



Efeito do estrógeno no ambiente uterino de fêmeas bovinas: Revisão

Effect of estrogen on the uterine environment of bovine females: Review

Fabiane Pereira de Moraes, Arnaldo Diniz Vieira, Bernardo Garziera Gasperin[‡]

Universidade Federal de Pelotas, Núcleo de Ensino e Pesquisa em Reprodução Animal (ReproPEL), Capão do Leão, RS, Brasil.

Resumo

A eficiência reprodutiva na bovinocultura é essencial para a produtividade e lucratividade do sistema. O ambiente uterino tem importância fundamental para o estabelecimento e manutenção da gestação em diferentes espécies e pode ser influenciado pela ação de diversos hormônios. Sabe-se que as concentrações fisiológicas de estrógeno possuem efeito sobre a imunidade, estrutura e funcionalidade uterina. Alguns autores utilizaram administrações de estrógeno, em doses isoladas, como profilaxia ou terapia em casos de infertilidade, entretanto, não foram observados efeitos benéficos ou até mesmo houve um aumento da contaminação bacteriana. Porém, outros estudos que utilizaram repetidas doses de estrógeno demonstraram efeitos positivos no desempenho reprodutivo em vacas repetidoras. Ainda, protocolos de inseminação artificial em tempo fixo (IATF) com suplementação de estrógeno ou com período prolongado de proestro têm possibilitado maiores taxas de prenhez e menos perdas gestacionais. Com base nisso, se faz necessário a realização de pesquisas que abordem o efeito do estrógeno sobre a fertilidade em condições controladas. O objetivo desta revisão é discutir aspectos relacionados a exposição ao estrógeno para prevenção ou terapia de transtornos reprodutivos com foco no ambiente uterino.

Palavras-chave: eficiência reprodutiva, útero, estradiol, terapia hormonal.

Abstract

Reproductive efficiency in cattle is essential for the productivity and profitability of the system. The uterine environment has a fundamental importance for pregnancy establishment and maintenance in different species and can be influenced by the action of several hormones. It is well established that physiological concentrations of estrogen have effect on the uterine immunity, structure and functionality. Some authors evaluated estrogen administration, in single doses, for prophylaxis or therapy of infertility; however, no beneficial effects were observed, and, in some cases, there was an increase in bacterial contamination. Conversely, other studies using repeated doses of estrogen demonstrated positive effects on reproductive performance in repeat breeder cows. Furthermore, timed-artificial insemination (TAI) protocols using estrogen or with prolonged proestrus are associated with increased pregnancy rates and seem to prevent pregnancy losses. Based on this, it is necessary to perform studies evaluating the effect of estrogen on fertility under controlled conditions. The objective of this review is to discuss aspects related to the exposure to estrogens to prevent or overcome reproductive disorders focusing on the uterine environment.

Keywords: reproductive efficiency, uterus, estradiol, hormone therapy.

Introdução

O bom desempenho reprodutivo em bovinos de corte e leite é essencial para garantir uma produção eficiente e lucratividade satisfatória (Baruselli et al., 2012; Remnant et al., 2018). Neste sentido, um ambiente uterino apropriado é fundamental para viabilizar a fertilização, o estabelecimento e a manutenção da gestação em todas as espécies de mamíferos (Atkins et al., 2013). No caso de rebanhos leiteiros, os problemas reprodutivos estão entre os motivos mais relevantes para determinar o descarte precoce dos animais (Silva et al., 2005).

O útero é influenciado pela ação de diferentes hormônios de acordo com a fase do ciclo estral, sendo que os estrógenos possuem um papel importante no mecanismo de defesa hormonal deste órgão. Segundo Dhaliwal et al. (2001), durante a fase estrogênica do ciclo estral ocorre um aumento do fluxo sanguíneo e da atividade dos polímeros nucleares no trato reprodutivo, contrações miométrais e produção de muco cervical. Ainda, as concentrações séricas de estradiol antes do momento da ovulação promovem uma regulação no ambiente uterino em diferentes espécies (Groothuis et al., 2007), possuindo importante papel na fertilidade. Todas estas alterações são necessárias para proteger o ambiente uterino, uma vez que, durante a cópula, diversos contaminantes são introduzidos no trato reprodutivo da fêmea. Conforme revisado por Hawk et al. (1983) as concentrações pré-ovulatórias de estrógeno influenciam no transporte, motilidade e longevidade espermática, assim como na sobrevivência embrionária. Além da relevância do estrógeno em diversos eventos reprodutivos, alguns estudos investigaram um potencial efeito terapêutico em casos de infertilidade. Entretanto, não há um consenso sobre a indicação, mecanismo de ação e eficácia destes tratamentos. Portanto, o objetivo da presente revisão é discutir aspectos relacionados ao uso de estrógenos para o tratamento de transtornos reprodutivos com foco no ambiente uterino em bovinos.

[‡]Correspondência: bggasperin@gmail.com

Recebido: 20 de dezembro de 2018

Aceito: 29 de maio de 2019



Estrógenos na terapia da infertilidade: ambiente uterino

As enfermidades uterinas associadas a infecção após a cópula ou ocasionadas após o parto são semelhantes em mamíferos. Infecções sexualmente transmissíveis são comuns em humanos e são causas de infertilidade ou, quando desenvolvidas durante a gravidez, podem ocasionar partos prematuros e abortos. A alta incidência de doença uterina em bovinos e a maior disponibilidade desses animais para pesquisas, torna a espécie um bom modelo para estudar os efeitos das infecções por microrganismos na função uterina e na resposta imune (Herath et al., 2006), possibilitando o desenvolvimento de novas terapias para humanos e animais.

Devido às profundas modificações causadas pelo estrogênio no ambiente uterino, sendo muitas delas relacionadas à mecanismos de defesa e “limpeza”, alguns estudos avaliaram o efeito da suplementação de estrogênio exógeno na profilaxia e tratamento de distúrbios uterinos. Carson et al. (1988) avaliaram vacas ovariectomizadas tratadas com progesterona, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou estradiol frente a infecção uterina experimental com *Corynebacterium pyogenes* e observaram maior capacidade de resistência e recuperação do ambiente uterino quando este estava sob efeito do estradiol, sendo que nenhum dos animais tratados com estrogênio desenvolveu doença uterina. Estes dados confirmam a hipótese de que o estrogênio tem um papel essencial na proteção do útero frente à contaminantes exógenos, uma vez que estimula a produção de muco cervical e promove a contração das fibras musculares do miométrio. Um estudo conduzido por Heidari et al. (2016), indicou que maiores concentrações de estradiol em relação a progesterona no fluido folicular de vacas com cisto reduziram significativamente o número e a diversidade de bactérias uterinas, demonstrando uma relação entre o estado hormonal do fluido folicular e o número de espécies bacterianas no útero. Da mesma forma, o ambiente uterino também pode influenciar o ambiente ovariano, uma vez que Green et al. (2011) demonstraram que a endometrite subclínica em bovinos leiteiros no pós-parto altera as concentrações foliculares de estradiol a longo prazo, quando comparadas às concentrações em animais saudáveis com tamanhos de folículos idênticos.

Silper et al. (2016) analisaram a concentração plasmática de estradiol no momento da realização de exames para o diagnóstico de distúrbios uterinos. Foram avaliadas a presença de descarga vaginal purulenta (DVP), citologia uterina e a ultrassonografia para avaliação da estrutura anatômica do órgão, assim como a presença/ausência de conteúdo uterino. Vacas com concentrações plasmáticas superiores a 2 pg/mL de estradiol tiveram maior prevalência de DVP e maior probabilidade de serem diagnosticadas como portadoras de alguma patologia uterina.

Quanto à terapia dos distúrbios puerperais, Overton et al. (2003) avaliaram o efeito da profilaxia com cipionato de estradiol (ECP) em vacas leiteiras com alto risco de metrite e concluíram que a administração de 4 mg de ECP (2 mL; dose única) no período de 24 a 36 h após o parto não diminuiu a ocorrência e a severidade de metrite nos primeiros 10 dias pós-parto. Estes achados corroboram com os de Sheldon e Noakes (1998) que compararam a injeção intramuscular (IM) de 3 mg de benzoato de estradiol (BE; dose única), cloprostenol (500 µg; parenteral) ou infusão intrauterina de oxitetraciclina hidrocloreídica (1500 mg) como formas de tratamento para endometrite bovina, porém não observaram diferença entre os tratamentos quanto à resolução clínica dos casos. Em outro estudo, Wagner et al. (2001) avaliaram os efeitos da administração de 4 mg de ECP, em dose única, 24 h após o parto sobre parâmetros reprodutivos de vacas leiteiras (intervalo até a primeira IA, percentual de vacas não gestantes após primeira IA e intervalo parto-concepção), porém, não houve efeito positivo do uso do ECP em relação ao controle.

Sheldon et al. (2004) testaram, em vacas leiteiras, a administração intrauterina de estradiol (10 mg de BE), no corno uterino anteriormente gravídico, nos dias 7 e 10 pós-parto e observaram um aumento da contaminação bacteriana, especificamente por bactérias anaeróbicas. Risco e Hernandez (2003) compararam a administração de cloridrato de ceftiofur ou ECP (4 mg, IM, dose única) em vacas leiteiras com retenção de placenta quanto ao efeito sobre a prevenção de metrite e desempenho reprodutivo. Os resultados demonstraram maior percentual de metrite no grupo tratado com estradiol, não sendo observado efeito benéfico sobre o desempenho reprodutivo dos animais. Cabe ressaltar que, nos referidos estudos, apenas uma aplicação de estrogênio foi realizada e, embora o ECP possua uma longa meia-vida, é possível que aplicações repetidas possam induzir diferentes efeitos.

Conforme revisado por Pestano et al. (2015), alguns estudos, embora menos controlados, demonstraram que uma proporção significativa de vacas repetidoras de serviço, quando submetidas a protocolos de indução artificial de lactação (IAL), voltam a conceber, sugerindo um possível efeito da exposição prolongada ao estrogênio na fertilidade. Em um dos estudos, vacas não gestantes após várias inseminações foram submetidas a protocolos de IAL (0,075 mg/Kg de ECP durante sete dias ou 0,071 mg/Kg de BE durante 14 dias), resultando na presença de cistos ovarianos. Estes animais foram então tratados e, após o retorno da atividade ovariana fisiológica, foram inseminados, sendo obtida uma taxa de prenhez de 41,4% (Freitas et al., 2010). Collier et al. (1975) também utilizaram protocolo de indução de lactação (BE, 0,1 mg/Kg, durante sete dias) em vacas com problemas reprodutivos e obtiveram 56% de prenhez, sem o emprego de nenhum outro procedimento para melhorar o desempenho reprodutivo. Embora estes dados sejam muito positivos, não é possível afirmar que são exclusivamente decorrentes da exposição ao estrogênio, uma vez que uma série de outros hormônios são utilizados nos protocolos de indução de lactação, e pelo fato de que as vacas submetidas aos protocolos normalmente sofrem drásticas mudanças metabólicas, nutricionais e imunológicas.

Em um estudo conduzido por Curcio et al. (2017) em éguas, foram comparados tratamentos para placentite experimentalmente induzida. As terapias foram baseadas em um protocolo usual recomendado para o tratamento de placentite a base de antibiótico e anti-inflamatório associados ou não, à progesterona de longa ação, ECP ou ambos.



O grupo que recebeu terapia associada a três administrações de ECP (10 mg/animal), com intervalo de três dias entre os tratamentos, a partir de 48 h após a infecção experimental, obteve melhores resultados. Nas éguas tratadas com estrogênio foi observada maior duração da gestação e potros mais saudáveis, não sendo obtido nenhum potro de alto risco. Esses achados corroboram com a hipótese de que o estrogênio, quando utilizado em doses repetidas, auxilia na terapia de transtornos reprodutivos. Portanto, o efeito da exposição ao estrogênio sobre a fertilidade necessita ser investigado em condições controladas.

Efeitos celulares e moleculares do estrogênio

Além da influência do estrogênio no mecanismo de proteção uterina, relacionado ao tratamento e/ou profilaxia de enfermidades, dados encontrados na literatura demonstram efeitos celulares e moleculares deste hormônio esteroide. Sabe-se que as concentrações de estrogênio no tecido endometrial são muito superiores às plasmáticas. Porém, o endométrio não é capaz de sintetizar estrogênio devido à ausência da enzima aromatase e, portanto, acredita-se que as elevadas concentrações sejam decorrente da retenção do estradiol da circulação sanguínea (Mann et al., 2007). O padrão de expressão de receptores α para estrogênio é influenciado pelas fases do ciclo estral e, consequentemente, pelas concentrações de estrogênio, demonstrando maior expressão durante o período de estro e fase luteal média (Robinson et al., 2001).

Após ligação aos seus receptores, o estrogênio atua regulando a expressão de uma série de proteínas e genes no ambiente uterino. Ulbrich et al. (2009) demonstraram que a SERPINA14, que possui ação na preparação do útero antes da fertilização, tem a sua expressão regulada positivamente pelo estrogênio nas glândulas endometriais durante o estro. O estradiol também induz a expressão de genes potencialmente envolvidos no desenvolvimento embrionário, tais como o gene da proteína morfogenética óssea 7 (*BMP7*), de quimiocinas (*CCL14*, *CCL21*, *CCL26*, *CXCL12*), do fator de crescimento de tecido conjuntivo (*CTGF*), do fator de crescimento semelhante a insulina 2 (*IGF2*), de interleucinas (*IL16*, *IL33*), *secreted frizzled related protein 2* (*SFRP2*), e do *Wnt inhibitory factor 1* (*WIF1*), um inibidor de WNT, importante molécula de sinalização (Tribulo et al., 2018). Cabe ressaltar que os referidos estudos apenas associaram a expressão gênica do endométrio ao perfil endócrino durante o estro, ou seja, não é possível atribuir a regulação dos genes citados apenas às concentrações de estrogênio. Ao nosso conhecimento, não há nenhum estudo avaliando o efeito do tratamento com estrogênio sobre a expressão gênica endometrial em bovinos.

Em um estudo realizado com ovelhas ovariectomizadas, Reynolds et al. (1998) demonstraram que as fêmeas submetidas ao tratamento com dois implantes subcutâneos de liberação controlada de estradiol (50 mg de estradiol) apresentaram maior crescimento uterino, ocasionado pelo aumento do número e tamanho das células, e também aumento no volume microvascular endometrial total. Sugiura et al. (2018) compararam a espessura endometrial em vacas leiteiras pós-parto com estro natural ou induzido (protocolo baseado em progesterona e prostaglandina), e observaram que animais com estro induzido tiveram maior espessura do endométrio antes do momento da ovulação. O aumento da espessura, em ambos os grupos, foi observado quando as concentrações de progesterona diminuíram e em seguida houve um aumento das concentrações de estradiol, sugerindo um efeito do estradiol sobre a regulação da espessura endometrial. Outro estudo recente demonstrou que vacas leiteiras submetidas a uma administração de 10 mg de BE intramuscular no pós-parto, avaliadas com ultrassom Doppler colorido, apresentaram aumento do volume e da velocidade do fluxo sanguíneo e também no diâmetro das artérias uterinas (Rawy et al., 2018). Portanto, além das ações relacionadas à defesa local, o estrogênio atua na estrutura e funcionalidade do útero.

Em roedores e humanos o aumento das concentrações de estrogênio e da biodisponibilidade de seus receptores no ambiente uterino também resultam em crescimento endometrial (Groothuis et al., 2007). Altas concentrações de estrogênio folicular em vacas cíclicas e prenhes ou em animais ovariectomizados que foram tratados com estradiol exógeno refletiram em maiores níveis de receptores de estradiol e progesterona no endométrio (Kimmins e Maclaren, 2001).

Um dos possíveis mecanismos de atuação do estrogênio sobre o crescimento e diferenciação celular é a regulação do fator de crescimento epidermal (EGF) do endométrio. Os níveis desse fator sofrem alterações durante o ciclo estral. Vacas férteis apresentaram dois picos de concentração de EGF, o que não foi observado em 70% das vacas repetidoras. O tratamento com estrogênio restaurou a fertilidade e o padrão de elevação do EGF, de forma similar a observada nas vacas férteis (Katagiri e Takahashi, 2006; Katagiri et al., 2013; Katagiri et al., 2016), sugerindo que a ativação do EGF é um dos mediadores dos efeitos do estrogênio.

Relação entre níveis de estrogênio e biotécnicas da reprodução

Com base nos efeitos já relatados sobre o ambiente uterino, estudos demonstram o efeito estrogênico positivo na eficiência de biotécnicas utilizadas na reprodução. Em um deles se observou que a modulação das concentrações de estradiol a partir da aplicação de ECP em protocolos de sincronização de estro altera a expressão gênica no útero de vacas de corte. A alteração na expressão de alguns genes associados à regulação da proliferação celular uterina suporta um efeito do ECP na proliferação celular e na morfologia dos tecidos. Além disso o ECP ainda é responsável pelo aumento da ocorrência de estro e melhores taxas de prenhez após IA (Sá Filho et al., 2017).

Existem evidências de que o pH uterino regula a motilidade e longevidade espermática e que o pH inade-



quando no momento da inseminação poderia afetar as taxas de prenhez. Vacas que receberam ECP e tiveram elevadas concentrações de estradiol pré-ovulatórias apresentaram diminuição do pH uterino, de forma semelhante a vacas que apresentaram estro naturalmente (Perry e Perry, 2008).

Motavalli et al. (2017) compararam três protocolos curtos de IATF em vacas leiteiras múltiparas, onde o primeiro grupo recebeu cloprostenol e hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o segundo grupo, cloprostenol, GnRH e progesterona e o terceiro recebeu cloprostenol, GnRH, progesterona e 2,5 mg de BE. Os resultados de taxa de prenhez foram maiores nos grupos dois e três, porém, o grupo que recebeu estradiol obteve aproximadamente quatro vezes menos perdas gestacionais que os demais, enfatizando os efeitos do estrógeno sobre a fertilidade.

Conclusão

Com base nos estudos citados, é bem estabelecido que o estrógeno modula o ambiente uterino. Entretanto, seu efeito profilático e/ou terapêutico sobre a infertilidade não foi observado quando foram administradas doses isoladas. A exposição a doses repetidas de estrógeno melhorou a eficiência reprodutiva de vacas repetidoras submetidas à protocolo de indução artificial da lactação, mas não é possível afirmar que esse efeito é atribuído exclusivamente a exposição ao estrógeno.

Devido a relevância da bovinocultura e a representatividade dos problemas reprodutivos, é necessária a realização de novas pesquisas, em condições controladas, que avaliem o efeito da exposição ao estrógeno sobre a fertilidade, para que então seja possível inferir sobre seus efeitos. Neste sentido, protocolos de IATF que possibilitam um maior período de proestro natural estão sendo desenvolvidos e apresentam resultados promissores.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de produtividade de B.G. Gasperin (309138/2017-5), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS – Edital PRONEX 12/2014 -FAPERGS/CNPq, 16/2551-0000494-3), e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) (Código de Financiamento 001) e pela bolsa de Mestrado de F.P. Moraes.

Referências

- Atkins JA, Smith MF, Macneil MD, Jinks EM, Abreu FM, Alexander LJ, Geary TW.** Pregnancy establishment and maintenance in cattle. *J Anim Sci*, v.91, n.2, p.722-733, 2013.
- Baruselli PS, Sales JNS, Sala RV, Vieira LM, Sá Filho MF.** History, evolution and perspectives of timed artificial insemination programs in Brazil. *Anim Reprod Sci*, v.9, n.3, p.139-152, 2012.
- Carson RL, Kempainen RJ, Scanlan CM.** The effects of ovarian hormones and acth on uterine defense to *Corynebacterium pyogenes* in cows. *Theriogenology*, v.30, n.1, p.91-97, 1988.
- Collier RJ, Bauman DE, Hays RL.** Milk Production and Reproductive Performance of Cows Hormonally Induced into Lactation. *J Dairy Sci*, v.58, n.10, p.1524-1527, 1975.
- Curcio BR, Canisso IF, Pazinato FM, Borba LA, Feijo LS, Muller V, Finger IS, Toribio RE, Nogueira CEW.** Estradiol cypionate aided treatment for experimentally induced ascending placentitis in mares. *Theriogenology*, v.102, p.98-107, 2017.
- Dhaliwal GS, Murray RD, Woldehiwet Z.** Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. *Anim Reprod Sci*, v.67, p.135-152, 2001.
- Freitas PRC, Coelho SG, Rabelo E, Lana AMQ, Artunduaga MAT, Saturnino HM.** Artificial induction of lactation in cattle. *R Bras Zootec*, v.39, p.2268-2272, 2010.
- Green MP, Ledgard AM, Beaumont SE, Berg MC, McNatty KP, Peterson AJ, Back PJ.** Long-term alteration of follicular steroid concentrations in relation to subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *J Anim Sci*, v.89, p.3551-3560, 2011.
- Groothuis PG, Dassen HHNM, Romano A, Punyadeera C.** Estrogen and the endometrium: Lessons learned from gene expression profiling in rodents and human. *Hum Reprod Update*, v.13, n.4, p.405-417, 2007.
- Hawk HW.** Sperm Survival and Transport in the Female Reproductive Tract. *J Dairy Sci*, v.66, n.12, p.2645-2660, 1983.
- Heidari M, Kafi M, Khodakaram-Tafti A, Derakhshandeh A, Mirzaei A.** Relationships between follicular fluid steroid concentrations and uterine infections in ovarian cystic cows. *Comp Clin Path*, v.25, n.4, p.865-870, 2016.
- Herath S, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM.** Use of the cow as a large animal model of uterine infection and immunity. *Am J Reprod Immunol*, v.69, p.13-22, 2006.
- Katagiri S, Moriyoshi M, Takahashi Y.** Low Incidence of an Altered Endometrial Epidermal Growth Factor (EGF) Profile in Repeat Breeder Holstein Heifers and Differential Effect of Parity on the EGF Profile Between Fertile Holstein (Dairy) and Japanese Black (Beef) Cattle. *J Reprod Develop*, v.59, n.6, p.575-579, 2013.
- Katagiri S, Moriyoshi M, Yanagawa Y.** Endometrial epidermal growth factor profile and its abnormalities in dairy cows. *J Reprod Develop*, v.62, n.5, p.465-470, 2016.
- Katagiri S, Takahashi Y.** Potential relationship between normalization of endometrial epidermal growth factor



- profile and restoration of fertility in repeat breeder cows. *Anim Reprod Sci*, v.95, n.1-2, p.54-66, 2006.
- Kimmins S, Maclaren LA.** Oestrous cycle and pregnancy effects on the distribution of oestrogen and progesterone receptors in bovine endometrium. *Placenta*, v.22, n.8-9, p.742-748, 2001.
- Mann GE, Scholey DV, Robinson RS.** Identification of elevated concentrations of estradiol in bovine uterine endometrium. *Domest Anim Endocrinol*, v.33, p.437-441, 2007.
- Motavalli T, Dirandeh E, Deldar H, Colazo MG.** Evaluation of shortened timed-AI protocols for resynchronization of ovulation in multiparous Holstein dairy cows. *Theriogenology*, v.95, p.187-192, 2017.
- Overton MW, Sischo WM, Reynolds JP.** Evaluation of effect of estradiol cypionate administered prophylactically to postparturient dairy cows at high risk for metritis. *J Am Vet Med Assoc*, v.223, n.6, p.846-851, 2003.
- Perry GA, Perry BL.** Effect of preovulatory concentrations of estradiol and initiation of standing estrus on uterine pH in beef cows. *Domest Anim Endocrinol*, v.34, p.333-338, 2008.
- Pestano HS, Haas CS, Santos MQ, Oliveira FC, Gasperin BG.** Indução artificial de lactação em bovinos: histórico e evolução. *Rev Bras Reprod Anim*, v.39, n.3, p.2268-2272, 2015.
- Rawy M, Mido S, Ali HE, Derar D, Megahed G, Kitahara G, Osawa T.** Effect of exogenous estradiol Benzoate on uterine blood flow in postpartum dairy cows. *Anim Reprod Sci*, v.192, p.136-145, 2018.
- Remnant JG, Green MJ, Huxley JN, Hudson CD.** Associations between dairy cow inter-service interval and probability of conception. *Theriogenology*, v.114, p.324-329, 2018.
- Reynolds LP, Kirsch JD, Kraft KC, Redmer DA.** Time-course of the uterine response to estradiol-17beta in ovariectomized ewes: expression of angiogenic factors. *Biol Reprod*, v.59, n.3, p.613-620, 1998.
- Risco CA, Hernandez J.** Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology*, v.60, n.1, p.47-58, 2003.
- Robinson RS, Mann GE, Lamming GE, Wathes DC.** Expression of oxytocin, oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrous cycle and early pregnancy in cows. *Reproduction*, v.122, p.965-979, 2001.
- Sá Filho MF, Gonella-Diaza AM, Sponchiado M, Mendanha MF, Pugliesi G, Ramos RS, Andrade SCS, Gasparin G, Coutinho LL, Goissis MD, Mesquita FS, Baruselli PS, Binelli M.** Impact of hormonal modulation at proestrus on ovarian responses and uterine gene expression of suckled anestrous beef cows. *J Anim Sci Biotechnol*, v.8, n.1, p.1-14, 2017.
- Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Dobson H.** Effect of intrauterine administration of oestradiol on postpartum uterine bacterial infection in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.81, n.1-2, p.13-23, 2004.
- Sheldon IM, Noakes DE.** Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet Rec*, v.142, p.575-579, 1998.
- Silper BF, Madureira AML, Burnett TA, Fernandes ACC, Abreu FM, Veira DM, Vasconcelos JLM, Cerri RL.** Diagnosis of uterine and vaginal disorders by different methodologies is affected by concentration of estradiol in plasma from lactating Holstein cows. *J Dairy Sci*, v.99, n.6, p.4795-4807, 2016.
- Silva LAF, Silva EB, Silva LM.** Causas de descarte de fêmeas bovinas leiteiras adultas. *Rev Bra Saúde Prod Anim*, v.5, p.9-17, 2005.
- Sugiura T, Akiyoshi S, Inoue F, Yanagawa Y, Moriyoshi M, Tajima M, Katagiri S.** Relationship between bovine endometrial thickness and plasma progesterone and estradiol concentrations in natural and induced estrus. *J Reprod Develop*, v.64, p.135-143, 2018.
- Tribulo P, Siqueira LGB, Oliveira LJ, Scheffler T, Hansen PJ.** Identification of potential embryokines in the bovine reproductive tract. *J Dairy Sci*, v.101, p.690-704, 2018.
- Ulbrich SE, Frohlich T, Schulke K, Englberger E, Waldschmitt N, Arnold GJ, Reichenbach HD, Reichenbach M, Wolf E, Meyer HHD, Bauersachs S.** Evidence for Estrogen-Dependent Uterine Serpin (SERPINA14) Expression During Estrus in the Bovine Endometrial Glandular Epithelium and Lumen. *Biol Reprod*, v.81, p.795-805, 2009.
- Wagner DC, Bondurant RH, Sischo WM.** Reproductive effects of estradiol cypionate in postparturient dairy cows. *J Am Vet Med Assoc*, v.219, n.2, p.220-223, 2001.
-