990.
- Taylor, C., Manikkam, M. High circulating levels of progesterone early in the estrous cycle can alter follicular dynamics in heifers. **Biology of Reproduction**, v.48, Suppl.1, p.119, 1993.
- Turnbull, K.E., Braden, A.W.H., Mattner, P.E. The pattern of follicular growth and atresia in the ovine ovary. **Australian Journal of Biological Sciences**, v.30, p.229-241, 1997.
- Uribe-Velásquez, L.F.; Oba, E.; Lara-Herrera, L.C.; et al. Respostas endócrinas e ovarianas associadas com o folículo dominante da primeira onda folicular em ovelhas sincronizadas com CIDR ou PGF<sub>2α</sub>. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.31, n.2, p.944-953, 2002.
- Uribe-Velásquez, L.F.; Oba, E.; Souza, M.I.L. Efeitos da progesterona exógena sobre o desenvolvimento folicular em ovelhas. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.1, p. 58-65, 2008a.
- Uribe-Velásquez, L.F.; Souza, M.I.L.; Loaiza, A.M. Efecto de la sincronización del estro con prostaglandina-F<sub>2α</sub> vs CIDR + 500 UI de eCG en ovejas Bergamacia durante el inicio de la fase luteal. **Revista Científica**, v.XVIII, n.4, p.368-373, 2008b.
- Uribe-Velásquez, L.F.; Oba, E.; Souza, M.I.L. Población folicular y concentraciones plasmáticas de progesterona (P<sub>4</sub>) en ovejas sometidas a diferentes protocolos de sincronización. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v.40, p.83-88, 2008c.
- Uribe-Velásquez, L.F.; Souza, M.I.L.; Osorio, J.H. Avaliação ultra-sonográfica e endócrina da resposta ovariana de cabras submetidas ao tratamento com implantes de progesterona por 14 dias seguida de diferentes doses de eCG, 2009 (*In press*).
- Wheaton, J.E., Carlson, K.M., Windels, H.F., Johnston, L.J. CIDR: A new progesterone-releasing intravaginal device for induction of estrus and cycle control in sheep and goats. **Animal Reproduction Science**, v.33, p.127-41, 1993.
- Wherman, M.E., Roberson, M.S., Cupp, A.S., Kojima, F.N., Stumpf, T.T., Werth, L.A., Wolfe, M.W., Kittok, R.J., Kinder, J.E. Increasing exogenous progesterone during synchronization of estrus decreases endogenous 17β-estradiol and increases conception in cows. **Biology of Reproduction**, v.49, p.214-20, 1993.