

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR-MG
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PAULO HENRIQUE ARAÚJO SOARES

A INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL EM TEMPO FIXO NO CONTEXTO DA
REPRODUÇÃO BOVINA – REVISÃO DE LITERATURA

FORMIGA – MG

2017

PAULO HENRIQUE ARAÚJO SOARES

A INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL EM TEMPO FIXO NO CONTEXTO DA
REPRODUÇÃO BOVINA – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Medicina Veterinária do UNIFOR-MG,
como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Fabiano Santos Junqueira

FORMIGA – MG

2017

S676 Soares, Paulo Henrique Araújo.
A inseminação artificial em tempo fixo no contexto da reprodução
bovina – revisão de literatura / Paulo Henrique Araújo Soares. – 2017.
50 f.

Orientador: Fabiano Santos Junqueira.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina
Veterinária)-Centro Universitário de Formiga – UNIFOR, Formiga, 2017.

1. Bovinos. 2. Reprodução animal. 3. Sincronização. I. Título.

CDD 636.08926

Paulo Henrique Araújo Soares

A INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL EM TEMPO FIXO NO CONTEXTO DA
REPRODUÇÃO BOVINA – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Medicina Veterinária do UNIFOR-MG,
como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabiano Santos Junqueira
Orientador

Prof. Ms. Fabrício Rodrigues Amaral
UNIFOR-MG

Profª. Ms. Fernanda Pinheiro Lima
UNIFOR-MG

Formiga, 06 de julho de 2017.

“Dedico esta conquista a meus pais (Taciana e Dorinato),
a minha irmã (Cíntia) e a todos que torceram por mim
durante esta trajetória.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade concedida e a todos os santos que intercederam por mim nesta jornada.

O meu muito obrigado ao meu Pai (Dorinato), minha mãe (Taciana) e minha irmã (Cíntia) que não mediram esforços para me apoiarem. Aos meus avós: Murilo (In memoriam), Nirta, Demerval e Doralice, agradeço pelos exemplos de simplicidade. A todos os meus familiares, minha gratidão pela torcida e pelo apoio oferecido.

Agradeço a todos os professores (Ana Dalva, Carlyle, Cláudia, Dênio, Fabrício, Fernanda, Glauco, Hesley, João Marcos, Júnior, Jussara, Léo, Leozão, Márcio, Mão, Priscila, Raquel, Rebeca, Roberto, Suzi, Zé Antônio, Zezinho) que compartilharam comigo sua sabedoria e me fizeram admirar cada vez mais, esta fascinante profissão. Agradeço de modo particular, ao meu orientador Fabiano, que sempre me incentivou e se empenhou para me auxiliar, não só neste trabalho, mas em toda minha trajetória acadêmica.

Agradeço a todos os colegas de sala, em especial aqueles que se tornaram grandes amigos (Naty, Rogério, Mariá, Amanda, Aline, Cáthya, Monte, Bernardo, Fernanda, Karol, Miller e Pi). Minha gratidão também se estende a todos os colegas feitos na van e nas monitorias prestadas.

Por fim, agradeço a todos os amigos que através de um conselho ou uma oração, me fizeram seguir em frente para que eu realizasse este sonho.

RESUMO

A Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF) é uma biotecnologia, que tem possibilitado aos pecuaristas, alcançarem uma alta eficiência reprodutiva do rebanho. Esta biotécnica consiste em sincronizar o ciclo estral de fêmeas bovinas, por meio da aplicação de fármacos análogos aos hormônios naturais em um período pré-determinado. Várias são as metodologias utilizadas para a sincronização do estro e ovulação, como por exemplo, a aplicação sistemática de $\text{PGF}_2\alpha$, o protocolo ovsynch e os protocolos a base de progestágenos. Como principais vantagens da implantação de programas de IATF, destaca-se a diminuição do intervalo entre partos, a eliminação do tempo gasto com a observação de cio e a formação de lotes homogêneos. Entretanto, existem alguns fatores que podem interferir nos resultados da IATF, sendo os principais: a condição corporal apresentada pelas vacas no pós-parto, a produtividade do animal e o vínculo materno existente. Nesta perspectiva, o presente trabalho tem por objetivo, expor como a IATF se insere no contexto da reprodução bovina, discorrendo tal assunto, através de uma revisão bibliográfica.

Palavras-chave: Bovinos. Reprodução Animal. Sincronização.

ABSTRACT

The (IATF) [Brazilian acronym for] Artificial Fixed Time Insemination is a biotechnology, which has enabled cattle ranchers to achieve a high reproductive efficiency of the herd. This biotechnique consists of synchronizing the estrous cycle of bovine females, through the application of drugs analogous to natural hormones in a predetermined period. There are several methodologies used for the synchronization of estrus and ovulation, such as the systematic application of PGF2 α , ovsynch protocol and progestogen-based protocols. The main advantages of the implementation of IATF programs are the reduction of the interval between deliveries, the elimination of the time spent on the observation of estrus and the formation of homogeneous lots. However, there are some factors that may interfere with the results of the IATF, being the main ones: the body condition presented by the cows in the postpartum period, the animal's productivity and the existing maternal bond. In this perspective, the present work aims to show how the IATF is inserted in the context of bovine reproduction, discussing this subject, through a bibliographical review.

Key words: Cattle. Animal Reproduction. Synchronization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação esquemática do sistema reprodutor de fêmeas bovinas	13
Figura 2 – Representação esquemática da dinâmica ovariana.	17
Quadro 1 – Principais fármacos a base de eCG.....	26
Quadro 2 – Principais fármacos a base de ésteres de estrogênio.....	27
Quadro 3 – Principais progestágenos disponíveis no mercado brasileiro	28
Quadro 4 – Principais fármacos a base de agentes luteolíticos	29
Quadro 5 – Principais análogos de GnRH disponíveis no mercado brasileiro.....	30
Quadro 6 – Modificações ao protocolo Ovsynch	31
Quadro 7 – Protocolos de IATF realizados em rebanhos leiteiros	33
Quadro 8 – Protocolos de IATF realizados em rebanhos de corte	35
Figura 3 – Protocolo de IATF indicado para novilhas de raças de corte cíclicas.....	45
Figura 4 – Protocolo de IATF para fêmeas bovinas em geral	45
Figura 5 – Protocolo de IATF recomendado para novilhas taurinas.....	46
Figura 6 – Protocolo de IATF recomendado para novilhas zebuínas	46
Figura 7 – Protocolo de IATF para vacas em geral.....	47
Figura 8 – Protocolo de IATF para vacas em geral com uso de CE.....	47
Figura 9 – Protocolo de IATF recomendado para vacas leiteiras	48
Figura 10 – Protocolo de IATF recomendado para vacas de corte	48
Figura 11 – Protocolo de IATF com sêmen sexado	49
Figura 12 – Protocolo de IATF com desmame temporário	49
Figura 13 – Protocolo de IATF recomendado para vacas de alta produção em anestro	50
Figura 14 – Protocolo de IATF recomendado para vacas zebuínas em anestro.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BE – Benzoato de estradiol;
BEN – Balanço energético negativo
CE – Cipionato de estradiol;
CL – Corpo lúteo;
cm – Centímetros;
D0 – Dia 0 (Dia do início do protocolo de IATF);
D7 – Dia 7 (Sete dias após o início do protocolo de IATF);
D8 – Dia 8 (Oito dias após o início do protocolo de IATF);
D9 – Dia 9 (Nove dias após o início do protocolo de IATF);
D10 – Dia 10 (10 dias após o início do protocolo de IATF);
D11 – Dia 11 (11 dias após o início do protocolo de IATF);
E₂ – Estrógeno;
ECC – Escore de condição corporal;
eCG – Gonadotrofina Coriônica Equina;
FSH – Hormônio folículo estimulante;
g – Gramas
GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofinas;
IA – Inseminação Artificial;
IATF – Inseminação Artificial em Tempo Fixo;
IM – Intramuscular;
LH – Hormônio luteinizante;
mm – milímetro;
mg – miligramas;
µg – micrograma;
µm – milímetro;
MPA – acetato de medroxiprogesterona;
P4 – Progesterona;
PGF_{2α} – Prostaglandina F_{2α};
UI – Unidades Internacionais;
VE – Valerato de estradiol;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1. Anatomia do trato reprodutor de fêmeas bovinas	13
2.2. Ciclo estral bovino	15
2.3. Dinâmica folicular.....	17
2.4. Endocrinologia da reprodução	20
2.4.1. Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH)	20
2.4.2. Hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH).....	21
2.4.3. Estrógeno e progesterona.....	21
2.4.4. Inibina.....	22
2.4.5. Prostaglandina F₂α	22
2.5. Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF)	23
2.6. O controle farmacológico na sincronização do ciclo estral	24
2.6.1. Gonadotrofina Coriônica Equina (eCG)	25
2.6.2. Ésteres de estrogênio	26
2.6.3. Progestágenos.....	27
2.6.4. Agentes luteolíticos	29
2.6.5. Análogos do GnRH.....	30
2.7. Métodos de sincronização do estro e ovulação	30
2.8. Fatores que afetam o sucesso da IATF	36
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXO A – Protocolos de IATF	45

1. INTRODUÇÃO

A eficiência reprodutiva do rebanho desencadeia grande impacto sobre a lucratividade na bovinocultura. Desta forma, a busca para melhoria de alguns aspectos reprodutivos do rebanho são essenciais, como por exemplo, a diminuição do intervalo entre partos e o retorno da atividade ovariana após o parto.

Nos últimos anos, o emprego da Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF) obteve uma acentuada ascensão na pecuária nacional. Isto se deve, ao fato de tal biotecnologia, proporcionar às fêmeas bovinas a diminuição e/ou eliminação de problemas relacionados à baixa eficiência reprodutiva.

A IATF é uma biotécnica que visa à sincronização do estro e ovulação de vários animais de um rebanho em um período determinado, independente do estágio do ciclo estral em que as fêmeas se encontrem. Tal sincronização é realizada mediante a administração de fármacos análogos aos hormônios naturais, que simulam os eventos fisiológicos da reprodução.

Existe uma grande variedade de protocolos de IATF descritos na literatura, sendo necessário que haja uma reflexão de qual melhor sequência de aplicação de hormônios deve ser realizada no rebanho trabalhado. A escolha deverá ser feita mediante as características apresentadas pelo rebanho e o conhecimento do profissional, quanto aos mecanismos fisiológicos que regem a dinâmica folicular.

Além disso, é necessário compreender alguns aspectos que podem interferir no sucesso dos programas de IATF, sendo os principais: a condição corporal apresentada pelas fêmeas após o parto, a produção leiteira, o vínculo materno, a condição sanitária e o estresse térmico.

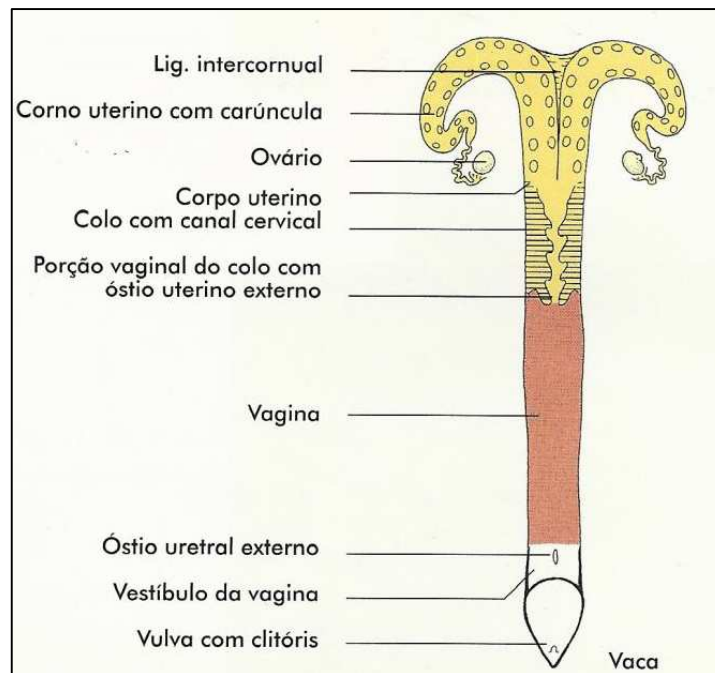
Neste contexto, o presente trabalho visa elucidar como a IATF se insere no contexto da reprodução bovina, apresentando por meio de uma revisão bibliográfica, conceitos básicos da reprodução, características da biotecnologia, bem como as metodologias aplicadas na sincronização do estro (exemplificando os principais fármacos utilizados).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Anatomia do trato reprodutor de fêmeas bovinas

O trato reprodutor das fêmeas bovinas é composto por: ovários, ovidutos, útero, cérvix uterina, vagina, vestíbulo da vagina e vulva. A FIG. 1 ilustra tais estruturas (KÖNIG; LIEBICH, 2004; HAFEZ; HAFEZ, 2004a, BALL; PETERS, 2006a).

Figura 1 – Representação esquemática do sistema reprodutor de fêmeas bovinas



Fonte: KÖNIG; LIEBICH, 2004, p. 143.

Os ovários são órgãos pares, que se localizam até o terço ventral da cavidade abdominal, cranialmente ao púbis. Possuem formato elíptico (forma de amêndoa), tendo como tamanho cerca de 1,5 a 5 cm de comprimento e 1 a 3 cm de diâmetro, sendo esta dimensão variável mediante a fase do ciclo estral, ao qual a fêmea se encontra. Estes órgãos são sustentados pelo mesovário, e irrigados pela artéria ovariana. Desempenham tanto função endócrina (devido à esteroidogênese), quanto função exócrina (devido à produção de gametas). Os ovários possuem uma zona medular (estroma), na qual se localiza nervos, vasos sanguíneos e linfáticos, e uma zona cortical (região parenquimatosa) na qual se desenvolvem os folículos ovarianos (GLOOBE, 1989; KÖNIG; LIEBICH, 2004; BALL; PETERS, 2006a).

Os ovidutos – ou tubas uterinas – estão em íntima relação anatômica com os ovários. Estes órgãos são pares e são sustentados pela ramificação do ligamento largo, denominado mesossalpinge. O oviduto é dividido em três estruturas funcionais. A primeira delas é

chamada de infundíbulo, no qual se localiza as fímbrias (com forma de franjas), que têm por função captar os oócitos liberados pelo ovário. No segmento médio do oviduto, se encontra a ampola, na qual ocorre o processo de fertilização. Conectado a ampola, está o istmo, estrutura que se liga ao corno uterino e capta os espermatozoides, realizando contrações para levá-los até a ampola. Cada oviduto possui 20 a 30 cm de comprimento e 2 a 3 mm de diâmetro (HAFEZ; HAFEZ, 2004a; BALL; PETERS, 2006a).

O útero é constituído por dois cornos uterinos, um corpo e uma cérvis (colo), e quando esticado tem formato de Y. O útero é constituído por três camadas: a camada mais interna mucosa (endométrio), camada muscular (miométrio) e a camada externa serosa (perimétrio). Os ruminantes possuem no endométrio estruturas denominadas carúnculas que tem por função: fixar a placenta durante a gestação. O útero é sustentado pelo mesométrio e irrigado pela artéria uterina média. O tamanho do útero é variável, pois depende de alguns fatores, tais como: a idade da fêmea e a quantidade de partos. No entanto estima-se, que um útero não gravídico, tem aproximadamente nos cornos 20 a 40 cm de comprimento e 1,2 a 4 cm de diâmetro (GLOOBE, 1989; KÖNIG; LIEBICH, 2004; BALL; PETERS, 2006a).

A cérvis é uma estrutura fibrosa que possui uma espessa parede. Ela funciona como barreira entre a vagina e o útero. Seu lúmen abre-se somente no cio ou no nascimento. Nos bovinos, a cérvis possui formato transversal sendo dividida geralmente, por quatro pregas, denominados anéis (GLOOBE, 1989; KÖNIG; LIEBICH, 2004).

Caudal a cérvis se encontra a vagina, que possui uma superfície epitelial, uma camada muscular e uma camada serosa. Ela representa o órgão copulatório das fêmeas bovinas. O lúmen da vagina diminui na porção cranial pela projeção do colo uterino, formando o fórnice vaginal (KÖNIG; LIEBICH, 2004; HAFEZ; HAFEZ, 2004a).

Outro componente do trato reprodutor das fêmeas bovinas é o vestíbulo da vagina. A junção entre a vagina e o vestíbulo é apontada pelo orifício uretral e comumente por uma saliência (o hímen vestigial). Há casos de vacas, que o hímen é tão proeminente que gera interferência na cópula. O vestíbulo mede aproximadamente 10 cm (HAFEZ; HAFEZ, 2004a).

A vulva é composta por lábios vulvares. Ela compreende a abertura externa do trato reprodutivo. Os lábios vulvares se unem conjuntamente nos ângulos dorsal (arredondado) e ventral (agudo). Ela permite a entrada do pênis do reprodutor ou a pipeta de inseminação (KÖNIG; LIEBICH, 2004; BALL; PETERS, 2006a).

2.2.Ciclo estral bovino

O ciclo estral envolve o intervalo de um estro ao outro, sendo dividido em quatro estágios: Proestro, Estro, Metaestro e Diestro. Um ciclo regular de vacas adultas, dura cerca de aproximadamente 21 dias, sendo a espécie bovina poliéstrica (BENITES; BARUSELLI, 2011).

O ciclo estral está dividido em fase luteal e fase folicular. A fase folicular está sobre efeito do hormônio estrógeno e compreende o proestro e estro. Já a fase luteal está sobre o efeito da progesterona, sendo esta fase representada pelo metaestro e diestro (BALL; PETERS, 2006b).

Hafez e Hafez (2004b) expõem que o ciclo estral é regulado mediante mecanismos endócrinos e neuroendócrinos, especialmente pela ação dos hormônios hipotalâmicos, as gonadotrofinas e os esteroides secretados pelas gônadas.

O primeiro ciclo estral se dá quando a fêmea entra na puberdade, pois é nesta etapa que ocorre o primeiro estro e a primeira ovulação. No entanto, o estabelecimento do momento em que a fêmea irá entrar em puberdade é muito variável, uma vez que depende de fatores ambientais e genéticos, tais como: raça e peso corporal (BALL; PETERS, 2006b).

O proestro possui duração média de dois a três dias, e é caracterizado pelo déficit de progesterona e aumento do estradiol sérico. Este fato se deve ao avanço do desenvolvimento folicular, devido a maciça liberação de GnRH e conseqüentemente de gonadotrofinas, acompanhados de lise do corpo lúteo. Ao exame clínico é possível observar os seguintes sinais na inspeção: vulva levemente edemaciada, vestibulo avermelhado e baixa secreção de muco. Além disso, na palpação retal é possível identificar: útero com boa contratilidade, ovários com folículos de 15 a 20 mm de diâmetro e corpo lúteo firme e em regressão com 10 a 20 mm (EMBRAPA, 1991; GRUNERT, 2013).

O estro é o estágio do ciclo estral, no qual haverá manifestação de receptividade sexual, por consequência dos altos níveis de estrógeno sérico. As vacas em cio (estro) irão manifestar postura submissa para serem montadas pelo touro e/ou por outras vacas do rebanho, irão apresentar atividade aumentada, mugidos constantes, vulva edemaciada, mucosa vestibular e vaginal hiperêmica, secreção de muco vaginal de cor clara e vestígios deste na cauda e quartos traseiros. Na palpação retal, é observado: útero fortemente contraído e folículos ovarianos com até 25 mm de diâmetro. A duração média do estro é 12 a 18 horas, sendo este valor variável, haja vista, que vários fatores podem influenciá-lo, como por

exemplo, a raça. Animais zebuínos possuem uma duração mais curta de cio que animais europeus (BALL; PETERS, 2006b; GRUNERT, 2013; THOMPSON, 2006).

O estágio seguinte é denominado metaestro, que têm duração média de dois a três dias. Um dos eventos que ocorre no metaestro é a ovulação, que é desencadeada em média 12 horas após o termino do estro. As células do folículo ovariano após a ovulação, irão se reorganizar e multiplicar, dando origem ao corpo lúteo, responsável principalmente, pela produção de progesterona. A fêmea neste estágio, não aceita mais ser montada e pode ser avaliado em alguns animais, secreção de muco sanguinolento e vestígios deste na cauda e quartos traseiros. Na palpação retal, o útero se apresenta com baixa contratilidade e o ovário com um pequeno corpo lúteo macio, sendo este não detectável na palpação retal na maioria dos casos (EMBRAPA, 1991; GRUNERT, 2013).

O diestro abrange o maior período do ciclo estral, sendo este estágio caracterizado pela intensa atividade do corpo lúteo, que secreta alta concentração de progesterona. A mucosa vestibular e vaginal se apresenta rosa pálido e não muito úmida, enquanto a cérvix se apresenta 'fechada' pela formação de um tampão mucoso. Quanto aos achados na palpação retal, avalia-se que o útero possui pouca contratilidade, corpo lúteo detectável, por estar com até 30 mm de diâmetro e ao final do diestro é possível palpar folículos ovarianos em estágios iniciais de até 14 mm (BENITES; BARUSELLI, 2011; GRUNERT, 2013).

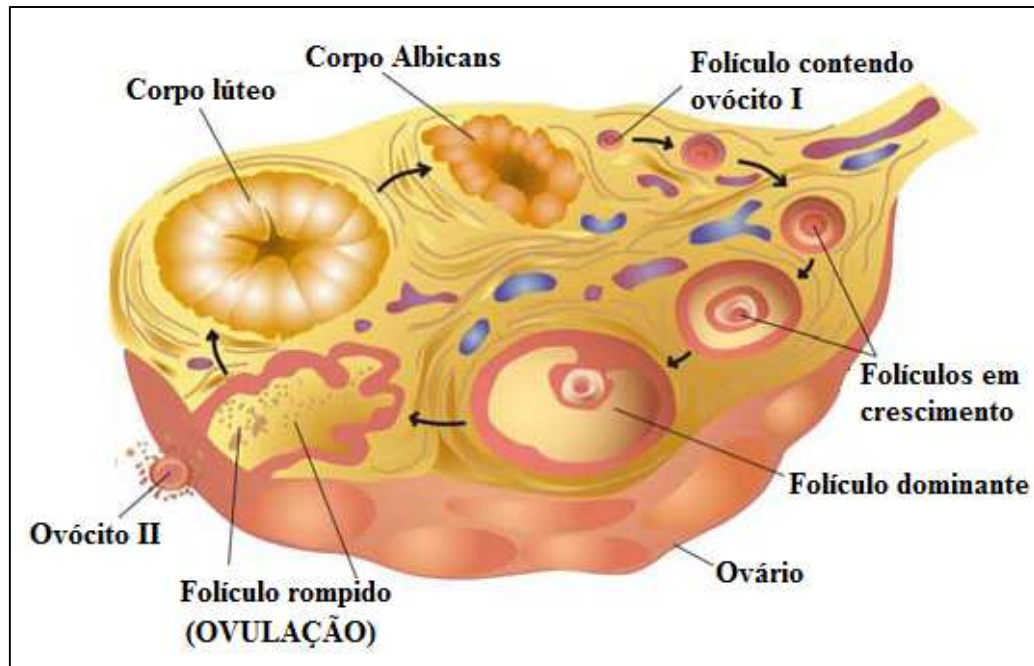
Ao fim do diestro, as concentrações de progesterona decrescem – por efeito da lise do corpo lúteo, mediada pela $PGF_2\alpha$ – levando ao início de um novo ciclo estral. No entanto, se houver presença de um concepto, a luteólise é bloqueada e a gestação prossegue (BALL; PETERS, 2006b).

Alguns fatores impedem que o ciclo estral ocorra normalmente, deixando a fêmea em um quadro de anestro. Este quadro se define por uma inatividade sexual, ou seja, a fêmea não irá manifestar comportamento de estro, apresentando falha no desenvolvimento de folículos ovarianos. O anestro pode ser por uma insuficiência de gonadotrofinas, como por exemplo, nos episódios de mudanças estacionais, freemartinismo, ovários císticos, deficiências nutricionais e em alguns animais pela lactação. Além disso, o anestro pode ser desencadeado por persistência do corpo lúteo, em casos de gestação, mumificação e piometra (JAIUNDEEN; HAFEZ, 2004).

2.3. Dinâmica folicular

Os ovários são os órgãos responsáveis pelo desenvolvimento dos folículos e conseqüentemente dos oócitos (KASTELIC, 2004). Na FIG. 2 é demonstrada uma representação esquemática da dinâmica ovariana.

Figura 2 – Representação esquemática da dinâmica ovariana.



Fonte: Adaptado de GÓMEZ, 2008, p. 392.

Hafez e Hafez (2004c, p. 69) discorrem que “o folículo ovariano é uma unidade fisiológica equilibrada cujas estruturas e funções dependem de fatores extracelulares, como as gonadotrofinas e um complexo sistema de interações interfoliculares”.

A classificação dos folículos ovarianos se dá em folículos pré-antrais e folículos antrais. Os folículos pré-antrais englobam os folículos primordiais, primários e secundários, já os folículos antrais têm como representantes os folículos terciários e os folículos de *Graaf* (pré-ovulatórios). Somente os folículos antrais possuem total dependência de gonadotrofinas (FSH e LH) para se desenvolverem, sendo que o crescimento dos folículos pré-antrais está condicionado a fatores intraovarianos e locais (MAGALHÃES et al., 2012).

Os folículos primordiais representam o estoque de folículos constituídos durante a fase fetal, se desenvolvendo durante a fase de vida reprodutiva. Eles são formados no feto entre 150 e 180 dias de gestação. Eles ficam em estado quiescente, com presença de células denominadas pré-granulosa, envolvidas por uma membrana basal. Os oócitos permanecem no

estágio de prófase da primeira divisão meiótica, sem zona pelúcida. Não há suprimento sanguíneo para tais folículos e sua nutrição acontece por difusão (BENITES; BARUSELLI, 2011; MORAES et al., 2014).

Os folículos primordiais possuem células epiteliais planas, e quando se transformam em folículos primários este epitélio se torna isoprismático com uma camada de células da granulosa em forma cuboide. Com efeito, os folículos primários terão alcançado um diâmetro de 100 μm , com início da constituição da zona pelúcida do oócito (KÖNIG; LIEBICH, 2004; LIMA-VERDE; ROSSETTO; FIGUEIREDO, 2011).

Quando o desenvolvimento folicular atinge a fase de folículo secundário, há presença de uma zona pelúcida bem definida e células foliculares (granulosa, teca interna e externa) em intensa atividade mitótica. Nesta fase, os folículos já alcançaram um diâmetro médio de 200 μm e se tornam responsivos às gonadotrofinas FSH e LH (ALMEIDA, 1999; LIMA-VERDE; ROSSETTO; FIGUEIREDO, 2011).

Após esta fase, os folículos secundários se desenvolvem e formam uma cavidade denominada antro, preenchida por um líquido, atingindo um diâmetro de 400 μm . Neste estágio, eles são denominados folículos terciários, possuindo células da granulosa cuboide em diversas camadas, além de células da teca interna e externa, da lâmina basal e das células do *cumulus oophorus* (LEITÃO et al., 2009).

Por fim, ao receber estímulos para desenvolvimento, os folículos se tornam maduros e um do montante que foram selecionados atinge o papel de dominante alcançando o *status* de folículo pré-ovulatório, possuindo este uma cavidade (antro) maior (LEITÃO et al., 2009; MORAES et al., 2014).

O desenvolvimento folicular de fêmeas bovinas é realizado por meio de ondas foliculares. Em vacas é descrito a existência de três ondas de desenvolvimento folicular por ciclo. Todavia, isto não é uma regra, haja vista, que algumas fêmeas apresentam apenas duas ondas, enquanto outras apresentam quatro ondas (NOSEIR, 2003).

Segundo Adams et al. (2008) a primeira onda de desenvolvimento folicular inicia-se logo após a ovulação (dia 0), a segunda no dia oito ou nove do ciclo estral e a terceira onda culminando no dia 15 ou 16. Cada onda de desenvolvimento folicular possui quatro estágios: recrutamento, seleção, dominância e atresia folicular ou ovulação (DISKIN; AUSTIN; ROCHE, 2002).

O processo de recrutamento folicular é realizado por meio da mobilização de vários folículos antrais com diâmetro médio de 3 mm. Para que ocorra o recrutamento folicular é

necessário que haja um aumento de FSH, proporcionando assim o crescimento dos folículos recrutados (ROCHE, 2004).

Já no estágio de seleção, apenas alguns dos folículos recrutados da onda são selecionados para se desenvolverem. Todos os folículos recrutados podem ser selecionados, porém somente determinados folículos atingem esta capacidade, pois adquirem um diâmetro médio de 8,5 mm. Nesta fase há um processo de divergência, que consiste na diferenciação entre o futuro folículo dominante dos folículos restantes. A divergência possui como característica a baixa concentração sérica de FSH, sendo este fato consequência da alta produção de estrógeno e inibina pelo folículo de maior diâmetro. Esta baixa de FSH não prejudica o folículo dominante, pois este adquire capacidade de responder aos estímulos proporcionados pelo LH (BEG; GINTHER, 2006).

O folículo dominante além de possuir um tamanho maior, possui também uma elevada concentração de estradiol e vários receptores de LH. Nesta perspectiva, o folículo dominante secreta mais que 80% de estradiol e 55% de inibina em relação ao folículo de estágio anterior (MORAES et al., 2014).

Um dos efeitos do estradiol é a formação de receptores adicionais de FSH sobre as células da granulosa. Todavia, à medida que estas células são estimuladas, a produção de inibina é aumentada e há *feedback negativo* sobre a secreção de FSH. Desta maneira, haverá uma maior liberação de LH que resultará no pico pré-ovulatório (DAVIDSON; STABENFELDT, 2014).

Demais folículos que não alcançam o *status* de dominante entram em estado de atresia. A atresia folicular compreende diversas mudanças morfológicas, bioquímicas e histológicas que culminam em degeneração. Ela está associada à insuficiência de receptores gonadotróficos nas células foliculares (HAFEZ; HAFEZ, 2004c).

Para que haja a ovulação o folículo dominante deve passar pelo processo de maturação, que é realizado através das gonadotrofinas, em especial o LH. O LH irá se ligar nos receptores das células da teca interna, estimulando a síntese de andrógenos. Os andrógenos produzidos são encaminhados para as células da granulosa por difusão. Estas células ao receberem os estímulos do FSH irão aumentar a atividade da aromatase, que provocará a conversão de andrógenos em estrógeno (STEVENSON, 2007).

A partir da onda pré-ovulatória de LH, em média 24 horas antes da ovulação, ocorre mudanças críticas no folículo de *Graaf* que culminam na liberação do oócito. Ressalta-se que esta onda pré-ovulatória é induzida pelo estradiol, que propicia *feedback positivo* sobre o hipotálamo na secreção pulsátil de GnRH. Neste sentido, quando a alta concentração de

GnRH alcançar a adenohipófise, irá estimular a liberação de LH, haja vista, que a inibina estará impedindo a liberação de FSH (DAVIDSON; STABENFELDT, 2014).

Moraes et al. (2014), demonstram que após a ovulação as células foliculares sofrem intensas alterações morfológicas, marcadas por angiogênese, proliferação de células fibroblásticas e hipertrofia das células luteais. As células luteais são distinguidas em grandes e pequenas. As células luteais grandes tem origem das células da granulosa, e as pequenas são de origem das células da teca.

As células luteais constituirão o corpo lúteo que produzirá progesterona. A progesterona terá como principal efeito, realizar a manutenção da gestação. O LH é um importante agente para a manutenção do corpo lúteo (DAVIDSON; STABENFELDT, 2014).

Em fêmeas não gestantes, haverá o processo conhecido como luteólise. Este processo se dá, quando a prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) entra em contato com as células luteais e provocam a apoptose destas células. Nesta perspectiva, o corpo lúteo ao se degenerar é denominado corpo albicans, o qual não terá eficiência na produção de progesterona (MORAES et al., 2014).

2.4. Endocrinologia da reprodução

O desenvolvimento folicular está basicamente, sob controle do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, sendo este desenvolvimento, realizado através de hormônios esteroides, prostaglandinas e glicoproteínas (BENITES; BARUSELLI, 2011).

2.4.1. Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH)

O GnRH é um decapeptídeo sintetizado pelo hipotálamo (área hipotalâmica anterior, núcleos pré-ópticos e núcleo supraquiasmático) que tem por função estimular a liberação de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) na adeno-hipófise (HAFEZ; JAINUDEEN; ROSNINA, 2004).

Benites e Baruselli (2011) relatam que o mecanismo de ação do GnRH envolve: ligação nos receptores de membrana das células da adeno-hipófise, com posterior ativação da adenilciclase. Isto resulta, no aumento da formação de AMP cíclico (AMPc) a partir de ATP no interior das células. Nesta perspectiva, haverá aumento na retenção de cálcio, estimulação da proteinoquinase C e aumento da mobilidade do inositol trifosfato (IP_3), que resultará na síntese e secreção das gonadotrofinas hipofisárias.

2.4.2. Hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)

O FSH é um hormônio glicoproteico, constituído de duas frações: subunidade α e subunidade β . Este hormônio é sintetizado pelos gonadotrofos da adeno-hipófise, através do estímulo do GnRH. Sua síntese pode ser suprimida, quando há *feedback negativo* de alça curta, por ação da inibina (BALL; PETERS, 2006b; GRECO; STABENFELDT, 2014)

A função do FSH é estimular a proliferação de células germinativas das gônadas, ou seja, estimula o crescimento e maturação folicular. Sua ação principal está no fato de estimular a atividade da aromatase, uma enzima que atua na célula da granulosa convertendo andrógenos (produzidos pela célula da teca interna) em estrógeno. Com efeito, folículos que possuem maior número de receptores de FSH, terão maior produção de estrógeno e consequentemente, se tornarão folículos dominantes (NOGUEIRA, 2011).

O LH – assim como o FSH – é uma gonadotrofina produzida pela adeno-hipófise, composta de duas subunidades (α e β). No entanto, a subunidade β é específica de cada gonadotrofina, o que proporciona sua individualidade (HAFEZ; JAINUDEEN; ROSNINA, 2004).

Segundo Ball e Peters (2006b) o LH têm como função estimular a maturação final e a ovulação do folículo antral. Além disso, ele irá proporcionar a formação e manutenção do corpo lúteo. O LH tem como mecanismo de ação, realizar estímulos de enzimas das células da teca interna, para que haja conversão de progesterona em andrógenos.

Embora ambas as gonadotrofinas sejam secretadas pela adeno-hipófise, há padrões de secreção distintos. O LH é secretado de maneira pulsátil em resposta a aumentos de íons de cálcio intracelular, quando ocorre ligação do GnRH ao receptor dos gonadotrofos específicos. Entretanto, o FSH é secretado de forma constante, ou seja, é liberado na mesma velocidade em que é produzido (MORAES et al., 2014).

2.4.3. Estrógeno e progesterona

Ball e Peters (2006b) relatam que dentre os hormônios esteroides, o estrógeno e a progesterona se destacam no âmbito da reprodução. Ambos são sintetizados a partir de colesterol no ovário.

Os estrógenos são produzidos a partir de precursores androgênicos nas células da granulosa do folículo ovariano. O estrógeno primário é denominado estradiol, sendo que existe outros metabolicamente ativos, como por exemplo, a estrona e o estriol. Os estrógenos em geral, desempenham as seguintes funções: promovem o comportamento de receptividade

sexual, estimulam o desenvolvimento das características sexuais secundárias e propiciam efeitos anabólicos (HAFEZ; JAINUDEEN; ROSNINA, 2004).

Os estrógenos em baixas concentrações séricas desempenham um *feedback negativo* sobre a secreção de GnRH pelo centro pulsátil do hipotálamo. Entretanto, em altas concentrações ele provoca um *feedback positivo* sobre o centro pulsátil do hipotálamo, causando assim uma maciça secreção de GnRH e por conseguinte de gonadotrofinas (em especial de LH). Este episódio culmina no processo de ovulação (DAVIDSON; STABENFELDT, 2014).

Após a ovulação, as células da granulosa e da teca interna do folículo ovariano, se diferenciam em células luteais parenquimatosas pequenas e grandes. As células luteais grandes secretam a maior parte de progesterona, advinda do corpo lúteo. Além do corpo lúteo, a placenta e as glândulas adrenais são capazes de sintetizar progesterona (BENITES; BARUSELI, 2011).

Segundo Hafez, Jainudeen e Rosnina (2004), a progesterona exerce como função principal a manutenção da gestação, por meio da inibição da motilidade uterina e aumento da atividade secretora das glândulas endometriais. Além disso, a progesterona regula a secreção de gonadotrofinas por meio de *feedback* negativo sobre a secreção pulsátil de GnRH pelo hipotálamo, proporcionando assim uma inibição do cio e do pico pré-ovulatório de LH.

2.4.4. Inibina

A inibina é um hormônio peptídeo produzido pelas células da granulosa que tem por função inibir a secreção de FSH através de um *feedback negativo* de alça curta sobre a hipófise. Nesta perspectiva, haverá inibição de FSH sem alteração na secreção de LH. Ela atua como sinalizadora química para a adeno-hipófise quanto ao número de folículos que estão em crescimento no ovário (HAFEZ; JAINUDEEN; ROSNINA, 2004).

2.4.5. Prostaglandina F₂α

A PGF₂α é uma substância produzida a partir dos fosfolipídios da membrana celular, sendo definida como um ácido graxo hidroxilado com 20 carbonos insaturados. O endométrio é descrito como o local de síntese e liberação de PGF₂α (DAVIDSON; STABENFELDT, 2014).

Quando há elevação na concentração sérica de estrógeno, haverá crescimento do miométrio e conseqüentemente estímulo para síntese e secreção de PGF₂α. A liberação é inibida, quando há presença de um concepto, e este sinaliza para o organismo materno uma

proteína denominada interferon- τ (IFN τ), que age suprimindo a secreção de PGF $_2\alpha$ pelas células epiteliais do endométrio (HAFEZ; JAINUDEEN; ROSNINA, 2004).

A PGF $_2\alpha$ é liberada na veia uterina, sendo uma parte carregada através da circulação sistêmica e outra parte através da difusão por um mecanismo de contracorrente. Quando a PGF $_2\alpha$ alcança a circulação sistêmica, ela é rapidamente degradada pelo pulmão, devido sua propriedade volátil. Nesta perspectiva, o mecanismo de contracorrente, caracterizado pela justa posição da artéria ovariana com a veia uterina, garante a passagem de PGF $_2\alpha$ para a artéria e a chegada da substância no ovário (BENITES; BARUSELLI, 2011).

Ao chegar ao ovário, ela se liga ao seu sítio de ação no corpo lúteo e desencadeia a luteólise (regressão do corpo lúteo). Neste contexto, a PGF $_2\alpha$ se mostra como um agente luteolítico natural, ligado à etapa final da fase luteal do ciclo estral, proporcionando assim o início de um novo ciclo em animais não gestantes (HAFEZ; JAINUDEEN; ROSNINA, 2004).

2.5. Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF)

O avanço genético e a rentabilidade na bovinocultura são atingidos quando se preconiza o uso de biotecnologias no manejo reprodutivo do rebanho. A inseminação artificial é uma técnica que viabiliza tal sucesso, todavia, a baixa taxa de serviços em vacas e novilhas é relatada, em especial, pela dificuldade e eficiência do processo de detecção do estro. Este fato é mais agravante quando se observa rebanhos *Bos indicus* e seus cruzamentos, tendo em vista que estes possuem manifestação de estro noturna e por um período mais curto (BARUSELLI; MARQUES, 2002).

Além disso, a baixa taxa de prenhez e um maior intervalo entre partos, têm se tornado uma problemática nacional nos rebanhos bovinos. Estes fatores provocam a diminuição de nascimentos de bezerros, aumenta gastos de manutenção de vacas secas e rendem altas taxas de descarte de animais com potencial para produção (BARBOSA et al., 2011).

Tendo em vista estas situações, a busca do desenvolvimento de tratamentos que tinham como foco a sincronização do estro, destacou-se no âmbito econômico nos últimos anos. Com efeito, o desenvolvimento e uso de alguns fármacos propiciaram a manipulação de vários eventos do ciclo estral, como por exemplo, a luteólise e a ovulação (SÁ FILHO et al., 2008).

Nesta perspectiva, a inseminação artificial em tempo fixo (IATF) foi desenvolvida, sendo esta uma biotécnica que tem permitido o aumento da eficiência reprodutiva dos rebanhos bovinos leiteiros e de corte. A IATF se vale, da aplicação de hormônios exógenos

para induzir a sincronização do estro e a ovulação de vários animais do rebanho em um período pré-determinado (FERNANDES, 2010).

Severo (2009) expõe que o manejo da inseminação artificial é facilitado em programas de IATF, pois elimina o tempo gasto com a observação de cio. Outro ponto destacado pelo autor é a diminuição do intervalo entre partos que possibilita um aumento no número de bezerros nascidos ao ano. Além disso, há uma redução do descarte de matrizes do rebanho, com conseqüente diminuição da reposição, devido ao fato da estimulação da função ovariana em animais acíclicos.

Gottschall et al. (2012) ressalta que a implantação de protocolos de IATF possibilita adiantar a concepção e a parição dentro das respectivas estações reprodutivas nos rebanhos de corte, propiciando assim um aumento na probabilidade de nova prenhez na estação subsequente. Além do mais, a concentração do nascimento de bezerros em um determinado período do ano possibilita a formação de lotes mais homogêneos.

Crema (2012) cita ainda como vantagem da IATF, a economia com gastos referentes à manutenção e compra de touros, haja vista, que mais vacas ficaram gestantes de IA, ficando a propriedade menos dependente de touros de repasse. As propriedades que aderem programas de IATF adquirem também, um avanço no melhoramento genético do rebanho, pois aumenta o número de bezerros de IA, frutos de touros geneticamente superiores. No entanto, são destacados alguns inconvenientes referentes à IATF, como por exemplo: várias fêmeas têm que ser inseminadas em um curto intervalo de tempo, além do fato do aumento dos manejos com os animais, requerendo de três a quatro manejos no curral.

Quando se realiza a IATF de maneira correta, cerca de 50% dos animais sincronizados ficam gestantes com apenas uma inseminação realizada em até 60 dias pós-parto. Todavia, índices satisfatórios só são alcançados quando há um rigoroso controle nas recomendações de dose e momento das aplicações, sempre levando em conta a qualidade dos produtos utilizados nos protocolos (PEREIRA et al., 2013).

2.6.O controle farmacológico na sincronização do ciclo estral

O controle farmacológico do ciclo estral tem por objetivo induzir o desenvolvimento folicular, por meio de aplicações estratégicas de fármacos análogos aos hormônios naturais. Neste contexto, o uso de substâncias como a gonadotrofina coriônica equina (eCG), os ésteres de estradiol, os progestágenos, os agentes luteolíticos e os análogos de GnRH têm se mostrado eficientes para sincronização de estros dos animais.

2.6.1. Gonadotrofina Coriônica Equina (eCG)

A gonadotrofina coriônica equina (eCG) é uma substância produzida pelos cálices endometriais de éguas gestantes, no terço inicial da gestação. Sua função fisiológica está no fato de estimular a formação de corpos lúteos suplementares mediante o desenvolvimento de corpos lúteos acessórios – através da luteinização dos folículos anovulatórios – e corpos lúteos secundários – através da ovulação de outros folículos (BRINSKO et al. 2011; MURPHY, 2012).

Em vacas, a eCG consegue se ligar em receptores de FSH e LH, exercendo funções similares a estes hormônios, promovendo assim o crescimento folicular, bem como a maturação, ovulação e luteinização do folículo. Além disso, após a ovulação a eCG, tem demonstrado potencial para se ligar em receptores de LH do corpo lúteo (CL), proporcionando um aumento do número de células luteais grandes, que irão conferir maior volume ao CL e maior capacidade de produção de P4 (BARUSELLI et al., 2008; SOUZA et al., 2009).

A molécula de eCG é composta de duas subunidades: α e β , sendo cada uma formada por 96 e 149 aminoácidos respectivamente. Uma peculiaridade da molécula de eCG é a existência de alta quantidade de carboidratos, correspondendo cerca de 45% de sua massa total. Estes carboidratos são representados em grande parte na forma de ácido siálico, em especial na subunidade β da molécula (MURPHY; MARTINUK, 1991).

A meia-vida da molécula de eCG é considerada alta devido a grande quantidade de ácido siálico e ao fato de ser carregada negativamente. Este último fator desencadeia uma dificuldade na filtração glomerular da eCG, provocando assim a existência de altos níveis séricos da mesma (LEGARDINIER et al. 2005).

Em animais com baixo escore corporal no período pós-parto, a aplicação de eCG no momento da retirada do implante intravaginal de progesterona, promove o aumento da taxa de ovulação e do desenvolvimento do folículo ovulatório. Com efeito, após a ovulação será formado um corpo lúteo mais funcional, proporcionando assim uma maior capacidade de produção de progesterona (NÚÑEZ-OLIVEIRA et al., 2014).

Entretanto, a eCG pode proporcionar um aumento na taxa de ovulações múltiplas, com consequente ocorrência de partos gemelares. Tal fato é indesejável, pois a gemelaridade ocasiona uma maior probabilidade de partos distócicos, retenção de placenta, freemartinismo e até mesmo abortos (BARUSELLI et al., 2004).

O QUADRO 1 evidencia os nomes comerciais, o princípio ativo, a via de administração e o fabricante dos produtos a base de eCG disponíveis no mercado brasileiro.

Quadro 1 – Principais fármacos a base de eCG

Nome comercial	Princípio ativo	Via de administração	Fabricante
ECEGON®	eCG	Intramuscular	Biogénesis Bagó
FOLLIGON®	eCG	Intramuscular	MSD
GONASIN®	eCG	Intramuscular	Hertape Calier
NOVORMON®	eCG	Intramuscular	Zoetis
SINCROeCG®	eCG	Intramuscular	Ouro Fino

Fonte: Adaptado de Índice Terapêutico Veterinário, 2015.

2.6.2. Ésteres de estrogênio

Os estrógenos são utilizados nos protocolos de IATF associados aos progestágenos. Seu mecanismo de ação é inicialmente propiciar uma supressão na secreção das gonadotrofinas hipofisárias (FSH e LH), levando a atresia dos folículos ovarianos existentes. Após a atresia dos folículos, segue um pico de FSH que estimulará o recrutamento de uma nova onda folicular. Esta ação ocorre independentemente do estágio do ciclo estral ou da onda de desenvolvimento folicular. (BINELLI; IBIAPINA; BISINOTTO, 2006).

O uso conjunto de estrógenos com progestágenos nos programas de IATF têm por objetivo desencadear atresia do folículo dominante e induzir o recrutamento de uma nova onda de desenvolvimento folicular, impedindo também a manutenção de folículos persistentes. Nesta perspectiva, é feita duas doses de aplicação de estrógenos durante um protocolo de IATF, sendo a primeira juntamente com a colocação do dispositivo intravaginal de progesterona (P4) e a outra, quando é feita a retirada da fonte de P4 (MAPLETOFT; BÓ; BARUSELLI, 2009; BÓ et al., 2005).

Benites e Baruselli (2011) descrevem que existem diferentes ésteres de estrogênio disponíveis no mercado, sendo as bases: benzoato de estradiol (BE), cipionato de estradiol (CE) e valerato de estradiol (VE) as mais utilizadas. Os autores ainda ressaltam que o BE proporciona uma meia-vida mais curta que os demais ésteres, induzindo a emergência de uma nova onda de crescimento folicular, mais sincronizada e precoce.

Andrade et al. (2012) realizaram um estudo comparando a eficiência do cipionato de estradiol e do benzoato de estradiol em protocolos de IATF em vacas nelores. O protocolo consistiu no emprego dos hormônios: progesterona, análogo de $PGF_{2\alpha}$, eCG e uma das bases

citadas de estrógeno. Eles verificaram que o uso do cipionato de estradiol ou do benzoato de estradiol como indutores da ovulação demonstrou eficiência parecida, no que diz respeito à dinâmica folicular.

Almeida et al. (2006) ao avaliarem a eficácia do uso de BE e VE, em diferentes protocolos de IATF em fêmeas nelores, constataram que não houve grandes diferenças quanto a taxa de concepção, no entanto, os pesquisadores utilizaram o VE com período de permanência do implante de 10 dias e o BE com permanência de apenas 8 dias. Esta estratégia permitiu que, na ocasião da retirada dos implantes de progesterona, os folículos da onda folicular manifestassem um maior grau de sincronização, pois estariam entre o 4º e 5º dias após a emergência, independente do éster de estradiol utilizado.

Uma vantagem do VE em comparação com as outras bases é que ele possui ação luteolítica, dispensando assim o emprego de $\text{PGF}_{2\alpha}$ na ocasião da retirada do implante de P4. No entanto, esta base é utilizada em maior escala, em conjunto com progestágenos em implantes auriculares subcutâneos (MARTINEZ; BÓ; MARPLETOFT, 2004).

O QUADRO 2 demonstra os nomes comerciais, o princípio ativo, a via de administração e o fabricante dos produtos a base de ésteres de estrogênio disponíveis no mercado brasileiro.

Quadro 2 - Principais fármacos a base de ésteres de estrogênio

Nome comercial	Princípio ativo	Via de administração	Fabricante
BIOESTROGEN®	Benzoato de estradiol	Intramuscular	Biogénesis Bagó
CIPIONATO HC®	Cipionato de estradiol	Intramuscular	Hertape Calier
E.C.P.®	Cipionato de estradiol	Intramuscular	Zoetis
ESTROGIN®	Benzoato de estradiol	Intramuscular	Farmavet
GONADIOL®	Benzoato de estradiol	Intramuscular	MSD
RIC BE®	Benzoato de estradiol	Intramuscular	Tecnopec
SINCRODIOL®	Benzoato de estradiol	Intramuscular	Ouro Fino
SINCROCP®	Cipionato de estradiol	Intramuscular	Ouro Fino

Fonte: Adaptado de Índice Terapêutico Veterinário, 2015.

2.6.3. Progestágenos

Moraes et al. (2014) descrevem que a utilização de progestágenos em protocolos de sincronização de estros deve ser lenta e constante, tendo por objetivo aumentar a vida útil do

corpo lúteo, permitindo assim uma regressão sem manifestação do estro, sendo este apresentado por todas as vacas sincronizadas a partir da remoção do progestágeno.

A progesterona pode ser administrada por meio da alimentação, por via parenteral ou por implante. Quando veiculada pela alimentação, é necessário que ela chegue ao local de absorção na sua forma ativa, no entanto, a progesterona é inativada pelas condições oferecidas pelo trato gastrointestinal. Desta forma, se faz necessário o uso de análogos sintéticos como, por exemplo, o acetato de medroxiprogesterona (MPA). Todavia, este método de uso apresenta grandes problemas, em especial o controle da dose utilizada. Da mesma forma, a progesterona por via injetável, pode requerer tratamentos repetidos, tendo uma taxa de absorção imprecisa (BENITES; BARUSELLI, 2011).

Os métodos mais usuais de emprego da progesterona em protocolos de IATF são: dispositivos intravaginais de progesterona e implantes auriculares de progestágenos. Estes produtos devem ser usados por um período de sete a 12 dias, mediante as condições escolhidas para o protocolo. A liberação de P4 é realizada de forma lenta e constante. (BARUSELLI et al., 2006).

Avalia-se a manifestação comportamental do estro entre dois a três dias após a remoção da fonte de progesterona, sendo que as associações hormonais utilizadas têm por objetivo estimular a luteólise, sincronizar as ondas foliculares e na medida do possível propiciar um grau de sincronização das ovulações (ROCHE, 1996).

O QUADRO 3 apresenta os nomes comerciais, o princípio ativo, a via de administração e o fabricante dos dispositivos intravaginais a base de P4, disponíveis no mercado brasileiro.

Quadro 3 – Principais progestágenos disponíveis no mercado brasileiro

Nome comercial	Princípio ativo	Via de Administração	Fabricante
CIDR®	Progesterona	Intravaginal	Zoetis
CRONIPRES®	Progesterona	Intravaginal	Biogénesis Bagó
DIB®	Progesterona	Intravaginal	Zoetis
PRID®	Progesterona	Intravaginal	Ceva Saúde Animal
PRIMER®	Progesterona	Intravaginal	Tecnopec
PROCICLAR®	Progesterona	Intravaginal	Hertape Calier
SINCROGEST®	Progesterona	Intravaginal	Ouro Fino

Fonte: Adaptado de Índice Terapêutico Veterinário, 2015.

2.6.4. Agentes luteolíticos

A administração de $\text{PGF}_2\alpha$ ou seus análogos durante a fase luteal do ciclo estral propicia a luteólise precoce e desencadeia queda nas concentrações de progesterona. Este evento culmina no aumento da secreção de gonadotrofinas e em uma eventual ovulação. Todavia, o sucesso da luteólise é dependente da formação de receptores de $\text{PGF}_2\alpha$ no corpo lúteo, o que acontece nos bovinos entre o 5º e o 7º dia após o estro (BENITES; BARUSELLI, 2011).

Campos, Catunda e Gyselle (2010) relatam que uma alternativa para sincronização de estros com uso exclusivo de $\text{PGF}_2\alpha$ ou seus análogos, é a administração destes em duas aplicações intervaladas entre 11 a 14 dias. Nesta perspectiva, os animais refratários na primeira dose ao receberem a segunda, serão expostos a luteólise, com taxas de sincronização entre 70 a 80%.

Os análogos sintéticos da $\text{PGF}_2\alpha$, como o cloprostenol e o dinoprost, compõem os principais agentes luteolíticos usados em programas de sincronização de estros. Após a aplicação destes compostos o corpo lúteo regride em torno de 24 a 72 horas, e o estro é manifestado dentro de dois a três dias (MOROTTI, 2013).

O uso da $\text{PGF}_2\alpha$ nos protocolos de IATF, no momento da remoção dos dispositivos intravaginais de progesterona, tem por objetivo induzir a luteólise, proporcionando uma queda abrupta na concentração sérica de P4. Este fato mimetiza a condição fisiológica presente no final do diestro (BARUSELLI; SALES; SÁ FILHO, 2010).

O QUADRO 4 elucida os nomes comerciais, o princípio ativo, a via de administração e o fabricante dos agentes luteolíticos, disponíveis no mercado brasileiro.

Quadro 4- Principais fármacos a base de agentes luteolíticos

Nome comercial	Princípio ativo	Via de administração	Fabricante
CIOSIN®	Cloprostenol sódico	Intramuscular	MSD
CRONIBEN®	D-Cloprostenol	Intramuscular	Biogénesis Bagó
LUTALYSE®	Dinoprost trometamina	Intramuscular	Zoetis
PROLISE®	D-Cloprostenol	Intramuscular	Tecnopec
SINCROCIO®	Cloprostenol sódico	Intramuscular	Ouro Fino
SINCROSIN®	Cloprostenol sódico	Intramuscular	Vallé
VETEGLAN®	Cloprostenol sódico	Intramuscular	Hertape Calier

Fonte: Adaptado de Índice Terapêutico Veterinário, 2015.

2.6.5. Análogos do GnRH

Quando aplicado de forma exógena, o GnRH estimula a liberação de gonadotrofinas (FSH e LH), que alcançam seus níveis máximos entre uma a duas horas. Após o período médio de cinco horas os níveis séricos de gonadotrofinas declinam. Deve-se ressaltar que os níveis de liberação de FSH e LH são dependentes de certos fatores, como por exemplo: a dose administrada, a via de aplicação, a fase do ciclo estral em que a fêmea se encontra e a frequência de aplicações (BENITES; BARUSELLI, 2011).

Nogueira (2011) ressalta que a administração de GnRH próximo ao momento do desencadear do estro proporciona o aumento na taxa de concepção na primeira inseminação pós-parto em fêmeas que apresentam histórico de baixa taxa de fertilidade.

O QUADRO 5 exemplifica os nomes comerciais, o princípio ativo, a via de administração e o fabricante dos análogos de GnRH, disponíveis no mercado brasileiro.

Quadro 5 – Principais análogos de GnRH disponíveis no mercado brasileiro

Nome comercial	Princípio ativo	Via de administração	Fabricante
DALMARELIN®	Lecirelina	Intramuscular	Vallé
FERTAGYL®	Gonadorelina	Intramuscular	MSD
GESTRAN PLUS®	Lecirelina	Intramuscular	Tecnopec
GONAXAL®	Acetato de Buserelina	Intramuscular	Biogénesis Bagó
PROFERTIL®	Gonadorelina	Intramuscular	Tortuga Cia
SINCROFORTE®	Acetato de Buserelina	Intramuscular	Ouro Fino

Fonte: Adaptado de Índice Terapêutico Veterinário, 2015.

2.7. Métodos de sincronização do estro e ovulação

O método mais simplificado para sincronização da ovulação é a administração sistemática de $PGF_2\alpha$. As aplicações devem ser intervaladas entre 11 a 14 dias, no entanto, este método só será responsivo nas fêmeas que estiverem ciclando, haja vista, que o objetivo deste protocolo é induzir a luteólise e permitir o desenvolvimento de um novo folículo dominante (CREPALDI, 2009).

Pursley et al. (1995) desenvolveram um protocolo denominado: Ovsynch. Neste tipo de protocolo, são utilizados apenas análogos de GnRH e $PGF_2\alpha$, tendo como estratégia principal o controle do corpo lúteo. De modo geral, é realizada no primeiro dia a aplicação de GnRH, que tem por função desencadear uma sincronização da onda de crescimento folicular

pela ovulação ou luteinização do folículo dominante. No 7º dia é administrada uma dose de $\text{PGF}_2\alpha$, permitindo a luteólise e consequentemente a queda dos níveis séricos de P4. Ao chegar no 9º dia é feita outra aplicação de GnRH que estimula o pico de LH, sincronizando assim a ovulação. No protocolo Ovsynch, a inseminação artificial é realizada em média de 12 a 24 horas após a última aplicação de GnRH.

Ao longo dos anos vários pesquisadores adaptaram o protocolo Ovsynch clássico. Nesta perspectiva, são apresentadas no QUADRO 6 tais adaptações.

Quadro 6 – Modificações ao protocolo Ovsynch

Protocolo	Descrição	Autores
Presynch	Neste protocolo há uma pré-sincronização com duas aplicações de $\text{PGF}_2\alpha$ intervaladas em 14 dias. Após 12 dias da segunda dose se realiza o protocolo Ovsynch convencional. Esta pré-sincronização garante um aumento de 10% na taxa de concepção.	Moreira et al., 2001.
Cosynch	A única diferença desta técnica é o momento da inseminação, que é realizada no momento da segunda dose de GnRH. Este tipo de protocolo se justifica pelo fato de diminuir o número de manejos feito com o animal. Toda via, é reportado taxas de concepção inferiores ao método convencional.	Geary e Whittier, 1998.
Ovsynch de 56 horas	Este tipo de protocolo visa proporcionar um tempo adicional para a maturação folicular. Neste contexto, a segunda dose de GnRH é feita 56 horas após a administração de $\text{PGF}_2\alpha$ e a inseminação após 16 horas após a aplicação de GnRH.	Brusveen et al., 2007.
Ovsynch associado à progesterona	Neste tipo de protocolo há o uso de uma fonte exógena de progesterona no intervalo entre a primeira dose de GnRH e a dose de $\text{PGF}_2\alpha$. Há um aumento nas taxas de concepção.	El-Zarkouny et al., 2004.

O protocolo de IATF mais difundido atualmente consiste na associação de uma fonte de P4 exógena, estrógeno e $\text{PGF}_2\alpha$, podendo ainda conter eCG e GnRH. O tratamento hormonal é realizado durante o período de 10 a 11 dias, com inseminação artificial programada de todos os animais sincronizados (MOROTTI, 2013).

Bó et al. (2003) sugere o seguinte tratamento hormonal: inserção do dispositivo de P4 intravaginal associado a uma dose de 2 mg de BE via intramuscular (IM) no primeiro dia (D0), remoção do dispositivo e administração de uma dose de $\text{PGF}_2\alpha$ por via IM, após seis ou sete dias (D7 ou D8) e 24 horas depois (D8 ou D9), administra-se uma dose de 1 mg de BE por via IM. A realização da IA deve ser efetuada após 52 a 54 horas da retirada da fonte de P4.

Outro protocolo de IATF bastante executado é realizado com o uso do dispositivo intravaginal de P4 com a aplicação de 2 mg de BE por via IM no D0. Ao chegar no D8, retira-se o dispositivo e realiza a administração de uma dose de $\text{PGF}_2\alpha$, 1 mg de CE, além de 300 a

400 UI de eCG, ambos por via IM. Neste protocolo, sugere-se a execução da IA 48 a 60 horas após a remoção do dispositivo (SALES et al., 2011).

Além disso, visando a substituição do dispositivo intravaginal de P4 por um implante auricular subcutâneo, foi criado o seguinte protocolo: inserção do implante auricular contendo norgestomet associado ao VE no D0, administração de uma dose de eCG e remoção do implante no D9, com realização da IA 48 a 60 horas após a retirada do implante (SÁ FILHO et al., 2010).

Ao conduzir uma pesquisa envolvendo vacas holandesas de alta produção, Souza et al. (2008) realizaram diversos tipos de programas de IATF, utilizando dispositivo intravaginal de progesterona, BE, eCG, GnRH e em alguns casos CE. Em todos os grupos, foram obtidos baixos índices de concepção, mesmo tendo sido realizado o uso de dosagens semelhantes aos de outros experimentos. Os fatores apontados como os causadores do baixo sucesso dos protocolos foi o estresse calórico sofrido pelos animais e a alta produção de leite, haja vista, que estes aspectos são comumente associados aos baixos índices reprodutivos de vacas holandesas em lactação.

Já Cardoso, Pescara e Vasconcelos (2006), realizaram um estudo com 2.354 vacas mestiças leiteiras (Holandês-Zebu), que consistia em dividi-las em cinco grupos com tratamentos hormonais diferentes. O grupo 5 que possuía 373 animais demonstrou uma taxa de concepção de 86,6% em relação ao grupo controle (animais com IA convencional 12 h após a detecção de cio), sendo o protocolo com melhor índice. O protocolo do grupo 5 foi destinado a primíparas e multíparas com e sem presença de CL, ou seja, foi eficiente, independentemente da condição de ciclicidade dos animais.

Barbosa et al. (2011) em sua pesquisa realizaram 154 protocolos ao longo de um ano, usando fêmeas lactantes mestiças (*Bos taurus* × *Bos indicus*). Eles alcançaram uma taxa de 90,26% de ovulação, obtendo taxas de concepção maiores nos meses de outono/inverno, ressaltando assim, os efeitos negativos causados pelo estresse térmico. Além disso, os pesquisadores destacaram que a reutilização de dispositivos intravaginais contendo até 1,9 gramas de P4, pode ser realizada por até três vezes sem prejudicar os índices de ovulação e que quanto maior o tempo pós-parto maior a dificuldade de se obter resultados satisfatórios nos protocolos de IATF.

Pinheiro Neto et al. (2015) analisaram protocolos de IATF com 62 novilhas da raça Girolando, sendo estas inseminadas com sêmen sexado. Eles dividiram os animais em três grupos experimentais, realizando a sincronização do estro por meio dos fármacos: benzoato de estradiol, dispositivo intravaginal de P4 e D-cloprostenol. A diferença entre os grupos era

quanto à aplicação de outro hormônio ou não no dia oito (D8) do protocolo. No grupo controle não foi agregado nenhum outro fármaco sobre o protocolo, em outro grupo se fez o uso de FSH exógeno e o terceiro grupo recebeu eCG. Foi constatado uma maior taxa de concepção no grupo que recebeu eCG (35%), sendo este tratamento recomendado pelos pesquisadores, quando analisado o custo/benefício de sua utilização.

O QUADRO 7 exemplifica as atividades realizadas nos protocolos de IATF conduzidas pelos pesquisadores anteriormente citados.

Quadro 7 – Protocolos de IATF realizados em rebanhos leiteiros

Pesquisadores	Administração dos fármacos nos respectivos dias dos protocolos de IATF				
	D0	D7	D8	D9	D11
Cardoso; Pescara; Vasconcelos, (2006);	2 mg de CE + Inserção do dispositivo intravaginal de P4 (1,9 g)	25 mg de dinoprost trometamina	-	1 mg de CE + Remoção do dispositivo de P4	IA
Souza et al. (2008);	2 mg de BE + Inserção do dispositivo intravaginal de P4 (1,9 g)	-	400 UI de eCG + 1 mg de CE + Remoção do dispositivo de P4	-	100 µg de GnRH e após 12 horas IA
Barbosa et al. (2011);	2 mg de CE + Inserção do dispositivo intravaginal de P4 (1,9 g)	12,5 mg de dinoprost trometamina	-	1 mg de CE + Remoção do dispositivo de P4	IA
Pinheiro Neto et al. (2015);	2 mg de BE + Inserção do dispositivo intravaginal de P4 (750 mg)	-	150 µg de D- cloprostenol + 300 UI de eCG + Remoção do dispositivo de P4	1 mg de BE	IA

Ao analisar o diâmetro do folículo ovulatório no momento da inseminação artificial, em vacas nelores submetidas a um protocolo de IATF, Ribeiro Filho et al. (2013) constataram que quanto maior o folículo dominante, melhor é a taxa de concepção. A taxa de concepção média do estudo foi de 57,47%, no entanto, fêmeas que apresentaram um folículo com diâmetro superior a 13,60 mm, alcançaram a concepção média de 78,83%. Este fato ressalta a importância de se criar alternativas com o propósito de aumentar o diâmetro do folículo na ocasião da IA.

Uma forma de se atingir um maior diâmetro folicular, é o uso da eCG nos programas de IATF. Sá filho et al. (2010) realizaram um estudo, avaliando a dinâmica folicular e as taxas de concepção em vacas Nelore lactantes em anestro pós-parto. Eles verificaram que as vacas que receberam 400 UI de eCG desenvolveram folículos maiores, tiveram alta taxa de ovulação e obtiveram índices de concepção acima da média.

Nesta perspectiva, Small et al. (2009) demonstra que a aplicação de 200 a 500 unidades internacionais (UI) de eCG no momento da retirada do dispositivo de liberação de progesterona promove um aumento na taxa de concepção nos programas de IATF de bovinos em anestro.

Gottschall et al. (2012) conduziram uma pesquisa, que avaliou o desempenho reprodutivo de 222 vacas da raça Montana, com cria ao pé. Eles dividiram os animais em diferentes grupos com objetivo de avaliar o efeito da reutilização de dispositivos intravaginais, o impacto da aplicação do GnRH no momento da IA e a influência do ECC sobre os índices de prenhez. Não houve discrepância nos resultados de concepção referentes à avaliação de tais aspectos, exceto no que se diz respeito ao ECC, onde fêmeas que apresentaram $ECC \geq 3,0$ (escala de 1 a 5) evidenciaram maior taxa de prenhez. No estudo foi alcançada, uma taxa média de concepção de 50,9%, sendo que em todos os grupos houve separação dos bezerros no momento da retirada dos implantes de P4.

Ereno et al. (2007) também verificaram a influência do apartamento temporário dos bezerros sobre os resultados nas taxas de concepção. A pesquisa foi realizada com vacas lactantes da raça Nelore e mestiças (Nelore \times Red Angus), sendo estas divididas em diferentes grupos. Os pesquisadores constataram que a separação temporária dos bezerros promoveu um aumento nos índices de prenhez, sendo no estudo alcançada uma taxa de concepção de 53,6%.

No QUADRO 8 são elucidados alguns tipos de protocolos de IATF, usados nas pesquisas desenvolvidas em rebanhos de corte.

Quadro 8 – Protocolos de IATF realizados em rebanhos de corte

Pesquisadores	Administração dos fármacos nos respectivos dias dos protocolos de IATF			
	D0	D8	D9	D10
Ereno et al. (2007)	2 mg de BE + Inserção do dispositivo intravaginal de P4 (1,9 g)	Remoção do dispositivo intravaginal + 25 mg de dinaprost trometamina + Remoção temporária dos bezeros	1 mg de BE	IA
Gottschall et al. (2012)	2 mg de BE + Inserção do dispositivo intravaginal de P4 (1,0g)	Remoção do dispositivo intravaginal + 500µg de Cloprostenol sódico	1 mg de BE	IA
Ribeiro Filho et al. (2013)	2 mg de BE + Inserção do dispositivo intravaginal de P4 (1,0g)	Remoção do dispositivo intravaginal + 500µg de Cloprostenol sódico + 0,6 mg de CE + 300 UI de eCG	IA	-

Contudo, há diversas formas de delinear programas de IATF. Neste sentido, é apresentado no ANEXO A, um compilado de protocolos de IATF, para diferentes categorias de fêmeas bovinas, indicados pelos principais fabricantes de fármacos da linha reprodutiva. (FIG. 3; FIG. 4; FIG. 5; FIG. 6; FIG. 7; FIG. 8; FIG. 9; FIG. 10; FIG. 11; FIG. 12; FIG.13; FIG. 14).

2.8. Fatores que afetam o sucesso da IATF

Um dos fatores críticos que influenciam o sucesso na IATF é a condição pós-parto das vacas. Em um contexto geral, as vacas recém-paridas demonstram uma condição acíclica, não apresentando, portanto ovulações. Esta condição é observada devido a certos fatores, como por exemplo: o balanço energético negativo (BEN), o baixo ECC, a estação de parição e a demanda nutricional para lactação (SANTOS; RUTIGLIANO; SÁ FILHO; 2009).

O BEN é desencadeado, devido ao pico de produção de leite aparecer alguns dias antes do pico da ingestão adequada de matéria seca. Desta forma, a energia atingida através da alimentação é inferior à requerida para manutenção e produção de leite. Neste contexto, quanto mais intenso for o BEN, maior o tempo do retorno da atividade ovariana (BEAM; BUTLER, 1998; SARTORI; GUARDIEIRO, 2010).

Cutaia e Bó (2004) identificaram uma correlação existente de 90% entre o ECC e a taxa de concepção em programas de IATF. Nesta perspectiva, é observado que vacas submetidas a um programa de IATF, devem possuir um valor mínimo de 2,5 de ECC (escala de 1-5), para alcançarem uma taxa de concepção mínima de 40%. Neste sentido, observa-se que o ECC não representa somente o grau de reservas energéticas, mas também um aspecto que promove o retorno da atividade ovariana. Fêmeas que apresentam um ECC de 2,5 ou mais tendem a ter um aumento nos pulsos de LH (SÁ FILHO et al., 2009).

Outro fator que pode gerar impacto sobre o sucesso da IATF é o vínculo materno existente entre a vaca e o bezerro, em especial em rebanhos de corte (por estarem em contato com os bezerros durante todo tempo) e em animais *Bos indicus* (por possuírem uma melhor habilidade materna). Nesta situação, os estímulos gerados durante a sucção do leite, provocam a liberação de peptídeos opióides endógenos, que agem diminuindo os pulsos de GnRH no hipotálamo, com consequente falha na liberação de LH. Nesta perspectiva, a falha do desenvolvimento final do folículo dominante causará a manutenção do anestro pós-parto (VASCONCELOS; VILELA; SÁ FILHO, 2009).

Além destes fatores, é importante destacar que nas duas primeiras semanas pós-parto a hipófise estará refratária ao GnRH e conseqüentemente não haverá síntese de gonadotrofinas para que seja realizada a ovulação. El-Tarabany (2017) realizou um estudo que avaliou a influência dos dias pós parto sobre a taxa de concepção em rebanhos de vacas holandesas (Holstein) submetidas a diferentes métodos de IATF. Ele dividiu os animais em três grupos: vacas paridas com menos 50 dias, entre 51-65 dias e 66-80 dias. Foi constatado que o método de sincronização Presynch atingiu uma concepção satisfatória nos animais com mais de 51

dias pós parto. Já o grupo que teve o uso de progestágenos observou-se uma concepção estável e homogênea nos diferentes grupos.

Contudo, para se alcançar bons resultados com protocolos de IATF, além dos aspectos citados, outras variáveis devem ser levadas em consideração, como por exemplo: a qualidade dos fármacos administrados, o estado do aparelho reprodutor da fêmea, a viabilidade do sêmen utilizado na IA, o manejo sanitário do rebanho, os profissionais envolvidos na realização das atividades, a estação do ano e conseqüentemente o estresse térmico sofrido pelos animais (RODRIGUES et al., 2008; GOTTSCHALL et al., 2012).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos achados da pesquisa bibliográfica, é possível aferir que a IATF, possibilita aos pecuaristas alcançarem bons índices de lucratividade, haja vista, que tal técnica propicia além do melhoramento genético, uma diminuição de problemas relacionados à baixa eficiência reprodutiva. Nesta perspectiva, cabe ao médico veterinário, analisar as características apresentadas pelo rebanho a ser sincronizado e prescrever o melhor protocolo hormonal possível para tais animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, G. P. et al. Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. **Theriogenology**. v. 69, p. 72-80. 2008.
- ALMEIDA, J. M. de; Noções de Sistema Reprodutor de Interesse Embriológico. In:_____. **Embriologia Veterinária Comparada**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Capítulo 1. p.1-19.
- ALMEIDA, A. B. et al. Avaliação da reutilização de implantes auriculares contendo norgestomet associados ao valerato ou ao benzoato de estradiol em vacas nelore inseminadas em tempo fixo. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 456-465, 2006.
- ANDRADRE, B. H. de A. **Comparação entre diferentes indutores da ovulação e do momento da Inseminação Artificial sobre a taxa de concepção de vacas inseminadas em tempo fixo**. 2012. 85 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária Tropical) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.
- BALL, P. J. H.; PETERS, A. R.; Anatomia. In:_____. **Reprodução em bovinos**. 3ª Ed. São Paulo: Roca, 2006a. Capítulo 2. p. 13-26.
- BALL, P. J. H.; PETERS, A. R.; Ciclo Ovariano. In:_____. **Reprodução em bovinos**. 3ª Ed. São Paulo: Roca, 2006b. Capítulo 4. p. 38-52.
- BARBOSA, C. F. et al. Inseminação artificial em tempo fixo e diagnóstico precoce de gestação em vacas leiteiras mestiças, **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.40, n.1, p.79-84, 2011.
- BARUSELLI, P. S.; MARQUES, M. O. Programas de sincronização da ovulação em gado de corte. In: **I Simpósio de Reprodução Bovina – Sincronização de Estros em Bovinos**, Porto Alegre – RS. Anais, p. 41-60, 2002.
- BARUSELLI, P. S. et al. The use of hormonal treatment to improve reproductive performance of anestrus beef cattle in tropical climates. **Animal Reproduction Science**, v. 82-83, p. 479-486, 2004.
- BARUSELLI, P. S. et al. Impacto da IATF na eficiência reprodutiva em bovinos de corte. IN: **SIMPÓSIO DE REPRODUÇÃO ANIMAL APLICADA**, 2., 2006, Londrina. **Anais...** Paraná, 2006, p. 113-131.
- BARUSELLI, P. S. et al. Importância do emprego da eCG em protocolos de sincronização para IA, TE e SOV em tempo fixo. IN: **3º SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE REPRODUÇÃO ANIMAL APLICADA**, 2008, Londrina. **Anais...** Londrina, 2008. p.146-167.

BARUSELLI, P. S.; SALES, J. N. S.; SÁ FILHO, M. F. Atualização dos protocolos de IATF e TETF. In: 4º SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE REPRODUÇÃO ANIMAL APLICADA, v. 4, 2010, Londrina. **Anais...** Londrina: SIRAA, 2010, p. 166-185.

BEAM, S.W.; BUTLER, W.R. Energy balance, metabolic hormones, and early postpartum follicular development in dairy cows fed prilled lipid. **Journal of Dairy Science**, v.81, p.121-131, 1998.

BEG, M. A.; GINTHER, O. J.; Follicle selection in cattle and horses: the role of intrafollicular factors. **Reproduction**. v. 132, p. 365-377, 2006.

BENITES, N. R.; BARUSELLI, P. S. Medicamentos Empregados para sincronização do crescimento folicular e da ovulação para transferência de embriões. In: SPINOSA, H. de S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Capítulo 28. p. 329-344.

BINELLI, M.; IBIAPINA, B. T.; BISINOTTO, R. S. Bases fisiológicas, farmacológicas e endócrinas de sincronização de crescimento folicular e da ovulação. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, p. 1-7, 2006.

BIOGÉNESIS BAGÓ. **Confiança e tecnologia para praticidade e resultado na IATF**. 2014. Disponível em: <<https://pt.slideshare.net/BeefPoint/palestra-lucas-souto-confiana-e-tecnologia-para-praticidade-e-resultado-na-iatf-2-beefpoint-live-day>>. Acesso em: 13 jun. 2017.

BÓ, G. A. et al. Pattern and manipulation of follicular development in *Bos indicus* cattle. **Animal Reproduction Science**, v. 78, p. 307-326, 2003.

BÓ, G. A. et al. Implementacion de programas de inseminacion artificial em rodeos de cria de Argentina. In: VI SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE REPRODUCCION ANIMAL, 2005, Córdoba. **Anais...** Córdoba: 2005. p. 97-128.

BRINSKO S. P. et al. **Manual of equine reproduction**. 3ª ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011.

BRUSVEEN, D. J. et al. Altering the Time of the Second Gonadotropin-Releasing Hormone Injection and Artificial Insemination During Ovsynch Affects Pregnancies per AI in Lactating Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**. v. 91, p. 1044-1052, 2007.

CAMPOS, A. C. N.; CATUNDA, A. G. V.; GYSELLE, V. A. Fisiologia da reprodução de fêmeas bovinas: novilhas leiteiras. In: PEREIRA, E. S.; PIMENTEL, P. G.; QUEIROZ, A. C.; MIZUBII, I. Y. **Novilhas leiteiras** . 1 ed. Fortaleza: Ceará, 2010. p. 493-534.

CARDOSO, B.L.; PESCARA, J.B.; VASCONCELOS, J.L.M. Protocolos de inseminação artificial em tempo fixo para vacas mestiças leiteiras. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, p. 428, 2006.

CREMA, B. **Inseminação artificial em tempo fixo**. 2012. 40 p. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2012.

CREPALDI, G. A. **Eficácia de diferentes protocolos de indução da ovulação e de intervalos de inseminação em vacas de corte submetidas à IATF**. 2009.88 p. Dissertação (Mestrado em Reprodução Animal) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

CUTAIA, L.; BÓ, G. A. Avaliação de diferentes fatores que afetam a porcentagem de prenhez em vacas inseminadas em tempo fixo. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE REPRODUCCIÓN BOVINA, 1, Barquisimeto, 2004. **Anais...** Barquisimeto, 2004.

DAVIDSON, A. P.; STABENFELDT, G. H. Controle do Desenvolvimento Gonadal e dos Gametas. In: KLEIN, B. G. **Tratado de fisiologia Veterinária (Cunningham)**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Capítulo 35. 408-415.

DISKIN, M. G.; AUSTIN, E. J.; ROCHE, J.F.; Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. **Domestic Animal Endocrinology**. v. 23, p. 211-228, 2002.

EL-TARABANY, M. S. Impact of days in milk at the initiation of ovulation synchronization protocols on the efficiency of first AI in multiparous Holstein cows. **Animal Reproduction Science**. v. 182, p. 104-110, May, 2017.

EL-ZARKOUNY, S. Z. et al. Pregnancy in dairy cows after synchronized ovulation regimens with or without presynchronization and progesterone. **Journal of Dairy Science**. v. 87, p. 1024-1037, 2004.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. **O ciclo estral de bovinos e métodos de controle**. Campo Grande, 1991.

ERENO, R. L. et al. Taxa de prenhez de vacas Nelore lactantes tratadas com progesterona associada à remoção temporária de bezerros ou aplicação de gonadotrofina coriônica equina. **R. Bras. Zootec.**, v.36, n.5, p.1288-1294, 2007.

FERNANDES, J. A. S. **Protocolos de inseminação artificial em tempo fixo e eficiência reprodutiva de vacas e novilhas mestiças leiteiras**. 2010. 44 p. Dissertação (Pós-Graduação em Zootecnia) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2010.

GEARY, T.W.; WHITTIER, J. C. Effects of a Timed Insemination Following Synchronization of Ovulation Using the Ovsynch or CO-Synch Protocol in Beef Cows. **The Professional Animal Scientist**. v. 14, p. 217-220, 1998.

GLOOBE, H. Organos genitales femeninos. In:_____. **Anatomía Aplicada Del Bovino**. Instituto Interamericano de Cooperación para La Agricultura. San José, Costa Rica, 1989. p. 120-124.

GÓMEZ, R. G.; Reproducción bovina. In:_____. **Enciclopedia bovina**. 1. ed. Universidad Nacional Autónoma de México. Hecho en México. 2008. Capítulo 10. p. 391-413.

- GOTTSCHALL, C. S. et al. Avaliação do desempenho reprodutivo de vacas de corte lactantes submetidas à IATF a partir da aplicação do GnRH, da manifestação estral, da reutilização de dispositivos intravaginais e da condição corporal. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 40, p. 1-10, 2012.
- GRECO, D. S.; STABENFELDT, G. H. O sistema endócrino. In: KLEIN, B. G. **Tratado de fisiologia Veterinária (Cunningham)**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Capítulo 33. 359-372.
- GRUNERT, E. Sistema Genital Feminino. In: DIRKSEN, G.; GRÜNDER, H. D.; STÖBER, M. **Rosenberger/ Exame clínico dos bovinos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Capítulo 10. p.269-309.
- HAFEZ, B.; HAFEZ, E. S. E. Anatomia da reprodução feminina. In:_____. **Reprodução Animal**. 7. Ed. Barueri, SP: Manole, 2004a. Capítulo 2. p. 13- 29.
- HAFEZ, B.; HAFEZ, E. S. E. Ciclos reprodutivos. In:_____. **Reprodução Animal**. 7. Ed. Barueri, SP: Manole, 2004b. Capítulo 4. p. 55-67.
- HAFEZ, B.; HAFEZ, E. S. E. Ciclos reprodutivos. In:_____. **Reprodução Animal**. 7. Ed. Barueri, SP: Manole, 2004c. Capítulo 5. p. 69-82.
- HAFEZ, E. S. E.; JAINUDEEN, M. R.; ROSNINA, Y. In: HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**. 7. Ed. Barueri, SP: Manole, 2004. Capítulo 3. p. 33-53.
- ÍNDICE TERAPÊUTICO VETERINÁRIO: ITV. 5. Ed. Petrópolis: RJ: EPUB, 2015. 712 p.
- INTERVET. Protocolos de IATF. (Material de divulgação de produtos – impresso). [20--].
- JAINUDEEN, M. R.; HAFEZ, E. S. E. Bovinos e Bubalinos. In: HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**. 7. Ed. Barueri, SP: Manole, 2004. Capítulo 11. p. 159-167.
- KASTELIC, J. P. Folliculogenesis in cattle. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE REPRODUÇÃO ANIMAL APLICADA, Londrina, PR. **Anais...** Londrina: UEL, 2004. p.17-25.
- KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G.; Órgãos genitais femininos. In:_____. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. 1. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. Capítulo 10. p. 135-151.
- LEGARDINIER, S. et al. Involvement of equine chorionic gonadotropin (eCG) carbohydrate side chains in its bioactivity: lessons from recombinant hormone expressed in insect cells. **Reproduction Nutrition Development**, v. 45, p. 225-259, 2005.
- LEITÃO, C. C. F. et al. Importância dos fatores de crescimento locais na regulação da foliculogênese ovariana em mamíferos. **Acta Sci Vet**, v.37, p.215-224, 2009.
- LIMA-VERDE, I. B.; ROSSETTO, R.; FIGUEIREDO, J. R. Influência dos hormônios esteroides na foliculogênese. **Rev. Bras. Reprod. Anim.** v.35, p.472-482, 2011.

MAGALHÃES, D. M. et al. Hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I): importantes reguladores das foliculogêneses in vivo e in vitro. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, v.36, p.32-38, 2012.

MAPLETOFT, R. J.; BÓ, G. A.; BARUSELLI, P. S. Control of ovarian function for assisted reproductive technologies in cattle. **Animal Reproduction Science**, v.6, n1 p.114- 124, 2009.

MARTINEZ, M. F.; BÓ, G.; MAPLETOFT, R. J. Synchronization of follicular wave emergence and ovulation for reproductive biotechnologies. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE REPRODUÇÃO ANIMAL APLICADA, Londrina. **Anais...** Londrina, 2004. p. 26-55.

MORAES, J. C. F. et al. Controle do estro e da ovulação em ruminantes. In: GONÇALVES, P. B. D.; FIGUEIREDO, J. R.; FREITAS, V. J. de F. **Biotécnicas aplicadas à reprodução animal**. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2014. Capítulo 3. p. 33-56.

MOREIRA, F. et al. Effects of presynchronization and bovine somatotropin on pregnancy rates to a timed artificial insemination protocol in lactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**. v. 81, p. 646-1659, 2001.

MOROTTI, F. **Dinâmica folicular ovariana de vacas nelore (*Bos indicus*) sincronizadas com protocolo de IATF à base de progesterona injetável**. 2013. Dissertação (Mestrado em ciência animal, área de concentração: Produção Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2013.

MURPHY, B. D.; MARTINUK, S.D. Equine chorionic gonadotrophin. **Endocrine Reviews**, v.12, p.27-44, 1991.

MURPHY, B. D. Equine chorionic gonadotropin: an enigmatic but essential tool. **Animal Reproduction Science**, v.9, n.3, p.223-230, Jul./Sept. 2012.

NOGUEIRA, G. de P. Farmacologia do Eixo Hipotálamo-Hipófise. In: SPINOSA, H. de S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Capítulo 29. p. 345-362.

NOSEIR, W. M. B.; Ovarian follicular activity and hormonal profile during estrous cycle in cows: the development of 2 versus 3 waves. **Reproduction and Endocrinology**. v. 10. p. 1-50. 2003.

NÚÑEZ-OLIVEIRA, R. et al. Ovulatory response and luteal function after eCG administration at the end of a progesterone and estradiol based treatment in postpartum anestrous beef cattle. **Animal Reproduction Science**. v. 146, p. 111-116, May, 2014.

OURO FINO SAÚDE ANIMAL. **Inseminação artificial e Inseminação Artificial em tempo fixo: ferramentas reprodutivas**. 2016. Disponível em: <<http://www.ourofino.saudeanimal.com/blog/tag/protocolos/>>. Acesso em: 13 jun. 2017.

- PEREIRA, M. A. et al. Parâmetros da fisiologia reprodutiva e utilização de hormônios na sincronização do estro em vacas leiteiras. **Revista VeZ em Minas**, Abr/Mai/Jun, 2013.
- PINHEIRO NETO, F. S. A. et al. Avaliação da IATF em novilhas Girolando utilizando-se diferentes protocolos com sêmen sexado: comunicação breve, **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, Belo Horizonte, v.39, n.3, p.362-366, jul./set. 2015.
- PURSLEY, J. R. et al. Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2a and GnRH. **Theriogenology**, v.44, p.915–923, 1995.
- RIBEIRO FILHO, A. de L. et al. Diâmetro do folículo no momento da inseminação artificial em tempo fixo e taxa de concepção em vacas nelore. **Cienc. anim. bras.**, Goiânia, v.14, n.4, p. 501-507, out./dez. 2013.
- ROCHE, J. F. Control and regulation of folliculogenesis – a symposium in perspective. **Rev. Reprod.**, v. 1, p. 19-27, 1996.
- ROCHE, J. F.; Follicular Waves in Cattle. **Veterinary Research Communications**. v. 28, p. 107-110, 2004.
- RODRIGUES, C. A. et al. Fatores que influenciam o sucesso de programas de IATF em gado de leite. In: 3º SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE REPRODUÇÃO ANIMAL APLICADA. **Anais...** p. 136-145, 2008.
- SÁ FILHO O. G. et al. Fixed-time artificial insemination with estradiol and progesterone for *Bos indicus* cows II: Strategies and factors affecting fertility. **Theriogenology**. v. 72, p. 210-218, 2009.
- SÁ FILHO, M. F. et al. Equine chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone enhance fertility in a norgestomet-based, timed artificial insemination protocol in suckled Nelore (*Bos indicus*) cows. **Theriogenology**, v.73, p.651-658, 2010.
- SALES, J. N. et al. Fixed-time AI protocols replacing eCG with a single dose of FSH were less effective in stimulating follicular growth, ovulation and fertility in suckled-anestrus Nelore beef cows. **Animal Reproduction Science**. v. 124, p. 12-18, 2011.
- SANTOS, J. E. P.; RUTIGLIANO, H. M.; SÁ FILHO, M. F. Risk factors for resumption of postpartum estrous cycles and embryonic survival in lactating dairy cows. **Animal Reproduction Science**. v. 110, p. 207-221, 2009.
- SARTORI, R.; GUARDIEIRO, M. M. Fatores nutricionais associados à reprodução da fêmea bovina. **Rev. Bras. Zootec.**, v.39, p.422-432, 2010.
- SMALL, J. A. et al. Effects of progesterone presynchronization and eCG on pregnancy rates to GnRH-based, timed-AI in beef cattle. **Theriogenology**, v.71, p.698-706, 2009.
- SOUZA, A. H. et al. Effects of equine chorionic gonadotropin and estradiol cypionate on progesterone-based timed AI protocols in high producing cows. **Theriogenology**. 2008.

SOUZA, A. H. et al. Effects of equine chorionic gonadotropin and type of ovulatory stimulus in a timed-AI protocol on reproductive responses in dairy cows. **Theriogenology**, v.72, p.10-21, 2009.

STEVENSON, J. P. Clinical Reproductive Physiology of the Cow. In: YOUNGQUIST R. S.; THRELFALL W. R. **Current Therapy in Large Animal Theriogenology**. 2^a ed. Philadelphia, United States of America: W. B. Saunders Company, 2007. p. 261-269.

TECNOPEC. **Manual técnico sobre sincronização e inseminação artificial em tempo fixo (IATF) em bovinos**. [20--]. Disponível em: <https://www.abspecplan.com.br/upload/library/Manual_IATF_Bovinos.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2017.

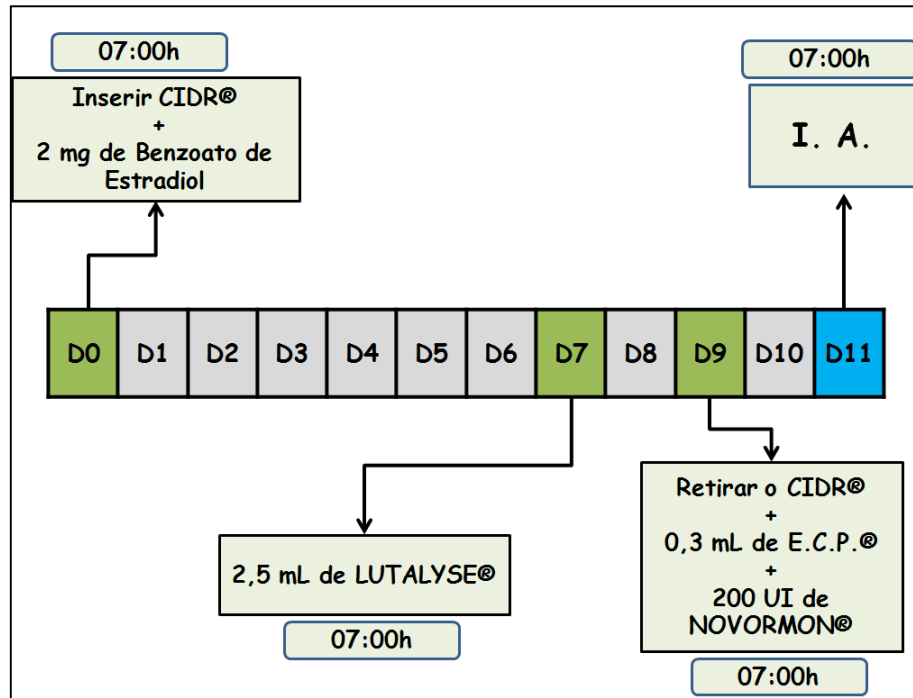
THOMPSON, F. N. Reprodução em mamíferos do sexo feminino. In: DUKES, **Fisiologia dos animais domésticos**. 12. Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2006. Capítulo 39. p. 644-669.

VASCONCELOS, J. L. M.; VILELA, E. R.; SÁ FILHO, O. G. Remoção temporária de bezerras em dois momentos do protocolo de sincronização da ovulação GnRH-PGF2 α -BE em vacas Nelore pós-parto. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.61, n.1, p.95-103, 2009.

ZOETIS SAÚDE ANIMAL. **Qual o protocolo de IATF indicado para novilhas de raças de corte?**. 2010. Disponível em: <<http://sites.beefpoint.com.br/zoetis/qual-o-protocolo-de-iatf-indicado-para-novilhas-de-racas-de-corte/>>. Acesso em: 13 jun. 2017.

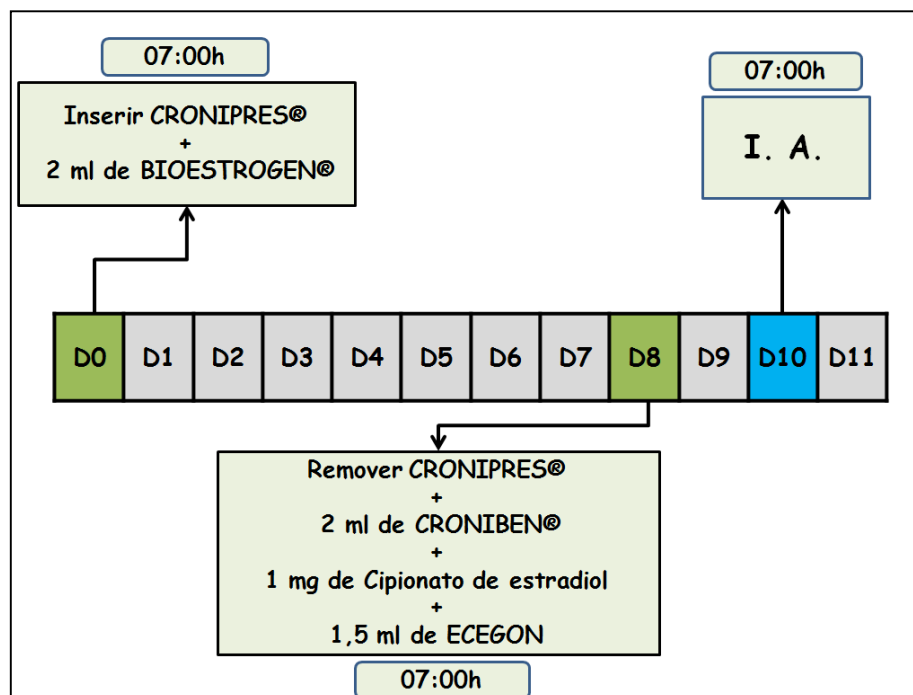
ANEXO A – Protocolos de IATF recomendados para diferentes categorias de fêmeas bovinas

Figura 3 – Protocolo de IATF indicado para novilhas de raças de corte cíclicas



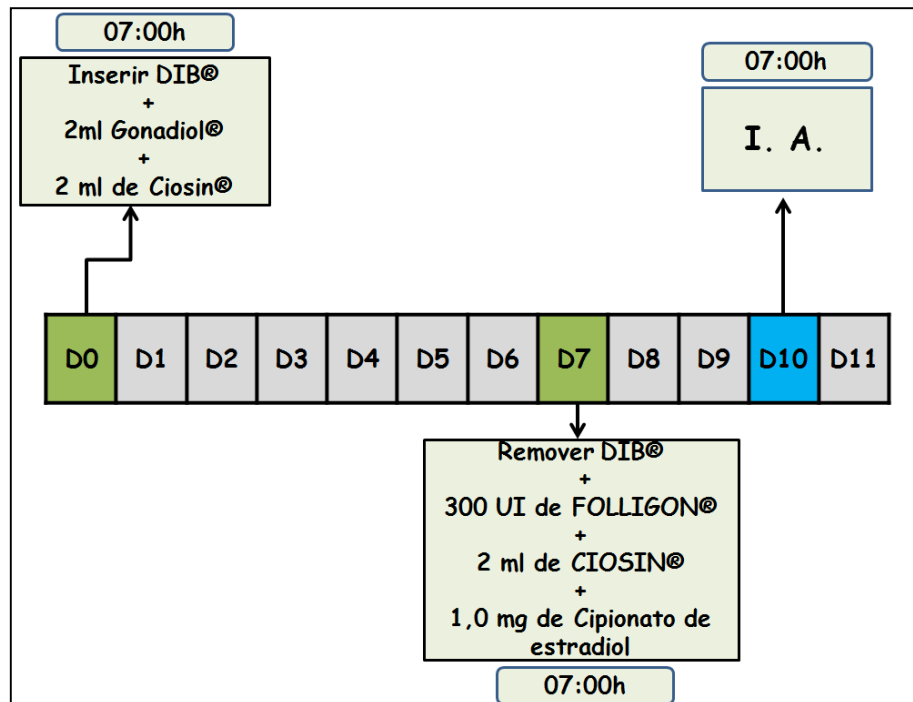
Fonte: Adaptado de Zoetis Saúde Animal, 2010.

Figura 4 – Protocolo de IATF para fêmeas bovinas em geral



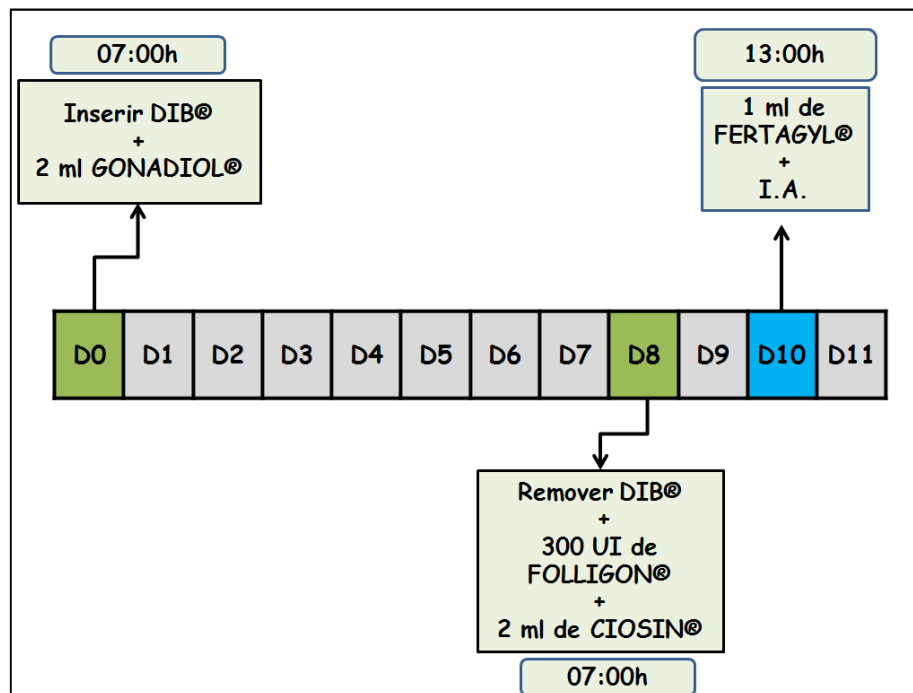
Fonte: Adaptado de Biogénesis Bagó, 2014.

Figura 5 – Protocolo de IATF recomendado para novilhas taurinas



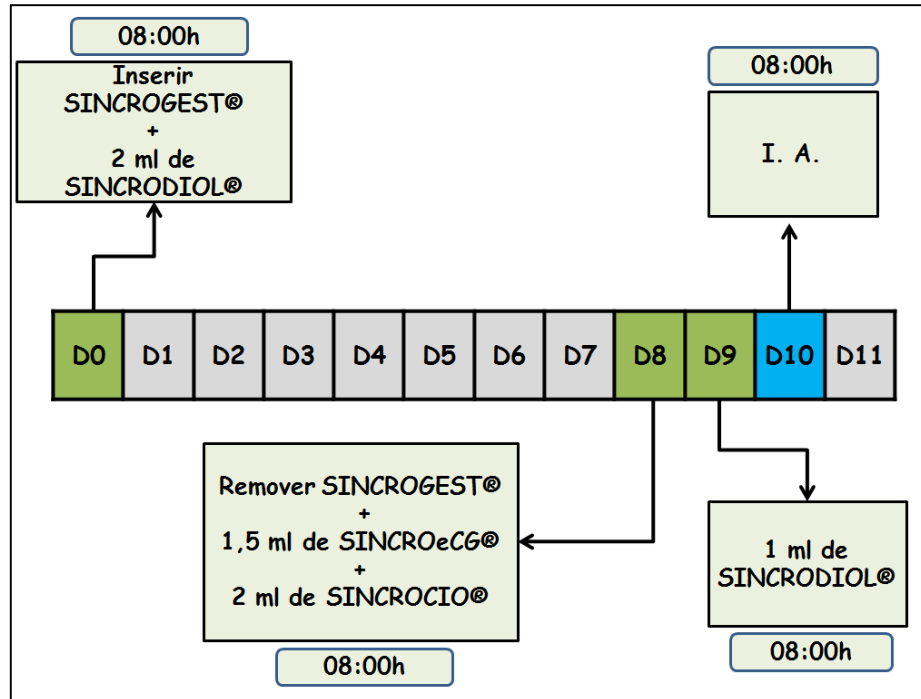
Fonte: Adaptado de Intervet, [20--].

Figura 6 – Protocolo de IATF recomendado para novilhas zebuínas



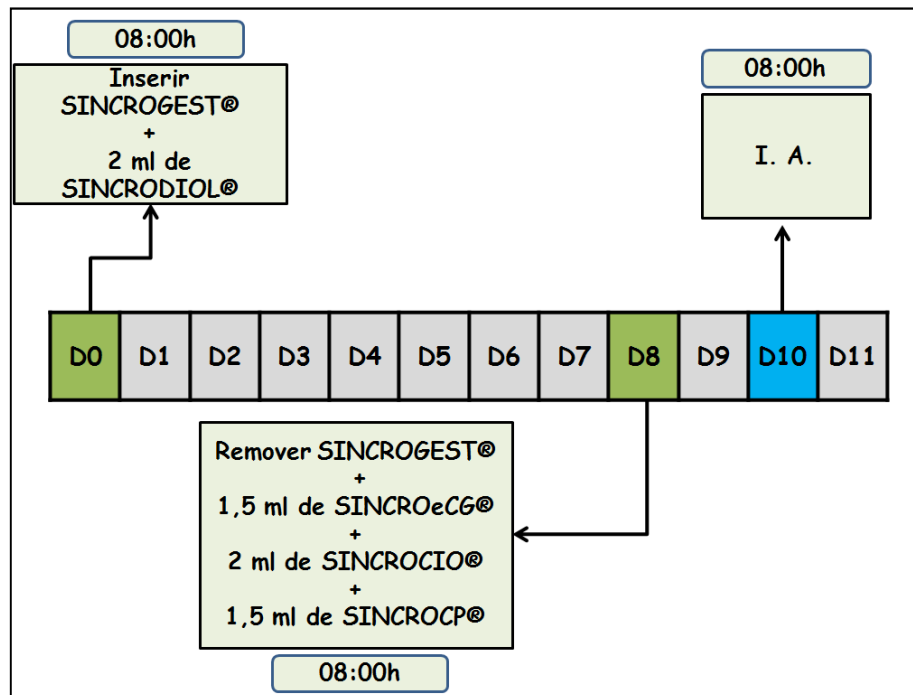
Fonte: Adaptado de Intervet, [20--].

Figura 7 – Protocolo de IATF para vacas em geral



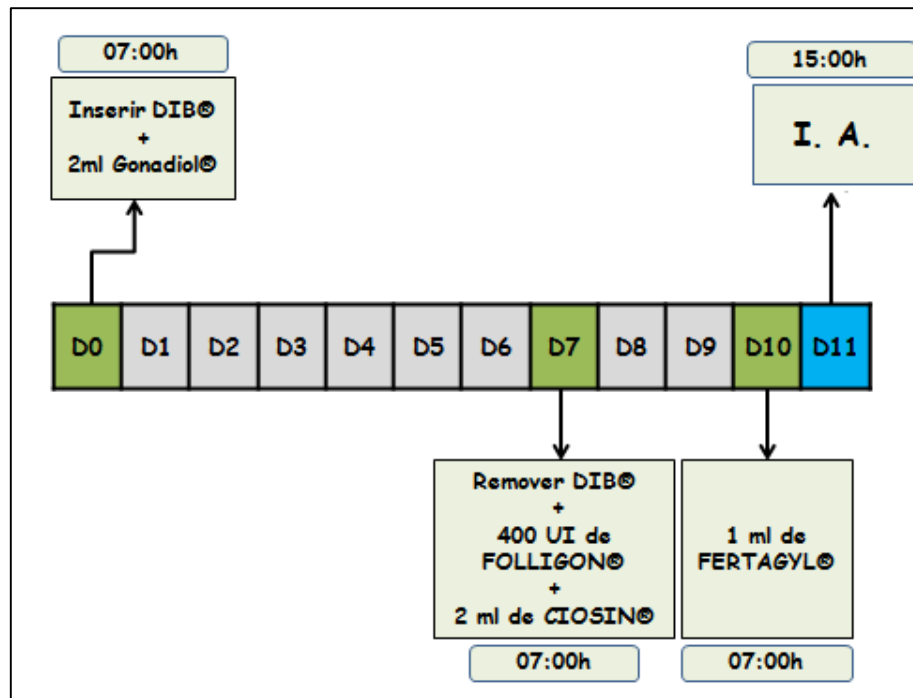
Fonte: Adaptado de Ouro fino Saúde Animal, 2016.

Figura 8 – Protocolo de IATF para vacas em geral com uso de CE



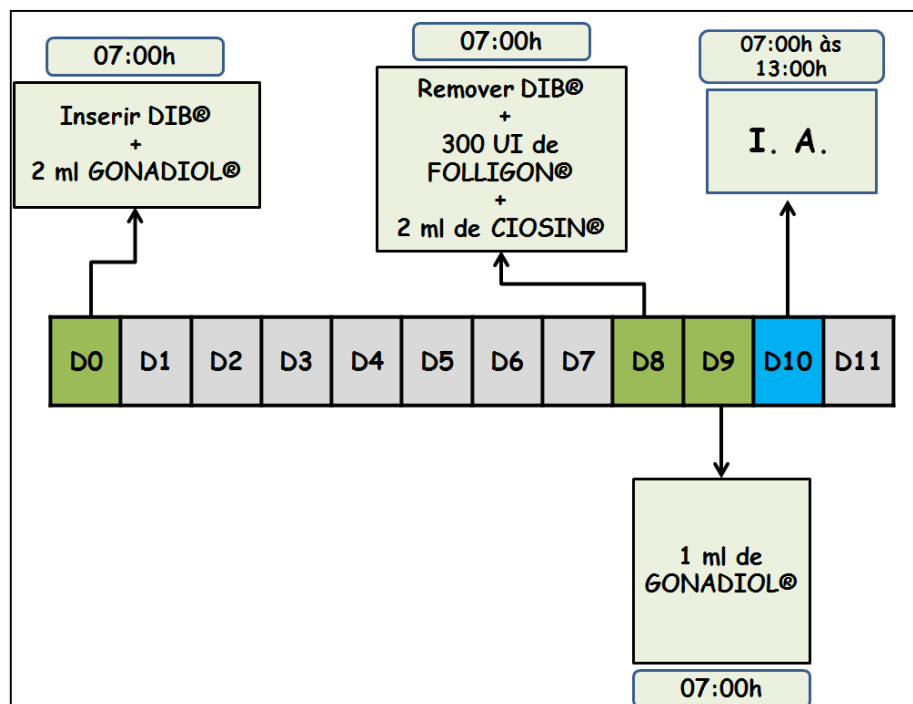
Fonte: Adaptado de Ouro fino Saúde Animal, 2016.

Figura 9 – Protocolo de IATF recomendado para vacas leiteiras



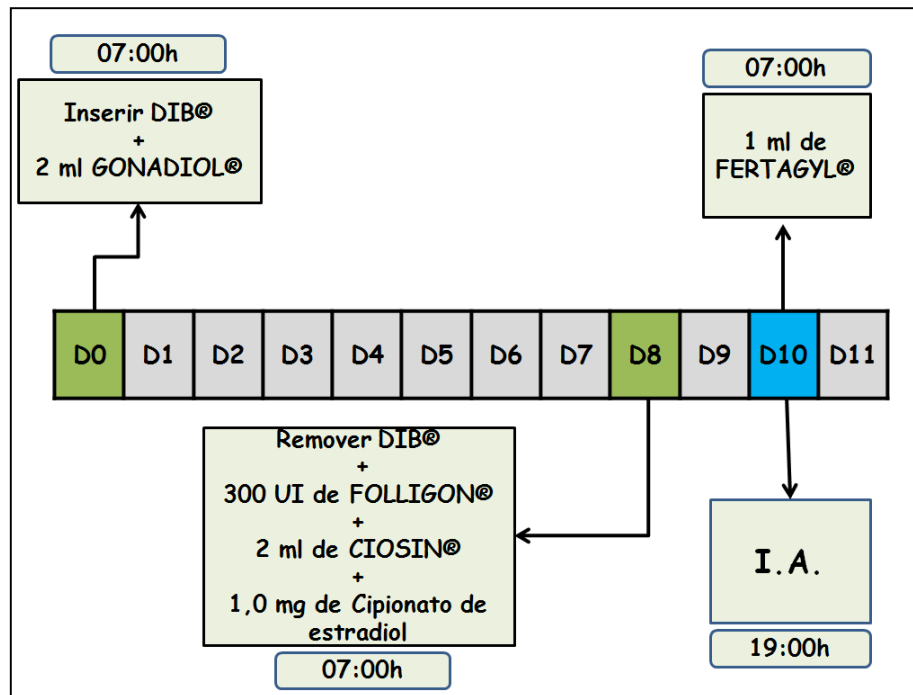
Fonte: Adaptado de Intervet, [20--].

Figura 10 – Protocolo de IATF recomendado para vacas de corte



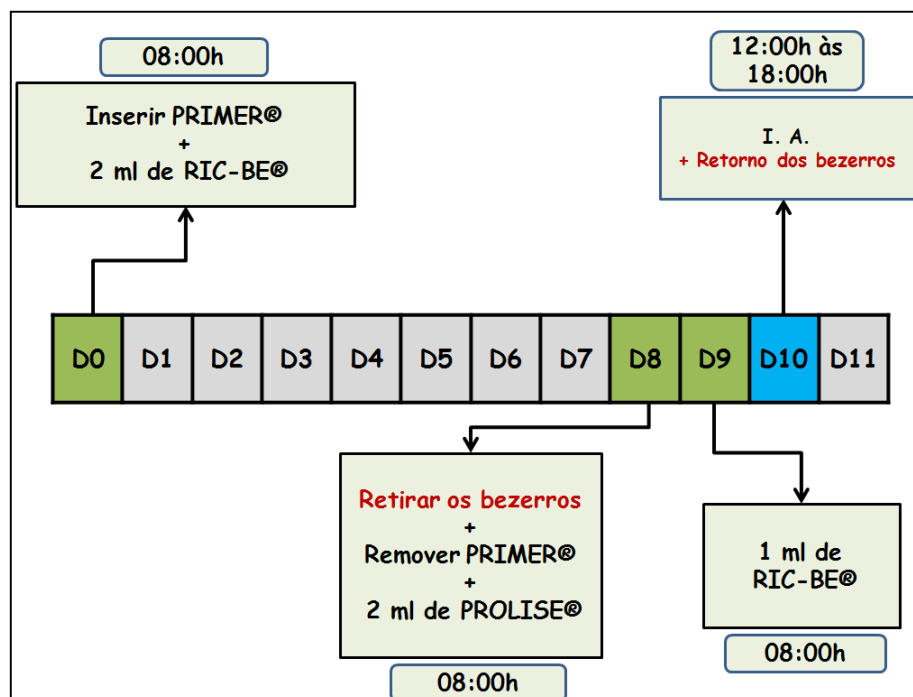
Fonte: Adaptado de Intervet, [20--].

Figura 11- Protocolo de IATF com sêmen sexado



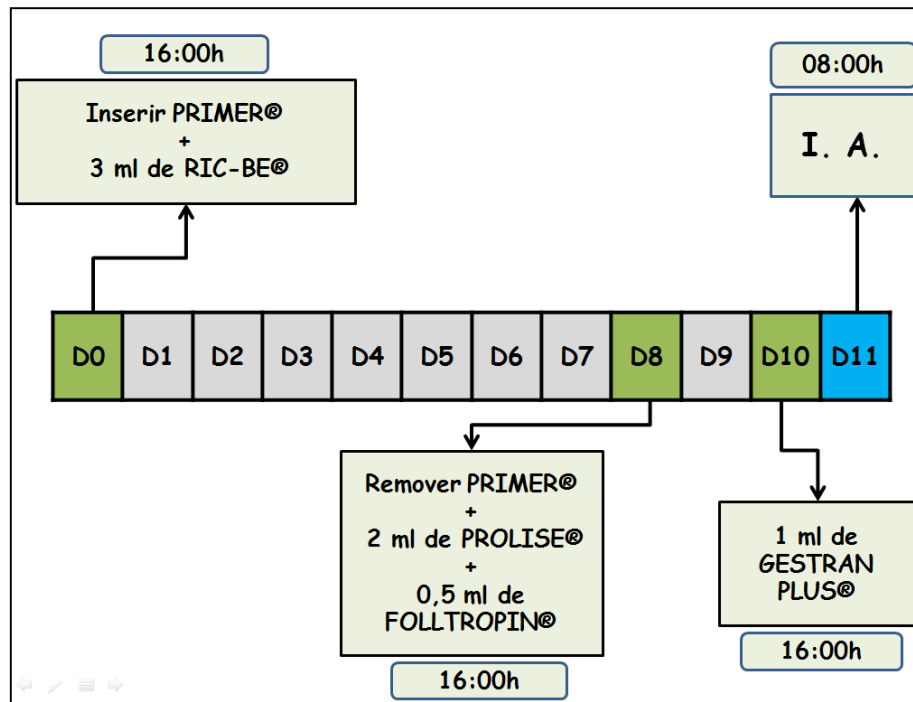
Fonte: Adaptado de Intervet, [20--].

Figura 12 – Protocolo de IATF com desmame temporário



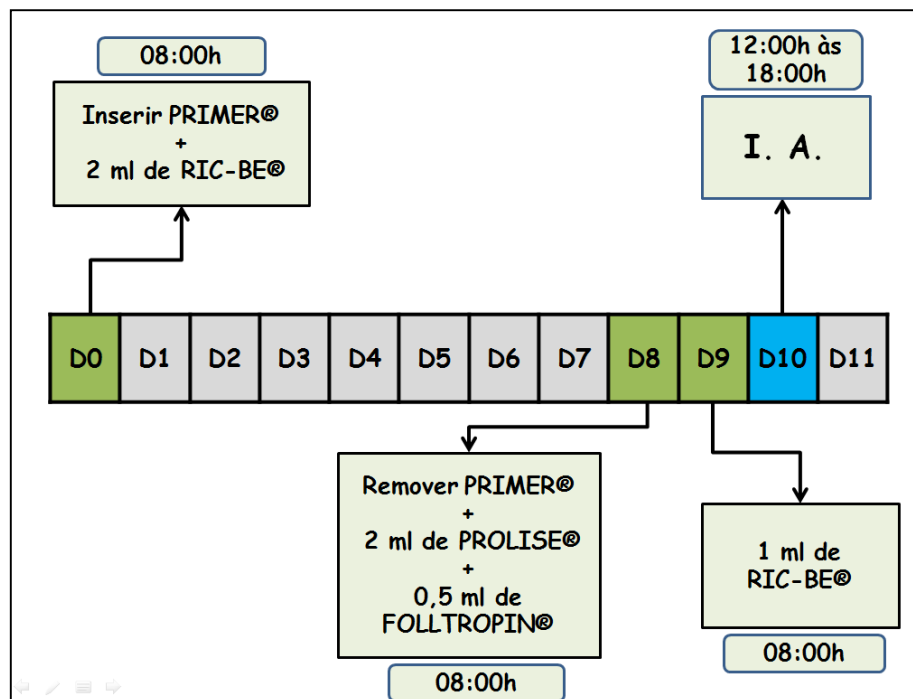
Fonte: Adaptado de Tecnopec, [20--].

Figura 13 – Protocolo de IATF recomendado para vacas leiteiras de alta produção em anestro



Fonte: Adaptado de Tecnopec, [20--].

Figura 14 – Protocolo de IATF recomendado para vacas zebuínas em anestro



Fonte: Adaptado de Tecnopec, [20--].