

AS PROSTAGLANDINAS NA REPRODUÇÃO*

1. Introdução.

As prostaglandinas foram descobertas em 1930 com os trabalhos de Kurzrok & Lieb , que descreveram os efeitos que o sêmen humano exerce sobre o miométrio. Em 1935, Von Euler, foi o primeiro a identificar o princípio ativo responsável por tais ações, denominando-o de prostaglandina, ao acreditar, erroneamente, que sua síntese era realizada na próstata.

Mais tarde, pesquisadores do Instituto Karolinska de Estocolmo, separaram a primeira prostaglandina (PGF₂α) na forma pura cristalina, a partir de vesículas seminais de carneiros e em 1962 conseguiram estabelecer sua estrutura química. Assim, estabeleceram que as prostaglandinas são ácidos graxos hidroxilados não saturados de 20 carbonos, com um anel ciclopentano no C8 – C12. Estes compostos têm sido muito difíceis de serem estudados, pois os níveis sanguíneos são geralmente muito baixos, embora em certas condições pareçam ser elevados, como no parto.

Embora as prostaglandinas sejam freqüentemente comparadas aos hormônios, as mesmas diferem destes, pois são formadas em quase todos os tecidos e não em glândulas especializadas, e geralmente agem localmente, em vez de serem transportadas pelo sangue até a célula-alvo (CHAMPE & HARVEY, 1996). O ácido araquidônico, que é um ácido graxo essencial, é o precursor das prostaglandinas associadas com os processos reprodutivos, como a prostaglandina F₂α (PGF₂α) e a prostaglandina E₂ (PGE₂).

As prostaglandinas são compostos extremamente potentes que desencadeiam uma ampla faixa de respostas fisiológicas, estando presentes na forma de pelo menos seis compostos relacionados com numerosos metabólitos, exibindo uma grande variedade de efeitos farmacológicos. Sabe-se que as prostaglandinas afetam a pressão sanguínea e outros processos fisiológicos, como função renal e respiratória. Na reprodução, as prostaglandinas estão envolvidas na liberação de gonadotrofinas, ovulação, regressão do corpo lúteo, motilidade uterina, parto e transporte de espermatozóides.

* Seminário apresentado na disciplina Endocrinologia da Reprodução no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS por ADRIANA FRIZZO. Março de 2002. Professor da disciplina: Félix H.D. González.

2. Estrutura química.

As prostaglandinas são ácidos graxos de 20 átomos de carbono que apresentam na sua estrutura básica o ácido prostanóico, que é um ácido graxo de 20 carbonos com um anel ciclopentano e duas cadeias laterais (Figura 1). Também apresenta um grupo hidroxila na posição 15 e uma dupla ligação entre os carbonos 13 e 14 na posição *trans*.

Existem 6 grupos de prostaglandinas, que foram designados com as letras A, B, C, D, E e F, sendo que a identificação de cada uma delas é feita através da estrutura diferente do anel ciclopentano. Dentro destes grupos e em relação ao número de duplas ligações das cadeias laterais, são estabelecidos subgrupos ou classes que são:

- Subgrupo 1: uma dupla ligação na posição *trans* entre os carbonos 13 e 14;
- Subgrupo 2: duas duplas ligações, uma *trans* igual a anterior e outra *cis* entre os carbonos 5 e 6 e;
- Subgrupo 3: três duplas ligações, além das anteriores mais uma *cis* entre os carbonos 16 e 17.

Nas prostaglandinas naturais as cadeias laterais saem do anel em posições opostas, enquanto as hidroxilas variam nos carbonos 11, 15 e 19 sempre em orientação α .

As duplas ligações podem apresentar a forma *cis* ou *trans*, sendo que a grande maioria das prostaglandinas encontradas na natureza são isômeros 13-*trans*.

As séries de prostaglandinas correspondentes aos grupos E e F são denominadas primárias, sendo as de maior atividade biológica. As do grupo E se caracterizam por apresentar um grupo hidroxila no carbono 11 e um grupo ceto no C9, embora as prostaglandinas F tenham um grupo hidroxila em ambos carbonos. A série A é consequência da desidratação das prostaglandinas do grupo E (desaparece a hidroxila do carbono 11 e se forma uma ligação dupla entre os carbonos 10 e 11). As prostaglandinas das séries B e C são isômeros da prostaglandina A enquanto a prostaglandina D é isômero da E.

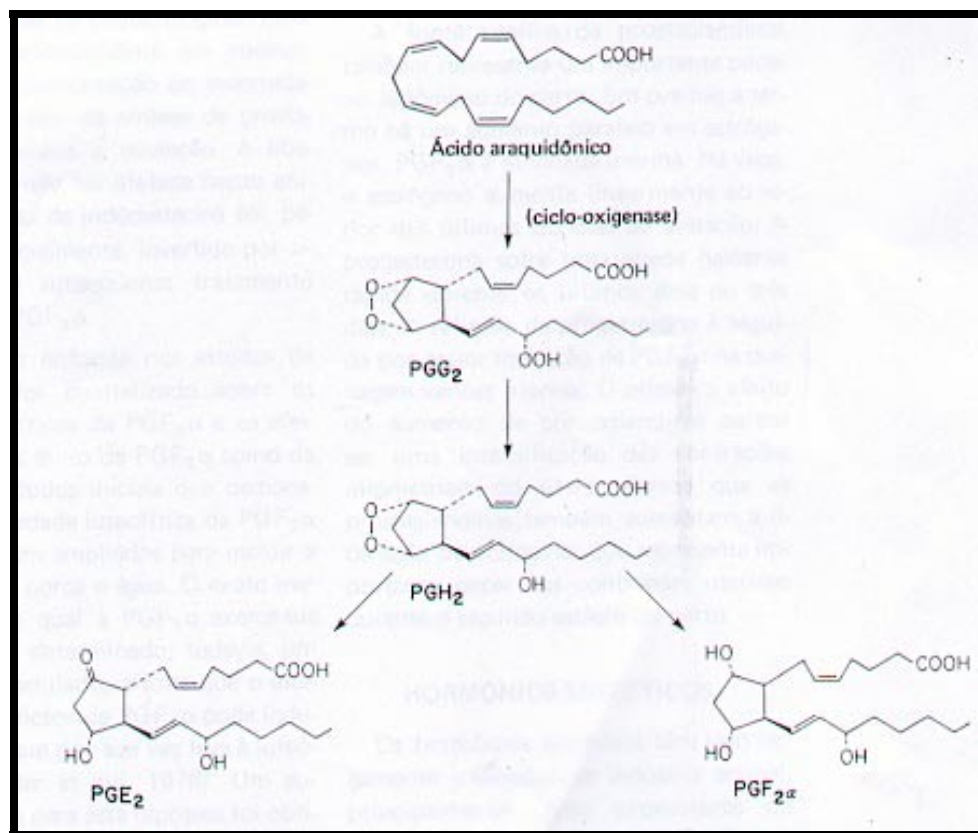


Figura 1. Biossíntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico.

Cabe mencionar as prostaglandinas G₂ e H₂, que na realidade são os metabólitos intermediários entre o ácido araquidônico e as prostaglandinas primárias, compostos de vida muito curta (somente vários segundos), que rapidamente se transformam em prostaglandinas primárias e das quais também se derivam outros dois compostos por vias metabólicas distintas das que formam as prostaglandinas primárias, que são o tromboxano A₂ e a prostaciclina, também denominada prostaglandina X₂ ou prostaglandina I₂.

O tromboxano A₂ se caracteriza por determinar a agregação plaquetária assim como a vasoconstrição. É liberado pelos trombócitos, ainda que tenha sido encontrado em pulmão, baço, cérebro, leucócitos polimorfonucleares e granulomas de inflamação. É um composto lábil que rapidamente se transforma em um derivado mais estável, denominado de tromboxano B₂.

A prostaciclina tem como estrutura básica o 2-oxa-bicilo-3,3, 0-octano, 9-d-oxy-6, 9-epoxy prostaglandina F2 α . Ao contrário da anterior, inibe a agregação plaquetária e determina relaxamento vascular, tendo sua origem nas paredes arteriais. Também é um composto lábil que rapidamente se transforma em seu derivado mais estável, o 6-ceto-prostaglandina F1 α .

3. Distribuição orgânica.

As prostaglandinas tem sido encontradas e isoladas na maioria dos tecidos e líquidos orgânicos de mamíferos, vertebrados inferiores e alguns invertebrados, sendo que em todos eles as concentrações são muito baixas (entre 0,35 e 35 ng./g.), por este motivo é muito difícil precisar os lugares onde se formam. O líquido seminal é o que contém a mais alta concentração de prostaglandinas e a maior variedade delas. Também se observam variações na concentração fisiológica em vários estados patológicos, como em traumatismos, febre, processo séptico, hemorragia, hipertensão pulmonar, asma bronquial, queimaduras, diarreia infecciosa, hipertensão, artrites, inflamação, alergia, gastrite, aborto, no parto e também na colocação de dispositivos intrauterinos

- **Sêmen:** O sêmen humano é entre os tecidos e líquidos orgânicos onde se tem encontrado o maior número e concentração de prostaglandinas, predominando as do grupo E e seus derivados. Já, no touro a concentração em determinados momentos é muito pequena, algo semelhante também ocorre no cavalo e no cachorro.

Talvez estas diferenças se devem aos diferentes mecanismos de deposição do sêmen entre distintas espécies, mas também pode estar relacionado com as diferentes estruturas do aparelho genital feminino, pois está comprovado que nenhuma das prostaglandinas parece afetar de forma importante o metabolismo dos espermatozoides ejaculados. No entanto, sabe-se que as prostaglandinas depositadas com o sêmen são absorvidas pelas paredes do aparelho genital, provocando contrações e relaxamento uterino. Provavelmente a ação primária das prostaglandinas seja no oviduto, favorecendo assim o transporte dos espermatozoides.

- **Fluxo menstrual:** Outro líquido orgânico onde foi comprovada a presença de prostaglandinas, sendo encontradas principalmente a E2 e F2 α de origem endometrial. Durante o ciclo menstrual são encontradas em concentrações 10 vezes menores, sendo que a produção parece estar ligada ao conteúdo de lisossomos das células endometriais que vai aumentando a medida que se processa o ciclo.

Foi comprovado que no início da fase proliferativa predomina a prostaglandina E-2, encontrando-se uma relação $F2\alpha/E-2$ de 0/6, sendo que no final desta fase (ovulação) esta relação é de 1/5 – 1/7, chegando a 3/2 na última parte da fase luteal, voltando a baixar a relação para novamente nivelar-se ao final da fase menstrual.

A grande elevação dos níveis de $PGF2\alpha$ ao final da fase luteal está relacionado com o efeito vasoconstritor no processo espasmódico dos vasos capilares e a isquemia do endométrio, embora os altos níveis da prostaglandina E-2 na menstruação estejam relacionados com o relaxamento do colo uterino nesta fase, pois se tem comprovado o efeito relaxador do cérvix uterino pela prostaglandina E2.

- **Líquido amniótico:** No líquido amniótico também se observam elevadas concentrações de prostaglandinas E1, E2, $F1\alpha$ e $F2\alpha$ de origem decidual, onde são encontradas concentrações cerca de 10 a 30 vezes superiores as do líquido amniótico.

O fato da concentração de prostaglandinas aumentar no momento do parto ou aborto leva a pensar que deve haver um papel importante exercido pelas prostaglandinas neste processo. As prostaglandinas parecem ser tão importantes como a ocitocina no desencadeamento do parto, apesar de que sua presença no líquido amniótico ou mesmo no sangue materno não esteja suficientemente esclarecido. Foi sugerido que a prostaglandina $F2\alpha$, juntamente com a ocitocina, possa ter uma grande importância na contração do miométrio, enquanto a prostaglandina E colaboraria com elas no momento do parto por sua ação espasmódica da porção anterior do útero e sua ação relaxadora do colo uterino (cérvix).

Sangue materno: Em condições fisiológicas o sangue materno durante a gestação contém pouca quantidade de prostaglandinas (devido a sua destruição no pulmão), mas no momento do parto ou aborto estas concentrações tendem a aumentar. Foi comprovado que a máxima concentração plasmática ocorre entre 15 e 40 segundos do pico máximo da contração uterina.

- **Sangue dos vasos umbilicais e da placenta:** Nos vasos umbilicais e placentários se tem detectado a presença de diversas prostaglandinas, tais como a E-1, E-2, $F1\alpha$, $F2\alpha$ e A. Estas prostaglandinas somente se encontram em concentrações altas nos períodos próximos ao parto, comprovando-se que são sintetizadas nestes vasos no final da gestação. É provável que desempenham um papel importante na oclusão dos vasos umbilicais após o parto e no fechamento do ducto arterial-venoso.

Possivelmente, a regulação da circulação feto-placentária está em grande parte determinada pela prostaglandina I-2, cujas concentrações na circulação fetal são mais elevadas durante a gestação que no parto.

- **Humor aquoso:** A prostaglandina E-2 no humor aquoso tem a sua concentração aumentada em todos os processos onde ocorrem a hipertensão intraocular. Exerce um papel importante na regulação da pressão intraocular.

- **Sangue:** Em condições fisiológicas as prostaglandinas não se encontram no sangue, ou seja, são encontradas, mas em concentrações muito pequenas, já que são destruídas rapidamente ao passar pelo pulmão. Se estima que somente com uma passagem pelo pulmão são destruídas cerca de 85 a 99% das prostaglandinas primárias, embora 60% da prostaglandina A escape desta degradação.

- **Urina:** Estão presentes na urina as prostaglandinas F1 e F2 α , E1 e E2, mas em pequena quantidade.

- **Suco gástrico e mucosa gástrica:** Foi comprovado que a prostaglandina E-2 é a reguladora da secreção de muco gástrico, sendo que as ações da aspirina sobre a mucosa gástrica atuam como inibidores de sua biossíntese.

- **Líquido cefalorraquídeo:** Foram encontradas prostaglandinas F2 α e E2, mas é a prostaglandina E-2 a que se detecta em maior quantidade.

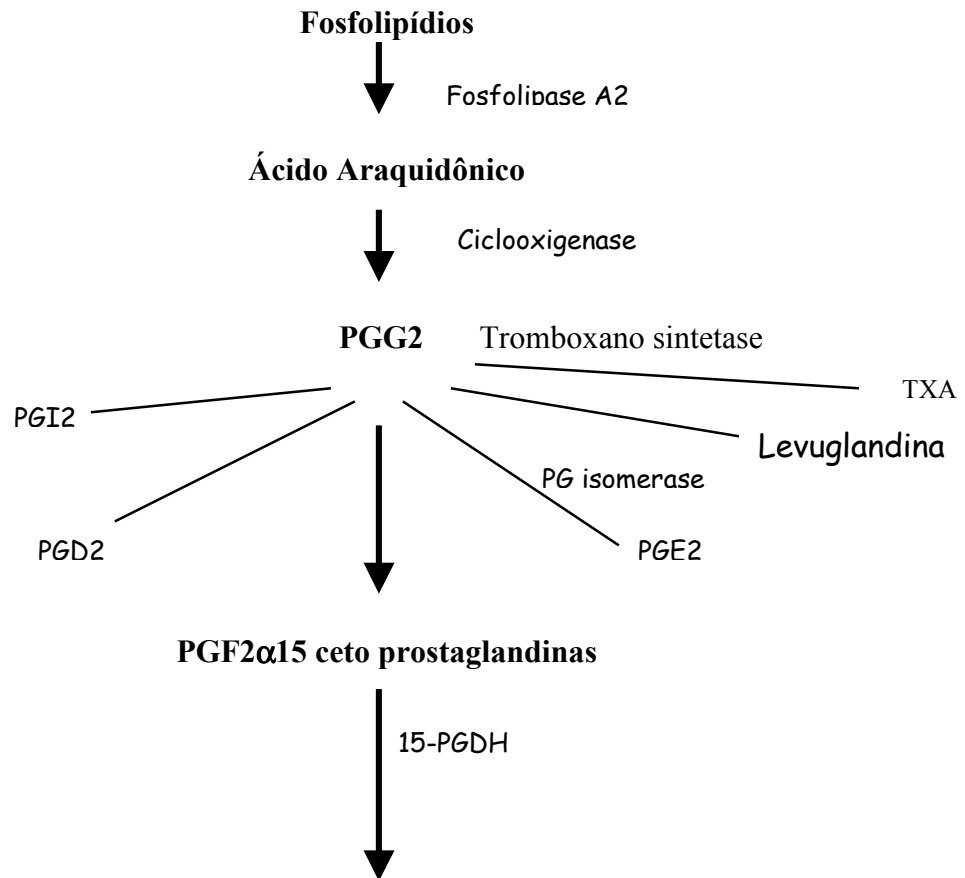
4. Biossíntese das prostaglandinas.

Na primeira etapa de sua biossíntese ocorre a hidrólise dos ácidos graxos dos fosfolipídios de membrana celular por meio da fosfolipase A₂. O ácido araquidônico é o precursor mais importante dos eicosanóides, sendo que a transformação deste composto pode ocorrer através de três diferentes vias, que implicam cada uma delas nas seguintes enzimas: ciclooxigenase, lipooxigenase e epoxigenase.

a) Via da ciclooxigenase.

Esta via do metabolismo do ácido araquidônico foi a primeira a ser descoberta, e tem envolvida a enzima denominada prostaglandina endoperóxido sintetase (PG sintetase) ou ciclooxigenase. Esta enzima catalisa a endoperoxidação do ácido araquidônico em intermediários muito instáveis, as prostaglandinas endoperóxidos PGG₂ e PGH₂. Por isomerização são formadas algumas prostaglandinas como PGD₂, PDE₂ e PGF₂ α . Além disso,

as enzimas prostaciclina sintetase e tromboxano sintetase catalisam a síntese de prostaciclina (PGI₂) e tromboxano A₂, respectivamente. Mais recentemente, foi descoberto novos metabólitos da prostaglandina endoperóxido, as levuglandinas E₂ e D₂.



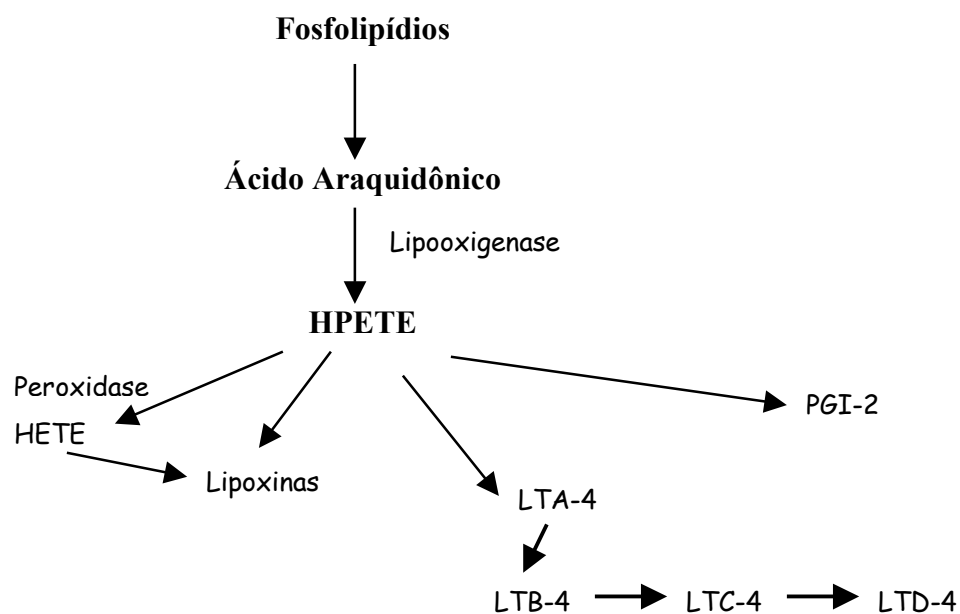
b) Via da lipooxigenase.

Esta segunda via está mediada pelas enzimas 5, 12 ou 15-lipooxigenase e conduzem a formação de ácidos graxos hidroxilados não cíclicos: 5, 12 ou 15- hidroperoxi-eicosatetranoicos (HPETE).

A partir do HPETE se originam os leucotrienos A₄, B₄, C₄, D₄, E₄ e F₄. Os leucotrienos C₄, D₄ e E₄ são substâncias comprometidas nas reações anafiláticas. São potentes broncoconstritores e parecem ter um papel importante na fisiopatologia das reações de hipersensibilidade imediata.

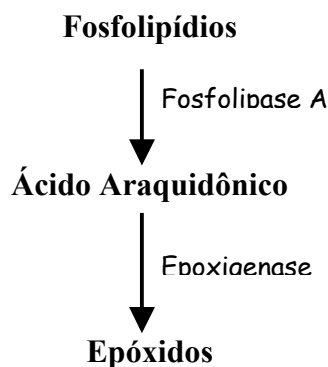
As lipoxinas são outro grupo de metabólitos biologicamente ativos do ácido araquidônico, formadas mediante a ação combinada das enzimas lipoxigenases. O HPETE é

metabolizado *in vitro* por leucócitos humanos ativados pelas hipoxinas A e B, as quais contém três grupos hidroxí e quatro duplas ligações.



c) Via da epoxigenase.

Mediante esta via se originam os ácidos epoxi-eicosatetranoicos (EETs) e dihidro-eicosatetranoicos (DHTs), mediante a participação da enzima monooxigenase, ligada a membrana e conectada com o sistema citocromo P-450. A diferença do que ocorre com a maioria das dioxigenases é que o citocromo P-450 requer coenzimas tais como a flavoproteína, NADH e oxigênio molecular. Apresentam ação inibitória sobre as vias anteriores.



5. Catabolismo das prostaglandinas.

A primeira etapa do catabolismo das prostaglandinas é a sua inativação. Os metabólitos do ácido araquidônico são biologicamente muito ativos, porém sua vida é curta. Embora a PGG₂, PGH₂, PGI₂ e o TXA₂ se transformem em produtos inativos por hidrólise em presença de água, as prostaglandinas se inativam mediante enzimas localizadas no pulmão, fígado, rins, baço e placenta. A principal enzima envolvida na inativação das prostaglandinas é a 15-hidroxi-prostaglandin-desidrogenase (15—PGDH), mediante cuja ação se transformam em 15 ceto derivados por oxidação do grupo (15) hidroxila. Esta enzima está presente no útero da vaca gestante e sua atividade é maior na parte maternal da placenta (KANKOFER & HOEDEMAKER, 1993).

A etapa seguinte do catabolismo das prostaglandinas é a ruptura da dupla ligação na posição C13-14, que implica na sua transformação em 13, 14, dihidro 15 ceto-prostaglandinas, catalizada pela enzima 13, 14-prostaglandin reductase.

Os metabólitos resultantes, tais como as 13, 14 dihidro 15 ceto- prostaglandina F₂α ou 13, 14 dihidro 15 ceto prostaglandina E₂ tem uma vida média muito maior que seus precursores e são utilizados como marcadores na monitorização dos níveis de prostaglandinas no sangue periférico.

6. Ações biológicas das prostaglandinas na reprodução.

6.1. Luteólise.

A regressão do corpo lúteo durante o ciclo estral depende de aumentos dos pulsos de PGF₂α. No período médio do ciclo estral os folículos secretam estradiol, que estimula a síntese de receptores de ocitocina no endométrio. O corpo lúteo secreta ocitocina que age sobre as células glandulares do endométrio e estimula a secreção de PGF₂α. Dessa forma segue-se a lise do corpo lúteo com a subsequente queda dos níveis de progesterona. Ocorre a ovulação do folículo pré-ovulatório e se inicia um novo ciclo estral. Na fêmea prenhe o número de receptores para ocitocina no endométrio são mais baixos e a liberação de PGF₂α pelo endométrio se reduz, em resposta a ação da ocitocina exógena, havendo a persistência do corpo lúteo, estrutura fundamental para a manutenção da gestação.

Foi BABBOCK em 1966 o primeiro a sugerir que uma prostaglandina seria a substância secretada pelo útero e que provocaria a luteólise. Mais tarde se comprovou que a

injeção de $\text{PGF}_{2\alpha}$, em ratas, provocava uma marcada diminuição na progesterona e que a $\text{PGF}_{2\alpha}$ seria um fator luteolítico na ovelha. Também foi comprovado que a $\text{PGF}_{2\alpha}$ é o fator envolvido na luteólise em bovinos (PATE & TOWNSON, 1994).

O declínio rápido da progesterona devido à regressão do corpo lúteo é o elemento essencial para a completa seqüência de eventos que levam ao próximo cio e ovulação. A remoção de um corno uterino na ovelha e em outros animais domésticos impede a regressão normal e prolonga a vida apenas do corpo lúteo ipsilateral ao corno removido. O mecanismo de controle local foi explicado por um experimento onde separou-se a artéria ovariana da veia ovariana, que eram intimamente aderentes (Figura 2). As ovelhas, assim tratadas, deixaram de apresentar luteólise. Este fato levou à formulação da teoria que havia um mecanismo de transferência contra-corrente, pelo qual uma substância luteolítica do útero passa diretamente da veia útero-ovariana para a artéria ovariana.

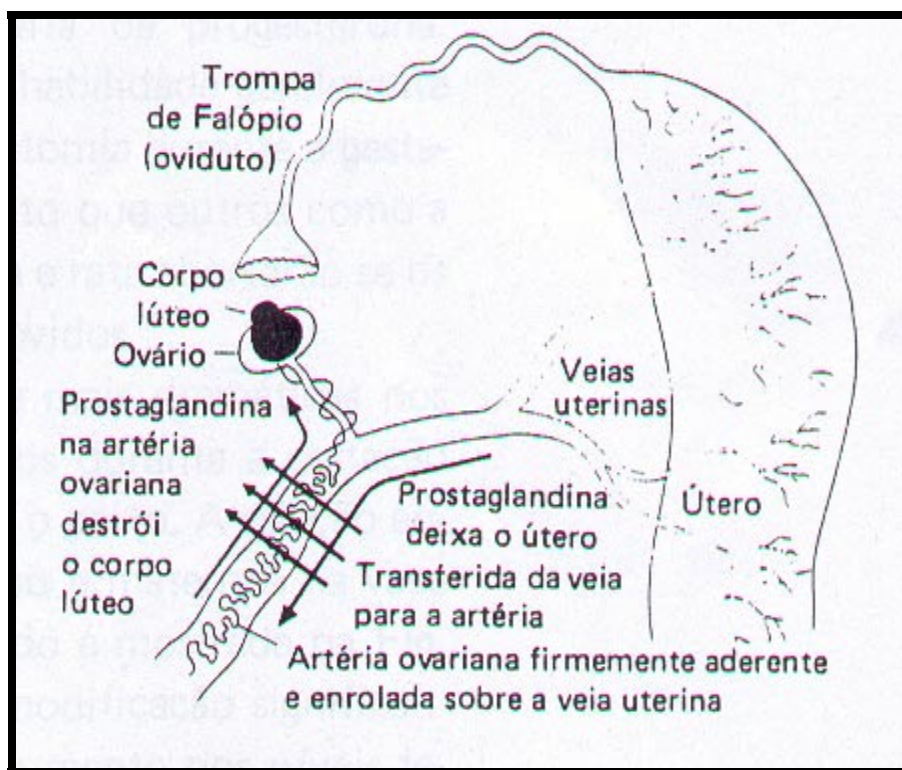


Figura 2. Proposta da rota pela qual a prostaglandina é capaz de penetrar na artéria ovariana e destruir o corpo lúteo em ovelhas (contra-corrente).

Estudos mais recentes não conseguiram demonstrar diferenças entre ovelhas gestantes e não gestantes, quanto aos níveis de $\text{PGF}_{2\alpha}$ do endométrio e do útero, sendo que estas

descobertas colocam um impedimento na aceitação da teoria contra corrente. Portanto, o mecanismo pelo qual o útero influi no corpo lúteo permanece obscuro.

No corpo lúteo bovino existem receptores para a $\text{PGF2}\alpha$, comprovando-se, assim, que a afinidade destes receptores para tal substância é 203 vezes maior entre os dias 13 a 20 do ciclo estral (HUSSAIN & DANIEL, 1991). Ainda que os receptores estejam presentes na fase luteal a afinidade para a $\text{PGF2}\alpha$ é baixa, sendo refractário no corpo lúteo bovino a sua ação entre os dias 1 e 4 do ciclo estral.

O corpo lúteo bovino é uma estrutura heterogênea apresentando dois tipos de células diferentes: as células luteais grandes (> de $25\mu\text{m}$, de diâmetro) e as pequenas (entre 10 e $22\mu\text{m}$). Estas duas populações celulares mostram distinto comportamento na resposta da estimulação gonadotrópica e também em relação a ação das prostaglandinas. As células luteais pequenas secretam grande quantidade de progesterona quando são estimuladas pelo LH, respondendo a ação de outros agentes que estimulam a atividade da proteína quinase-C e a $\text{PGF2}\alpha$ com um aumento na síntese de progesterona (efeito luteotrópico - Figura 3). As células luteais grandes, que são as que secretam maiores quantidades basais de progesterona, sofrem inibição da síntese de progesterona induzida pelo LH por ação da $\text{PGF2}\alpha$ (efeito luteolítico - Figura 4).

Embora a $\text{PGF2}\alpha$ exerça uma ação luteolítica, os receptores para as prostaglandinas estão presentes em ambos tipos de células, sendo as células luteais grandes o local onde se inicia a ação luteolítica da prostaglandina $\text{F2}\alpha$. A comunicação intercelular entre células luteais grandes e pequenas, assim como entre células luteais e não luteais, são necessários para que seja processada a regressão do corpo lúteo.

Um dos efeitos da prostaglandina $\text{F2}\alpha$ em nível de ovário é a diminuição do fluxo sanguíneo para o corpo lúteo, sendo esta diminuição devido a degeneração dos capilares luteais e não à vasoconstrição que as prostaglandinas podem causar (PATE, 1994).

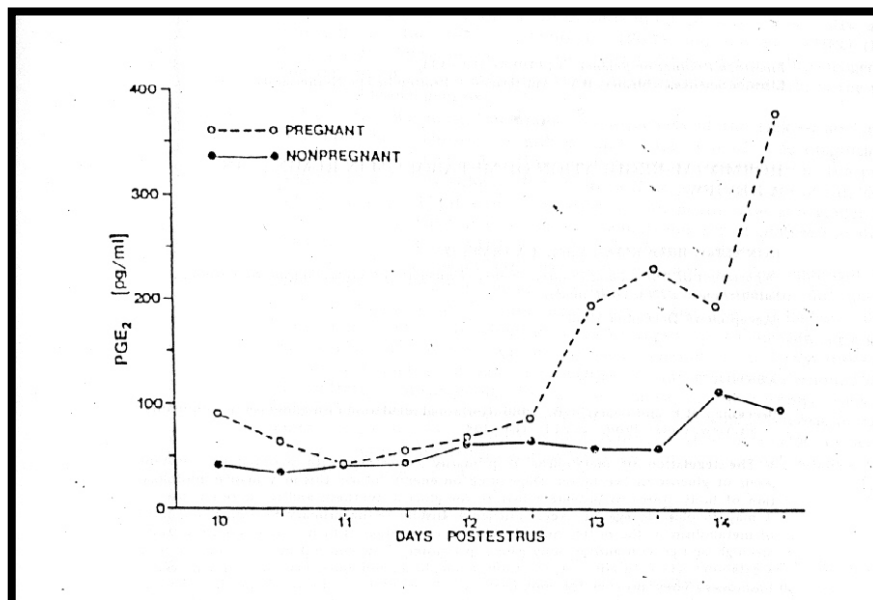


Figura 3. Níveis de PGE₂ (pg/ml) no período pós estro nas fêmeas gestante e vazia.

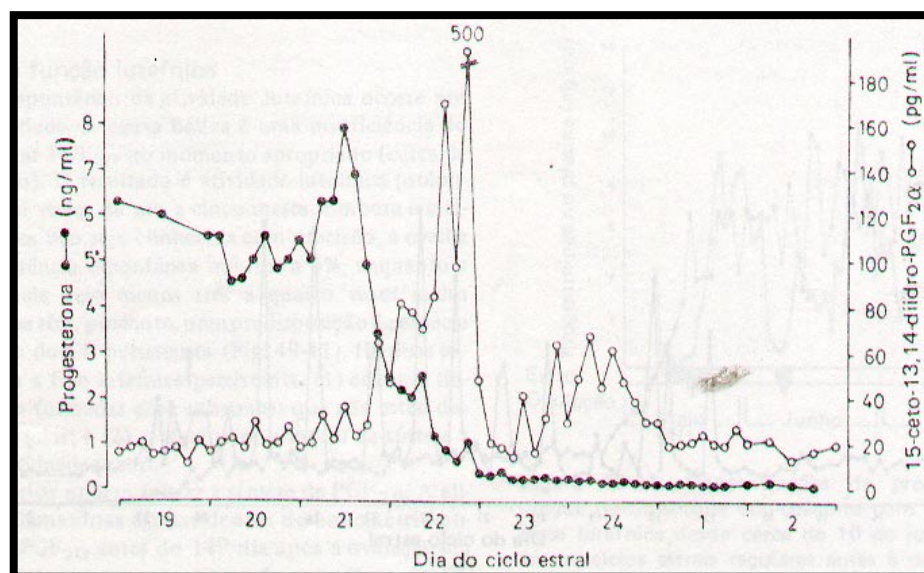


Figura 4. Secreção de prostaglandina F₂α progesterona durante o ciclo estral da vaca.

O efeito inicial da PGF₂α é exercida sobre as células luteais grandes, assim, tem-se demonstrado que nestas células existe maior concentração de receptores de alta afinidade para a PGF₂α que nas células luteais pequenas, além disso, as primeiras são mais sensíveis ao efeito luteolítico da prostaglandina F₂α.

Existem várias evidências que sugerem que o número de receptores para a $PGF2\alpha$ não regula a capacidade de resposta do corpo lúteo, ao menos na ovelha e na vaca (PATE, 1994). Diversos estudos *in vitro* tem permitido chegar a conclusão de que provavelmente existem vários lugares no interior da célula em que a $PGF2\alpha$ exerce sua ação. Hoje em dia parece estar bastante claro que o principal efeito da $PGF2\alpha$ nas células luteais tanto bovinas como ovinas é inibir a utilização de lipoproteínas e portanto, limitar o substrato disponível para a esteriodogênese, sendo que esta ação ocorre nas mitocôndrias das células luteais. Assim, a $PGF2\alpha$ ativa a fosfolipase C, que libera inositol trifosfato e diacilglicerol da membrana celular, a liberação de inositol trifosfato desencadeia a acumulação de cálcio no interior da célula, enquanto o diacilglicerol utilizando cálcio como cofator estimula a proteína quinase-C. Os fenômenos de fosforilação relacionados com a ativação da proteína quinase C, são os responsáveis pela supressão da produção de progesterona pelo corpo lúteo, e por outro lado, o aumento de cálcio livre intracelular mediado pelo inositol trifosfato, provavelmente desencadeia os efeitos citotóxicos que conduzem à luteólise (LEYMARIE & BENHAIM, 1988; PATE & THOWNSON, 1994; PATE, 1994).

Considerando-se que o corpo lúteo é rico em ácido araquidônico e que as prostaglandinas são capazes de atuar tanto de uma forma autócrina como parácrina, é possível que as prostaglandinas luteais participem na regulação do corpo lúteo.

Durante o período de luteólise, o endométrio emite secreções pulsáteis de PGF que provocam a regressão do corpo lúteo. Em ovinos, um mecanismo de feedback positivo estimula a secreção pulsátil de PGF, com a ocitocina desempenhando um papel importante nesse processo (McCracken et al., 1984). A ocitocina proveniente da neuro-hipófise estimula a secreção de PGF do endométrio. A PGF estimula a secreção de ocitocina do corpo lúteo e a ocitocina luteínica estimula ainda mais a produção de PGF do útero, caracterizando o sistema de feedback positivo. Nesse modelo, a luteólise tem início como resultado da elevação e ativação de receptores de estradiol, que induzem o aumento de receptores de ocitocina no endométrio, deflagrando o mecanismo de feedback descrito acima. Segundo HOOPER et al. (1986) os pulsos de PGF coincidem em 96% com os pulsos de ocitocina.

Até recentemente, presumia-se que um mecanismo luteolítico idêntico ao descrito para ovinos era válido para bovinos. Contudo, KOTWICA et al. (1997) demonstraram que o bloqueio dos receptores de ocitocina através de um antagonista específico (CAP-527) não

impedia a ocorrência de secreção pulsátil de PGF, nem da luteólise, comparando-se com os animais controle. Dados de pesquisa indicam que, pelo menos em bovinos, a ocitocina pode não ser determinante para a luteólise. No entanto, uma série de evidências indicam que o estradiol pode ter um papel central no mecanismo luteolítico. O mecanismo de ação do estradiol têm sido alvo de intensos estudos, mais ainda não foi elucidado.

Recentemente em estudos sobre os mecanismos endócrinos implicados na luteólise (BAZER, et al., 1994), verificou-se que a produção endometrial de $\text{PGF2}\alpha$ nos ruminantes depende dos efeitos da progesterona, estrógenos e ocitocina no epitélio uterino. Embora, os mecanismos luteolíticos, efetivamente, sejam melhor conhecidos na ovelha, parecem ser os mesmos na cabra e na vaca. A progesterona estimula o endométrio para que armazene grandes quantidades de fosfolípidios e incremente a atividade enzimática da ciclooxigenase. A ocitocina secretada pelo corpo lúteo e a hipófise posterior estimula a liberação de pulsos de $\text{PGF2}\alpha$ pelo endométrio.

A união da progesterona a seus receptores inibem a expressão de receptores para a ocitocina no endométrio durante 10 a 12 dias, sendo denominado período de bloqueio da progesterona. Durante os dias 10 a 14 do ciclo termina este bloqueio, o que permite um rápido incremento na expressão de receptores para a ocitocina, estimulado pelos estrógenos. Nos bovinos cíclicos os receptores endometriais para a progesterona e os estrógenos se encontram em maior quantidade entre os dias 0 e 10 do ciclo, declinando em torno do 13º dia, em torno do 14-15º dia o número de receptores para os estrógenos aumenta, direcionando os correspondentes a ocitocina entre os dias 17-21. A estimulação dos receptores da ocitocina determina a liberação de pulsos luteolíticos de $\text{PGF2}\alpha$. Baseado no fato que durante o período luteolítico a maioria dos pulsos de $\text{PGF2}\alpha$ ocorrem sincronicamente com pulsos de ocitocina,

BAZER et al. (1994) sugeriram que a ocitocina é a responsável pela coordenação da luteólise. De acordo com estes autores, existem evidências que sugerem que a existência dos receptores endometriais para a ocitocina e a liberação pulsátil deste hormônio são chaves para a liberação de $\text{PGF2}\alpha$ nos ruminantes.

Sistema imune na luteólise.

Um outro aspecto importante é o papel do sistema imune na luteólise. Sabe-se que as células do sistema imune estão presentes no corpo lúteo, no momento da sua regressão, e que

estas estão envolvidas na fagocitose de células e restos celulares, no entanto, surgiu a hipótese de talvez a participação do sistema imune no processo da luteólise ocorra desde o seu início (Figura 5).

Durante toda a fase luteal é possível encontrar macrófagos e ou linfócitos no corpo lúteo, sendo que o número de macrófagos aumenta um pouco antes do início da luteólise. Outro fato importante é que o número de células imunitárias presentes no corpo lúteo é muito menor no início da gestação que no corpo lúteo cíclico, embora não se saiba o motivo para este fato.

A ativação do sistema imune é facilitada por um grupo de glicoproteínas de membrana denominadas de complexos de histocompatibilidade.

Nas células do corpo lúteo a expressão de antígenos dos complexos de histocompatibilidade de classe I podem ser ativados por uma linfoquina liberada pelos linfócitos T, o interferon- γ (Figura 5), além disso este induz a expressão de antígenos dos complexos de histocompatibilidade da classe II nas células do corpo lúteo bovino, o que tem levado a pensar que a regressão do corpo lúteo pode obedecer a fenômenos autoimunes locais (PATE & TOWNSON, 1994). O fato de haver se constatado que pouco antes de produzir-se a luteólise, tanto em bovinos como em ovinos, ocorre um aumento de antígenos do complexo de histocompatibilidade da classe II, além disso a expressão deste tipo de antígeno é significativamente menor que no corpo lúteo de animais gestantes, sugere-se que a função das moléculas dos complexos de histocompatibilidade é ativar a resposta local do sistema imune.

Uma ação comum a um grande número de citocinas é sua capacidade para provocar uma marcada estimulação da produção de prostaglandinas luteais, sendo capazes de induzir enzimas como as fosfolipases e a prostaglandin sintetase; e por sua vez os eicosanóides sendo capazes de modular a ativação de células do sistema imune e a secreção de citocinas. Segundo BARROS et al. (1991) determinadas citocinas são capazes de estimular a liberação endometrial de prostaglandinas.

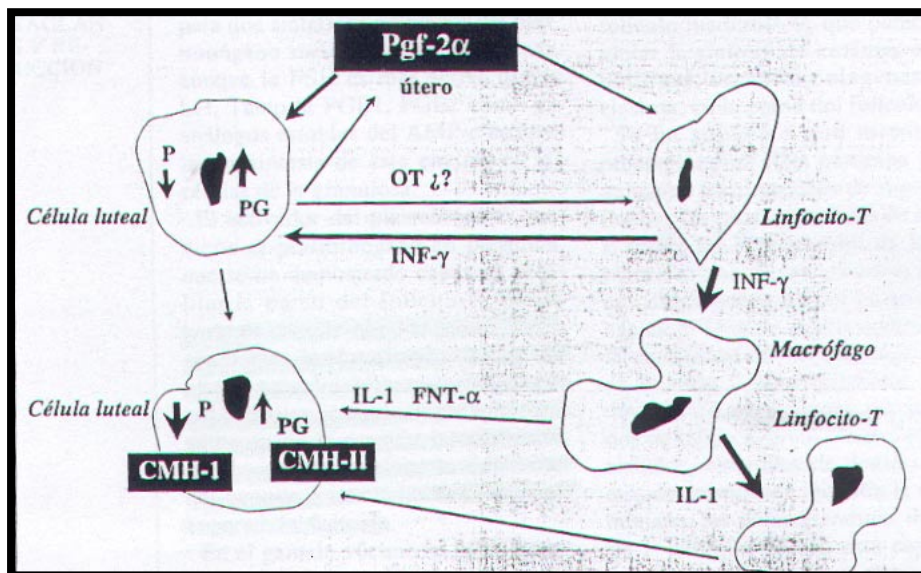


Figura 5. Explicação do papel do sistema imune na luteólise.

Em sua revisão PATE & THOWNSON (1994), sugerem que as prostaglandinas derivadas do corpo lúteo poderiam modular a intensidade e a duração da resposta imune durante a luteólise. O mecanismo seria o seguinte: existiria um fenômeno de feedback entre as células do sistema imune e as células do corpo lúteo, nas quais as citocinas e as prostaglandinas participariam como reguladores tanto autócrinos como parácrinos, servindo como um sistema altamente eficaz no controle da progressão da luteólise.

Outra proposta sugerida para explicar a destruição celular do corpo lúteo na rata é a da peroxidação de lipídios da membrana plasmática das células luteais (PATE & THOWNSON, 1994; PATE, 1994). A concentração luteal da enzima superóxido dismutase é paralela a secreção de progesterona, embora o conteúdo de peróxidos lipídicos esteja negativamente correlacionado com a liberação de progesterona.

Um dos efeitos das citocinas é o de diminuir a concentração de glutathion, tripeptídeo com capacidade de eliminar radicais peroxidados e de induzir a produção mitocondrial de radicais oxidados. Durante a regressão do corpo lúteo se produz na membrana celular um aumento na concentração de radicais superóxido que provoca uma diminuição na permeabilidade da membrana. A formação de radicais superóxidos pode ser estimulada pelo ácido araquidônico, embora os radicais superóxidos possam ativar a fosfolipase A_2 , portanto é

possível que se estabeleça um sistema de feedback positivo que determine a acumulação de radicais livres fortemente oxidados que podem causar um significativo dano celular.

Apesar das numerosas evidências que implicam em um papel ativo do sistema imune no processo da luteólise, o processo não está completamente esclarecido.

Morte celular programada e luteólise.

Outra hipótese sobre a luteólise está relacionada com a morte celular programada. Em geral, as células podem morrer através de dois mecanismos: apoptose e necrose. O termo necrose faz referência a morte celular patológica, embora o termo apoptose se refira a um processo fisiológico.

A apoptose é um processo ativo que requer energia e implica em trocas bioquímicas e morfológicas nas células. Provoca um aumento na concentração intracelular de Ca^{++} e a ativação de endonucleases Ca^{++} - Mg^{++} dependentes. Neste processo ocorre a saída de íons e água da célula, o que provoca a contração da mesma. Um fato que se considera indicativo de apoptose é a ruptura do DNA com formação de oligonucleossomas, estas estruturas tem sido identificadas durante a luteólise induzida pela $\text{PGF2}\alpha$ na ovelha e na vaca (PATE & THOWNSON, 1994; PATE, 1994).

6.2. Ovulação.

O papel biológico mais conhecido das prostaglandinas, especialmente da prostaglandina $\text{F2}\alpha$, tem sido a de promover a luteólise, mas as prostaglandinas podem intervir também em um grande número de fenômenos biológicos na fisiologia da reprodução, como ocorre na liberação de um ovócito maduro.

Quando ocorre a ovulação, forma-se no ovário a fossa ovulatória, na qual se origina o corpo lúteo. O tempo de formação do corpo lúteo é chamado de metaestro e dura cerca de 6 dias. O corpo lúteo secreta progesterona, que inibe a manifestação de cio e ovulação, sendo esta fase conhecida por diestro com duração de 11 dias. No fim desta fase, caso a vaca não esteja gestando, o corpo lúteo é espontaneamente destruído. Segue-se a isso, em virtude da ausência de progesterona e a um aumento na quantidade de estradiol que induzirá o pico de hormônio luteinizante (LH), um rápido desenvolvimento final do folículo pré-ovulatório e sua maturação, resultando em cio e ovulação.

A ovulação envolve três processos biológicos distintos: terminação da maturação e divisão do ovócito; mudanças na parede do folículo que permitem sua ruptura e além disso, a modificação morfo-bioquímica e espacial das células da granulosa para se transformarem em células luteais. Todos estes processos levam a liberação de hormônios gonadotrópicos.

O importante papel das prostaglandinas no processo da ovulação tem sido objeto de estudo a algum tempo. TSAFRIFI et al. (1972) conseguiram provocar a ovulação mediante a PGE-2 em ratas, nas quais se havia bloqueado a liberação da onda pre-ovulatória de LH. SHELTON, et al. (1990) marcam a PGE2 como um potente fator luteotrópico, concluindo em seu trabalho que:

- A indometacina não bloqueia a liberação de LH, mas exerce sua ação anti-ovulatória a nível do folículo, bloqueia a ruptura folicular, mas não sua maturação.
- As prostaglandinas exercem um papel essencial no mecanismo pelo qual o LH provoca a ruptura folicular.
- As prostaglandinas não são necessárias na maturação folicular, ação na qual o LH está envolvido.

Existem numerosas evidências que envolvem as prostaglandinas na ovulação, como: In vivo as células da granulosa de rata são capazes de sintetizar quantidades crescentes da enzima ativadora do plasminogênio, a medida que o momento da ovulação se aproxima, esta enzima se separa das células procedentes de folículos destinados a ovular. As células da granulosa podem estimular-se para sintetizar o ativador do plasminogênio mediante gonatropinas, ainda que o FSH seja mais ativo que o LH. Tanto a PGE1, PGE2 como os análogos estáveis do cAMP estimulam a síntese desta enzima nas células da granulosa.

Segundo POYSER (1981) o ativador do plasminogênio converte o plasminogênio em plasmina, que é capaz de debilitar a parede do folículo. Portanto, é possível que as prostaglandinas iniciem a síntese de enzimas envolvidas no debilitamento da parede folicular, e que também provoquem o aumento da pressão intrafolicular, através do qual se produz a expulsão do ovócito através de uma ruptura na parede do folículo.

Em bovinos ocorre um marcado aumento das concentrações de prostaglandinas no líquido folicular, no período pré-ovulatório, particularmente da prostaglandina F2 α , sendo o lugar de sua síntese as células da granulosa do folículo maduro, que parece estimular a síntese

de enzimas colagenolíticas, como a colagenase e a elastase, que degradam os tecidos conjuntivos da parede do folículo (KAWAKAMI & KOHMOTO, 1992).

Embora a prostaglandina F2 α participe principalmente do processo de ruptura folicular, as prostaglandinas da série E são as responsáveis pela luteinização. Uma das primeiras funções descobertas das prostaglandinas na área da reprodução foi a capacidade das prostaglandinas da série E estimular a produção de progesterona, as prostaglandinas da série F também possuem esta capacidade, mas são muito menos potentes. A PGE-1 e E-2 estimulam a atividade da adelinato ciclase provocando o aumento dos níveis de cAMP, portanto minimizam a ação do LH .

Também é possível que as prostaglandinas da série E participem da regulação da função folicular, por exemplo é possível que a prostaglandina E2 atue do mesmo modo que as gonatropinas hipofisárias em certas fases do desenvolvimento folicular e ou até completar sua ação em outras (ARMSTRONG, 1981).

As prostaglandinas da série E podem ter importância na regulação dos estados mais precoces de diferenciação folicular, antes que apareçam receptores para as gonatropinas. Assim, a PGE produzidas pelas células da teca interna pode difundir através da membrana basal e induzir a formação de receptores para o FSH e portanto, ser responsável pela capacidade de responder ao FSH dos folículos imaturos. Também é possível que as prostaglandinas difundam curtas distâncias através do estroma do ovário até que o LH nas células da teça, provavelmente colaborando com o início do crescimento de um novo grupo de folículos . Segundo ARMSTRONG (1981), as prostaglandinas devem ser levadas em consideração como fatores intraovários de origem folicular, envolvidas no controle do crescimento do folículo não proliferativo, sendo por outro lado os hormônios hipofisários os principais reguladores do desenvolvimento folicular.

6.3. Parto.

O parto é definido como o processo fisiológico pelo qual o útero gestante libera o feto e a placenta do organismo materno.

Modificações nas concentrações plasmáticas maternas de progesterona e estrógeno ocorrem como uma maior parte das modificações fisiológicas associadas com o desencadeamento do parto. Nos animais domésticos há uma queda do nível de progesterona e

um aumento nos níveis de estrógenos e de $\text{PGF}_2\alpha$, excetuando-se na égua, após o aumento inicial do cortisol plasmático fetal (JAINUDEEN E HAFEZ, 1995).

A medida que avança a gestação o útero se dilata. O aumento do volume deste órgão provoca o aumento da excitabilidade miometrial e altera as propriedades da relação longitude/tensão do músculo liso. No final da gestação o miométrio se encontra no estado mais adequado para desenvolver a tensão máxima necessária para o normal desenvolvimento do parto.

Tanto a ocitocina como a prostaglandina $\text{F}_2\alpha$ intervêm na regulação da contratibilidade uterina. Em ovinos, o principal fator, determinante da contratilidade uterina no parto é a $\text{PGF}_2\alpha$ sintetizada no componente materno da placenta e no miométrio. Provavelmente a $\text{PGF}_2\alpha$ atua reciprocamente com o sistema adenilciclase da musculatura lisa para diminuir os níveis de AMP cíclico e elevar os níveis de GMP cíclico, levando às contrações miometriais.

A ocitocina provoca fortes contrações uterinas durante os últimos estágios do parto, porém sua exata atuação ainda não está bem definida. A ocitocina é liberada da hipófise posterior através do reflexo de Ferguson, que produz a força de expulsão das contrações musculares abdominais e a liberação de ocitocina, que acentua as contrações miometriais, provocando uma distensão vaginal e cervical. A descarga de ocitocina provocada por este mecanismo é seguida por um aumento na liberação de $\text{PGF}_2\alpha$ detectável na veia uterina, provavelmente seja a ocitocina a indutora da síntese de prostaglandina $\text{F}_2\alpha$. Neste sentido observa-se que o útero de vacas pré-púberes pode responder à ocitocina com a liberação de $\text{PGF}_2\alpha$ entre o 6º e o 9º mês de idade, e entre o 10º e 11º mês, 100% das vacas respondem, o que demonstra que a função endócrina do útero começa antes do primeiro estro (VECCHIO DEL, et al., (1991).

As células endometriais bovinas, especialmente os microsomas, sintetizam prostaglandin sintetase. Mais recentemente foi demonstrado que o tecido mamário apresenta capacidade para secretar 17- β -estradiol e prostaglandina $\text{F}_2\alpha$ no momento do parto (JANOWSKI et al., 1988). AURICH et al. (1993) observaram que análogos da prostaglandina $\text{F}_2\alpha$, como o coprostenol, provocam liberação de ocitocina e de β -endorfinas.

Outras prostaglandinas como a I-2 e ou a E-2 participam no processo do parto provocando a dilatação do cérvix (POTSER, 1981).

6.4. Pós-parto.

O pós parto começa com a conclusão do parto e termina com o primeiro cio fértil seguido da formação de um corpo lúteo de duração normal. Ocorre a instauração da lactogênese e a volta ao estado fisiológico normal do animal, principalmente no que se refere ao sistema circulatório, respiratório e metabolismo geral. Do ponto de vista da reprodução o pós parto fundamenta-se em dois pontos essenciais:

- Involução uterina
- Reinstauração da atividade sexual.

Durante este período se desenvolvem diferentes processos tendentes a recuperar o estado fisiológico que existia antes da gestação, diminuição do tamanho do útero, que chega a pesar 10 kg, no momento do parto, e vai reduzindo seu peso durante o pós parto, 5 kg, aos 6 dias, 2 kg, aos 12, 1 kg, aos 25 dias, até chegar ao seu peso normal em torno dos 50 dias , ocorrem descarga de lóquio (muco, sangue, restos de membrana e fluido do parto), regeneração do epitélio endometrial, diminuição do fluxo sanguíneo em direção ao útero e regressão das glândulas uterinas.

O tempo empregado para a total involução uterina na vaca é variável e depende de diversos fatores, sendo aceito, como média umas 6 semanas, ainda que se admitam margens normais a variação entre três e seis semanas. É sempre mais longo nos bovinos de corte que nos de aptidão leiteira, podendo ser prolongado com a idade, número de partos e lactações, época invernal e em situações como a estabulação, em que o exercício físico é escasso.

No que diz respeito à endocrinologia do pós parto, o principal acontecimento se dá através de uma massiva liberação de prostaglandina $F2\alpha$ durante o pós-parto (KINDAHL et al., 1992; MADEJ et al., 1992). Após o parto a concentração de 13,14 dihidróxi, 15 ceto $PGF2\alpha$ permanece elevada durante os 10 ou 20 primeiros dias, alcançando a máxima concentração plasmática no dia 2 ou 3 do período pós-parto (VECCHIO DEL, et al., 1990). Foi observado uma relação entre o tempo que se mantém a liberação de $PGF2\alpha$ e a duração e intensidade da involução uterina em vacas em que esta transcorria com normalidade, assim, maior liberação de prostaglandina $F2\alpha$, menor tempo necessário para completar a involução uterina (MADEJ, et al., 1986). Foi constatado uma correlação positiva entre a diminuição na concentração plasmática de metabólitos da $PGF2\alpha$ e a diminuição no diâmetro do corpo uterino. Em animais nos quais existe alguma alteração na involução do útero que determine uma

prolongação do processo, observa-se também uma prolongação na liberação de prostaglandina $F2\alpha$, quando comparado com animais com uma involução normal.

HUSSAIN & DANIEL (1991) concluíram que o principal fator que determina alterações na involução uterina é o parto anormal. A razão para esta prolongada liberação de $PGF2\alpha$ parece estar no estímulo exercido pelas toxinas bacterianas e ou os tecidos lesionados. A retomada da atividade ovariana está positivamente relacionada com a involução uterina (VECCHIO DEL, et al., 1990), por isso se tem tentado acelerar a volta do útero a seu estado fisiológico normal mediante o emprego de prostaglandin $F2\alpha$ ou seus análogos. Aos 15 dias pós-parto já é possível encontrar folículos pré-ovulatórios, esta ovulação normalmente é acompanhada de um cio silencioso, forma um corpo lúteo de duração mais curta que o normal, sendo que na regressão deste corpo lúteo pós-parto não há intervenção da ocitocina (COOPER, et al., 1991), destino que depende da prematura e massiva liberação de $PGF2\alpha$ uterina (COPELIN, et al., 1989), já a lise deste primeiro corpo lúteo é seguida de um ciclo de duração normal, cuja ovulação se dá ao redor dos 50 dias pós parto, com uma porcentagem de cio silenciosos de 36% e uma fecundidade de 50% (DOMINGUEZ, et al., 1989).

6.5. Gestação.

O início da gestação é marcado por processos que prolongam o período funcional do corpo lúteo cíclico. Em muitas espécies, a histerectomia prolonga a vida útil do corpo lúteo, sendo que este fato sugere que o útero produz uma substância, provavelmente a $PGF_2\alpha$ que normalmente atua através de uma via direta ou local entre o corno uterino e o ovário adjacente (bovinos, ovinos, suínos), ou através de canais sistêmicos (eqüinos), que termina com a atividade do corpo lúteo.

Aparentemente, no início da gestação, o produto em desenvolvimento exerce um efeito anti-luteolítico que, impede a liberação ou neutraliza o efeito luteolítico uterino. A época de reconhecimento materno varia entre espécies, sendo que na sua maioria, este reconhecimento é retardado até que o blastocisto seja transportado para a luz uterina.

Nos bovinos o reconhecimento da gestação ocorre entre os dias 15 e 18 do ciclo, neste momento o embrião deverá enviar sinais ao endométrio que evitem a liberação de prostaglandina $F2\alpha$ e a posterior lise do corpo lúteo, permitindo portanto, que ocorra a gestação.

Recentemente foi identificado o sinal embrionário que parece ser responsável pelo reconhecimento maternal da gestação. Uma molécula protéica, interferon, secretada pelo embrião entre os dias 16 e 26 de gestação foi identificado como a molécula antiluteolítica nos bovinos. O trofoblasto secreta esta proteína, inicialmente denominada de proteína trofoblástica bovina I. Devido a suas propriedades únicas e para distingui-la de outros interferons se tem a denominado de interferon- τ (DANET-DESNOYERS, et al., 1994).

A PGF2 α é sintetizada principalmente nas células epiteliais endometriais, embora as células do estroma sintetizem toda prostaglandina E. O interferon- τ atua principalmente sobre as células epiteliais como sinal parácrina antiluteolítica, evitando a liberação de prostaglandina F2 α e assegurando a manutenção de um corpo lúteo funcional. Os mecanismos potenciais pelo qual o interferon- τ atua, incluem (BARROS, et al., 1994; BAZER, et al., 1994; PLANTE, et al., 1991):

- Estabilização ou re-regulação dos receptores endometriais da progesterona para manter o bloqueio da progesterona e evitar assim, a expressão de receptores endometriais de estrógenos e ocitocina.
- Inibição dos receptores endometriais de estrógenos para atenuar a liberação pulsátil de PGF2 α .
- Inibição da expressão endometrial de receptores para a ocitocina.
- Inibição da ativação dos receptores da ocitocina que previnem a liberação de PGF2 α induzida pela mesma. No epitélio endometrial de vacas gestantes existem muito pouco ou nenhum receptor tanto para a ocitocina como para os estrógenos.

De acordo com PARKINSON, et al., 1990) a administração de ocitocina em animais gestantes não provoca a liberação de pulsos de PGF2 α .

O interferon- τ também regula a atividade do sistema imune a fim de evitar o ataque ao embrião. Foram isoladas outras substâncias envolvidas na regulação da resposta imune durante a gestação, como a dipeptidil peptidase-IV, cuja síntese é estimulada pela progesterona, ou pelas proteínas do leite uterino e proteína secretora endometrial, em conjunto denominadas *Serpin like Proteins*, cuja síntese é estimulada pela progesterona. Outra proteína reguladora da função do sistema imune é a megasupressina, todas elas isoladas no endométrio ovino (SKOPETS, et al., 1992; WEN-JUN LIU & HANSEN, 1995).

As prostaglandinas exercem um importante papel na instauração da gestação. A sua presença no plasma seminal regula a motilidade espermática e o transporte oviductal de espermatozóides para alcançarem o oviduto, onde se dará a fecundação. Isto ocorre mediante dois mecanismos: transporte espermático que envolve movimentos passivos da célula espermática graças à atividade contráctil do aparelho genital feminino e a migração espermática que depende da motilidade intrínseca do próprio espermatozóide.

As prostaglandinas também exercem um papel muito importante no transporte do óvulo, na implantação e na função placentária (POYSER, 1981).

A PGE₂ secretada pelo embrião em maior quantidade por volta do dia 18 de gestação na vaca e tido como sinal luteotrópico, bem como imunoregulatória local.

7. Aplicações terapêuticas das prostaglandinas.

A prostaglandina F2 α e seus análogos são provavelmente os produtos farmacológicos mais empregados no manejo da reprodução do gado bovino, tanto de corte como de leite.

A utilização em gado de corte é mais comum nos seguintes casos: tratamento de patologias uterinas, para provocar abortos, controle e sincronização de cio e para a indução do parto.

Para gado de leite as prostaglandinas são utilizadas para tratamento de infecções uterinas, sincronização de cios, retenção de placenta, cistos ováricos, indução de abortos e para provocar o parto.

8. Referências bibliográficas.

- ALGIRE, J.E., ANANDARAJAH, S., GUILBAUT, L.A., et al. Preovulatory changes in follicular prostaglandins and their role in ovulation in cattle. *Can. J. Vet. Res.*; 56: 67-69, 1992.
- ARMSTRONG, D.A. Prostaglandins and follicular functions. *Journal of Reproduction and Fertility*, 62: 283-291, 1981.
- AURICH, J.E., DOBRINSKI, I., HOPPEN, H.O., et al. Stimulation of release of b-endorphin and oxytocin by prostaglandin F2 α in cattle at parturition. *Journal of Reproduction and Fertility*, 97: 161-166, 1993.
- BARROS, C.M., PLANTEE, C., THATCHER, W.W., et al. Regulation of bovine endometrial secretion of prostaglandins and synthesis of 2', 5'oligoadenilate synthetase by interferon- α molecules. *American Journal odd Reproductive Immunology*, 25: 146-152, 1991.

- BAZER, F.W., OTT, L.T, SPENCER, T.E. pregnancy recognition in ruminants, pigs and horses: signals from the trophoblast. *Theriogenology*, 41: 79-94, 1994.
- CHAMPE, P.C. Bioquímica: ilustrada/Pamela C. Champe e Richard A. Harvey; trad. Ane Rose Bolner. – 2. ed. – Porto Alegre: Artes Médicas Sul (ARTMED), 1996, p. 191-192.
- COOPER, D.A., CARVER, D.A., VILLENEUVE, W.A., et al. Effects of progestagen treatment of concentrations of prostaglandins and oxytocin in plasma from the posterior vena cava of post-partum beef cows. *Journal of Reproduction and Fertility*, 91: 411-421, 1991.
- COPELIN, J.P., SMITH, M.F., KEISLER, D.H., et al. Effect of active immunization of pre-partum and post-partum cows against prostaglandin F₂ α on lifespan and progesterone secretion of short lived corpora lutea. *Journal of Reproduction and Fertility*, 87: 199-207, 1989.
- DOMINGUEZ, J.C., PEÑA VEGA, F.J., ANEL, L., et al. Estructura Química de las prostaglandinas. *Bovis* n° 29: 13-19, 1989.
- DOMINGUEZ, J.C., PEÑA VEGA, F.J., ANEL, L., et al. Fisiología de los prostanoides luteolíticos. *Bovis* n° 29: 21-47, 1989.
- DOMINGUEZ, J.C., ANEL, L., CARBAJO, M., et al. Fisiopatología puerperal de la vaca. *Bovis* n° 29: 11-20, 1989.
- HAFEZ, E.S.E. Endocrinologia da reprodução. In: *Reprodução Animal*. 6.ed. Tradução de Renato Campanarut Barnabe. São Paulo: Manole. P. 95-127, 1995.
- HUSSAIN, A.M., DANIEL, R.C.W. Bovine normal and abnormal reproductive and endocrine functions during the postpartum period: a review. *Reprod. Dom. Anim.*: 26: 101-111, 1991.
- JANOWSKY, T., ZDENCZYK, S., RAS, A., et al. Mammary secretion of oestrogens and prostaglandin F₂ α in cows near parturition. *Animal Reproduction Science*, 17: 297-302, 1988.
- KANKOFER, M., HOEDEMAKER, M. Role of eicosanóides in the regulation of the periparturient period in cattle. *Reprod. Dom. Anim.*, 28: 49-57, 1993.
- KINDAHL, H., ODENSVIK, K., AIUMLAMAI, S. et al. Utero-ovarian relationships during the bovine postpartum period. *Animal Reproduction Science*, 28: 363-369, 1992.
- KOTWICA, J., SKARZYNSKI, D., BOGACKI, M., et al. The use of an oxytocin antagonist to study the function of ovarian oxytocin during luteolysis in cattle. *Theriogenology*, 48: 1287-1299, 1997.
- HOOPER, S.B., WATKINS, W.B., THORBURN, G.D. Oxytocin, oxytocin-associated neurophysin and prostaglandin F₂ α concentrations in the utero-ovarian vein of pregnant and non-pregnant sheep. *Endocrinology*, 119: 2590-2597, 1986
- KURZROK, R., LIEB, C.C. Biochemical studies of human semen, and H: The action of semen on the human uterus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 28: 268-272, 1930.
- LEYMARIE, P., BENHAIM, A. Notions recentes concernant le corpus jaune. *Reprod. Nutr. Dévelop*, 28(6B), 1673-1680, 1988.

- McCRAKEN, J.A., SCHRAMM, W., OKULICZ, W.C. Hormone receptor control of pulsatile secretion of PGF₂ α from ovine uterus during luteolysis and its abrogation in early pregnancy. *Anim. Reprod. Sci.*, 7: 31-55, 1984.
- MADEJ, A., OYEDIPE, O.E., EDQUIST, L.E., et al. Hormonal interrelationships in postpartum suckled dairy cow. *Acta Vet. Scand.*, 33: 261-271, 1992.
- MADEJ, A., KINDAHL, H., LARSSON, K., et al. Sequential hormonal changes in the postpartum dairy cow. *Acta Vet. Scand.*, 27: 280-295, 1986.
- PARKINSON, T.J., JENNER, L.J., LAMMING, G.E. Comparison of oxytocin/prostaglandin F₂ α interrelationships in cyclic and pregnant cows. *Journal of Reproduction and Fertility*, 90: 337-345, 1990.
- PATE, J.L., TOWNSON, D.H. Novel local regulators in luteal regression. *J. Anim. Sci.*, 72 (suppl.3): 31-42, 1994.
- PATE, J.L. Cellular components involved in luteolysis. *J. Anim. Sci.*, 72: 1884-1890, 1994.
- POYSER, N.L. Prostaglandins in reproduction. *Research Studies Press Chichester*, 1981.
- SHELTON, K., PARKINSON, T.J., HUNTER, M.G., et al. Prostaglandin E-2 as a potential luteotrophic agent during early pregnancy in cattle. *Journal of Reproduction and Fertility*, 90: 11-17, 1990.
- SKOPETS, B., LI, B., THATCHER, W.W., et al. Inhibition of lymphocyte proliferation by bovine trophoblast protein-I (type I trophoblast interferon) and bovine interferon- α -1. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 34: 81-96, 1992.
- TSAFRIRI, A., LINDNER, H.R., ZOR, U., et al. Physiological role of prostaglandins in the induction of ovulation. *Prostaglandins*, 2: 1-11, 1972.
- VECCHIO DEL, R.P., NEUENDORFF, D.A., RANDEL, R.D. Plasma 13,14 dihydro-15-keto prostaglandin F₂ α concentrations in prepubertal dairy heifers challenged with oxytocin. *Domestic Animal Endocrinology*, 8(4): 521-526, 1991.
- VECCHIO DEL, R.P., CHASE, C.C., BASTIDAS, P., et al. Oxytocin induced changes in plasma 13,14 dihydro-15-keto prostaglandin F₂ α concentrations on days 10, 20 and 30 postpartum in the bovine. *Journal Animal Science*, 68: 4261-4266, 1990.
- VIGHIO, G.H., LIPTRAP, R.M. Plasma concentrations of oxytocin prostaglandin and ovarian steroid during spontaneous luteolysis in the cow. *Domestic Animal Endocrinology*, 3(3): 209-215, 1986.
- WEN-JUN LIU, HANSEN, P.J. Progesterone induced secretion of dipeptidyl peptidase IV (cluster differentiation antigen-26) by the uterine endometrium of the ewe and cow that costimulates lymphocyte proliferation. *Endocrinology*, 136: 779-787, 1995.