

Reconhecimento materno da gestação em animais de produção

Maternal recognition of pregnancy in livestock animals

Resumo

O reconhecimento materno da gestação é o período em que o concepto sinaliza a sua presença para a mãe. Esse é um importante momento da gestação, que pode ser decisivo para o progresso da prenhez. Durante a gestação, ocorre uma série de eventos hormonais, envolvendo progesterona e prostaglandinas, sendo fundamental a função do corpo lúteo, uma glândula temporária formada a partir da ovulação de um folículo. O corpo lúteo produz a progesterona, esteroide envolvido tanto na ciclicidade ovariana quanto no estabelecimento e manutenção da gestação, na maioria dos mamíferos. Algumas particularidades dos eventos envolvidos na relação materno-fetal durante o reconhecimento da gestação em espécies domésticas foram abordadas nesta revisão; entre estas, foi descrito o papel fundamental da proteína interferon-tau (INF-T) com ação antiluteolítica comprovada e que está associada ao reconhecimento materno da gestação em ruminantes; a movimentação do embrião equino, mantendo a sua sinalização; os estrogênios produzidos pelos conceptos suínos com função luteotrófica para a espécie, mas que também possui função luteolítica em outras espécies.

Summary

The maternal recognition of pregnancy is the period when the conceptus signals its presence to the mother. This is an important moment of pregnancy, which can be decisive for the progress of pregnancy. During gestation, there is a series of events involving progesterone and prostaglandins produced by corpus luteum, a temporary gland formed from a single ovulation follicle. The progesterone produced by corpus luteum is a steroid involved in both ovarian cyclicity and the establishment and maintenance of pregnancy in most mammals. Some peculiarities of the events involved in the maternal-fetal relationship during pregnancy recognition among domestic species have been discussed in this review, one of them is the key role of interferon-tau protein (INF-T) protein that has proven antiluteolytic function and that is associated with maternal recognition of pregnancy in ruminants; the movement of the equine embryo in order to maintain its signaling; the estrogens produced by the pig fetuses, which have luteotrophic function for this species, but also has luteolytic function in others species.

Recebido em 30 de junho de 2014 e aprovado em 15 de agosto de 2014

Márcio Aparecido Pereira¹

Rennan Lopes Olio¹

Amilton Cesar dos Santos¹

Diego Carvalho Viana¹

Phelipe Oliveira Favaron¹

Maria Angélica Miglino¹

✉ marciopereira.vet@gmail.com



Palavras-chave

Ciclicidade ovariana.
Corpo lúteo. Progesterona.

Keywords

Ovarian ciclicity.
Corpus luteum. Progesterone.

O reconhecimento materno da gestação pode ser definido como o período em que o conceito sinaliza sua presença para a mãe (ANTONIAZZI et al., 2011). A sinalização acontece em vários momentos no decorrer da gestação, sendo vital em algumas espécies a intervenção do embrião para a manutenção do corpo lúteo (CL), mediante a atenuação da secreção luteolítica, prostaglandina F2 alfa (PGF2 α) (ROBERTS; XIE; MATHIALAGAN, 1996). Para que a gestação tenha o desenvolvimento esperado, é necessário que se mantenha o corpo lúteo, estabelecido após a ovulação (ROBERTS et al., 2008).

Stephen (1985) define como “período crítico” do reconhecimento materno da gestação um curto intervalo de 24-48 h durante o início da gestação de espécies domésticas, quando o organismo materno reage ao embrião presente dentro do útero. Após a fecundação, se os embriões por alguma razão não se mantiverem viáveis no útero entre o 13º e 16º dia a contar do primeiro dia do estro em algumas espécies domésticas (suínos, bovinos e ovinos), há uma regressão do corpo lúteo (CL) e o ciclo estral subsequente ocorre normalmente, no tempo esperado para cada espécie. No entanto, se os embriões se mantiverem nesse período, o CL persiste por cinco a seis dias além do seu período de vida normal. Essas observações conduziram à noção de que o conceito de alguma maneira protege o CL da luteólise durante o reconhecimento materno da gestação (NORTHEY; FRENCH, 1980; BALL; DAY, 1982).

¹ Pós-graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, SP, Brasil (FMVZ/USP). Avenida Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87, CEP 05508-270, São Paulo – SP, Brasil.

O corpo lúteo pode ser descrito como uma glândula temporária, formada a partir da ovulação de um folículo, e a progesterona, a sua principal secreção, é um esteroide necessário tanto para a ciclicidade ovariana quanto para o estabelecimento e manutenção da gestação na maioria dos mamíferos (McCRACKEN; CUSTER; LAMSA, 1999; NISWENDER et al., 2000; DAVIS; RUEDA, 2002). A progesterona induz a diferenciação do estroma uterino, estimula as secreções das glândulas endometriais, o acúmulo de vacúolos basais no epitélio glandular e modifica o padrão de secreção de proteínas pelas células endometriais. Essas proteínas proporcionam o ambiente uterino apropriado para o desenvolvimento inicial do embrião (BAZER et al., 1986; NISWENDER, 2002).

Em alguns animais domésticos, a progesterona pode ser requerida para que a gestação chegue a termo. Ela age no útero, estimulando e mantendo a secreção de substâncias necessárias à nutrição adequada dos embriões e permitindo o adequado desenvolvimento placentário e fetal, de modo a possibilitar o sucesso da gestação (KERBLER et al., 1997; SPENCER et al., 2004). Algumas particularidades dos eventos envolvidos na relação materno-fetal durante o reconhecimento da gestação em espécies domésticas são abordadas nesta revisão. Entre estas, é descrito o papel fundamental da proteína interferon-tau (INF_{-T}) que possui ação antiluteolítica e que está associada ao reconhecimento materno da gestação em ruminantes.

Desenvolvimento

Desde a fecundação, para que a prenhez se estabeleça e a gestação chegue a termo, o organismo desencadeia uma série de eventos, entre os quais o reconhecimento materno da gestação assume um papel fundamental, pois qualquer deficiência nesse período compromete a implantação e o posterior desenvolvimento do concepto. Nessa etapa, a manutenção da função do corpo lúteo é um fator primordial.

Ruminantes

O período de pré-implantação, compreendido entre a fecundação do oócito e a implantação do concepto, é caracterizado por clivagens sucessivas do zigoto e estádios embrionários iniciais bem como por eventos morfo-genéticos de compactação e cavitação, que culminam com a formação do blastocisto (WATSON; NATALE; BARCROFT, 2004). Durante esse período, ocorrem complexas interações entre o ovário, o endométrio e o embrião, necessárias para que a gestação se estabeleça e o concepto permaneça viável (GOFF, 2002).

A maior causa de falha reprodutiva em ruminantes é a

mortalidade do zigoto e do embrião em estágio inicial de desenvolvimento; o que contribui negativamente para o número de nascidos, interferindo no avanço genético dos rebanhos e causando perdas econômicas significativas. O processo de fecundação geralmente gera índices de 90,0% contra as perdas embrionárias, que se encontram na faixa de 29,0% a 39,0%, e cuja maioria ocorre entre os dias oito e 16 pós-inseminação ou cobertura (DUNNE; DISKIN; SREENAN, 2000).

As perdas embrionárias na fase inicial da gestação podem ocorrer devido a problemas inerentes ao próprio embrião ou ao ambiente uterino. Entretanto, acredita-se que boa parte da mortalidade embrionária esteja relacionada à ocorrência de problemas de sinalização concepto-maternal (SPENCER et al., 2004). Em virtude de uma sinalização deficiente, o desenvolvimento do embrião pode ficar comprometido, ou mesmo retardar o seu crescimento, e ainda pode haver falhas na produção de concentrações fisiológicas de interferon-tau (INF_{-T}), ou na síntese de hormônios e fatores de crescimento de origem embrionária ou uterina, interferindo negativamente sobre o desenvolvimento e a sobrevivência do concepto (RILEY; MOLEY, 2006).

No início da década de 80, foi purificada uma proteína secretada pelo concepto ovino que expressava características antiluteolíticas. Essa proteína, inicialmente chamada de proteína X e posteriormente denominada trofoblastina ovina (TP-1), foi o principal produto de conceptos ovinos em cultura, entre os dias 10 e 12 de gestação (GODKIN et al., 1982). Em experimentos subsequentes, essa proteína foi sequenciada e renomeada como proteína interferon-tau (INF_{-T}), tendo a sua função antiluteolítica comprovada e associada ao reconhecimento materno da gestação em ruminantes (IMAKAWA et al., 1987; ROBERTS et al., 1989; ROBERTS; CROSS; LEAMAN, 1992).

Nos ruminantes a fase de reconhecimento materno ocorre entre o 12º e o 26º dia quando ocorre a secreção da proteína interferon-tau (INF_{-T}), com pico entre os dias 15 e 16 (FARIN; IMAKAWA; ROBERTS, 1989; ROBERTS, 1991). Como resposta, o INF_{-T} inibe a transcrição de receptores de estrógenos e ocitocina no endométrio inibindo a luteólise. (SPENCER; BAZER, 1996; CHEN et al., 2006). Nesta fase há o alongamento do embrião, que coincide com a máxima produção de IFNT (ZARCO et al., 1988).

O INF_{-T} é classificado como interferon do tipo I, secretado em grandes quantidades pelas células trofoblásticas dos ruminantes antes da implantação. A sua principal função é evitar o retorno à ciclicidade, preservando o funcionamento do corpo lúteo durante a gestação (FARIN; IMAKAWA; ROBERTS, 1989; GUILLOMOT et al., 1990; GRAY et al., 2002; ROBERTS et al., 2008). O INF_{-T}

produzido pelo concepto tem um efeito parácrino no útero, inibindo a expressão dos receptores de estrógeno e de ocitocina no epitélio luminal do endométrio, evitando assim a liberação de PGF2 α , hormônio responsável pela luteólise (SPENCER; BAZER, 1996). O INF- τ também tem o papel de estimular a produção de prostaglandina E2, (um agente luteotrófico), e de aumentar a produção de diversas proteínas secretórias de origem uterina, que podem estar envolvidas na manutenção da viabilidade do concepto. Essa expressão de INF- τ termina com a implantação, pois o contato do trofoblasto com o endométrio inibe a sua produção (NAGAOKA et al., 2003).

Um dos efeitos da proteína interferon-tau (INF- τ) pode ser a redistribuição de prostaglandina F (PGF), produzida pelo útero de modo que PGF e prostaglandina E (PGE) acumulam-se no lúmen uterino, inibindo assim sua ação luteolítica. Há evidências de que nos ruminantes os níveis venosos útero-ovarianos de PGF2 α são reduzidos durante o início da prenhez, embora a capacidade do útero de produzir PGF permaneça inalterada (FINDLAY et al., 1981).

Equinos

Desde a fecundação até o início do desenvolvimento embrionário no oviduto, os embriões entram no útero, iniciando-se a fase de blastocisto, independentemente da espécie. Em éguas, os óvulos não fertilizados nunca entram no útero, permanecendo assim no oviduto até uma possível fecundação (WEBER et al., 1991). Os eventos ocorridos durante a fase da pré-implantação são importantes, pois antecedem o reconhecimento materno, implantação e placentação necessária para o crescimento placentário-fetal bem como para o desenvolvimento normal da gestação (BAZER et al., 2009). Apesar das diferenças na duração do período de pré-implantação e do tipo de placentação (invasiva e não invasiva), os estágios gerais são os mesmos, comuns entre as diferentes espécies animais. (SPENCER et al., 2007).

Os mecanismos de sinalização materna da gestação podem ser tanto de origem luteotrófica, ou seja, uma ação hormonal diretamente sobre o corpo lúteo para manter a sua integridade estrutural e funcional, como acontece, por exemplo, nos primatas e roedores (FAZLEABAS; KIM; STRAKOVA, 2004; SOARES, 2004), ou antiluteolítica, ou seja, uma manobra para inibir a liberação de prostaglandina que provoca a luteólise, como ocorre em ruminantes e suínos (BAZER et al., 2008). Particularmente nos equinos, quando o embrião se mover continuamente ao longo do corno uterino, há a supressão da liberação cíclica normal da prostaglandina F2 α pelo endométrio, que resulta na manutenção funcional do corpo lúteo (SPENCER et al., 2007; FAZLEABAS; KIM; STRAKOVA, 2004).

Bazer et al. (2008) observaram que o concepto equino pode inibir a produção de prostaglandina (PGF) pelo endométrio uterino. A PGF é um hormônio com ação luteolítica e durante o ciclo estral das éguas há um aumento das suas concentrações no sangue venoso uterino e no útero, entre os dias 14° e 16° do estro, quando ocorre a luteólise, e, conseqüentemente, há um declínio dos níveis de progesterona no plasma. A concentração de PGF captada por receptores do corpo lúteo é máxima no 14° dia do ciclo estral e 18° dia de gestação (BAZER, 1992). O corpo lúteo das éguas pode responder à PGF em circulação durante a gravidez, mas cabe ao embrião utilizar os mecanismos antiluteolíticos. Em éguas prenhes, há pouca PGF nos fluidos uterinos; no sangue venoso uterino ela é reduzida; e no sangue periférico não há um padrão de liberação episódica, sendo que, na presença do concepto, a produção de PGF endometrial é reduzida. Em resposta à estimulação do colo do útero, há ocitocina exógena, indicando a ausência ou redução dos receptores de ocitocina endometrial durante o início da prenhez (SHARP et al., 1989).

Durante o desenvolvimento do concepto equino dentro do lúmen uterino, pode se observar por ultrassonografia que o embrião se movimenta frequentemente antes que ocorra a fixação mesometrial. Paralelamente, há mudanças dramáticas na forma do embrião entre os dias 11 a 21, variando entre as formas, esféricas, oblongada, triangular e irregular (GINTHER, 1983).

O embrião equino na sua forma esférica (contido dentro de uma cápsula) pode migrar entre os cornos uterinos 12-15 vezes por dia, a fim de interagir com o endométrio uterino antes da sua fixação que ocorre por volta do 18° dia de gestação. Esse processo parece ser um mecanismo necessário para a inibição da produção da PGF endometrial, de modo a proteger o corpo lúteo da luteólise (HAYES et al., 2008). Entre os dias 8 e 20 da gestação, o embrião equino também produz quantidades crescentes de estradiol, e alguns experimentos com éguas tratadas com estrogênio na tentativa de prolongar a vida útil do corpo lúteo têm se mostrado inconsistentes (SHARP et al., 1989).

Suínos

O tempo médio de gestação dos suínos é de 114 dias, sendo que na fase inicial da gestação, de 0 a 21 dias, ocorre a fecundação, aposição do embrião, reconhecimento da gestação e o início da formação da placenta (BOYD; GONZALO; CABRERA, 2002). Nessa fase o embrião depende de secreções uterinas para sua sobrevivência e desenvolvimento (CARVALHO et al., 2003), e, após o 30° dia, a placenta se encontra completamente formada, mas ainda continua crescendo até o 70° dia

da gestação, assemelhando-se com o embrião em relação ao peso. O reconhecimento materno propriamente dito ocorre entre os dias 11 e 12 de gestação, quando o blastocisto, com aproximadamente 10 mm de diâmetro e apresentando uma forma ovoide, continua a dividir-se pelo processo de hiperplasia, expande-se, de forma variada entre os embriões, dando origem a uma estrutura tubular de até 100 mm de comprimento (GEISERT et al., 1982; STROBAND; VAN DER LEND, 1990). Essa variação, semelhante ao que ocorre durante a ovulação e fecundação, resulta em embriões com diferentes estágios de desenvolvimento, associando isso ao alongamento dos embriões. Nesse período, há um aumento na síntese de estrógeno pelo blastocisto e a quantidade de estrógeno vai variar de acordo com o estágio de desenvolvimento e com o número de embriões presentes em ambos os cornos uterinos; já que são necessários pelo menos quatro embriões para que haja o sinal de reconhecimento da gestação e a gestação prossiga (DHINDSA; DZIUK, 1968).

Embora o início da gestação dos suínos seja semelhante ao que ocorre em outras espécies, no que diz respeito à necessidade de secreção da progesterona para a manutenção da gravidez, parece haver diferenças entre espécies e nos mecanismos pelos quais a função lútea é mantida. Nos suínos, como em outras espécies, o blastocisto produz substâncias que retardam a regressão luteal quando entram no útero. Entretanto, os estrogênios produzidos pelos conceptos suínos reconhecidos como luteotróficos para a espécie são luteolíticos para outras, como ocorre, por exemplo, na ovelha (FLINT et al., 1983).

A administração sistêmica de valerato estradiol na dose de 5mg /dia prolonga a função lútea em até 100 dias, e reduz a secreção de PGF2 α no útero dos suínos. Essa ação pode resultar em uma reorientação da PGF uterina. Um efeito semelhante parece ocorrer no início da gravidez. Uma vez que o embrião ganha a habilidade de produzir estrogênios entre os dias 10 e 12 de gestação, os níveis do estrogênio venoso útero-ovariano são elevados, em comparação com porcas não grávidas nos dias 1-17. Esse mecanismo oferece um meio pelo qual o concepto pode exercer uma ação luteotrófica no período do reconhecimento materno da prenhez (FLINT et al., 1983).

No período de 10 a 12 dias da gestação, a síntese do estrógeno de origem embrionária irá promover uma mudança na direção de secreção da PGF2 α de endócrina para exócrina (lúmen uterino), inibindo, assim, a luteólise, o que irá diferir entre o ciclo reprodutivo normal e a gestação nos suínos (GADSBY; HEAP; BURTON, 1980; KRZYMOWSKI; KOTWICA; STEFANCZYK-KRZYMOWSKA, 1990).

Referências

- ANTONIAZZI A. Q.; LUIZ, E. H.; JOÃO, F. C. O.; THOMAS, R. H. The role of interferon-tau during maternal recognition of pregnancy in ruminants. *Ciência Rural*, v. 41, n. 1, p. 176-185, 2011.
- BALL, G. D.; DAY, B. N. Bilateral luteal maintenance in unilaterally pregnant pigs with infusions of embryonic extracts. *Journal of Animal Science*, v. 5, n. 4, p. 142-149, 1982.
- BAZER, F. W.; VALLET, J. L.; ROBERTS, R. M.; SHARP, D. C.; THATCHER, W. W. Role of conceptus secretory products in establishment of pregnancy. *Journal of Reproduction and Infertility*, v. 76, n. 2, p. 841-850, 1986.
- BAZER, F. W. Mediators of Maternal Recognition of Pregnancy in Mammals. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, v. 199, p. 373-384, 1992.
- BAZER, F. W., BURGHARDT, R. C.; JOHNSON, G. A.; SPENCER, T. E.; WU, G. Interferons and progesterone for establishment and maintenance of pregnancy: interactions among novel cell signaling pathways. *Reproductive Biology*, v. 8, p. 179-211, 2008.
- BAZER, F. W.; SPENCER, T. E.; JOHNSON, G. A. Interferons and uterine receptivity. *Seminars in Reproductive Medicine*, v. 27, p. 90-102, 2009.
- BAZER, F. W.; THOMAS, E. S.; GREG, A. J.; ROBERT, C. B.; GUOYAO, W. Comparative aspects of implantation. *Reproduction*, v. 138, p. 195-209, 2009.
- BOYD, R. D.; GONZALO, C. C.; CABRERA, R. A. Nutrition and management of the sow to maximize lifetime productivity. *Advances in Pork Production*, v. 13, p. 47-59, 2002.
- CARVALHO, L. F. R.; SILVA FILHO, J. M.; SILVA, I. J.; BANDEIRA, M. N.; MORAIS, M. P.; RUAS, J. R. M. Efeito da aplicação de hCG sobre a concentração sérica de progesterona e eficiência reprodutiva em porcas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 55, n. 6, p. 7, 2003.
- CHEN, Y.; GREEN, J. A.; ANTONIOU, E.; EALY, A. D.; MATHIALAGAN, N.; WALKER, A. M.; AVALLE, M. P.; ROSENFELD, C. S.; HEARNE, L. B.; ROBERTS, R. M. Effect of interferon-tau administration on endometrium of nonpregnant ewes: a comparison with pregnant ewes. *Endocrinology*, v. 147, n. 5, p. 2127-2137, 2006.
- DAVIS, J. S.; RUEDA, B. R. The corpus luteum: an ovarian structure with maternal instincts and suicidal tendencies. *Frontiers in Bioscience*, v. 7, p. 1949-1978, 2002.
- DHINDSA, D. S.; DZIUK, P. J. Effect on pregnancy in the pig after killing embryos or fetuses in one uterine horn early in gestation. *Journal Animal Science*, v. 27, p. 122-126, 1968.
- DUNNE, L. D.; DISKIN, M. G.; SREENAN, J. M. Embryo and foetal loss in beef heifers between day 14 of gestation and full term. *Animal Reproduction Science*, v. 58, p. 39-44, 2000.
- FARIN, C. E.; IMAKAWA, K.; ROBERTS, R. M. In situ localization of mRNA for the interferon, ovine trophoblast protein-1, during early embryonic development of the sheep. *Molecular Endocrinology*, v. 3, n. 7, p. 1099-1107, 1989.
- FAZLEABAS, A. T.; KIM, J. J.; STRAKOVA, Z. Implantation: embryonic signals and the modulation of the uterine environment – a review. *Placenta*, v. 25, p. 26-31, 2004.
- FINDLAY, J. K.; ACKLAND, N.; BURTON, R. D.; DAVIS, A. J.; WALKER, F. M.; WALTERS, D. E.; HEAP, R. B. Protein, prostaglandin and steroid synthesis in caruncular and intercaruncular endometrium of sheep before implantation. *Journal of Reproduction and Fertility*, v. 62, p. 361-377, 1981.
- FLINT, A. P. F.; BURTON, R. D.; GADSBY, J. E.; HEAP, R. B.; SHEDDRIC, E. L. Embryonic steroid synthesis and luteal oxytocin production: controlling mechanisms for the maternal recognition of pregnancy. *Journal of Steroid Biochemistry*, v. 19, n. 1, p. 973-978, 1983.

- GADSBY, J. E.; HEAP, R. B.; BURTON, R. D. Oestrogen production by blastocyst and early embryonic tissue of various species. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 60, p. 409-417, 1980.
- GINTHER, O. J. Fixation and orientation of the early equine conceptus. **Theriogenology**, v. 19, n. 4, p. 07-14, 1983.
- GEISERT, R. D.; RENEGAR, R. H.; THATCHER, W. W.; ROBERTS, R. M.; BAZER, F. W. Establishment of pregnancy in the pig: I. Interrelationships between preimplantation development of the pig blastocyst and uterine endometrial secretions. **Biology of Reproduction**, v. 27, p. 925-939, 1982.
- GODKIN, J. I.; BAZER, F. W.; MOFIATT, J.; SESSIONS, F.; ROBERTS, R. M. Purification and properties of a major low molecular weight protein released by the trophoblast of sheep blastocysts at Day 13-21. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 65, p. 141-150, 1982.
- GOFF, A. K. Embryonic signals and survival. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 37, p. 133-139, 2002.
- GRAY, C. A.; BURGHARDT, R. C.; JOHNSON, G. A.; BAZER, F. W.; SPENCER, T. E. Evidence that absence of endometrial gland secretions in uterine gland knockout ewes compromises conceptus survival and elongation. **Reproduction**, v. 124, n. 2, p. 289-300, 2002.
- GUILLOMOT, M.; MICHEL, C.; GAYE, P.; CHARLIER, N.; TROJAN, J.; MARTAL, J. Cellular localization of an embryonic interferon, ovine trophoblastin and its mRNA in sheep embryos during early pregnancy. **Biology of the Cell**, v. 68, n. 3, p. 205-211, 1990.
- HAYES, M. A.; QUINN, B. A.; KEIRSTEAD, N. D.; KATAVOLOS, P.; WAELCHLI, R. O.; BETTERIDGE, K. J. Proteins associated with the early intrauterine equine conceptus. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 43, p. 232-237, 2008.
- IMAKAWA, K.; ANTHONY, R. V.; KAZEMI, M.; MAROTTL, K. R.; POLITE, H. G.; ROBERTS, R. M. Interferon-like sequence of ovine trophoblast protein secreted by embryonic trophoblast. **Nature**, v. 330, n. 6146, p. 377-379, 1987.
- KERBLER, T. L.; BUHR, M. M.; JORDAN, L. T.; LESLIE, K. E.; WALTON, J. S. Relationship between maternal plasma progesterone concentration and interferon-tau synthesis by the conceptus in cattle. **Theriogenology**, v. 47, n. 3, p. 703-714, 1997.
- KRZYMOWSKI, T.; KOTWICA, J.; STEFANCZYK-KRZYMOWSKA, S. Uterine and ovarian countercurrent pathways in the control of ovarian function in the pig. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 40, p. 179-191, 1990.
- MCCRACKEN, J. A.; CUSTER, E. E.; LAMSA, J. C. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. **Physiological Reviews**, v. 79, n. 2, p. 263-323, 1999.
- NAGAOKA, K.; SAKAI, A.; NOJIMA, H.; SUDA, Y.; YOKOMIZO, Y.; IMAKAWA, K. A chemokine, interferon (IFN)-gamma-inducible protein 10 kDa, is stimulated by IFN-tau and recruits immune cells in the ovine endometrium. **Biology of Reproduction**, v. 68, p. 1413-1421, 2003.
- NISWENDER, G. D.; JUENGLER, J. L.; SILVA, P. J.; ROLLYSON, M. K.; MCINTUSH, E. W. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 1, p. 1-29, 2000.
- NISWENDER, G. D. Molecular control of luteal secretion of progesterone. **Reproduction**, v. 123, n. 3, p. 333-339, 2002.
- NORTHEY, D. L.; FRENCH, L. R. Effect of embryo removal and intrauterine infusion of embryonic homogenates on the lifespan of the bovine corpus luteum. **Journal of Animal Science**, v. 5, n. 1, p. 298-302, 1980.
- RILEY, J. K.; MOLEY, K. H. Glucose utilization and the PI3-K pathway: mechanisms for cell survival in preimplantation embryos. **Reproduction**, v. 131, p. 823-835, 2006.
- ROBERTS, R. M.; IMAKAWA, K.; NIWANO, Y.; KAZEMI, M.; MALATHY, P. V.; HANSEN, T. R.; GLASS, A. A.; KRONENBERG, L. H. Interferon production by the pre implantation sheep embryo. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 9, n. 2, p. 175-187, 1989.
- ROBERTS, R. M.; XIE, S.; MATHIALAGAN, N. Maternal recognition of pregnancy. **Biology of Reproduction**, v. 54, n. 2, p. 294-302, 1996.
- ROBERTS, R. M.; CHEN, Y.; EZASHI, T.; WALKER, A. M. Interferons and the maternal-conceptus dialog in mammals. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 19, n. 2, p. 170-177, 2008.
- SHARP, D. C.; McDOWELL, K. J.; WEITHENAUER, J.; FRANKLIN, K.; MIRANDO, M.; BAZER, F. W. Is an interferon-like protein involved in the maternal recognition of pregnancy in mares? **Equine Veterinary Journal**, v. 21, n. 58, p. 7-9, 1989.
- SOARES, M. J. The prolactin and growth hormone families: pregnancy specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 2, n. 51, 2004.
- SPENCER, T. E.; BAZER, F. W. Ovine interferon tau suppresses transcription of the estrogen receptor and oxytocin receptor genes in the ovine endometrium. **Endocrinology**, v. 137, n. 3, p. 1144-1147, 1996.
- SPENCER, T. E.; BURGHARDT, R. C.; JOHNSON, G. A.; BAZER, F. W. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. **Animal Reproduction Science**, v. 82-83, p. 537-550, 2004.
- SPENCER, T. E.; JOHNSON, G. A.; BAZER, F. W.; BURGHARDT, R. C. Fetal-maternal interactions during the establishment of pregnancy in ruminants. **Society of Reproduction and Fertility**, v. 64, p. 379-396, 2007.
- STEPHEN, P. F. Maternal recognition of pregnancy in the ewe, cow and sow: vascular and immunological aspects. **Theriogenology**, v. 23, n. 1, p. 145-159, 1985.
- STROBAND, H. W. J.; VAN DER LENDE, T. Embryonic and uterine development during early pregnancy in pigs. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 40, p. 261-277, 1990.
- WATSON, A. J.; NATALE, D. R.; BARCROFT, L. C. Molecular regulation of blastocyst formation. **Animal Reproduction Science**, v. 82-83, p. 583-592, 2004.
- WEBER, J. A.; FREEMAN, D. A.; VANDERWALL, D. K.; WOODS, G. L. Prostaglandin E2 secretion by oviductal transport-stage equine embryos. **Biology of Reproduction**, v. 45, p. 540-543, 1991.
- ZARCO, L.; STABENFELDT, G. H.; BASU, S.; BRADFORD, G. E.; KINDAHL, H. Modification of prostaglandin F-2 alpha synthesis and release in the ewe during the initial establishment of pregnancy. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 83, n. 2, p. 527-536, 1988.