

## USO DO ÁCIDO MEFENÂMICO EM RECEPTORAS DE EMBRIÕES EQUINOS

Tatiana Cabrera<sup>1,2</sup>  
José Antônio Dell'Aqua Junior<sup>3</sup>

### RESUMO

Com o intuito de estender um aceitável intervalo entre a ovulação da receptora e dia da transferência de embrião (TE), o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do ácido mefenâmico na capacidade de manutenção da função do corpo lúteo em receptoras que se encontravam no dia 10 do ciclo (D10), bem como verificar as taxas de prenhez após a transferência do embrião. Foram transferidos 48 embriões para receptoras no dia 10 do ciclo divididos em três grupos experimentais: Grupo 1 controle (n=18); Grupo 2 (n=15) receptoras tratadas com 1g de ácido mefenâmico por via oral desde o oitavo até o décimo sexto dia após a ovulação; Grupo 3 (n=15) receptoras tratadas com 1g de ácido mefenâmico por via oral no dia da transferência e por mais dois dias. Seis dias após a transferência dos embriões foi confirmada a gestação por ultrassonografia e repetida aos 30 dias. Para análise das porcentagens de gestação e classificação uterina no dia da TE foi utilizado o Teste de Fisher e para os valores obtidos da dosagem sérica de progesterona foi utilizado o teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey. O grupo controle apresentou 33,3% de taxa de gestação (6/18). Os grupos 2 e 3 apresentaram 40,0% (6/15) e 33,3% (5/15), respectivamente. Nas éguas não gestantes, os três grupos apresentaram queda progressiva na concentração média de progesterona, significativamente a partir do 12º dia pós ovulação, não havendo interferência no tempo da ocorrência da luteólise. As taxas de prenhez em receptoras D10 apresentaram índices satisfatórios em receptoras com bom tônus uterino e cervical no dia da TE. Conclui-se que o ácido mefenâmico não impediu a luteólise e não melhorou as taxas de prenhez das receptoras no dia 10 do ciclo estral.

**Palavras-chave:** ácido mefenâmico, éguas, progesterona, receptora, transferência de embrião.

### USE OF MEFENAMIC ACID IN EQUINE EMBRYOS RECIPIENTS

#### ABSTRACT

In order to extend an acceptable interval between ovulation of the recipient and the day of the embryo transfer (ET), the purpose of this study was to evaluate the effect of mefenamic acid in the ability to maintain corpus luteum function in recipient mares that were on Day 10 (D10) of the estrous cycle, and to verify the pregnancy rate after embryo transfer. 48 embryos were transferred into recipients on Day 10 of the cycle divided into three experimental groups: Group 1 control (n = 18); Group 2 (n = 15) recipients treated with 1g mefenamic acid orally since the eighth until the tenth sixth days after ovulation; Group 3 (n = 15) recipients treated with 1g mefenamic acid orally on day of transfer and for two more days. Six days after ET, pregnancy was confirmed by ultrasound and repeated at 30 days. For analysis of percentages of pregnancy and classification uterine on ET day was used Fisher's exact test and the values

<sup>1</sup> Agradecimento: FAPESP

<sup>2</sup> Mestrando – Depto. de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária -FMVZ- UNESP Botucatu.

<sup>3</sup> Professor Adjunto – Depto. de Reprodução Animal Radiologia Veterinária-FMVZ-UNESP. Botucatu, dellaquajr@uol.com.br

Correspondência para: Prof. Dr. José Antônio Dell'Aqua Junior, Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária – FMVZ – UNESP, Distrito de Rubião Jr. s/n. Botucatu – SP – Brasil, CEP 18618-000. Tel: (14) 3811-6249 Fax: (14) 3815-8799.

obtained from the serum progesterone was used ANOVA followed by Tukey test. The control group showed a 33.3% pregnancy rate (6/18). Groups 2 and 3 presented 40.0% (6/15) and 33.3% (5/15), respectively. In non-pregnant mares, all three groups showed a progressive decrease in the mean concentration of progesterone significantly from day 12 post ovulation, without interference in the time of the occurrence of luteolysis. The pregnancy rate in recipients on Day 10 showed satisfactory rates in recipients with good uterine tone and neck on the day of ET. It is concluded that mefenamic acid did not prevent luteolysis and did not improve pregnancy rates of recipients on day 10 of the estrous cycle.

**Keywords:** mefenamic acid, mares, progesterone, recipient, embryo transfer.

## USO DEL ÁCIDO MEFENÁMICO EN RECEPTORAS DE EMBRIONES EQUINOS

### RESUMEN

Con el fin de obtener un intervalo aceptable entre la ovulación de la receptora y el día de la transferencia de embriones (TE), el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del ácido mefenámico en la capacidad de mantener la función del cuerpo lúteo en las yeguas receptoras que se encontraban en el décimo día del ciclo estral (D10); y obtener la tasa de gestación después de la transferencia de embriones. Cuarenta y ocho embriones fueron transferidos en el día 10 del ciclo estral y las yeguas receptoras fueron divididas en tres grupos experimentales: Grupo 1 (n = 18) control; Grupo 2 (n = 15) receptoras tratadas con 1 g de ácido mefenámico por vía oral desde el octavo hasta el décimo sexto día después de la ovulación y Grupo 3 (n = 15) receptoras tratados con 1 g de ácido mefenámico por vía oral en el día de la transferencia y dos días consecutivos. Seis días después de la TE, la gestación fue confirmada por ecografía, examen que se repitió a los 30 días. Para el análisis de los porcentajes de gestación y la clasificación uterina en el día de la TE se utilizó la prueba exacta de Fisher y para los valores de progesterona sérica se realizó ANOVA seguido por la prueba de Tukey. El grupo control mostró una tasa de gestación de 33,3% (6/18). Los grupos 2 y 3 mostraron tasas de 40,0% (6/15) y 33,3% (5/15), respectivamente. En las yeguas no gestantes, los tres grupos mostraron una disminución progresiva de la concentración media de progesterona que fue considerada significativa a partir del doceavo día de la ovulación, pero que por otro lado, no modificó el momento de la luteólisis. La tasa de gestación en las receptoras D10 mostró ser satisfactoria en las yeguas con buen tono tanto de útero como de cuello en el día de la TE. Se concluye que el tratamiento con ácido mefenámico en el décimo día del ciclo estral no impidió la luteólisis y no mejoró la tasa de gestación de las receptoras.

**Palabras clave:** ácido mefenámico, yeguas, progesterona, receptora, transferencia de embrión.

### INTRODUÇÃO

Os índices de recuperação embrionária e taxas de prenhez pós inovulação determinam a eficiência de um programa de TE. Fatores inerentes às doadoras, receptoras e ao próprio embrião têm sido cada vez mais estudados com intuito de minimizar estas perdas e aumentar o sucesso da transferência. Segundo Vanderwall et al. (1), a seleção e o manejo adequados de éguas receptoras podem ser os fatores mais importantes para o sucesso de um Programa de Transferência de Embriões em Equinos.

No reconhecimento materno da gestação o conceito sinaliza ao organismo materno para prolongar a vida do corpo luteo primário e assim assegurar um contínuo suplemento de progesterona cuja sobrevivência embrionária e desenvolvimento são criticamente dependentes (2-4). A incidência de morte embrionária antes dos sessenta dias de gestação varia de 2,6% a 24%, apresentando uma média de 8,6%, o que gera grandes prejuízos na criação equina (5).

O ambiente uterino se altera marcadamente sobre a influência da progesterona e um embrião exposto a um útero assincrônico pode estar sujeito a fatores de desenvolvimento e níveis hormonais não correspondentes a fase na qual ele se encontra (6). Assim, o intervalo de ovulação entre receptora e doadora deve ser levado em conta na seleção da receptora. A utilização de receptoras em condições naturais antes de quatro dias após a ovulação não tem sido recomendada na literatura, observando-se que, a partir do 9º dia, a taxa de prenhez piora bastante após a transferência, inviabilizando a utilização a partir deste dia (7).

Wilsher, Kolling e Allen (8) investigaram o efeito do tratamento com o antiinflamatório ácido meclofenâmico em receptoras ovuladas 2 e 3 dias antes da doadora e observaram que o índice de prenhez em receptoras tratadas e não tratadas foi de 81% e 44%, respectivamente. O aumento no período de utilização da receptora é sempre um desafio que possibilita recompensa na redução do custo da TE em equinos (9).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do ácido mefenâmico na capacidade de manutenção da função do corpo lúteo em receptoras que se encontravam no dia 10 do ciclo (D10), bem como verificar as taxas de prenhez após a TE.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Local e período**

O presente trabalho foi realizado na central equina de reprodução Genetic Jump, na Fazenda Haras Santa Maria, localizado no município de Itapetininga, SP durante os meses de setembro e outubro das estações reprodutivas de 2009/10 e 2010/11.

### **Animais**

Foi utilizado um total de quarenta éguas mestiças com idade entre 4 e 10 anos, escore corporal 3 a 4 (1-5). Todos os animais estavam em plena atividade reprodutiva e não possuíam quaisquer anormalidades no trato reprodutivo que pudessem ser detectadas por exame de palpação, citologia uterina ou ultrassonografia transretal. As éguas eram mantidas em sistema de confinamento com acesso a água, silagem de milho e sal mineral à vontade, tendo sua alimentação complementada com 2 kg de ração comercial peletizada própria para equinos uma vez ao dia. Dois garanhões com fertilidade comprovada foram utilizados como doadores de sêmen.

### **Delineamento experimental**

As éguas utilizadas como receptoras tiveram seu ciclo acompanhado pela palpação retal e ultrassonografia. Ao atingirem folículo de aproximadamente 35 mm e presença de edema uterino foram induzidas com 1mg de deslorelina I.M. Após confirmação da ovulação as receptoras eram distribuídas aleatoriamente em 3 grupos experimentais:

\*Grupo 1 (n=18)

Receptoras com dez dias de ovulação foram utilizadas como controle

**\*Grupo 2(n=15)**

Receptoras com dez dias de ovulação tratadas com 1g de ácido mefenâmico, via oral, do oitavo ao décimo sexto dia pós ovulação.

**\*Grupo 3 (n=15)**

Receptoras com dez dias de ovulação tratadas com 1g de ácido mefenâmico, via oral, no dia da transferência e por mais dois dias.

**Produção dos embriões**

Foi acompanhado o ciclo das éguas doadoras de embrião pela palpação retal e ultrassonografia. As ovulações da éguas foram induzidas com 1mg de deslorelina I.M. após atingirem folículo de aproximadamente 35 mm e presença de bom edema uterino. Vinte e quatro horas após a indução da ovulação foram inseminadas com  $500 \times 10^6$  de espermatozoides viáveis. Oito dias após a confirmação da ovulação era realizada a lavagem uterina para recuperação dos embriões.

**Transferência dos embriões**

Foram realizadas 48 transferências de embrião. Oito dias após ovulação da doadora (considerando-se D0 como o dia da ovulação) os embriões foram coletados. Apenas embriões considerados excelentes e bons foram transferidos. A técnica de transferência foi a transcervical e não-cirúrgica, de acordo com metodologia de Riera e Mcdonough (10), com a deposição do embrião no interior do útero.

As receptoras foram avaliadas pela palpação retal e ultrassonografia antes da transferência dos embriões, sendo classificadas como: 1) aceitável – tônus uterino e cervical variando de bom a excelente e 2) não aceitável - pouca tonicidade uterina ou cervical (8). Os embriões foram transferidos aleatoriamente para os 3 grupos de receptoras.

**Dosagem hormonal**

Para determinação das concentrações séricas de progesterona, amostras de sangue foram colhidas por venopunção do oitavo ao décimo oitavo dia pós ovulação a cada 24 horas em todos os grupos estudados. As amostras foram colhidas em tubos de ensaio, centrifugadas a 600 G por 10 minutos e o soro sanguíneo congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  até a realização das análises por radioimunoensaio.

**Diagnóstico de Gestação**

As receptoras foram examinadas pela ultrassonografia transretal seis dias após a transferência dos embriões para determinar a presença ou não de vesícula embrionária. Quando confirmado, o exame era repetido aos 30 dias.

**Análise Estatística**

Para análise das porcentagens de gestação entre os grupos estudados foi utilizado o teste de Fisher. E o teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey para as variáveis obtidas da dosagem sérica de progesterona. Todas as estatísticas efetuadas foram consideradas significantes quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A porcentagem de receptoras que se tornaram prenhes não diferiu estatisticamente entre si, apresentando valores abaixo dos 50% em todos os grupos. As taxas de gestação nos grupos G2 e G3 foram 40,0% (6/15) e 33,3% (5/15), respectivamente. No grupo controle G1, a taxa de gestação foi de 33,3% (6/18).

Houve apenas uma morte embrionária no G3. As receptoras dos demais grupos permaneceram gestantes até os 30 dias. Não houve diferença na qualidade dos embriões inovulados, pois foram utilizados apenas os de grau 1 e 2.

As concentrações de progesterona nas receptoras gestantes permaneceram constantes em todos os grupos. Nas receptoras não gestantes houve queda semelhante dos níveis de progesterona nos 3 grupos estudados.

Baseando no dia em que as éguas não gestantes obtiveram concentrações menores que 1 ng/ml de progesterona, obteve-se o tempo médio de intervalo entre a ovulação e a luteólise completa subsequente. No G1 controle o tempo médio foi de 14,33 dias pós ovulação. Nos G2 e G3 esse intervalo foi de 14,5 e 14,25 dias, respectivamente.

Foi avaliada a influência do tônus uterino no momento da TE sobre as taxas de gestação nas receptoras de embrião. As éguas dos grupos G1, G2 e G3 classificadas como aceitáveis (tônus uterino e cervical variando de bom a excelente) apresentaram índices de prenhez de 85,7% (6/7), 75% (6/8) e 71,4% (5/7), respectivamente. Em relação as éguas classificadas como não aceitáveis (pouca tonicidade uterina ou cervical) a taxa de gestação foi de 0% em todos os grupos. O tônus uterino e cervical exerceram efeito positivo sobre as taxas de gestação, já que as receptoras D10 com bom tônus uterino e cervical no dia da TE apresentaram maiores índices de prenhez, independente de ter ou não recebido o ácido mefenâmico.

## DISCUSSÃO

Na transferência de embrião éguas receptoras que ovulam depois da doadora geralmente são melhores candidatas do que aquelas que ovulam antes, particularmente se a ovulação tiver ocorrido 2 dias antes (11). O uso de receptoras em condições naturais antes de quatro dias após a ovulação não tem sido recomendado na literatura, observando-se que, a partir do 9º dia, a taxa de prenhez piora bastante após a transferência, inviabilizando a utilização a partir deste dia (12). Diferindo desses resultados, Alonso (13) não encontrou diferença nas taxas de prenhez de éguas receptoras de embrião entre os dias 3 e 8 do ciclo.

McKinnon e Squires (14) transferiram embriões em receptoras cujos corpos lúteos encontravam-se entre os dias 5 e 10 após a ovulação, não encontrando diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) nas taxas de prenhez. Por outro lado, Alvarenga (15) menciona tendência de melhora, embora não-significativa, nos índices de prenhez quando a idade do corpo lúteo decresce, ou seja, aproxima-se do dia da ovulação.

No presente estudo, embriões foram transferidos apenas em éguas receptoras ovuladas 2 dias antes (D10) da doadora. Verificou-se que com a utilização do ácido mefenâmico nas receptoras do 8º ao 16º dia após ovulação (G2) obteve-se taxa de prenhez de 40,0% (6/15). Nos animais tratados do 10º ao 12º dia pós ovulação (G3) e nas éguas do grupo controle (G1) as taxas de gestação foram 33,3% (6/18) e 33,3% (5/15), respectivamente. Resultados semelhantes foram observados em experimento realizado por Koblischke et al. (16) onde a coleta embrionária foi maior nas receptoras ovuladas no mesmo dia ou dois dias depois da doadora independente de terem sido ou não tratadas com o ácido meclufenâmico ou o flunixin meglumine.

No trabalho de Pool et al. (17) receptoras que ovularam 2 a 3 dias antes da doadora falharam em manter a gestação mesmo sendo tratadas com progestágenos. Valores diferentes, como relatado por Wilsher, Kolling e Allen (18); apresentaram taxas de prenhez de 81% (13/16) em animais que ovularam 2 dias antes (D10) da doadora e que foram tratados com ácido meclofenâmico do nono dia pós ovulação até 7 dias após a transferência do embrião.

Em estudo realizado com camelos, animais tratados com ácido meclofenâmico (a partir do 7º dia após ovulação e por mais 8 dias após T.E) apresentaram taxas de prenhez de 80%, 60% e 70% transferidos em receptoras D8, D10 e D12, respectivamente. Já nos animais do grupo controle o percentual de gestação foi de apenas 10%, cujos embriões foram transferidos em receptoras não tratadas no dia 8 pós ovulação (19).

Analisando os dados obtidos nas éguas dos 3 grupos pode-se observar que a taxa de gestação foi baixa, Ginther (20) sugere que a fixação embrionária ocorre pela interação do aumento do tônus uterino, aumento do tamanho da vesícula embrionária e um impedimento físico para mais movimentos causados pela brusca curvatura ou flexura do corno uterino neste ponto.

Nos 3 grupos deste experimento as concentrações de progesterona permaneceram praticamente constantes nas éguas gestantes. Nas éguas não gestantes a concentração diminuiu gradativamente, principalmente a partir do 12º dia pós ovulação.

Houve apenas uma morte embrionária no G3. As receptoras dos demais grupos permaneceram gestantes até os 30 dias. A perda embrionária tem sido relacionada à baixa concentração de progesterona no início da prenhez (21, 22). Não houve diferença na qualidade dos embriões inovulados, pois foram utilizados apenas os de grau 1 e 2, de acordo com McKinnon e Squires (14).

Resultados diferentes em relação à progesterona foram encontrados por Caiado et al. (7) com o uso de outros antiinflamatórios como o flunixin meglumine; cujas concentrações plasmáticas de P4 foram maiores nas receptoras tratadas. Contudo, a taxa de prenhez foi de 55% (11/20) e 75% (15/20) em éguas tratadas e não tratadas, respectivamente.

Wilsher, Cluton-Brock e Allen (23) trabalhando com embriões D10 e os transferindo em uma janela de sincronia entre -4 (D14) e +9 (D1) relataram que a quantidade de progesterona produzida pela receptora com relação ao seu tempo de ovulação não pareceu ser um pré requisito para a sobrevivência do embrião. Eles observaram que houve influência no desenvolvimento embrionário quando não estão em sincronia, já que retardou o crescimento e a formação do alantóide .E, que independente da sincronia o tempo de fixação embrionária foi de 17 dias.

Vanderwall et al. (1) demonstraram que embriões da espécie equina secretam prostaglandina E2 (PGE2) e a ação da PGE2 no transporte ovidutal de embriões eqüinos foi demonstrada por Woods et al. (24). Por inibir outras prostaglandinas, o flunixin meglumine poderia inibir também a síntese de PG E2 produzida pelo embrião equino, ocorrendo uma diminuição das contrações uterinas e conseqüentemente inibição da mobilidade embrionária o que pode ter afetado o reconhecimento materno da gestação, justificando a menor taxa de prenhez do grupo tratado com esta droga (7).

Skidmore, Billah e Allen (25) também observaram uma menor taxa de gestação em animais tratados com o flunixin meglumine. Foi sugerido que a manipulação e distensão da vagina e cervix pudessem estimular a secreção endógena de PGF2 $\alpha$  do endométrio, o que poderia induzir luteólise prematura e perda da prenhez. Doze camelos receberam 500 mg de antiprostaglandínico, flunixin meglumine, 15 minutos antes da transferência. Amostras de sangue foram colhidas em intervalos regulares. Os resultados mostraram que a estimulação da cervix causou uma leve liberação de PGF2 $\alpha$  que foi suprimido pelo flunixin meglumine. Entretanto, a luteólise prematura não ocorreu indicando que a quantidade de PGF2 $\alpha$  liberada

foi insuficiente para causar qualquer prejuízo na função luteal. As receptoras tratadas obtiveram uma taxa de gestação de 16% (2/12) e os animais controle de 67% (10/15).

Os fenamatos impedem que prostaglandinas já formadas se liguem a receptores de PGE<sub>2</sub> (26). Entretanto, Koblieschke et al. (16) observaram que o ácido meclofenâmico teve um menor efeito sobre a expressão do mRNA para PGES, em relação ao flunixin meglumine. O PGE, além de seu papel na inflamação, está envolvido no reconhecimento maternal da gestação e estimula a mobilidade intrauterina do concepto equino entre 9 a 16 dias pós ovulação (20, 27). Segundo McDowell et al. (28) o tratamento de éguas com flunixin meglumine durante a fase de reconhecimento materno da gestação bloqueou a mobilidade embrionária neste período.

Como não houve seleção de receptora baseado nas características uterinas no momento da TE, as taxas de prenhez das receptoras dos diferentes grupos podem ter sofrido influência. Em experimento realizado por Carnevale et al. (29) éguas que foram classificadas como marginais apresentaram taxas de prenhez estatisticamente inferiores às das éguas classificadas como aceitáveis (70,3% versus 56,2%).

O uso deste anti-prostaglandínico não interferiu significativamente com os níveis séricos de progesterona. Além disso, foi observado também que não houve relação entre taxas de prenhez e níveis de progesterona. Em trabalho realizado por Duarte e Vieira (30) também foi demonstrada correlação entre tensão uterina e taxa de gestação, onde éguas com tônus uterino moderado a intenso apresentaram taxas de prenhez de 79,3%, já os animais com tônus uterino ausente ou fraco os índices de prenhez foram 36,8%.

No presente trabalho o uso do anti-inflamatório ácido mefenâmico também não foi capaz de aumentar a longevidade ou inibir a ocorrência de lise do corpo lúteo. De acordo com esses resultados, Wilsher, Kolling e Allen (8) também relatam que a luteólise não pôde ser evitada com o ácido meclofenâmico nas éguas que não ficaram gestantes. O tempo médio (dias) do início do estro, ou seja, níveis de progesterona abaixo de 1ng/ml foi de 14,5 e 14,2 dias nos grupos 2 e 3 (31, 32). No grupo 1 (controle) o tempo médio foi de 14,3 dias.

Neste estudo as receptoras dos grupos 1, 2 e 3 que apresentaram tônus uterino e cervical de bom a excelente no dia da TE, obtiveram taxas de gestação de 75%, 85,7% e 71,4%, respectivamente. Segundo Carnevale et al. (29), o tônus uterino reduzido pode indicar um ambiente uterino não compatível com o crescimento e desenvolvimento embrionário. Éguas com tônus uterino ruim a pobre podem ter concentrações de progesterona circulantes mais baixas, o que poderia afetar o tônus uterino e cervical (33).

Verificou-se também neste trabalho que o índice de gestação foi significativamente maior nas éguas que apresentaram tônus uterino e cervical de bom a excelente no momento da inovulação do embrião, independente de ter recebido ou não o tratamento com ácido mefenâmico.

Corroborando com esses resultados, Alonso (13) também reportaram em seu experimento maior taxa de prenhez em éguas com tônus uterino 1 no dia da TE. E as receptoras com tônus uterino 2 apresentaram taxa de prenhez estatisticamente maior em relação às éguas com tônus uterino 3. É citado também a provável relação entre a concentração de estrógeno no estro sobre a expressão de receptores de progesterona no endométrio, os quais afetariam as características uterinas no dia da TE.

A utilização de receptoras D10 seria uma alternativa na transferência de embrião desde que as mesmas apresentem adequado tônus uterino no momento da TE.

## CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente experimento permitem concluir que o ácido mefenâmico não melhorou as taxas de prenhez em receptoras D10, não interferiu na concentração sérica de progesterona e nem no tônus uterino.

## REFERÊNCIAS

1. Vanderwall DK, Woods GL, Weber JA, Lichtenwalner AB. PGE 2 secretion by the conceptus and binding by non- pregnant endometrium in the horse. *Equine Vet J.* 1993;15:24-7.
2. Allen WR. Luteal deficiency and embryo mortality in the mare. *Reprod Domest Anim.* 2001;36:121-31.
3. Kastelic JP, Adams GP, Ginther OJ. Role of progesterone in mobility, fixation, orientation, and survival of the equine embryonic vesicle. *Theriogenology.* 1987; 27:655-63.
4. Spencer TE, Burghart RC, Johnson GA, Bazer FW. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Anim Reprod Sci.* 2004;82/83:537-50.
5. Vanderwall DK. Early embryonic loss in the mare. *J Equine Vet Sci.* 2008;28:691-702.
6. Barnes FL. The effects of the early uterine environment on the subsequent development of embryo and fetus. *Theriogenology.* 2000;53:649-58.
7. Caiado JRC, Fonseca FA, Silva JFS, Caiado JCC, Fontes RS. Aplicação do flunixin meglumine antes da transferência não cirúrgica de embriões em éguas da raça Mangalarga Marchador. *Rev Bras Cir Vet.* 2005;12:11-5.
8. Wilsher S, Kolling M, Allen WR. The use of meclofenamic acid to extend donor-recipient asynchrony in equine embryo transfer. In: *Proceedings of a Workshop on Material Recognition of Pregnancy in the Mare III*; 2004, Barbados. Barbados, West Indies. 2004. p.8-9. Havemeyer Foundation Monograph Series, 16.
9. Jasko DJ. Comparison of pregnancy rates following nonsurgical transfer of day 8 embryos using various transfer devices. *Theriogenology.* 2002;58:713-5.
10. Riera FL, Mcdonough J. Commercial embryo transfer in polo ponies in Argentina. *Equine Vet J.* 1993;15:116-9.
11. Sharp DC, Cleaver BD. Photoperiod. In: *Mckinnon AO, Voss JL. Equine reproduction.* Malvern: Lea & Febizer; 1992. cap.19, p.179-85.
12. Caiado JRC, Fonseca FA, Silva JFS, Fontes RS. Tratamento de éguas receptoras de embriões visando sua utilização no segundo dia pós ovulação. *Rev Bras Zootec.* 2007;36:360-8.
13. Alonso MA. Efeito das características uterinas e dia do ciclo na taxa de prenhez e níveis séricos de progesterona em éguas candidatas à receptora de embrião [dissertação].



- Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2007.
14. Mckinnon AO, Squires EL. Morfologic assesment of the equine embryo. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;192:401-6.
  15. Alvarenga MA. Efeito de alguns fatores sobre índices de coleta e transferência de embriões em equinos [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 1989.
  16. Koblischke P, Kindahl H, Budik S, Aurich J, Palm F, Walter I, et al. Embryo transfer induces a subclinical endometritis in recipients mares which can be prevented by treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs. *Theriogenology.* 2008;70:1147-58.
  17. Pool KF, Wilson JM, Webb GW, Kraemer DC, Potter GD, Evans JW. Exogenous hormone regimes to utilise successfully mares in dioestrus (days 2 to 14 after ovulation) as embryo transfer recipients. *J Reprod Fertil.* 1987;35:429-32.
  18. Wilsher S, Kolling M, Allen WR. Meclofenamic acid extends donor recipient asynchrony in equine embryo transfer. *Equine Vet J.* 2006;38:428-32.
  19. Skidmore JA, Billah M. Embryo transfer in the dromedary camel using asynchronous, meclufenamic acid- treated recipients. *Reprod Fertil Dev.* 2005;17:417-21.
  20. Ginther OJ. Mobility of the equine conceptus. *Theriogenology.* 1983;19:603-11.
  21. Douglas RH, Burns PJ, Hershman L. Physiological and commercial parameters for producing progeny from subfertile mares by embryo transfer. *Equine Vet J.* 1985;3:111-4.
  22. Ginther OJ. Dinamic physical interaction between the equine embryo and uterus. *Equine Vet J.* 1985;3:41-7.
  23. Wilsher S, Cluton-Brock A, Allen WR. Successful transfer of day 10 horse embryos: influence of donor-recipient asynchrony on embryo development. *Reproduction.* 2010; 139:575-85.
  24. Woods GL, Weber JA, Vanderwall DK, Freeman DA. Selective oviductal transport and fertilization rate of equine embryos. In: *Proceedings of the 37° Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners; 1991, Lexington. Lexington: USDA; 1991. p.197-201.*
  25. Skidmore JA, Billah M, Allen WR. Investigation of factors affecting pregnancy rate after embryo transfer in dromedary camels. *Reprod Fertil Dev.* 2002;14:109-16.
  26. Rees MCP, Canete-Soler R, Bernal AL, Turnbull AC. Effect of fenamates on prostaglandin e receptor binding. *Lancet.* 1988;2:541-2.

27. Stout TAE, Allen WR. Prostaglandin E2 and F2<sub>2</sub> production by equine conceptuses and concentrations in conceptus fluids and uterine flushings recovered from early pregnant and dioestrous mares. *J Reprod Fertil.* 2002;123:261-8.
28. Mcdowell KJ, Sharp DC, Grubaugh W, Thatcher WW, Wilcox CJ. Restricted conceptus mobility results in failure of pregnancy maintenance in mares. *Biol Reprod.* 1988;39:340-8.
29. Carnevale EM, Ramirez RJ, Squires EL, Alvarenga MA, Vanderwall DK, Mccue PM. Factors affecting pregnancy rates and early embryonic death equine embryo transfer. *Theriogenology.* 2000;54:965-79.
30. Duarte MB, Vieira RC. Efeito da fenilbutazona sobre as taxas de prenhez em éguas receptoras de embriões. *Acta Sci Vet.* 2003;31:32.
31. Vivo R, Santisteban R, Tovar P, Castejon MF. Valores de progesterona en plasma de yeguas españolas y arabes durante el ciclo reproductor. *Arch Zootec.* 1986;35:59-67.
32. Oba E, Moreira AF, Mamprim MJ. Progesterone and LH serum concentration in adult mares during oestrus [Free Communications]. In: *Proceedings of the 12<sup>o</sup> International Congress on Animal Reproduction; 1992, Netherlands. Hague; 1992. p.1900-2.*
33. Ginther OJ. *Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects.* 2<sup>a</sup> ed. Wisconsin: Cross Plains, Equiservices; 1992.

**Recebido em: 03/02/12**

**Aceito em: 27/06/12**