

Utilizando os fatores que interferem na puberdade para melhorar a resposta a protocolos de sincronização e a prenhez.

G. A. Perry

South Dakota State University, Department of Animal Science

INTRODUÇÃO

Define-se puberdade em fêmeas como o momento em que a ovulação é acompanhada pelos sinais de estro e função luteal normal (vide a revisão de Moran et al., 1989), e o sucesso na gestação durante a estação de monta já foi correlacionado com a porcentagem de novilhas que chegam à puberdade antes ou logo no início da estação de monta (Short & Bellows, 1971). A criação de novilhas de reposição é um investimento econômico importante para todas as fazendas, quer sejam de gado de corte ou leite, e os custos associados com o desenvolvimento dessas novilhas não podem ser recuperados se elas não emprenharem e continuarem produtivas no rebanho. Dessa forma, as novilhas precisam emprenhar no início da estação de monta para reduzir o risco de que elas sejam descartadas.

A idade à puberdade é uma característica importante quando as novilhas são inseminadas durante uma estação de monta definida para parirem aos dois anos de idade (Ferrell, 1982). Pesquisas anteriores demonstraram aumento de até 21% na fertilidade de uma novilha do estro puberal até o terceiro estro (Byerley et al., 1987; Perry et al., 1991), e já foi demonstrado que a idade e o ganho de peso pós-desmama de animais de várias raças diferentes tem impacto sobre idade à puberdade (Ferrell, 1982; Freetly & Cundiff, 1998). Um método prático de campo para determinar o status de puberdade é fazer um escore do trato reprodutivo (Andersen et al., 1991). Usando esse método, estudos anteriores relataram diferenças na resposta à sincronização do estro entre novilhas púberes e pré-púberes (Patterson & Bullock, 1995; Wood-Follis et al., 2004; Leitman et al., 2008). Além disso, a utilização do escore do trato reprodutivo para determinar o status de puberdade demonstrou

que novilhas com trato reprodutivo infantil tem taxa de concepção mais baixa após a sincronização do estro do que novilhas púberes ou peri-púberes (Patterson et al., 2006).

Revisões anteriores enfocaram fatores que controlam a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (Day & Anderson, 1998) e considerações de manejo que podem influenciar o desenvolvimento e a puberdade de novilhas (Patterson et al., 1992). Esta revisão focará em como o conhecimento obtido com pesquisas básicas está sendo utilizado para melhorar as taxas de sincronização de estro e o sucesso na gestação de novilhas de reposição.

MECANISMOS QUE CONTROLAM A PUBERDADE

O desenvolvimento do radioimunoensaio permitiu a mensuração precisa das concentrações circulantes de hormônios, que são usadas para caracterizar o processo puberal e determinar quando o corpo lúteo (CL) é formado. As funções individuais do hipotálamo, da hipófise e dos ovários são estabelecidas antes que ocorra a puberdade. Quando se aproxima a puberdade, a redução progressiva no feedback negativo do estradiol sobre a secreção de LHRH permite que o aumento na secreção de LH estimule o crescimento folicular e o aumento na secreção de estradiol, até que ele chegue a concentrações suficientes para induzir o pico puberal de LH (Day & Anderson, 1998). O período de tempo no qual essa mudança no feedback do estradiol sobre a secreção de LH ocorre é chamado de período peripuberal e começa aproximadamente 50 dias antes da puberdade das novilhas (Day et al., 1984; 1987).

O papel da Progesterona no Início dos Ciclos Estrais Normais

Em dois estudos feitos com vários rebanhos diferentes em múltiplos estados, a porcentagem de novilhas que chegaram à puberdade no início da estação de monta variou entre 19 e 100% (Lucy et al., 2001; Lamb et al., 2006). Há relatos de que a exposição das novilhas a progestinas acelera o início da puberdade (Gonzalez-Padilla et al., 1975; Short et al., 1976; Burfening, 1979; Sheffield & Ellicott, 1982). Sendo assim, muitos protocolos de sincronização de cio incluíram o tratamento com progestinas (Patterson et al., 1989; Odde, 1990; Lamb et al., 2006) para a indução da puberdade. Quando novilhas de corte peripuberais foram tratadas com MGA por 8 dias, uma proporção maior delas começou a apresentar ciclos

estrais após a retirada do tratamento comparados com controles não tratados (Imwalle et al., 1998). Por outro lado, quando vacas de corte em anestro no pós-parto foram tratadas com MGA por 14 dias, apenas 13% ovularam em 7 dias da retirada do tratamento (Perry et al., 2002).

Existem diferenças de estrutura química, potência, farmacocinética, metabolismo (Stanczyk, 2003) e afinidade de ligação ao receptor de progesterona (Moffatt et al., 1993; Bauer et al., 2000; Perry et al., 2005) entre as diversas progestinas. A capacidade delas em mudarem a frequência e a amplitude dos pulsos de LH parece ser necessária para a aceleração do início da puberdade (Day & Anderson, 1998), mas essa capacidade parece estar restrita ao período peripuberal. A exposição ao implante norgestomet (progestina sintética) foi capaz de induzir a puberdade aos 12,5 meses de idade, mas não aos 9,5 ou 11 meses (Hall et al., 1997). Após uma exposição de 9 dias a doses baixas de norgestomet, o número de neurônios positivos para receptores de estrógenos na área pré-óptica estava diminuída, e a expressão de receptores de estrógenos no hipotálamo anterior e no núcleo ventromedial estava negativamente correlacionada com a frequência de pulsos de LH (Day & Anderson, 1998).

A primeira fase luteal seguindo a formação do tecido luteínico normalmente tem duração curta em novilhas pré-púberes. Embora o oócito possa ser fertilizado após a primeiro pico puberal de LH e ovulação, ocorre mortalidade embrionária devido ao início da luteólise antes do momento em que há o reconhecimento materno da gestação (vide as revisões de Garverick & Smith, 1986; Garverick et al., 1992). Não foram observadas diferenças de peso, concentrações de progesterona, receptores de LH, atividade da adenilato ciclase, número de células luteínicas, proporção entre células grandes e pequenas ou receptores de PGF_{2α} entre os CL de duração curta e os de duração normal (vide revisão de Garverick et al., 1992). Portanto, acredita-se que o principal fator responsável pela curta duração do CL é uma liberação prematura de PGF_{2α} do útero (Garverick & Smith, 1986; Hunter, 1991; Lishman & Inskeep, 1991; Garverick et al., 1992). A histerectomia antes da ovulação eliminou a ocorrência de CL de curta duração em vacas pós-parto (Copelin et al., 1987) e ovelhas pré-púberes (Keisler et al., 1983).

O tratamento com algumas progestinas antes da primeira ovulação foi capaz de eliminar a ocorrência do CL de curta duração, mas outras progestinas não tiveram esse efeito (Ramirez-

Godinez et al., 1981; Smith et al., 1987; Zollers et al., 1989). Por exemplo, apenas 46% das vacas de corte em anestro tratadas oralmente com acetato de melengestrol (**MGA**) por 5 dias antes da ovulação induzida por GnRH tiveram uma fase luteínica normal, comparadas com 100% das vacas expostas a progesterona (com um dispositivo intravaginal) pelos mesmos 5 dias (Smith et al., 1987). Quando vacas em anestro foram tratadas com progesterona (com um dispositivo interno de liberação controlada da droga [**CIDR**]) ou MGA e puderam ovular espontaneamente, mais vacas tratadas com progesterona ovularam dentro de 4 dias da retirada da progestina e mais vacas tratadas com progesterona tiveram uma fase luteínica de duração normal comparadas do que vacas tratadas com MGA ou do grupo controle (Perry et al., 2004). Então, a dose normal de MGA ($0,5 \text{ mg} \cdot \text{vaca}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$) parece adequada para acelerar a puberdade, mas insuficiente para prevenir a secreção de $\text{PGF}_{2\alpha}$ antes do tempo pelo útero, após a ovulação.

O Papel da Condição Corporal sobre o Início dos Ciclos Estrais Normais

Diversos estudos relataram que novilhas chegam à puberdade em um tamanho influenciado geneticamente (Taylor & Fitzhugh, 1971), e que novilhas que se desenvolvem abaixo do peso estarão mais velhas quando chegarem à puberdade (Short & Bellows, 1971; Wiltbank et al., 1985). O momento em que as novilhas entram na puberdade depende da idade, do peso e varia conforme a raça (Wiltbank et al., 1966; Short & Bellows, 1971; Varner et al., 1977). Portanto, tornou-se uma prática de manejo comum criar novilhas tendo em mente uma meta de peso específica (normalmente 65% do peso do animal adulto); essas metas de peso são diferentes dependendo da raça, pois cada tem suas próprias curvas de idade e peso (Freetly & Cundiff, 1998). Então, o crescimento adequado e a condição corporal parecem ser necessários para o início dos ciclos estrais normais.

A leptina é produzida pelo tecido adiposo e é regulada pelo histórico nutricional de longo prazo do animal (ou seja, pela condição corporal) e pelo status nutricional atual (isto é, disponibilidade de alimento; Chilliard et al., 2005) e tem papel na regulação do eixo hipotálamo-hipofisário (vide revisões de Williams et al., 2002; Zieba et al., 2005). As concentrações séricas médias de leptina aumentam quando o animal está próximo à puberdade (Garcia et al., 2002), e mudanças na dieta não influenciaram as concentrações de leptina quando a porcentagem de

gordura total na carcaça era semelhante entre os tratamentos (Garcia et al., 2003). Sendo assim, é necessária uma condição corporal mínima (gordura corporal total) para que a novilha entre na puberdade e para que se alcance o sucesso reprodutivo.

Alguns estudos recentes sugeriram que as novilhas podem chegar até apenas 50 a 55% de seu peso adulto antes da estação de monta. Um número menor de novilhas cruzadas chegou até 53% do peso adulto ciclando antes do início da estação de monta comparado com o de novilhas desenvolvidas até 58% do peso adulto, mas a porcentagem de animais que emprenharam em uma estação de monta de 45 dias foi semelhante entre os tratamentos (Funston & Deutscher, 2004). Quando as novilhas foram desenvolvidas a 55% comparadas com 65% do peso adulto, não houve diferença entre os pesos em relação a porcentagem de novilhas púberes aos 12 meses de idade ou taxa de gestação de novilhas de sobreano após uma estação de monta de 80 dias (Patterson et al., 1991). Entretanto, um número maior de novilhas que se desenvolveram a 65% do peso adulto estava prenhe nos primeiros 45 dias da estação de monta comparado com o de novilhas que se desenvolveram até 55% do peso adulto (Patterson et al., 1989). Também houve tendência de haver diferença no intervalo pós-parto com as novilhas que chegaram apenas a 55% do peso adulto; elas levaram mais tempo para voltarem a ciclar após o parto comparadas com as novilhas que se desenvolveram a 65% do peso adulto (Patterson et al., 1991). Quando novilhas cruzadas foram desenvolvidas a 50% do peso adulto, 15,7% menos novilhas emprenharam nos primeiros 30 dias da estação de monta comparadas com novilhas que chegaram a 55% do peso adulto (Creighton et al., 2005). Essas observações são consistentes com um estudo recente onde, avaliando animais de várias raças diferentes, as novilhas entraram na puberdade quando alcançaram 55 a 60% do peso adulto (Freetly et al., 2011). Sendo assim, deve-se tentar que novilhas cheguem a 65% de seu peso adulto para que elas consigam emprenhar no início da estação de monta.

CONTROLANDO O DESENVOLVIMENTO FOLICULAR E A REGRESSÃO DO CORPO LÚTEO PARA MELHORAR A SINCRONIA DO ESTRO E A FERTILIDADE

Durante o período pré-puberal o estradiol, através de feedback negativo, inibe a secreção de LH, mas quando a puberdade se aproxima a redução nesse feedback negativo do

estradiol permite a elevação na secreção de LH e com isso há estímulo ao crescimento folicular e aumento na secreção de estradiol até que tenha concentração suficiente para induzir o pico puberal de LH (Day & Anderson, 1998). O desenvolvimento da ultra-sonografia transretal permitiu o monitoramento repetido do crescimento e atrofia folicular, e confirmou a idéia de que os folículos crescem em padrões tipo onda (Pierson & Ginther, 1984; 1988). Essa capacidade de monitorar o crescimento e a atrofia dos folículos levou a 1) estudos delineados para aumentar a compreensão sobre a regulação endócrina e a função esteroidogênica das ondas foliculares e 2) à necessidade de se desenvolverem métodos para a sincronização tanto das ondas foliculares quanto da regressão do corpo lúteo com o objetivo de se alcançarem taxas de gestação melhores com a inseminação em tempo fixo (IATF).

As Ondas Foliculares

Os folículos ovulatórios dominantes aparecem em ondas sequenciais durante as fases folicular e luteínica do ciclo estral dos bovinos (Fortune, 1994). O ciclo estral nessa espécie é normalmente composto por duas ou três ondas foliculares, sendo que cada onda começa com o recrutamento de um grupo de pequenos folículos antrais do pool de pequenos folículos antrais em crescimento. Um folículo é então selecionado para continuar crescendo, tornando-se dominante. Os demais folículos entram em atresia. Durante uma onda folicular não ovulatória, o folículo dominante acaba entrando em atresia e começa uma nova onda folicular. Um folículo dominante viável presente na luteólise normalmente se torna o folículo ovulatório (Adams, 1999).

Recrutamento. O recrutamento dos folículos, de aproximadamente 3 mm de diâmetro, é estimulado pelo aumento transitório no FSH (Adams, 1999). O pico nas concentrações de FSH endógeno ocorrem quando o futuro folículo dominante tem diâmetro de 4 mm em média; depois as concentrações de FSH caem (Ginther et al., 1996) e chegam a níveis basais quando ocorre a seleção folicular (Ginther et al., 2000b). A inibição tanto do FSH quanto do LH interrompem o crescimento folicular entre 2 e 4 mm de diâmetro; no entanto, quando concentrações fisiológicas de FSH foram infundidas por 48 horas houve estímulo para os folículos crescerem de 5 a 8 mm (Gong et al., 1996).

A quantidade de mRNA de receptores de FSH aumenta durante os estágios iniciais (3 a 5 mm) do recrutamento folicular e permanece constante por 96 horas (Bao et al., 1997a). A expressão de enzimas esteroidogênicas, **P450-scc** (enzima de clivagem da cadeia lateral P450) e citocromo P450 aromatase, foi detectada nas células da granulosa de folículos com diâmetro ≥ 4 mm já 12 horas após o início da onda folicular (Bao et al., 1997a), e essa expressão parece ser limitada somente a folículos que foram recrutados para crescerem de 6 para 9 mm (Bao & Garverick, 1998). A presença de mRNA da citocromo P450 17 α -hidroxilase (**P450-17 α**) foi detectada na camada tecal começando 12 a 24 horas após o início da onda folicular (Bao et al., 1997a). Adicionalmente, mRNA para **StAR**, (proteína esteroidogênica regulatória aguda) que facilita a transferência do colesterol da parte externa da membrana mitocondrial para a interna (Stocco, 2001), foi localizado nas células da teca de folículos saudáveis de 4 mm (Bao et al., 1998).

Seleção. Seleção é o processo pelo qual um único folículo do grupo recrutado é selecionado para continuar a crescer e se tornar dominante, enquanto os demais folículos entram em atresia. Com o declínio nas concentrações de FSH circulantes, acredita-se que os folículos pequenos não conseguem continuar a crescer e o folículo selecionado (folículo dominante) muda sua dependência de FSH para LH (Ginther et al., 1996). Acredita-se que a aquisição de receptores de LH nas células da granulosa seja importante para a continuação do crescimento do folículo selecionado (Bao et al., 1997a), e o crescimento desse folículo pode ser regulado pela frequência de pulsos de LH (Kinder et al., 1996). A presença de mRNA de receptores de LH foi observada nas células da granulosa de folículos com diâmetro ≥ 8 mm 36 horas após o início da onda folicular, e normalmente é observada apenas nas células da granulosa de um único folículo (≥ 8 mm) por onda folicular. Além disso, essa expressão aumenta nas fases mais avançadas do crescimento do folículo (Bao et al., 1997a).

Como no caso dos receptores de LH, a presença de mRNA de 3 α -hidroxiesteróide desidrogenase só foi detectada na camada granulosa desse folículo saudável (≥ 8 mm de diâmetro) (Bao et al., 1997b). A quantidade de mRNA de P450-scc, P450-7 α (Bao et al., 1997a) e StAR (Bao et al., 1998) também aumentou no folículo selecionado à medida em que ele continuou crescendo. Essa elevação nas enzimas esteroidogênicas e na expressão de StAR no

folículo selecionado parece ser necessária para as altas concentrações de estradiol produzidas pelo folículo dominante (Bao & Garverick, 1998).

Na seleção ocorre separação entre a taxa de crescimento do folículo selecionado e dos subordinados. Essa separação ou desvio folicular é a diferença nas taxas de crescimento entre o maior e o segundo maior folículo. No desvio folicular, o folículo selecionado continua crescendo enquanto os subordinados entram em atresia (Ginther et al., 1996). Em bovinos, o desvio folicular normalmente acontece quando o maior folículo chega a 8 mm, aproximadamente 2,7 dias após o início da onda folicular (Ginther et al., 1997; 1999) ou 61 horas após o pico de LH (Kulick et al., 1999).

Dominância. Ocorre dominância quando o folículo selecionado inibe a emergência de uma nova onda folicular (Ginther et al., 1996). Após a seleção e estabelecimento do folículo dominante, o recrutamento folicular é inibido até que a dominância seja perdida ou ocorra a ovulação. A inibição do recrutamento folicular pode ser mediada pela inibição do aumento transitório nas concentrações de FSH circulantes (Adams, 1999). Injeções de fluido folicular bovino (Adams et al., 1992) ou estradiol (Ginther et al., 2000a) inibe o aumento transitório no FSH e atrasa o recrutamento folicular. Uma hipótese alternativa é de que o folículo dominante inibe diretamente o crescimento dos folículos pequenos através da secreção de um fator ou de alguns fatores que agem diretamente sobre os outros folículos do ovário. Mizunuma et al. (1999) relataram que a adição de ativina A a folículos pré-antrais de camundongas inibiu o crescimento folicular e a secreção de estrógeno e de inibina em resposta ao FSH. Adicionalmente, a cultura de folículos pré-antrais pequenos na presença de folículos secundários de camundongas inibiu o crescimento dos folículos pré-antrais pequenos em resposta ao tratamento com FSH (Mizunuma et al., 1999). Independentemente do mecanismo, a destruição do folículo dominante resulta em elevação transitória nas concentrações de FSH circulantes e no início de uma nova onda folicular (Adams et al., 1992). Ainda não se sabe se o folículo dominante inibe o recrutamento folicular inibindo o FSH e/ou se tem um efeito direto sobre os folículos subordinados.

Intervalo de Tempo para o Desenvolvimento Folicular. Muitas mudanças acontecem

durante o crescimento e o desenvolvimento de um folículo, incluindo: proliferação e diferenciação das células foliculares, formação do antro, crescimento e maturação do oócito (nuclear e citoplasmática). Essas mudanças preparam o folículo para a ovulação e o oócito para a fertilização (Gosden et al., 1997). Folículos bovinos requerem 27 dias para crescerem de 0,13 mm para 0,67 mm (da fase pré-antral até o início da antral), 6,8 dias para crescerem de 0,68 mm a 3,67 mm, e 7,8 dias para crescerem de 3,68 mm para 8,56 mm. Isso significa que leva cerca de dois ciclos estrais para os folículos crescerem de 0,13 mm ao tamanho em que ocorre o desvio folicular (Lussier et al., 1987).

Controle da Função Luteínica e das Ondas Foliculares para Melhorar o Sucesso na Gestação

O regressão do CL e a sincronização das ondas foliculares, culminando com uma ovulação fértil em um momento pré-determinado, tem sido o foco de inúmeros pesquisadores. Duas abordagens para a sincronização de ondas foliculares em bovinos incluem: 1) prolongar o tempo de vida do folículo dominante 2) provocar a ovulação ou a atresia do folículo dominante permitindo o início de uma nova onda folicular. Esses dois métodos serão descritos a seguir com mais detalhes.

Folículos persistentes. O tratamento de novilhas ou vacas que estão ciclando com doses baixas de progestinas após a luteólise resulta na formação de folículos persistentes (Zimbelman & Smith, 1966; Sirois & Fortune, 1990; Fortune et al., 2001). Os folículos persistentes são caracterizados pelo aumento no tempo de vida do folículo dominante e elevação na produção de estradiol (Zimbelman & Smith, 1966b; Sirois & Fortune, 1990; Fortune & Rivera, 1999). A administração de doses baixas (subluteais) de progestinas a fêmeas bovinas, na ausência de tecido luteal, aumenta a frequência de pulsos de LH (Savio et al., 1993; Kojima et al., 1995; Kinder et al., 1996); entretanto, concentrações de progesterona equivalentes às do meio da fase luteal diminuem a frequência de pulsos de LH e não levam à formação folículos persistentes (Sirois & Fortune, 1990; Savio et al., 1993). Então, a formação de folículos persistentes tem sido associada com aumento na frequência de pulsos de LH, e a infusão de LH exógeno induz a formação de folículos persistentes (Duffy et al., 2000).

A inseminação imediatamente após um tratamento prolongado com progestinas e a

ovulação de um folículo persistente foram associadas com redução na fertilidade (Zimbelman et al., 1970, Mihm et al., 1994). Essa redução na fertilidade após a formação e ovulação de folículos persistentes pode resultar de alterações no ambiente uterino devido ao aumento na secreção de estradiol (Butcher & Pope, 1979) e/ou ao reinício precoce da meiose resultante da exposição a maior frequência de pulsos de LH (Mattheij et al., 1994). Não foi relatada diferença na taxa de fertilização após a ovulação de folículos persistentes, mas menos zigotos se desenvolveram a embriões contendo 16 ou mais células comparados com a ovulação de oócitos de folículos controle (Ahmad et al., 1995).

O *turnover* (atresia) de folículos persistentes pode ser obtido através da administração de progesterona. Uma única injeção de progesterona (Anderson & Day, 1994) ou sua administração ao longo de um período de 24 horas (McDowell et al., 1998) causa a regressão de folículos persistentes e início de uma nova onda folicular, provavelmente através da redução na amplitude e na frequência dos pulsos de LH (McDowell et al., 1998).

Indução Hormonal de uma Nova Onda Folicular. Pesquisas anteriores atribuíam a redução nas taxas de gestação após a IATF de novilhas à incapacidade de sincronização das ondas foliculares no início do protocolo de sincronização (Lamb et al., 2006). A nova onda folicular começa após a ovulação ou *turnover* (atresia) do folículo dominante. Utilizou-se a administração de hormônios exógenos como progesterona, estradiol ou GnRH para induzir a atresia (progesterona ou estradiol) ou ovulação (GnRH) do folículo dominante e sincronização das ondas foliculares de novilhas ou vacas (Bo et al., 1995; Diskin et al., 2002). Quando começa uma nova onda folicular no início de um protocolo de IATF a porcentagem de embriões graus 1 e 2, o número total de blastômeros e a proporção de blastômeros vivos aumenta comparado com vacas que não iniciaram uma nova onda folicular (Cerri et al., 2005).

O benzoato de estradiol foi usado para induzir a atresia do folículo dominante e desencadear o início de uma nova onda folicular aproximadamente 4,5 dias após a injeção (Burke et al., 2000). Quando se combinaram progesterona e estradiol, o folículo dominante parou de crescer em 24 horas e entrou em atresia, resultando no início de uma nova onda folicular 4 a 5 dias após o tratamento (Bo et al., 1994; Burke et al., 1999).

Uma única aplicação de um agonista de GnRH é capaz de provocar a ovulação de um folículo dominante (≥ 10 mm), mas não dos folículos subordinados (Ryan et al., 1998). Entretanto, apenas 45 a 50% das novilhas em diversos estágios do ciclo estral ovularam em resposta à injeção de GnRH (Pursley et al., 1995; Atkins et al., 2008). Após a ovulação induzida pelo GnRH, uma nova onda folicular começa 1,6 dias mais tarde (Roche et al., 1999), e a seleção ocorre em 3 ou 4 dias (Twagiramungu et al., 1995). A capacidade do GnRH em induzir a ovulação e iniciar uma nova onda folicular depende do estágio do ciclo estral (Atkins et al., 2008). Novilhas no dia 18 do ciclo apresentavam concentrações mais elevadas de estradiol e maior liberação de LH em resposta à injeção de GnRH comparadas com novilhas que receberam o GnRH nos dias 15, 10 ou 2 do ciclo estral, e a resposta ovulatória foi relacionada com a liberação de LH (Atkins et al., 2008).

A progesterona é capaz de inibir a ovulação através da supressão da liberação de LH (para revisão vide Stormshak & Bishop, 2008), e estudos *in vitro* indicam que a progesterona influencia negativamente a liberação de LH das células da hipófise (Baratta et al., 1994; Janovick & Conn, 1996). Da mesma maneira, novilhas que receberam CIDR 48 horas antes da injeção de GnRH tiveram uma concentração de progesterona mais alta com a administração do GnRH, um pico de LH mais baixo e uma menor taxa de ovulação comparadas com novilhas que receberam o CIDR junto ou 6 horas após a injeção de GnRH (Perry & Perry, 2009). Além disso, as fêmeas tratadas para terem concentrações elevadas de progesterona na administração do GnRH tiveram menor liberação de LH em resposta à injeção de GnRH no dia 6 do ciclo estral quando comparadas com fêmeas tratadas para terem concentrações baixas de progesterona (Colazo et al., 2008). A progesterona suprime a expressão de receptores de GnRH; no entanto, a retirada da progesterona isoladamente não foi suficiente para aumentar a expressão de receptores de GnRH (Nett et al., 2002). A maior sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH e o aumento na expressão de receptores desse hormônio ocorre antes do aumento nas concentrações de estradiol (Turzillo et al., 1994). Então, redução na progesterona e elevação no estradiol podem ser importantes para que se inicie o aumento na liberação de LH.

A pré-sincronização permite que mais novilhas estejam no estágio do ciclo estral onde tem probabilidade maior de responderem à injeção de GnRH, levando ao início de uma nova

onda folicular. Quando novilhas foram pré-sincronizadas com uma progestina antes da administração do GnRH, maior número delas ovulou em resposta à injeção de GnRH comparadas com novilhas que não foram pré-sincronizadas (Leitman et al., 2008), e a pré-sincronização aumentou o sucesso da gestação após IATF em novilhas de corte (Busch et al., 2007). A aplicação de PGF_{2α} 3 dias antes da injeção de GnRH diminui a progesterona, aumenta o estradiol, aumenta a porcentagem de novilhas que respondem à injeção de GnRH e reduz a variação de tamanho dos folículos após a retirada do CIDR (Grant et al., 2011).

Regressão do Corpo Lúteo

A supra-regulação de receptores de ocitocina no endométrio parece ter papel no início da regressão do corpo lúteo (McCracken et al., 1999). Durante um ciclo estral normal de bovinos, não se detectaram (ou foram muito baixas) a expressão de mRNA de receptores de ocitocina (Robinson et al., 2001) nem a coloração para receptores desse hormônio (Kimmins & MacLaren, 2001) durante o diestro (dias 6 a 16). Entretanto, a quantidade de mRNA (Robinson et al., 2001), a coloração (Kimmins & MacLaren, 2001) e a resposta funcional dos receptores de ocitocina (Mirando et al., 1993) aumenta no final do diestro. Durante essa fase, a progesterona infra-regula a expressão do estradiol e dos receptores de ocitocina, mas no final da fase luteal, através da infra-regulação de seus receptores, a progesterona perde a capacidade de regular os receptores de estradiol (McCracken et al., 1999). O estradiol pode então estimular a expressão de receptores de ocitocina e supra-regular a de receptores de estradiol. A ocitocina, através de sua ligação a receptores no endométrio estimula a liberação de PGF_{2α} do útero (McCracken et al., 1999).

A descoberta e a produção de PGF_{2α} permitiram o controle na regressão do CL entre os dias 5 e 15 do ciclo estral (vide revisão de Lauderdale, 2009). No entanto, após a regressão luteal induzida pela PGF_{2α}, o estágio do desenvolvimento folicular pode influenciar a cronologia do estro. O intervalo entre a administração da PGF_{2α} e a ovulação foi menor entre novilhas onde a luteólise foi induzida durante a fase de crescimento e estática/platô do crescimento folicular comparadas com novilhas que tiveram a regressão luteal induzida no início de uma nova onda folicular (Kastelic et al., 1990; Kastelic & Ginther, 1991). Além disso, quando a regressão luteal

foi induzida durante a fase estática/platô, o diâmetro do folículo aumentou após a luteólise e o tamanho do folículo ovulatório foi maior comparado com animais nos quais a luteólise ocorreu durante o início de uma onda folicular (Kastelic et al., 1990; Kastelic & Ginther, 1991) ou quando havia um folículo dominante em crescimento (Kastelic et al., 1990).

A variação no intervalo para o estro após a regressão do corpo lúteo é possivelmente um fator importante para a menor taxa de prenhez observada com a IATF em novilhas; e para o sucesso na IATF, é necessário que a maior parte dos animais entre no cio no menor intervalo de tempo possível (Busch et al., 2007). A possibilidade de se induzir a ovulação com GnRH quando se faz a IATF aumenta a resposta ovulatória, mas em estudo recente, a taxa máxima de prenhez esperada para novilhas de corte ocorreu quando havia um folículo de 12,5 mm no momento da IA, e folículos < 10,7 mm ou > 14,9 mm tinham probabilidade menor de resultarem em gestação do que folículos de 12,5 mm (Perry et al., 2007). O sucesso na gestação foi maior entre novilhas que entraram no cio dentro de 24 horas da IATF comparadas com novilhas que não manifestaram cio (Perry et al., 2007). Portanto, o controle do desenvolvimento folicular pode influenciar o sucesso na obtenção de gestações com a IATF (Lamb et al., 2006), e a maior variação no intervalo para o estro após a luteólise baseada no estágio de desenvolvimento folicular parece contribuir para essa influência sobre o sucesso na gestação.

RESUMO E CONCLUSÕES

O conhecimento básico obtido através de pesquisas na área de controle endocrinológico da puberdade, regulação do crescimento folicular e controle da curta duração do CL melhorou a capacidade de acelerar o início da puberdade de novilhas, eliminar corpos lúteos de curta duração e melhorar o controle do desenvolvimento folicular e regressão luteal. A continuação de pesquisas sobre fatores que influenciam a fertilidade permitirá a melhora no desenvolvimento das novilhas e o sucesso na gestação, aumentando nosso conhecimento sobre como o manejo pode influenciar a fertilidade futura das novilhas. Adicionalmente, o avanço nas tecnologias provavelmente permitirá a seleção de novilhas que terão mais sucesso na gestação no início da estação de monta se manejadas de maneira correta.

LITERATURA CITADA

- Adams, G. P. 1999. Comparative patterns of follicle development and selection in ruminants. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 54:17-32.
- Adams, G. P., R. L. Matteri, J. P. Kastelic, J. C. Ko, and O. J. Ginther. 1992. Association between surges of follicle-stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers. *J. Reprod. Fertil.* 94:177-188.
- Ahmad, N., F. N. Schrick, R. L. Butcher, and E. K. Inskeep. 1995. Effect of persistent follicles on early embryonic losses in beef cows. *Biol. Reprod.* 52:1129-1135.
- Andersen, K. J., D. G. LeFever, J. S. Brinks, and K. G. Odde. 1991. The use of reproductive tract scoring in beef heifers. *Agri-Practice* 12:106-111.
- Anderson, L. H., and M. L. Day. 1994. Acute progesterone administration regresses persistent dominant follicles and improves fertility of cattle in which estrus was synchronized with melengestrol acetate. *J. Anim. Sci.* 72:2955-2961.
- Atkins, J. A., D. C. Busch, J. F. Bader, D. H. Keisler, D. J. Patterson, M. C. Lucy, and M. F. Smith. 2008. Gonadotropin-releasing hormone-induced ovulation and luteinizing hormone release in beef heifers: Effect of day of the cycle. *J. Anim. Sci.* 86:83-93.
- Bao, B., M. D. Calder, S. Xie, M. F. Smith, B. E. Salfen, R. S. Youngquist, and H. A. Garverick. 1998. Expression of steroidogenic acute regulatory protein messenger ribonucleic acid is limited to theca of healthy bovine follicles collected during recruitment, selection, and dominance of follicles of the first follicular wave. *Biol. Reprod.* 59:953-959.
- Bao, B., and H. A. Garverick. 1998. Expression of steroidogenic enzyme and gonadotropin receptor genes in bovine follicles during ovarian follicular waves: A review. *J. Anim. Sci.* 76:1903-1921.
- Bao, B., H. A. Garverick, G. W. Smith, M. F. Smith, B. E. Salfen, and R. S. Youngquist. 1997a. Changes in messenger ribonucleic acid encoding luteinizing hormone receptor, cytochrome p450-side chain cleavage, and aromatase are associated with recruitment and selection of bovine ovarian follicles. *Biol. Reprod.* 56:1158-1168.
- Bao, B., H. A. Garverick, G. W. Smith, M. F. Smith, B. E. Salfen, and R. S. Youngquist. 1997b. Expression of messenger ribonucleic acid (mRNA) encoding 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase Δ^4,Δ^5 isomerase (3 β -HSD) during recruitment and selection of bovine ovarian follicles: Identification of dominant follicles by expression of 3 β -hsd mrna within the granulosa cell layer. *Biol. Reprod.* 56:1466-1473.
- Baratta, M., F. Grasselli, and C. Tamanini. 1994. Effects of gonadal steroids on tonic luteinizing hormone (LH) release and luteinizing hormone-releasing hormone-induced LH release from bovine pituitary cells cultured in vitro. *Biol. Reprod.* 50:1320-1327.
- Bauer, E. R., A. Daxenberger, T. Petri, H. Sauerwein, and H. H. Meyer. 2000. Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progestin receptor. *APMIS* 108:838-846.
- Bo, G. A., G. P. Adams, R. A. Pierson, and R. J. Mapletoft. 1995. Exogenous control of follicular wave emergence in cattle. *Theriogenology* 43:31-40.
- Bo, G. A., G. P. Adams, R. A. Pierson, H. E. Tribulo, M. Caccia, and R. J. Mapletoft. 1994. Follicular wave dynamics after estradiol-17 β treatment of heifers with or without a progesten

- implant. *Theriogenology* 41:1555-1569.
- Burfening, P. J. 1979. Induction of puberty and subsequent reproductive performance. *Theriogenology* 12:215-221.
- Burke, C. R., M. P. Boland, and K. L. Macmillan. 1999. Ovarian responses to progesterone and oestradiol benzoate administered intravaginally during dioestrus in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 55:23-33.
- Burke, C. R., M. L. Day, C. R. Bunt, and K. L. Macmillan. 2000. Use of a small dose of estradiol benzoate during diestrus to synchronize development of the ovulatory follicle in cattle. *J. Anim. Sci.* 78:145-151.
- Busch, D. C., D. J. Wilson, D. J. Schafer, N. R. Leitman, J. K. Haden, M. R. Ellersieck, M. F. Smith, and D. J. Patterson. 2007. Comparison of progestin-based estrus synchronization protocols before fixed-time artificial insemination on pregnancy rate in beef heifers. *J. Anim. Sci.* 85:1933-1939.
- Butcher, R. L., and R. S. Pope. 1979. Role of estrogen during prolonged estrous cycles of the rat on subsequent embryonic death or development. *Biol. Reprod.* 21:491-495.
- Byerley, D. J., J. G. Berardinelli, and R. E. Short. 1987. Pregnancy rates of breed heifers bred either on puberal or third estrus. *J. Anim. Sci.* 65:645-650.
- Cerri, R. L., H. M. Rutigliano, R. C. Chebel, and J. E. Santos. 2009. Period of dominance of the ovulatory follicle influences embryo quality in lactating dairy cows. *Reproduction* 137:813-823.
- Chilliard, Y., C. Delavaud, and M. Bonnet. 2005. Leptin expression in ruminants: Nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism. *Domest. Anim. Endocrinol.* 29:3-22.
- Colazo, M. G., J. P. Kastelic, H. Davis, M. D. Rutledge, M. F. Martinez, J. A. Small, and R. J. Mapletoft. 2008. Effects of plasma progesterone concentrations on LH release and ovulation in beef cattle given gnrh. *Domest. Anim. Endocrinol.* 34:109-117.
- Copelin, J. P., M. F. Smith, H. A. Garverick, and R. S. Youngquist. 1987. Effect of the uterus on subnormal luteal function in anestrus beef cows. *J. Anim. Sci.* 64:1506-1511.
- Creighton, K. W., J. A. Johnson-Musgrave, T. J. Klopfenstein, R. T. Clark, D. C. Adams. 2005. Comparison of Two Development Systems for March-born Replacement Beef Heifers. *University of Nebraska Beef Report*: 3-6.
- Day, M. L., and L. H. Anderson. 1998. Current concepts on the control of puberty in cattle. *J. Anim. Sci.* 76:1-15.
- Day, M. L., K. Imakawa, M. Garcia-Winder, D. D. Zalesky, B. D. Schanbacher, R. J. Kittok, and J. E. Kinder. 1984. Endocrine mechanisms of puberty in heifers: Estradiol negative feedback regulation of luteinizing hormone secretion. *Biol. Reprod.* 31:332-341.
- Day, M. L., K. Imakawa, P. L. Wolfe, R. J. Kittok, and J. E. Kinder. 1987. Endocrine mechanisms of puberty in heifers. Role of hypothalamo-pituitary estradiol receptors in the negative feedback of estradiol on luteinizing hormone secretion. *Biol. Reprod.* 37:1054-1065.
- Dearborn, D. D., R. M. Koch, L. V. Cundiff, K. E. Gregory, and G. E. Dickerson. 1973. An analysis of reproductive traits in beef cattle. *J. Anim. Sci.* 36:1032-1040.
- Diskin, M. G., E. J. Austin, and J. F. Roche. 2002. Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 23:211-228.
- Duffy, P., M. A. Crowe, M. P. Boland, and J. F. Roche. 2000. Effect of exogenous LH pulses on the

- fate of the first dominant follicle in postpartum beef cows nursing calves. *J. Reprod. Fertil.* 118:9-17.
- Ferrell, C. L. 1982. Effects of postweaning rate of gain on onset of puberty and productive performance of heifers of different breeds. *J. Anim. Sci.* 55:1272-1283.
- Fortune, J. E. 1994. Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol. Reprod.* 50:225-232.
- Fortune, J. E., and G. M. Rivera. 1999. Persistent dominant follicles in cattle: Basic and applied aspects. *Arq. Fac. Vet.* 27:24-36.
- Fortune, J. E., G. M. Rivera, A. C. Evans, and A. M. Turzillo. 2001. Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. *Biol. Reprod.* 65:648-654.
- Freetly, H. C., L. A. Kuehn and L. V. Cundiff. 2011. Growth curves of crossbred cows sired by Hereford, Angus, Belgian Blue, Brahman, Boran, and Tuli bulls, and the fraction of mature body weight and height at puberty. *J. Anim. Sci.* 89:2373-2379.
- Freetly, H. C., and L. V. Cundiff. 1998. Reproductive performance, calf growth, and milk production of first-calf heifers sired by seven breeds and raised on different levels of nutrition. *J. Anim. Sci.* 76:1513-1522.
- Funston, R. N., and G. H. Deutscher. 2004. Comparison of target breeding weight and breeding date for replacement beef heifers and effects on subsequent reproduction and calf performance. *J. Anim. Sci.* 82:3094-3099.
- Garcia, M. R., M. Amstalden, C. D. Morrison, D. H. Keisler, and G. L. Williams. 2003. Age at puberty, total fat and conjugated linoleic acid content of carcass, and circulating metabolic hormones in beef heifers fed a diet high in linoleic acid beginning at four months of age. *J. Anim. Sci.* 81:261-268.
- Garcia, M. R., M. Amstalden, S. W. Williams, R. L. Stanko, C. D. Morrison, D. H. Keisler, S. E. Nizielski, and G. L. Williams. 2002. Serum leptin and its adipose gene expression during pubertal development, the estrous cycle, and different seasons in cattle. *J. Anim. Sci.* 80:2158-2167.
- Garverick, H. A., and M. F. Smith. 1986. Mechanisms associated with subnormal luteal function. *J. Anim. Sci.* 62(Suppl. 2):92-105.
- Garverick, H. A., W. G. Zollers, and M. F. Smith. 1992. Mechanisms associated with corpus luteum lifespan in animals having normal or subnormal luteal function. *Anim. Reprod. Sci.* 28:111-124.
- Ginther, O. J., D. R. Bergfelt, L. J. Kulick, and K. Kot. 1999. Selection of the dominant follicle in cattle: Establishment of follicle deviation in less than 8 hours through depression of fsh concentrations. *Theriogenology* 52:1079-1093.
- Ginther, O. J., D. R. Bergfelt, L. J. Kulick, and K. Kot. 2000a. Selection of the dominant follicle in cattle: Role of estradiol. *Biol. Reprod.* 63:383-389.
- Ginther, O. J., D. R. Bergfelt, L. J. Kulick, and K. Kot. 2000b. Selection of the dominant follicle in cattle: Role of two-way functional coupling between follicle-stimulating hormone and the follicles. *Biol. Reprod.* 62:920-927.
- Ginther, O. J., K. Kot, L. J. Kulick, and M. C. Wiltbank. 1997. Emergence and deviation of follicles during the development of follicular waves in cattle. *Theriogenology* 48:75-87.
- Ginther, O. J., M. C. Wiltbank, P. M. Fricke, J. R. Gibbons, and K. Kot. 1996. Selection of the dominant follicle in cattle. *Biol. Reprod.* 55:1187-1194.

- Gong, J. G., B. K. Campbell, T. A. Bramley, C. G. Gutierrez, A. R. Peters, and R. Webb. 1996. Suppression in the secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, and ovarian follicle development in heifers continuously infused with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Biol. Reprod.* 55:68-74.
- Gonzalez-Padilla, E., R. Ruiz, D. LeFever, A. Denham, and J. N. Wiltbank. 1975. Puberty in beef heifers. Iii. Induction of fertile estrus. *J. Anim. Sci.* 40:1110-1118.
- Gosden, R., J. Krapez, and D. Briggs. 1997. Growth and development of the mammalian oocyte. *Bioessays* 19:875-882.
- Grant, J. K., F. M. Abreu, N. L. Hojer, S. D. Fields, B. L. Perry, and G. A. Perry. 2011. Influence of inducing luteal regression prior to a modified controlled internal drug releasing device treatment on control of follicular development. *J. Anim. Sci.* 89:3531-3541.
- Hall, J. B., R. B. Staigmiller, R. E. Short, R. A. Bellows, M. D. MacNeil, and S. E. Bellows. 1997. Effect of age and pattern of gain on induction of puberty with a progestin in beef heifers. *J. Anim. Sci.* 75:1606-1611.
- Hunter, M. G. 1991. Characteristics and causes of the inadequate corpus luteum. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 43:91-99.
- Imwalle, D. B., D. J. Patterson, and K. K. Schillo. 1998. Effects of melengestrol acetate on onset of puberty, follicular growth, and patterns of luteinizing hormone secretion in beef heifers. *Biol. Reprod.* 58:1432-1436.
- Janovick, J. A., and P. M. Conn. 1996. Progesterone diminishes the sensitivity of gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone (LH) release and protects an lh pool from desensitization: Actions opposed by cholera toxin. *Endocrinol.* 137:1823-1827.
- Kastelic, J. P., L. Knopf, and O. J. Ginther. 1990. Effect of day of prostaglandin f2a treatment on selection and development of the ovulatory follicle in heifers. *Anim. Reprod. Sci.* 23:169-180.
- Kastelic, J. P., and O. J. Ginther. 1991. Factors affecting the origin of the ovulatory follicle in heifers with induced luteolysis. *Anim. Reprod. Sci.* 26:13-24.
- Keisler, D. H., E. K. Inskeep, and R. A. Dailey. 1983. First luteal tissue in ewe lambs: Influence on subsequent ovarian activity and response to hysterectomy. *J. Anim. Sci.* 57:150-156.
- Kimmins, S., and L. A. MacLaren. 2001. Oestrous cycle and pregnancy effects on the distribution of oestrogen and progesterone receptors in bovine endometrium. *Placenta* 22:742-748.
- Kinder, J. E., F. N. Kojima, E. G. Bergfeld, M. E. Wehrman, and K. E. Fike. 1996. Progestin and estrogen regulation of pulsatile lh release and development of persistent ovarian follicles in cattle. *J. Anim. Sci.* 74:1424-1440.
- Kojima, F. N., J. R. Chenault, M. E. Wehrman, E. G. Bergfeld, A. S. Cupp, L. A. Werth, V. Mariscal, T. Sanchez, R. J. Kittok, and J. E. Kinder. 1995. Melengestrol acetate at greater doses than typically used for estrous synchrony in bovine females does not mimic endogenous progesterone in regulation of secretion of luteinizing hormone and 17 beta-estradiol. *Biol. Reprod.* 52:455-463.
- Kulick, L. J., K. Kot, M. C. Wiltbank, and O. J. Ginther. 1999. Follicular and hormonal dynamics during the first follicular wave in heifers. *Theriogenology* 52:913-921.
- Lamb, G. C., J. E. Larson, T. W. Geary, J. S. Stevenson, S. K. Johnson, M. L. Day, R. P. Ansotegui, D. J. Kesler, J. M. DeJarnette, and D. G. Landblom. 2006. Synchronization of estrus and artificial insemination in replacement beef heifers using gonadotropin-releasing

- hormone, prostaglandin $F_{2\alpha}$, and progesterone. *J. Anim. Sci.* 84:3000-3009.
- Lauderdale, J. W. 2009. ASAS centennial paper: Contributions in the Journal of Animal Science to the development of protocols for breeding management of cattle through synchronization of estrus and ovulation. *J. Anim. Sci.* 87:801-812.
- Leitman, N. R., D. C. Busch, J. F. Bader, D. A. Mallory, D. J. Wilson, M. C. Lucy, M. R. Ellersieck, M. F. Smith, and D. J. Patterson. 2008. Comparison of protocols to synchronize estrus and ovulation in estrous-cycling and prepubertal beef heifers. *J. Anim. Sci.* 86:1808-1818.
- Lishman, A. W., and E. K. Inskeep. 1991. Deficiencies in luteal function during re-initiation of breeding activity in beef cows and in ewes. *South African J. Anim. Sci.* 21:59-76.
- Lucy, M. C., H. J. Billings, W. R. Butler, L. R. Ehnis, M. J. Fields, D. J. Kesler, J. E. Kinder, R. C. Mattos, R. E. Short, W. W. Thatcher, R. P. Wettemann, J. V. Yelich, and H. D. Hafs. 2001. Efficacy of an intravaginal progesterone insert and an injection of $PGF_{2\alpha}$ for synchronizing estrus and shortening the interval to pregnancy in postpartum beef cows, peripubertal beef heifers, and dairy heifers. *J. Anim. Sci.* 79:982-995.
- Lussier, J. G., P. Matton, and J. J. Dufour. 1987. Growth rates of follicles in the ovary of the cow. *J. Reprod. Fertil.* 81:301-307.
- Mattheij, J. A., J. J. Swarts, H. M. Hurks, and K. Mulder. 1994. Advancement of meiotic resumption in graafian follicles by lh in relation to preovulatory ageing of rat oocytes. *J. Reprod. Fertil.* 100:65-70.
- McCracken, J. A., E. E. Custer, and J. C. Lamsa. 1999. Luteolysis: A neuroendocrine-mediated event. *Physiol. Rev.* 79:263-323.
- McDowell, C. M., L. H. Anderson, J. E. Kinder, and M. L. Day. 1998. Duration of treatment with progesterone and regression of persistent ovarian follicles in cattle. *J. Anim. Sci.* 76:850-855.
- Mihm, M., A. Baguisi, M. P. Boland, and J. F. Roche. 1994. Association between the duration of dominance of the ovulatory follicle and pregnancy rate in beef heifers. *J. Reprod. Fertil.* 102:123-130.
- Mirando, M. A., W. C. Becker, and S. S. Whiteaker. 1993. Relationships among endometrial oxytocin receptors, oxytocin-stimulated phosphoinositide hydrolysis and prostaglandin $F_{2\alpha}$ secretion in vitro, and plasma concentrations of ovarian steroids before and during corpus luteum regression in cyclic heifers. *Biol. Reprod.* 48:874-882.
- Mizunuma, H., X. Liu, K. Andoh, Y. Abe, J. Kobayashi, K. Yamada, H. Yokota, Y. Ibuki, and Y. Hasegawa. 1999. Activin from secondary follicles causes small preantral follicles to remain dormant at the resting stage. *Endocrinology* 140:37-42.
- Moffatt, R. J., W. G. Zollers, Jr., W. V. Welshons, K. R. Kieborz, H. A. Garverick, and M. F. Smith. 1993. Basis of norgestomet action as a progestogen in cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 10:21-30.
- Moran, C., J. F. Quirke, and J. F. Roche. 1989. Puberty in heifers: A review. *Anim. Reprod. Sci.* 18:167-182.
- Nett, T. M., A. M. Turzillo, M. Baratta, and L. A. Rispoli. 2002. Pituitary effects of steroid hormones on secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *Domest. Anim. Endocrinol.* 23:33-42.
- Odde, K. G. 1990. A review of synchronization of estrus in postpartum cattle. *J. Anim. Sci.* 68:817-830.

- Patterson, D. J., and K. D. Bullock. 1995. Using prebreeding weight, reproductive tract score, and pelvic area to evaluate prebreeding development of replacement beef heifers. . In: Proceedings of Beef Improvement Federation,, Sheridan, WY. p 174-177.
- Patterson, D. J., G. H. Kiracofe, J. S. Stevenson, and L. R. Corah. 1989. Control of the bovine estrous cycle with melengestrol acetate (MGA): A review. J. Anim. Sci. 67:1895-1906.
- Patterson, D. J., L. R. Corah, G. H. Kiracofe, J. S. Stevenson, and J. R. Brethour. 1989. Conception rate in *Bos taurus* and *Bos indicus* crossbred heifers after postweaning energy manipulation and synchronization of estrus with melengestrol acetate and fenprostalene. J. Anim. Sci. 67:1138-1147.
- Patterson, D. J. L. R. Corah, J. R. Brethour, M. F. Spire, J. J. Higgins, G. H. Kiracofe, J. S. Stevenson and D. D. Simms. 1991. Evaluation of reproductive traits in *Bos taurus* and *Bos indicus* crossbred heifers: effects of postweaning energy manipulation. J. Anim. Sci. 69:2349-2361.
- Patterson, D. J., R. C. Perry, G. H. Kiracofe, R. A. Bellows, R. B. Staigmiller, and L. R. Corah. 1992. Management considerations in heifer development and puberty. J. Anim. Sci. 70:4018-4035.
- Patterson, DJ, RL Weaver, MF Smith, DC Busch, and JL Parcell. 2006. The Missouri Show-Me-Select Replacement Heifer Program. J. Anim. Sci. 84(Suppl. 1):187.
- Perry, G. A., F. N. Kojima, B. E. Salfen, J. F. Bader, D. J. Patterson, and M. F. Smith. 2002. Effect of an orally active progestin on follicular dynamics in cycling and anestrous postpartum beef cows. J. Anim. Sci. 80:1932-1938.
- Perry, G. A., and B. L. Perry. 2009. Effect of the timing of controlled internal drug-releasing device insertion on the gonadotropin-releasing hormone-induced luteinizing hormone surge and ovulatory response. J. Anim. Sci. 87:3983-3990.
- Perry, G. A., M. F. Smith, and T. W. Geary. 2004. Ability of intravaginal progesterone inserts and melengestrol acetate to induce estrous cycles in postpartum beef cows. J. Anim. Sci. 82:695-704.
- Perry, G. A., M. F. Smith, A. J. Roberts, M. D. MacNeil, and T. W. Geary. 2007. Relationship between size of ovulatory follicle and pregnancy success in beef heifers. J. Anim. Sci. 85:684-689.
- Perry, G. A., W. V. Welshons, R. C. Bott, and M. F. Smith. 2005. Basis of melengestrol acetate action as a progestin. Domest. Anim. Endocrinol. 28:147-161.
- Perry, R. C., L. R. Corah, R. C. Cochran, J. R. Brethour, K. C. Olson, and J. J. Higgins. 1991. Effects of hay quality, breed, and ovarian development on onset of puberty and reproductive performance of beef heifers. J. Prod. Agric. 4:13-18.
- Pierson, R. A., and O. J. Ginther. 1984. Ultrasonography of the bovine ovary. Theriogenology 21:495-504.
- Pierson, R. A., and O. J. Ginther. 1988. Ultrasonic imaging of the ovaries and uterus in cattle. Theriogenology 29:21-37.
- Pursley, J. R., M. O. Mee, and M. C. Wiltbank. 1995. Synchronization of ovulation in dairy cows using pgf2a and gnrh. Theriogenology 44:915-923.
- Ramirez-Godinez, J. A., G. H. Kiracofe, R. M. McKee, R. R. Schalles, and R. J. Kittok. 1981. Reducing the incidence of short estrous cycles in beef cows with norgestomet. Theriogenology 15:613-623.

- Robinson, R. S., G. E. Mann, G. E. Lamming, and D. C. Wathes. 2001. Expression of oxytocin, oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrous cycle and early pregnancy in cows. *Reprod.* 122:965-979.
- Roche, J. F., E. J. Austin, M. Ryan, M. O'Rourke, M. Mihm, and M. G. Diskin. 1999. Regulation of follicle waves to maximize fertility in cattle. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 54:61-71.
- Ryan, M., M. Mihm, and J. F. Roche. 1998. Effect of GnRH given before or after dominance on gonadotrophin response and fate of that follicle wave in postpartum dairy cows. *J. Reprod. Fertil. Abstract Series* 21:61.
- Savio, J. D., W. W. Thatcher, G. R. Morris, K. Entwistle, M. Drost, and M. R. Mattiacci. 1993. Effects of induction of low plasma progesterone concentrations with a progesterone-releasing intravaginal device on follicular turnover and fertility in cattle. *J. Reprod. Fertil.* 98:77-84.
- Sheffield, L. G., and A. R. Ellicott. 1982. Effect of low levels of exogenous progesterone on puberty in beef heifers. *Theriogenology* 18:177-183.
- Short, R. E., and R. A. Bellows. 1971. Relationship among weight gains, age at puberty and reproductive performance in heifers. *J. Anim. Sci.* 32:127-131.
- Short, R. E., R. A. Bellows, J. B. Carr, R. B. Staigmiller, and R. D. Randel. 1976. Induced or synchronized puberty in heifers. *J. Anim. Sci.* 43:1254-1258.
- Sirois, J., and J. E. Fortune. 1990. Lengthening the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: A model for studying ovarian follicular dominance. *Endocrinol.* 127:916-925.
- Smith, V. G., J. R. Chenault, J. F. McAllister, and J. W. Lauderdale. 1987. Response of postpartum beef cows to exogenous progestogens and gonadotropin releasing hormone. *J. Anim. Sci.* 64:540-551.
- Stanczyk, F. Z. 2003. All progestins are not created equal. *Steroids* 68:879-890.
- Stocco, D. M. 2001. Tracking the role of a star in the sky of the new millennium. *Mol. Endocrinol.* 15:1245-1254.
- Stormshak, F., and C. V. Bishop. 2008. Board-invited review: Estrogen and progesterone signaling: Genomic and nongenomic actions in domestic ruminants. *J. Anim. Sci.* 86:299-315.
- Taylor, C. S., and H. A. Fitzhugh, Jr. 1971. Genetic relationships between mature weight and time taken to mature within a breed. *J. Anim. Sci.* 33:726-731.
- Turzillo, A. M., C. E. Champion, C. M. Clay, and T. M. Nett. 1994. Regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor messenger ribonucleic acid and gnRH receptors during the early preovulatory period in the ewe. *Endocrinology* 135:1353-1358.
- Twagiramungu, H., L. A. Guilbault, and J. J. Dufour. 1995. Synchronization of ovarian follicular waves with a gonadotropin-releasing hormone agonist to increase the precision of estrus in cattle: A review. *J. Anim. Sci.* 73:3141-3151.
- Varner, L. W., R. A. Bellows, and D. S. Christensen. 1977. A management system for wintering replacement heifers. *J. Anim. Sci.* 44:165-171.
- Williams, G. L., M. Amstalden, M. R. Garcia, R. L. Stanko, S. E. Nizielski, C. D. Morrison, and D. H. Keisler. 2002. Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 23:339-349.
- Wiltbank, J. N., K. E. Gregory, L. A. Swiger, J. E. Ingalls, J. A. Rothlisberger, and R. M. Koch. 1966.

- Effects of heterosis on age and weight at puberty in beef heifers. *J. Anim. Sci.* 25:744-751.
- Wiltbank, J. N., S. Roberts, J. Nix, and L. Rowden. 1985. Reproductive performance and profitability of heifers fed to weigh 272 or 318 kg at the start of the first breeding season. *J. Anim. Sci.* 60:25-34.
- Wood-Follis, S. L., F. N. Kojima, M. C. Lucy, M. F. Smith, and D. J. Patterson. 2004. Estrus synchronization in beef heifers with progestin-based protocols. I. Differences in response based on pubertal status at the initiation of treatment. *Theriogenology* 62:1518-1528.
- Zieba, D. A., M. Amstalden, and G. L. Williams. 2005. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: A comparative review. *Domest. Anim. Endocrinol.* 29:166-185.
- Zimbelman, R. G., J. W. Lauderdale, J. H. Sokolowski and T. G. Schalk. 1970. Safety and pharmacologic evaluations of melengestrol acetate in cattle and other animals. A review. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 157:1528-1536.
- Zimbelman, R. G., and L. W. Smith. 1966. Control of ovulation in cattle with melengestrol acetate. II. Effects on follicular size and activity. *J. Reprod. Fertil.* 11:193-201.
- Zollers, W. G., Jr., H. A. Garverick, and M. F. Smith. 1989. Oxytocin-induced release of prostaglandin F_{2α} in postpartum beef cows: Comparison of short versus normal luteal phases. *Biol. Reprod.* 41:262-267.