



Qual o papel placentário e materno no desenvolvimento de potros equinos?

What is the placental and maternal role in equine foal development?

Marcela Gonçalves Meirelles, Maria August Alonso, Carina Fernandes Guimarães, Fernanda Jordão Affonso, Claudia Barbosa Fernandes¹

Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

¹Correspondência: fernandescb@usp.br

Resumo

Uma placenta normal e eficiente que desempenhe suas funções é um pré-requisito indispensável para que a gestação seja conduzida com sucesso, permitindo o desenvolvimento e maturação fetal e resultando no nascimento de um produto sadio e com desenvolvimento adequado. Assim, um conjunto de avaliações que forneçam dados sobre as características maternas, eficiência placentária e monitoramento da gestação são de extrema importância para a criação e o mercado equestre. Têm sido demonstrada uma relação entre as características macro e microscópicas da placenta e viabilidade de potros ao nascimento. Dessa forma, o conhecimento das mudanças na estrutura e função placentária que são influenciadas pelo porte, idade e paridade materna, e por sua vez, possam refletir no desenvolvimento e crescimento do feto, são de grande importância para uma melhor seleção e manejo das matrizes e/ou receptoras, que serão responsáveis por gestar um potro.

Palavras-chave: corioalantóide, eficiência placentária, idade, paridade.

Abstract

A normal and efficient placenta that fulfills its functions is an essential prerequisite in order to have a term pregnancy, allowing fetal development and maturation resulting in the birth of a healthy, well developed foal. Therefore, several evaluations that provide information on maternal characteristics, placental efficiency and pregnancy monitoring are of extreme importance for equine breeding industry. A relationship between macro and microscopic placental characteristics and foals' viability at birth has been detected. Thus, the knowledge of the changes of structure and placental function that are influenced by size, age and maternal parity which can reflect in development and growth of the fetus are of major importance for a better selection and management of broodmares and/or recipients that will carry a foal to term.

Keywords: chorioallantois, placental efficiency, age, parity.

Introdução

O crescimento fetal intrauterino é um evento biológico complexo influenciado por mecanismos genéticos, epigenéticos, fatores ambientais (Wu et al., 2006) e características maternas, como o porte, a idade à concepção e a paridade (Tischner, 1987; Allen et al., 2002; Wilsher; Allen, 2003; Wilsher; Allen, 2012; Guimarães et al., 2013). Esses fatores atuam no tamanho e capacidade funcional da placenta, que por sua vez determinam o fluxo sanguíneo uteroplacentário, transferência e disponibilidade de nutrientes e oxigênio da mãe para o feto (Wu et al., 2006; Fowden et al., 2006).

A placenta é um órgão complexo e especializado, constituída de componentes maternos e fetais, capaz de sintetizar e secretar hormônios, fatores de crescimento, citocinas e outros produtos bioativos indispensáveis para o desenvolvimento do feto (Regnault et al., 2002; Wilsher; Allen, 2003).

Segundo a literatura, o principal fator que influencia o desenvolvimento intrauterino do feto equino é a área de troca na interface materno-fetal (Cottrill et al., 1991; Bracher; Mathias; Allen, 1996; Allen et al., 2002; Wilsher; Allen, 2003), caracterizada como a área total e saudável de contato entre a camada do trofoblasto fetal, as vilosidades alantocoriônicas e a camada de epitélio luminal oposta, que reveste o endométrio materno. Essas estruturas são arrançadas em multi-ramificações, chamadas microcotilédones, que revestem a superfície difusa do corioalantóide (Wilsher; Allen, 2012), e são o principal local de transferência de nutrientes transplacentário na égua (Macdonald; Chavette; Fowden, 2000).

Cada estrutura microcotiledonária é irrigada por uma artéria materna e um vaso fetal (Wilsher; Allen, 2003), e a troca de nutrientes entre mãe e feto é dependente da vascularização estabelecida entre os tecidos. Essas trocas estão relacionadas principalmente ao tamanho e à capacidade de irrigação dos microcotilédones (Abd-Elnaeim et al., 2006), que podem variar em tamanho e forma nas diferentes regiões da placenta (Cottrill et al., 1991) e estágios da gestação (Macdonald; Chavette; Fowden, 2000; Guimarães; Meirelles; Fernandes, 2015a).



Embora os microcotilédones se apresentem maduros e bem desenvolvidos na placenta equina aos 150 dias de gestação (Samuel; Allen; Steven; 1974), o progressivo alongamento e sub-ramificações das microvilosidades continuam até termo (Macdonald; Chavette; Fowden, 2000). Estas modificações expandem a área microscópica de interface materno-fetal e maximizam as trocas hemotrópicas entre mãe e feto (Wilsher; Allen, 2012). Em muitas espécies, a área de superfície placentária para troca de nutrientes aumenta aproximadamente 5 a 10 vezes entre o terço médio e final da gestação (Baur, 1977; Roberts et al., 2001; Coan et al., 2006).

Além disso, a partir da segunda metade da gestação, o epitélio uterino sofre uma redução de até um terço da altura original, resultando no adelgaçamento da espessura da barreira epiteliocorial, ao passo que a distância dos tecidos de separação entre as redes de capilares fetais e maternos é reduzida a 4-6 mm (Samuel; Allen; Steven, 1974; Wilsher; Allen, 2012), proporcionando uma melhor difusão entre os capilares maternos e fetais (Abd-Elnaeim et al., 2006; Wilsher; Allen, 2012).

Desta forma, a placenta microcotiledonária e o endométrio materno funcionais são pré-requisitos essenciais para o processo de crescimento fetal e gestação normal na égua culminando com a produção de um potro sadio e bem desenvolvido (Ginther, 1992; Allen et al., 2002; Wilsher; Allen, 2003).

Influência das características maternas na eficiência placentária e crescimento fetal

A eficiência placentária, comumente definida como grama de feto produzida por grama de placenta (Wilson; Ford, 2001) pode ser modificada por alterações na sua área de superfície para trocas, espessura da barreira entre as circulações materna e fetal e/ou pela densidade e arranjos arquitetônicos entre a vascularização materna e fetal (Guimarães; Meirelles; Fernandes, 2015b).

Além disso, pode ser modificada por alterações na síntese e secreção de hormônios tanto para a circulação materna quanto para a fetal. Os hormônios placentários tem uma ação regulatória que pode influenciar o crescimento feto-placentário direta ou indiretamente, por meio de alterações no metabolismo materno e/ou pelo redirecionamento de nutrientes entre mãe e feto (Fowden et al., 2009).

Deficiências na estrutura e função placentária podem refletir em um comprometimento do crescimento e do desenvolvimento fetal durante a gestação, denominado retardo do crescimento intrauterino (RCIU). Paralelamente, estudos epidemiológicos em humanos relatam que o RCIU é uma importante causa de mortalidade e morbidade em recém-nascidos (Pollack; Divon; 1992), assim como estabelecem uma forte associação entre o baixo peso ao nascimento e o desenvolvimento de doenças na vida adulta (Barker et al., 1989; Barker et al., 1990; Barker, 1995; Barker et al., 2002; Barker, 2006).

Em animais domésticos tem sido demonstrado que o baixo peso ao nascer tem efeitos negativos sobre o crescimento pós-natal e sobre a produtividade (Bell, 1992). Desta forma, mudanças adversas na fisiologia e no metabolismo do potro à longo prazo, em decorrência de um ambiente intrauterino inadequado, pode levar a um desempenho atlético abaixo do esperado na vida adulta (Rossdale, 2004).

A massa funcional da placenta tem sido reduzida experimentalmente por uma variedade de técnicas, incluindo embolização, carunclectomia, gestações múltiplas, redução do fluxo sanguíneo e inseminação ou transferência de embriões entre raças de diferentes portes (Giussani et al., 2003; Anderson et al., 2005). Todos esses métodos retardaram o crescimento fetal em diferentes magnitudes, e em vários casos, alteraram as funções metabólicas e cardiovasculares dos neonatos, antes e após o nascimento.

Por outro lado, o fenômeno do aumento do peso placentário e do neonato e a relação destes com a paridade materna tem sido reportado em humanos (Wilcox; Chang; Johnson, 1996; Khong; Adema; Erwich, 2003), equinos (Wilsher; Allen, 2000; Wilsher; Allen, 2003; Navarrete et al., 2005; Elliott; Morton; Chopin, 2009) e outros mamíferos (Burris; Blunn, 1952; Broadhurst; Jinks 1965; Mccarthy, 1965; Clarke; Yakubu; Symonds, 1997). Avaliações obstétricas em gestantes demonstraram que bebês de mulheres pluríparas a partir de 32 semanas de gestação são mais pesados do que os bebês de gestantes primíparas. Assim como a placenta de pluríparas é mais pesada a partir da vigésima quinta semana de gestação (Kloosterman, 1970).

Elliott, Morton e Chopin (2009) descreveram uma associação positiva entre a paridade, o peso total das membranas fetais e o peso do produto ao nascimento para equinos da raça Puro Sangue Inglês (PSI). Esses autores observaram que para cada quilograma de aumento no peso placentário ocorreu um incremento de 4,5 kg no peso do potro, assim como para cada parto subsequente, o peso do recém-nascido obteve um aumento na ordem de 0,6 kg e o peso dos anexos fetais de 0,06 kg.

Wilsher e Allen (2003) observaram um incremento no peso do potro ao nascimento da primeira para a segunda gestação. Os autores relataram uma maior área de superfície de microcotilédones por unidade de volume associado a um aumento do volume coriônico na segunda gestação, o que resultaria em uma maior área total para troca de gases e nutrientes.

Em mulheres, é sugerido que a primeira gestação possa resultar em modificações anatômicas permanentes nas artérias espirais uterinas, proporcionando um remodelamento vascular para a gestação subsequente. Este arranjo vascular poderia fornecer uma base fisiológica para explicar o aumento do peso ao nascimento de acordo com a paridade, particularmente em relação ao primeiro para o segundo filho (Khong; Adema; Erwich, 2003).

Allen et al. (2002) demonstraram, por meio de um estudo estereológico, que o peso dos potros ao nascer é determinado primariamente pela área total de contato materno fetal da membrana corioalantóide. O desenvolvimento total dessa área é afetado pelo genótipo materno, controlando a densidade microcotilodária, e pelo genótipo fetal, com efeito sobre a área de placenta bruta ou comprimento das vilosidades coriônicas.

A densidade microcotilodária se refere ao número de microcotilédones por unidade de comprimento da superfície do corioalantóide (Allen et al., 2002). Histologicamente, a placenta equina apresenta variações no tamanho e na densidade das estruturas microcotilodárias, fato observado por Cottrill et al. em 1991. Essas diferenças, tanto no tamanho das estruturas, quanto na densidade, podem ser observadas como superiores em fêmeas pluríparas quando comparadas a primíparas.

Em humanos com placenta hemocorial, são sugeridos que muitos fatores externos, como doença, hipóxia, pré-eclâmpsia, exercício, podem modificar a área de superfície das vilosidades placentárias (Mayhew; Burton, 1997). Na égua, é apontado que as modificações nas estruturas microcotilodárias são influenciadas pelos mesmos fatores que modificam a arquitetura endometrial materna, como a idade e a paridade (Wilsher; Allen, 2003).

Em geral, a eficiência placentária aumenta com a paridade durante a vida reprodutiva das fêmeas (Wilsher; Allen, 2003; Dwyer et al., 2005; Bravo et al., 2009), e se acredita que diminua com o avanço da idade em éguas subférteis, devido a menor área de troca placentária em resposta a degenerações ou disfunções das glândulas endometriais (Bracher; Mathias; Allen, 1996).

As alterações degenerativas relacionadas à idade que ocorrem no endométrio de éguas incluem acúmulo de leucócitos no estroma endometrial, erosões do epitélio luminal e a deposição de tecido fibroso em excesso no estroma, o que provoca bloqueio dos canais de drenagem linfática e formação de cistos que se projetam para o lúmen uterino (Kenny, 1993).

As mudanças causadas pelas alterações degenerativas podem afetar o desenvolvimento fetal e placentário por meio de dois mecanismos principais. Primeiramente, pela diminuição das secreções histotróficas das glândulas endometriais degeneradas (Gerstenberg; Allen; Stewart, 1999; Stewart et al., 2000), privando o embrião de nutrientes essenciais, principalmente na fase inicial de desenvolvimento. Após os 40 dias de gestação, a deposição de tecido fibroso no estroma endometrial reduz a capacidade de interdigitação das vilosidades coriônicas com o endométrio materno, também levando a uma redução no aporte de nutrientes para o feto devido a diminuição na área de contato entre as camadas de epitélio fetal e materno na interface placentária (Wilsher; Allen, 2012).

Os efeitos da idade e da paridade sobre a formação e o desenvolvimento dos microcotilédones, foram descritos por Wilsher e Allen (2003). Estes autores, demonstraram que a complexidade do microcotilédones (definida por área de superfície/unidade de volume) é significativamente reduzida em éguas pluríparas com o avançar da idade. Abd-Elnaeim et al. (2006) demonstraram a influência desfavorável de alterações endometriais degenerativas relacionadas à idade no desenvolvimento dos microcotilédones e na superfície de trocas hematológicas na interface materno-fetal.

Em porcas e éguas, em que a placentação é difusa (Steven; Samuel, 1975; Leiser; Kaufmann, 1994), o fornecimento transplacentário de nutrientes e oxigênio para o feto depende do tamanho do útero, que, por sua vez, é determinada pelo tamanho da mãe (Giussani et al., 2003; Wilsher; Allen, 2012).

Estudos experimentais envolvendo cruzamentos recíprocos ou transferência de embriões entre raças de pequeno e grande porte de equinos e de suínos demonstraram que o crescimento fetal pode ser determinado pelo porte materno, e portanto, sua capacidade uterina (Walton; Hammond, 1938; Tischner, 1987; Wilson et al., 1998; Allen et al., 2002). Em humanos, notou-se que as características placentárias diferem entre grupos étnicos (Dombrowski et al., 1994; Sivarao et al., 2002) e que estas variáveis foram influenciadas por características maternas, como o peso e o número de partos, e pelo grupo étnico, e essas por sua vez foram correlacionadas ao peso e a altura do recém-nascido (Sivarao et al., 2002).

Allen e colaboradores (2002) demonstraram que em equinos, a taxa e extensão do crescimento fetal depende da área macroscópica do alantocorion, e da densidade, complexidade e profundidade dos microcotilédones, controlados pela interação entre o porte materno e os genótipos materno e fetal.

Alterações na estrutura e função placentária podem acarretar um comprometimento do desenvolvimento fetal durante a gestação e podem refletir em consequências negativas no crescimento e funções fisiológicas pós-natais (Rossdale, 2004). As deficiências placentárias, independente da sua etiologia, são acompanhadas de alterações macro e/ou microscópicas nas membranas fetais (Whitwell; Jeffcott, 1975; Cottrill et al., 1991; Schlafer, 2004).

O exame da placenta deve incluir a avaliação macroscópica buscando a presença de alterações quanto ao aspecto, integridade e coloração associado ao peso da placenta e mensuração do cordão umbilical. Assim como, a avaliação histopatológica das membranas fetais pode ser auxiliar no reconhecimento de alterações sem comprometimento macroscópico (Schlafer, 2004).

Lins (2011) observou uma relação entre os achados histológicos na placenta de éguas PSI com a condição clínica dos potros ao nascimento, constatando que o grupo de animais com alterações inflamatórias apresentaram redução do tempo de gestação, maior tempo para delivramento das membranas fetais, baixo peso



dos potros ao nascimento e um maior número de potros considerados de risco.

Cordeiros (Greenwood et al., 1998), bezerras (Bellows et al., 1971), leitões (Milligan; Fraser; Kramer, 2002) e potros (Ginther; Douglas, 1982) acometidos por RCIU, apresentam maior período para a adaptação pós-natal e maiores taxas de mortalidade, quando comparados com neonatos com peso adequado ao nascimento.

Giussani et al. (2003) demonstraram que a manipulação do crescimento fetal tanto a cima como a baixo do potencial genético do feto, por meio da transferência de embriões entre raças de pequeno e grande porte, alteraram a função cardiovascular e do eixo pituitária-adrenal pós-natal na espécie equina.

Estudos em humanos apontam que a insuficiência placentária crônica, resultante em restrição do crescimento fetal, leva a déficits de conexão neural e mielinização (Rees; Harding; Walker, 2008), redução da substância cinzenta, especialmente do hipocampo (Van Wassenaeer, 2005), e comprometimento do crescimento cortical, com diminuição do número de células no córtex cerebral (Samuelsen et al., 2007). Tais modificações do crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso central podem desencadear alterações neurocomportamentais nos primeiros dias de vida (Tolsa et al., 2004). Além disso, bebês com baixo peso ao nascimento apresentam pior desempenho nos itens relativos à orientação aos estímulos e às respostas motoras e aos reflexos, além de menor tônus muscular nos primeiros dias de vida (Silva; Nunes, 2005).

Resultados de estudos epidemiológicos em humanos e em modelos animais levaram à "hipótese da origem fetal", que propõe que as doenças cardiovasculares, metabólicas, neuroendócrinas, entre outras, surgem a partir de adaptações pelo feto frente a condições "sub-ótimas" no ambiente uterino (Barker et al., 2002).

Podemos perceber que o ambiente materno, uterino e placentário responsável por gerar o potro tem uma influência muito maior do que se imagina, inclusive podendo causar impacto na saúde e desempenho deste animal, muito além das suas características ao nascimento. Além disso, o manejo ao qual estas éguas são submetidas podem alterar de forma determinante o futuro do potro. Desta forma, fica evidente a importância da seleção da égua prenhe e seu manejo para o sucesso da criação de equinos.

Referências

- Abd-Elnaeim MMM, Leiser R, Wilsher S, Allen WR.** Structural and haemovascular aspects of placental growth throughout gestation in young and aged mares. *Placenta*, London, v.27, p.1103-1113, 2006.
- Allen WR, Wilsher S, Turnbull C, Stewart F, Ousey J, Rosedale PD, Fowden AL.** Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. *Development in utero. Reproduction*, Cambridge, v.123, p.445-453, 2002.
- Anderson CM, Lopez F, Zhang HY, Pavlish K, Benoit JN.** Reduced uteroplacental perfusion alters uterine arcuate artery function in the pregnant Sprague-Dawley rat. *Biol Reprod*, v.72, p.762-766, 2005.
- Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuth D, Wadsworth M.** Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, v.298, p.564-567, 1989.
- Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ.** Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*, v.301, p.259-262, 1990.
- Barker DJP.** Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today*, v.1, p. 418-423, 1995.
- Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C.** Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*, v.31, p.1235-1239, 2002.
- Barker DJP.** Chronic disease in humans originates in the intra-uterine environment. *Anim Reprod Sci*, v.94, p.343-354, 2006.
- Baur R.** Morphology of the placental exchange area. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*, v.12, p.401-410, 1977.
- Bell AW.** Foetal growth and its influence on postnatal growth and development. In: Boorman KN, Buttery PJ, Lindsay DB. *The control of fat and lean deposition*. Butterworth: Heinemann Ltd, Oxford, 1992. cap 14, p 111-127.
- Bellows RA, Short RE, Anderson DC, Knapp BW, Pahnish OF.** Cause and effect relationships associated with calving difficulty and calf birth weight. *J Anim Sci*, v.33, p.407-415, 1971.
- Bracher V, Mathias S, Allen WR.** Influence of chronic degenerative endometritis (endometrosis) on placental development in the mare. *Equine Vet J*, v.28, p.180-188, 1996.
- Bravo PW, Garnica J, Puma G.** Cria alpaca body weight and perinatal survival in relation to age of the dam. *Anim Reprod Sci*, v.111, p. 214-219, 2009.
- Broadhurst PL, Jinks JL.** Parity as a determinant of birthweight in the *rhesus monkey*. *Folia Primatology*, v.3, p.201-204, 1965.
- Burriss MJ, Blunn CT.** Some factors affecting gestation length and birthweight of beef cattle. *J Anim Sci*, v.11, p.34-43, 1952.
- Clarke L, Yakubu DP, Symonds ME.** Influence of maternal bodyweight on size, conformation and survival of newborn lambs. *Reprod Fertil Dev*, v.9, p. 509-514, 1997.
- Coan PM, Conroy N, Burton GJ, Ferguson-Smith AC.** Origin and characteristics of glycogen cells in the developing murine placenta. *Dev Dyn*, v.235, p.3280-3294, 2006.



- Cottrill CM, Jeffers-Lo J, Ousey JC, McGladdery AJ, Ricketts SW, Silver M, Rossdale PD.** The placenta as a determinant of fetal wellbeing in normal and abnormal pregnancies. *J Reprod Fertil Suppl*, v.44, p.591-601, 1991.
- Dombrowski MP, Berry SM, Johnson MP, Saleh AA, Sokol RJ.** Birth weight-length ratios, ponderal indexes, placental weights, and birthweight-placenta ratios in a large population. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v.148, p.508-512, 1994.
- Dwyer CM, Calcert SK, Farish M, Donbavand J, Pickup H.** Breed, litter and parity effects on placental weight and placentome number, and consequences for the neonatal behavior of the lamb. *Theriogenology*, v.63, p.1092-1110, 2005.
- Elliott C, Morton J, Chopin J.** Factors affecting foal birth weight in Thoroughbred horses. *Theriogenology*, v.71, p.683-689, 2009.
- Fowden AL, Ward JW, Wooding FBP, Forhead AJ, Constancia M.** Programming placental nutrient transfer capacity. *J Physiol*, v.572, p.5-15, 2006.
- Gerstenberg C, Allen WR, Stewart F.** Factors controlling epidermal growth factor (EGF) gene expression in the endometrium of the mare. *Mol Reprod Dev*, v.53, p.255-265, 1999.
- Ginther OJ.** Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects. 2.ed. Madison, Wisconsin: Equiservices, 1992. 642p.
- Ginther OJ, Douglas RH.** The outcome of twin pregnancies in mares. *Theriogenology*, v.18, p.237-242, 1982.
- Giussani DA, Forhead AJ, Gardner DS, Fletcher AJW, Allen WR, Fowden AL.** Postnatal cardiovascular function after manipulation of fetal growth by embryo transfer in the horse. *J Physiol*, v.547, p.67-76, 2003.
- Greenwood PL, Hunt AS, Hermanson JW, Bell AW.** Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep: I. Body growth and composition, and some aspects of energetic efficiency. *J Anim Sci*, v.76, p.2354-2367, 1998.
- Guimaraes CF, Veras MM, Meirelles MG, Costa NSX, Ribeiro Junior G, Haeting C, Fernandes CB.** Correlação entre características físicas maternas, paternas e neonatais e dados placentários de éguas PSI. *Anais do XX Congresso Brasileiro de Reprodução Animal (CBRA)*, v.20, p.164, 2013. Resumo.
- Guimaraes CF, Meirelles MG, Fernandes CB.** Desenvolvimento placentário e interações materno-fetais na espécie equina. *Rev Port Ciênc Vet*, v.110, p.1-5, 2015a.
- Guimaraes CF, Meirelles MG, Fernandes CB.** Eficiência placentária na espécie equina: quais fatores podem estar relacionados? *Braz J Vet Res Anim Sci*, v.52, p.98-105, 2015b.
- Khong TY, Adema ED, Erwich JHM.** On anatomical basis for the increase in birth weight in second and subsequent born children. *Placenta*, v.24, p.348-353, 2003.
- Kloosterman GJ.** On intrauterine growth: the significance of prenatal care. *Int J Gynecol Obstet*, v.8, p.895-912, 1970.
- Leiser R, Kaufmann P.** Placental structure in a comparative aspect. *Exp Clin Endocrinol*, v.109, p.122-134, 1994.
- Lins LA.** Relação dos achados histopatológicos da placenta com a avaliação obstétrica da égua, clínica e metabolismo neonatal. 2011. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul, 2011.
- Macdonald AA, Chavatte P, Fowden AL.** Scanning electron microscopy of the microcotyledonary placenta of the horse (*Equus caballus*) in the latter half of gestation. *Placenta*, v.21, p.565-574, 2000.
- Mayhew TM, Burton, GJ.** Stereology and its impact on our understanding of human placental functional morphology. *Microscopic Research Technology*, v.38, p.195-205, 1997.
- Mccarthy JC.** Genetic and environmental control of foetal and placental growth in the mouse. *Animal Production*, v.7, p.347-351, 1965.
- Milligan BN, Fraser D, Kramer DL.** Within-litter birth weight variation in the domestic pig and its relation to pre-weaning survival, weight gain, and variation in weaning weights. *Livest Prod Sci*, v.76, p.181-191, 2002.
- Navarrete KR, Muñoz AL, Saravia FR, Quezada M.** Determinación del peso normal Del alanto-corion em yeguas Holsteiner. *Avances en Ciencias Veterinarias*, v.20, p.61-66, 2005.
- Pollack RN, Divon MY.** Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol*, v.35, p.99-107, 1992.
- Rees S, Harding R, Walker D.** An adverse intrauterine environment: implications for injury and altered development of the brain. *Int J Dev Neurosci*, v.26, p.3-11, 2008.
- Regnault TRH, Galan HL, Parker TA, Anthony RV.** Placental development in normal and compromised pregnancies – a review. *Placenta*, v.23(Suppl A), p.119-129, 2002.
- Roberts CT, Sohlstrom A, Kind KL, Karl RA, Khong TY, Robinson JS, Owens PC, Owens JA.** Maternal food restriction reduces the exchange surface area and increases the barrier thickness of the placenta in the guinea-pig. *Placenta*, v.22, p.177-185, 2001.
- Rossdale PD.** The maladjusted foal: influences of intrauterine growth retardation and birth trauma. In: *American Association of EQUINE Practitioners*, 50., 2004, Denver, Colorado. *Proceedings...* 2004. v.50, p.75-126, 2004.
- Samuel CA, Allen WR, Steven DH.** Studies on the equine placenta. I. development of the equine placenta. *J*



Reprod Fertil, v.41, p.441-445, 1974.

Samuelson GB, Pakkenberg B, Bogdanovic N, Gundersen HJ, Larsen JF, Graem N, Laursen H. Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth-restricted fetuses and infants. *Am J Obstet Gynecol*, v.197, p.56-57, 2007.

Schlafer D. Postmortem examination of the equine placenta, fetus, and neonate: Methods and interpretation of findings. In: American Association of Equine Practitioners, 50., 2004, Denver, Colorado. Proceedings... 2004. v.50, p.144-161, 2004.

Silva ES, Nunes ML. The influence of gestational age and birth weight in the clinical assessment of the muscle tone of healthy term and preterm newborns. *Arq Neuropsiquiat*, v.63, p.956-962, 2005.

Sivarao S, Vidyadaran MK, Jammal ABE, Zainab S, Goh YM, Ramesh KN. Weight, Volume and Surface Area of Placenta of Normal Pregnant Women and their Relation to Maternal and Neonatal Parameters in Malay, Chinese and Indian Ethnic Groups. *Placenta*, v.23, p.691-696, 2002.

Steven DH, Samuel CF. Anatomy of the placental barrier in the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.23, p.579-582, 1975.

Stewart F, Power CA, Lennard SN, Allen WR, Amet L, Edwards RM. Immunlocalisation of the a novel protein (P19) in the endometrium of fertile and subfertile mares. *J Reprod Fertil Suppl*, v.56, p.1373-1377, 2000.

Tischner M. Development of Polish-pony foals born after embryo transfer to large mares. *J Reprod Fertil Suppl*, v.35, p.705-709, 1987.

Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sanchorossignol A, Lazeyras F, Hanquinet S, Pfizenmaier M, Huppi PS. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*, v.56, p.132-138, 2004.

Van Wassenaeer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev*, v.2, p.372-377, 2005.

Walton A, Hammond J. The maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, v.125, p.311-335, 1938.

Whitwell KE, Jeffcott LB. Morphological studies on the fetal membranes of the normal singleton foal at term. *Res Vet Sci*, v.19, p.44-55, 1975.

Wilcox MA, Chang AMZ, Johnson IR. The effects of parity on birthweight using successive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v.75, p. 459-463, 1996.

Wilsher S, Allen WR. The effects of maternal age and parity on placental and fetal development in the mare. *Equine Vet J*, v.35, p.476-483, 2003.

Wilsher S, Allen WR. Factors influencing placental development and function in the mare. *Equine Vet J Suppl*, v.44, p.113-119, 2012.

Wilson ME, Biensen NJ, Young CR, Ford SP. Development of Meishan and Yorkshire litter mate conceptuses in either a Meishan or Yorkshire uterine environment to Day 90 of gestation or to term. *Biol Reprod*, v.58, p.905-910, 1998.

Wilson ME, Ford SP. Comparative aspects of placental efficiency. *Reprod Suppl*, v.58, p.223-232, 2001.

Wu G, Bazer FW, Wallace JM, Spencer TE. Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. *J Anim Sci*, v.84, p.2316-2337, 2006.