



## Endocrinologia reprodutiva da égua gestante

*Reproductive endocrinology of the pregnant mare*

Marcela Gonçalves Meirelles<sup>1</sup>, Maria Augusta Alonso<sup>1</sup>, Fernanda Jordão Affonso<sup>1</sup>, Phelipe Oliveira Favaron<sup>2</sup>, Maria Angélica Miglino<sup>2</sup>, Claudia Barbosa Fernandes<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Correspondência: fernandescb@usp.br

### Resumo

Muitos são os hormônios envolvidos no período de gestação da égua, sendo um evento muito complexo do que um simples predomínio progesterônico como muitos acreditam. Da mesma forma, o processo do parto, não é atribuído a um gatilho hormonal isolado, mas sim uma cascata de alterações endócrinas que atuam em uma sequência ordenada. Estes hormônios circulantes na égua gestante, são produzidos por precursores fetais, metabolizados na placenta e com principal ação no útero materno. Embora a maioria dos hormônios envolvidos na gestação e parto sejam comuns entre as espécies de mamíferos, alguns aspectos da secreção de gonadotrofinas, progesterona e esteroides pela unidade feto-placentária são exclusivos na égua. Assim, o conceito de cooperação interdependente entre placenta, feto e endométrio torna-se fundamental nessa espécie, primando a manutenção da gestação, desenvolvimento fetal e desencadeamento do parto.

**Palavras-chave:** prenhez, parto, hormônios, equinos.

### Abstract

*Several hormones are involved throughout pregnancy and it is a lot more complex than the progesterone predominance as believed. Likewise, the process of parturition is not an event attributed to an isolated hormonal trigger but a cascade of endocrinological alterations that act in a coordinated sequence. These circulating hormones in the pregnant mare are produced by fetal precursors, metabolized by the placenta and act mainly in maternal uterus. Although most hormones involved in pregnancy and parturition are common among mammalian species, some aspects of fetoplacental secretion of gonadotrophins, progesterone and steroids are unique in the mare. Thus, the concept of interrelationship between placenta, fetus and endometrium is fundamental in this species, aiming pregnancy maintenance, fetal development and triggering of parturition.*

**Keywords:** pregnancy, parturition, hormones, equine.

### Introdução

A gestação na espécie equina tem sido estudada em diversos aspectos relacionados à fisiologia, endocrinologia e neurobiologia com o objetivo de melhor estabelecer os mecanismos e atividades biológicas relacionadas a esta fase.

Na égua o período gestacional é longo, entre 320 a 360 dias, sendo que o término da maturação fetal ocorre somente nos últimos 5 dias anteriores ao parto (Rossdale; Silver, 1982; Leblanc, 1996). Outra característica peculiar desta espécie é que o segundo estágio do parto é rápido, com duração entre 20-30 minutos (Ousey, 2004).

O nascimento de um potro viável depende da coordenação de eventos endócrinos envolvidos na manutenção da gestação, maturação fetal e preparação materna para o parto. Quando estes processos não ocorrem em conjunto, existe um elevado risco de morte neonatal e em alguns casos, materna (Ousey, 2004).

Para que a gestação ocorra normalmente, é necessário que haja um ambiente uterino adequado que permita trocas gasosas e metabólicas entre a mãe e o feto (Allen, 2002a). Nos mamíferos o principal determinante para o crescimento fetal intrauterino é a placenta, na dependência do tamanho, morfologia, fornecimento sanguíneo e quantidade de transportadores placentários, assim como a síntese e metabolismo de hormônios e nutrientes pela mesma (Fowden et al., 2006).

A placenta é considerada um órgão transitório e endocrinamente ativo (Troedsson; Sage, 2001), capaz de secretar um número importante de hormônios, incluindo esteroides, peptídeos, glicoproteínas e eicosanóides, que são lançados tanto na circulação materna quanto na fetal, desempenhando um importante papel no desenvolvimento fetal (Fowden et al., 2006).

A espécie equina apresenta particularidades em relação ao desenvolvimento morfológico do embrião, à origem dos anexos fetais, à interface materno-fetal, ao desenvolvimento dos cálices endometriais e à síntese hormonal pela unidade feto-placentário (Allen, 2001). Desta forma, o objetivo desta revisão de literatura é abordar os principais mediadores endócrinos envolvidos na gestação e periparto das éguas.

### Gonadotrofina coriônica equina

Um dos aspectos particulares da gestação de equinos é a secreção de gonadotrofina coriônica equina (eCG), um hormônio glicoproteico de alto peso molecular secretado pelas células dos cálices endometriais (Gospodarowicz, 1972). Os cálices são formados por células trofoblasticas binucleadas que invadem o endométrio materno, na base do crono gravídico (Antczak et al., 2013).

Os níveis circulantes podem ser detectados pela primeira vez entre os dias 37 a 41 após a ovulação, e aumentam rapidamente até alcançar um pico sérico de 40-180 UI/mL aos 55 – 75 dias. A ação semelhante ao LH do eCG induz a ovulação e/ou luteinização de folículos dominantes de sucessivas ondas foliculares, que são estimuladas nos ovários durante o primeiro terço da gestação (Evans; Irvine, 1975), e cujos corpos lúteos resultantes mantêm os níveis de progesterona plasmática ( $P_4$ ) até que a placenta esteja suficientemente madura para suprir os hormônios necessários para a manutenção da gestação (Squires; Ginther, 1975; Pashen, 1984; Lunn et al., 1997; Allen, 2001). A partir dos 120 dias de gestação os níveis de eCG são praticamente indetectáveis (Allen, 1969; Allen, 1975), refletindo o ciclo de desenvolvimento e degeneração dos cálices endometriais (Allen et al., 2002b).

Especula-se que uma função também importante do desenvolvimento dos cálices endometriais na espécie equina, seja a secreção de eCG incitando a produção de Fator de Crescimento Epidermal (EGF), pelas glândulas endometriais, em resposta ao aumento das concentrações de  $P_4$  e promovendo as interdigitações entre o corioalantóide e endométrio (Allen; Wilsher, 2009), uma vez que em mulheres o EGF desempenha um papel central para o crescimento do trofoblasto e placentação (Evain-Brion; Alsat, 1994; Maruo et al., 1995).

De acordo com Daels et al. (1998), o eCG também eleva as secreções de estrogênio, o que altera a expressão de enzimas chave na esteroidogênese (Albrecht; Daels, 1997).

A quantidade de eCG produzida é variável e depende do tamanho e volume total dos cálices endometriais (Allen, 1975), que por sua vez é determinado pela largura e desenvolvimento da cinta coriônica e grau de invasão do endométrio (Allen; Stewart, 1993).

A idade e a paridade materna (Day; Rowlands, 1947), o genótipo fetal (Allen, 1982) e o ambiente uterino (Allen et al., 1993) são fatores que podem exercer efeitos no desenvolvimento, atividade secretória e manutenção dos cálices endometriais.

### Progestágenos

Progestágenos são hormônios esteroides de cadeia C-21, produzidos por uma variedade de tecidos incluindo útero, ovários, placenta e glândulas adrenais, envolvidos em muitas funções reprodutivas nos mamíferos (Ousey, 2004).

A gestação da égua apresenta padrões de progestágenos peculiares em relação às outras espécies, diferindo marcadamente do tão aceito simples predomínio progesterônico. Em muitas espécies, a progesterona ( $P_4$ ) é considerada o hormônio dominante durante toda a gestação (Raeside, 1995), e sua concentração declina antes do parto, sugerindo sua participação no desencadeamento do mesmo.

Entretanto esta situação não se repete na égua. Durante a fase inicial, a manutenção da gestação é dependente da produção de  $P_4$  pelo corpo lúteo primário, formado a partir do folículo ovulado (Holtan et al., 1979; Pashen, 1984; Holtan et al., 1991; Vaala; Sertich, 1994; Ousey, 2004; Ousey et al., 2005). Um segundo aumento ocorre a partir da quinta semana de gestação, coincidindo com o início da produção de eCG causado pelo efeito luteotrófico deste hormônio, estimulando o corpo lúteo primário e a formação de corpos lúteos suplementares (Hoffmann et al., 1996). A placenta também secreta progestágenos a partir do dia 50, e em torno do dia 150, quando cessa a função dos corpos lúteos, está desenvolvida o suficiente para assumir o suprimento hormonal (Squires; Ginther, 1975; Holtan et al., 1979; Pashen, 1984; Ginther, 1992; Vaala; Sertich, 1994; Allen, 2001; Ousey et al., 2005) e formando a unidade feto-placentária.

O colesterol, principal precursor dos hormônios esteroides, é possivelmente derivado da circulação materna e atravessa o tecido placentário para ser convertido em pregnenolona ( $P_5$ ) pela enzima  $P450_{SCC}$ , que é presente em tecidos placentários e fetais, estes formados principalmente pelas glândulas adrenais e gônadas (Han et al., 1995a; Han et al., 1995b; Chavette et al., 1997).

A placenta equina apresenta atividade da enzima  $3\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase ( $3\beta$ HSD), que é capaz de converter esteroides  $C_{21}\Delta_5$ , como a  $P_5$ , em  $C_{21}\Delta_4$ , como a  $P_4$  e  $5\alpha$ -reduzidos progestágenos (Han et al., 1995b).

Sendo assim, durante o terço médio e final da gestação a  $P_5$  seria reduzida a  $P_4$  no tecido placentário e lançada na circulação umbilical ou metabolizada em  $5\alpha$ -pregnane,3,20-dione ( $5\alpha$ -DHP) no endométrio,



sugerindo-se que este último participe como substrato primário para outros metabólitos (Chavette et al., 1997; Ousey et al., 2003; Ousey et al., 2005). Consequentemente, uma pequena quantidade de P<sub>5</sub> e provavelmente nenhuma P<sub>4</sub> atravessaria a placenta para alcançar a circulação materna (Ousey et al., 2005).

Estudos apontam que a P<sub>5</sub> é provavelmente originada das glândulas adrenais do feto (Raeside, 1995; Ousey, 2004), embora pouca atividade de P450<sub>SCC</sub> tenha sido detectada neste órgão (Thorburn, 1993; Han et al., 1995a). Essa origem é reforçada pelo estudo de Pashen e Allen (1979), os quais não evidenciaram alterações drásticas nos níveis de progestágenos no plasma materno após a remoção das gônadas fetais durante a gestação avançada. Posteriormente, Han et al. (1995a) localizaram enzimas estereoisoméricas na córtex adrenal fetal, concluindo que este órgão parece ser responsável pela maior fonte de P<sub>5</sub> que é lançada na artéria umbilical. Não obstante, estudos *in vitro* demonstraram que o fígado fetal pode converter a P<sub>5</sub> em progestágenos (Schutzer; Holtan, 1996).

As rotas específicas envolvidas na síntese dos progestágenos nas diferentes idades gestacionais e sua localização nos tecidos uteroplacentários ainda são foco de muitas pesquisas. Diferenças na mensuração de concentrações de oito progestágenos na circulação uterina e umbilical indicaram que o tecido uteroplacentário é o principal local de produção destes hormônios na gestação avançada (Holtan et al., 1991).

Metabolismo de P<sub>5</sub> e 5 $\alpha$ -DHP pelos tecidos fetais pode também levar a produção de neuroesteroides com efeitos no sistema nervoso central, especialmente 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnane, que apresenta propriedades anestésicas e pode deprimir a atividade do sistema nervoso central fetal e manter o feto e o miométrio quiescentes durante a gestação avançada (Ousey et al., 2003).

As concentrações de progestágenos plasmáticos totais (excluindo a P<sub>4</sub>), em particular 5 $\alpha$ -DHP, descrito como progestágeno predominante e com maior importância biológica, aumentam substancialmente durante o último mês de gestação (Holtan et al., 1991; Hamon et al., 1991; Chavette et al., 1997; Fowden et al., 2002) e declinam abruptamente dias ou horas da iminência do parto (Hamon et al., 1991; Chavette et al., 1997; Fowden et al., 2002; Ousey, 2004; Ousey et al., 2005).

Os progestágenos pertencentes ao grupo 5 $\alpha$ -pregnanes têm sido detectados na circulação materna em torno do dia 30-60, aumentando gradualmente a partir do dia 300 (Holtan et al., 1975; Vaala; Sertich, 1994). A elevação dos níveis de progestágenos pré-parto é atribuída ao aumento da atividade das adrenais fetais (Rossdale et al., 1992), e é associada ao desenvolvimento e secreção da glândula mamária, enquanto seu declínio parece ocorrer concomitante com o aumento do cortisol fetal (Rossdale et al., 1991; Ousey, 2004).

### Estrógenos

Produção de estrona e estradiol foi identificada no blastocisto equino antes mesmo do dia 8 pós-ovulação (Mayer et al., 1977; Zavy et al., 1979; Flood et al., 1979). Para Berg e Ginther (1978) e Zavy et al. (1979) a produção de estrógenos pelo embrião equino pode desempenhar um papel no aumento do fluxo sanguíneo uterino, no equilíbrio hidroeletrólítico e transporte de moléculas como carboidratos e aminoácidos para o local de placentação, hipertrofia e hiperplasia das glândulas endometriais e estimular a produção de secreção histotrófica pelo endométrio materno. Indica-se também que atue na sinalização para o reconhecimento materno da gestação (Flood et al., 1979; Zavy et al., 1979; Marsan et al., 1987; Wooding; Burton, 2008), implantação (Flood et al., 1979), manutenção do corpo lúteo na gestação inicial (Berg; Ginther, 1978; Marsan et al., 1987), assim como atuar conjuntamente com a P<sub>4</sub> na hipertrofia do miométrio e aumento do tônus uterino (Berg; Ginther, 1978).

A égua prenhe apresenta elevadas concentrações de estrógenos no sangue e urina durante a segunda metade da gestação (Pashen, 1984; Marshall et al., 1999). Existem dois grupos de estrógenos, o primeiro formado pelos estrógenos fenólicos: estrona, estradiol-17 $\alpha$  e estradiol-17 $\beta$ ; e o segundo formado pelos estrógenos com anel  $\beta$  insaturados: equilina e equinilina, exclusivos dos equinos. Estes últimos podem representar em torno de 65% da concentração total de estrógenos produzidos na gestação avançada (Pashen; Allen 1979; Raeside et al., 1982; Pashen, 1984; Vaala e Sertich, 1994; Ousey, 2004).

Na literatura, está bem definido que os estrógenos maternos, na gestação inicial, são provenientes dos ovários, e o tecido placentário é o local de biossíntese destes esteroides a partir do terço médio de gestação (Barnes et al., 1975; Raeside et al., 1979; Terqui; Palmer, 1979). Ainsworth e Ryan (1966) estabeleceram que a placenta apresenta uma grande atividade intrínseca da aromatase, que é capaz de converter compostos C<sub>19</sub> e C<sub>18</sub> esteroides neutros em estrógenos.

Estudos *in vivo* e *in vitro* indicam que a desidroepiandrosterona (DHA) é o principal precursor dos estrógenos (Raeside, 1976; Rance; Park, 1978; Raeside, et al., 1979; Raeside; Renaud, 1985; Raeside, 1995; Marshall et al., 1999), e é produzido em grandes quantidades pelas gônadas fetais (Raeside, 1976), e tem sido identificado como um dos principais constituintes nas amostras de plasma coletadas da artéria umbilical (Raeside, et al 1979; Raeside, et al 1982). Ele é secretado na artéria umbilical e aromatizado na placenta (Barnes et al.; 1975; Raeside, et al 1979) via rota convencional  $\Delta^{4-5}$ , em estrona, estradiol-17 $\alpha$  e estradiol-17 $\beta$  (Pashen, 1984).



Ao contrário de outras espécies que apresentam um marcado aumento nos níveis de estrógenos na gestação tardia (Raeside, 1995), na égua os níveis destes esteroides aumentam a partir do dia 80 pós ovulação (Rance; Park, 1978; Vaala; Sertich, 1994) de forma constante até os últimos 2-3 meses, com pico no sétimo e oitavo mês (Pashen, 1984; Vaala; Sertich, 1994) e declinando gradativamente até alcançarem valores basais na proximidade do parto (Cox, 1975; Pashen; Allen, 1979; Pashen, 1984). Barnes et al. (1975) evidenciaram que o estradiol-17 $\beta$  foi o único estrógeno a apresentar concentrações elevadas ao termo, sendo que Haluska e Currie (1988) detectaram um leve aumento na sua concentração entre 4 a 2 dias antecedentes ao parto.

Esse padrão hormonal pode refletir outra singularidade na gestação equina, que é o rápido desenvolvimento e subsequente regressão das gônadas fetais durante a segunda metade da gestação (Cole et al., 1933; Rance; Park, 1978; Vaala; Sertich, 1994; Raeside, 1995). Elas crescem significativamente devido a hipertrofia e hiperplasia das células intersticiais (Hay; Allen, 1975), atingindo tamanho máximo e um peso de aproximadamente 350g entre os dias 230 e 260 (Cole et al., 1933), e consequentemente suprem os precursores para produção de estrógenos (Rance; Park, 1978). Nesse período chegam a ocupar um terço do volume total da cavidade abdominal do feto (Allen, 2001) e então regredem constantemente até termo (Raeside, 1995). O sexo do potro não afeta a produção de estrógenos (Raeside et al., 1979), porém seus níveis podem ser influenciados pelo indivíduo (Rance e Park, 1978; Haluska; Currie, 1988), raça (Palme et al., 2001), fotoperíodo, duração da gestação (Haluska; Currie, 1988), e paridade (Cox, 1975).

Apesar da função dos elevados níveis de estrógenos a partir do terço médio da gestação não estar bem esclarecida, estudos indicam que podem estimular o desenvolvimento de vasos sanguíneos tanto no compartimento materno quanto fetal (Pashen; Allen, 1979). Além disso o estradiol 17 $\beta$  e PGF- $2\alpha$  agem na função endócrina fetal, no fluxo sanguíneo regional e na contratilidade miometrial, afetando indiretamente o transporte de nutrientes e oxigênio pela placenta. A formação de receptores uterinos para ocitocina e aumento das junções uterinas tipo *gap*, estimulando a contratilidade miometrial (Silver, 1990; Vaala; Sertich, 1994) e o seu papel na síntese e biodisponibilidade de prostaglandinas no endométrio materno e nos mecanismos para a eutocia também são atribuídos aos estrógenos, o que pode explicar a dificuldade para o parto em éguas com deficiência destes esteroides (Pashen; Allen, 1979).

### Glicocorticóides

A maturação e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal do feto e o aumento da secreção de adrenocorticosteroides que ocorre antes do parto na maioria das espécies mamíferas parece exercer um papel central na maturação final pulmonar e produção de surfactante, maturação renal, aumento das reservas de glicogênio hepático e ativação de sistemas enzimáticos envolvidos na maturação do intestino e até mesmo auxiliar no fechamento dos ductos arteriosos (Barnes et al., 1978; Clyman et al., 1981; Liggins, 1976; Silver, 1990), proporcionando a adaptação ao ambiente extra-uterino (Liggins, 1976).

No feto equino, ocorre um abrupto crescimento das adrenais no último mês de gestação (Silver, 1990) e esse incremento está associado primariamente ao crescimento da região do córtex e em particular ao espessamento da zona fasciculada, com aumento do número de mitocôndrias vesiculadas e na quantidade de retículo endoplasmático liso nessas células (Webb; Stevens, 1981). Han et al. (1995a) evidenciaram por meio uma baixa atividade das enzimas P450<sub>SCC</sub> ou P450<sub>C17</sub> na zona fasciculada até aproximadamente o dia 300 de gestação, com evidencia de aumento de atividade na proximidade do parto.

Essas modificações de massa, estruturais e ativação das enzimas esteroideogênicas da zona fasciculada são fundamentais para a maturação das adrenais fetais e a sensibilidade da adrenal ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (Whittle et al., 2001). Ele é o principal hormônio trófico das adrenais produzido pelas células corticotróficas da hipófise anterior, na proximidade do parto (Fowden; Silver, 1995). As adrenais são pouco responsivas ao ACTH até os últimos 3-5 dias de gestação, e não é observado um significativo aumento nos níveis plasmáticos de ACTH até o dia do parto (Fowden; Silver, 1995). O cortisol fetal permanece baixo até 4-5 dias antes do parto (Silver et al., 1991) e aumenta exponencialmente nas últimas 24-36h (Silver; Fowden, 1982), com uma significativa elevação durante a fase de expulsão. Neste mesmo período, ocorre uma diminuição da atividade placentária de 3 $\beta$ -HSD que contribui para o declínio dos progestágenos no plasma materno, evidenciado nas últimas 12-24h pré-parto (Holtan et al., 1991; Chavette et al., 1997).

De acordo com Fowden e Silver (1995) essa mudança da síntese de P<sub>5</sub> para cortisol pelas adrenais fetais na gestação avançada pode desempenhar um importante papel para o início do parto. É proposto que um efeito cumulativo dos progestágenos no final da gestação, principalmente 3 $\beta$ 5P, também inibiria a atividade da 3 $\beta$ -HSD nas adrenais fetais, que poderia induzir a uma redução da secreção de corticosteroides por esta glândula, resultando em um subsequente aumento no ACTH fetal o que levaria a produção de cortisol (Chavette et al., 1997).

A atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fetal e aumento dos glicocorticóides que iniciam a maturação fetal provavelmente estão envolvidas no desencadeamento do parto (Silver, 1990; Fowden; Silver, 1995; Ousey, 2004).

## Prostaglandinas

As prostaglandinas (PGs) fazem parte de uma grande família de hormônios que tem como principal precursor o ácido aracônico. Esses hormônios não são armazenados nas células e sua síntese é realizada por enzimas de acordo com a demanda. Em vista disso, são instáveis e de difícil quantificação no plasma periférico (Ousey, 2004).

Outra peculiaridade da prenhez em equinos é a capacidade de o embrião secretar prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) e a prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) quando cultivados *in vitro* (Stout; Allen, 1996). Provavelmente responsáveis por estimular as contrações miométriais, que são requeridas para a propulsão do conceito no interior do lúmen uterino durante o período de reconhecimento materno da gestação, que por sua vez irá inibir a liberação sistêmica de  $PGF_{2\alpha}$  pelo endométrio, mantendo a função luteal (Stout; Allen., 2001).

Na égua (Ousey, 2004), assim como em outras espécies, as PGs mais atuantes durante a gestação e o parto são a  $PGF_{2\alpha}$  e a  $PGE_2$ . Do terço médio ao final da gestação, são produzidas pelo tecido útero-placentário e são liberadas no líquido amniótico e alantoideano, assim como na circulação umbilical e uterina, porém as concentrações no plasma periférico geralmente permanecem baixas (1-2 ng/mL) durante a maior parte do período gestacional.

Na égua, é proposto um mecanismo similar às ovelhas (Challis et al., 2000), com a existência de um efeito parácrino entre a síntese de PGs e o catabolismo de progestágenos. Conforme as concentrações de progestágenos declinam na proximidade do parto, permite uma diminuição na atividade de 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) e conseqüentemente um aumento da síntese de PGs e início das contrações miométriais (Han et al., 1995b).

Concomitante ao aumento das concentrações de glicocorticoides fetais ocorre um aumento progressivo na síntese de PGs, em particular  $PGE_2$ , no plasma, líquido amniótico e tecidos uterinos de mulheres e ovelhas (Whittle et al., 2001). Esse incremento de  $PGE_2$  é seguido de um aumento na produção de  $PGF_{2\alpha}$  e início do parto (Challis et al., 1997).

A  $PGE_2$  tem sido implicada por exercer um *feedback* positivo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fetal na gestação tardia, atuando na liberação de cortisol. As concentrações *in utero* de  $PGE_2$  aumentam paralelamente com os níveis de cortisol plasmático fetal (Fowden et al., 1994; Challis et al., 2000; Whittle et al., 2001). Além disso, foi demonstrado que a  $PGE_2$  aumentou a expressão de P450C17 nas células corticais da adrenal de bovinos, sugerindo que esta PG pode estar diretamente envolvida com a síntese de cortisol (Rainey et al., 1991).

Durante o primeiro estágio do parto, os níveis de um metabólito da  $PGF_{2\alpha}$  (PGFM) aumentam abruptamente ( $\geq 18$  ng/mL) seguido de uma segunda elevação (100 - 182 ng/mL) durante a fase expulsiva do parto (Pashen; Allen, 1979; Silver et al., 1979; Stewart et al., 1984; Haluska; Currie, 1988; Vivrette et al., 2000), momento em que estimulam as fortes contrações miométriais pelo aumento das concentrações de cálcio intracelular (Leadon et al., 1982). Haluska e Currie (1988) detectaram um aumento repentino nas concentrações de PGFM exatamente antes da ruptura da membrana corioalantóide. Associado a isto, as PGs atuam no relaxamento cervical (Challis et al., 1997; Rigby et al., 1998), na contratilidade uterina, no fluxo sanguíneo utero-placentário e na adaptação do feto para o processo do parto (Challis et al., 1997).

## Ocitocina

Ocitocina é um hormônio secretado pela neurohipófise e pode ser produzido por outros tecidos incluindo corpo lúteo, córion, âmnio e decídua, onde se liga a receptores locais atuando de forma parácrina (Mitchell et al., 1998).

A ocitocina e  $PGF_{2\alpha}$  são responsáveis pelas contrações uterinas que ocorrem durante o parto em mulheres e animais domésticos (Pashen, 1984; Silver, 1990). Na égua (Ousey, 2004) e em outras espécies, a elevação dos níveis de ocitocina no parto é associada com o aumento do número de receptores uterinos ao hormônio e formação de junções do tipo *gap*. Além disso, estudos apontam que a ocitocina estimula a produção uterina de PGs durante o parto por meio da ligação da ocitocina em seus receptores no endométrio de ovelhas (Roberts et al., 1976) e na decídua de mulheres (Fuchs et al., 1982). Em contrapartida, tem sido proposto que PGs estimulam a produção de ocitocina em suínos (Forsling et al., 1979) e humanos (Gillespie et al., 1972).

Corroborando com estes estudos, Allen et al. (1973) observaram um aumento dos níveis de ocitocina durante o segundo estágio do parto em éguas. O pico de ocitocina durante as contrações máximas e expulsão fetal, pode ser explicado por um estímulo do reflexo de Ferguson - Harris (Vivrette et al., 2000).

## Relaxina

Relaxina é um hormônio polipeptídico membro da família de compostos semelhantes a insulina (Sherwood, 1994) encontrado em altas concentrações durante a gestação em muitas espécies, incluindo ratos, coelhos, porcos, cães e felídeos (Sherwood, 1994; Steinetz et al., 1996; Dorsser et al., 2006). Sua molécula é formada por duas cadeias peptídicas (A e B) (Klonisch et al., 1995).



A fonte de relaxina durante a gestação difere entre as espécies, sendo na égua este secretado pela placenta e não pelo corpo lúteo, mais especificamente nas células do trofoblasto (Klonisch et al., 1995).

Níveis plasmáticos de relaxina foram detectados a partir do dia 80 de gestação, momento em que a placenta está em pleno desenvolvimento e a unidade feto-placentária inicia a síntese esteroidogênica, com um incremento observado no terço médio, em torno do dia 176-200 e declinando durante os próximos 60 dias. Após este período aumenta consistentemente até o parto (Stewart; Stabenfeldt, 1981).

É evidenciado um aumento pré-parto, provavelmente iniciado pela secreção de ocitocina (Stewart et al., 1984; Thorburn, 1993). Os níveis pós-parto retornam a valores pré-gestacionais rapidamente após o delivramento das membranas fetais (Stewart et al., 1992), mas permanecem elevados nos quadros de retenção placentária (OUSEY, 2004).

Sugere-se que ela seja responsável por promover dilatação cervical como ocorre em porcas (Kertiles; Anderson, 1979) e ratas (Hollingsworth et al., 1979) e relaxamento dos ligamentos interpubianos como em cobaias e camundongas. Pode ter um papel sinérgico com a P<sub>4</sub> para a manutenção da gestação (Stewart; Stabenfeldt, 1981).

Apesar de ser responsabilizada pelo relaxamento do miométrio, a relaxina aumenta de forma importante durante o parto, talvez para garantir quiescência uterina antes das contrações da fase expulsiva. As PGs em alta concentração podem ser as responsáveis por remover o efeito de relaxamento miométrial exercido pela relaxina (Haluska; Currie, 1988).

Devido a placenta ser o principal local de origem e expressão deste hormônio durante a maior parte do período gestacional na égua, a relaxina tem sido utilizada como um marcador endócrino para avaliar a função placentária e o bem-estar fetal (Stewart et al., 1992; Ryan, et al., 1998; Ryan et al., 2009). Os resultados apontam para a validação da relaxina como um marcador biológico para identificação de gestações de risco em éguas com comprometimento da função placentária (Ryan et al., 2009).

Desta forma, podemos concluir que a prenhez na égua é um evento complexo endocrinologicamente, sendo que cada fase apresenta um perfil hormonal específico. Claramente ainda existe muito a ser desvendado e questionado, mas é evidente que o conhecimento de cada fase e cada rota hormonal é essencial para diagnóstico de eventuais problemas e instituição de tratamento ou prevenção mais adequados.

## Referências

- Albrecht BA, Daels PF.** Immunolocalization of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, cytochrome P450 17 alpha-hydroxylase and cytochrome P450 aromatase in the equine corpus luteum of dioestrus and early pregnancy. *J Reprod Fertil*, v.111, p.127-133, 1997.
- Ainsworth L, Ryan KJ.** Steroid hormone transformation by the endocrine organs from pregnant mammals. 1. Estrogen biosynthesis by mammalian placental preparations *in vitro*. *Endocrinology*, v.79, p. 875-883, 1996.
- Allen WR.** A quantitative immunological assay for pregnant mare serum gonadotrophin. *J Endocrinol*, v.43, p.581-591, 1969.
- Allen WR, Chard T, Forsling ML.** Peripheral plasma levels of oxytocin and vasopressin in the mare during parturition. *Endocrinology*, v.57, p.175-176, 1973.
- Allen WR.** The influence of fetal genotype upon endometrial cup development and PMSG and progestagen production in equids. *J Reprod Fertil (Suppl)*, v.23, p.405-413, 1975.
- Allen WR.** Immunological aspects of the equine endometrial cup reaction and the effect of xenogeneic pregnancy in horses and donkeys. *J Reprod Fertil (Suppl)* v.31, p.57-94, 1982.
- Allen WR, Skidmore JA, Stewart F, Antczak DF.** Effects of fetal genotype and uterine environment on placental development in equids. *J Reprod Fertil*, v.97, p.55-60, 1993.
- Allen WR, Stewart F.** Equine chorionic gonadotrophins. In: McKinnon AO & Voss JL (eds) *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger, pp 81-96, 1993.
- Allen WR.** Fetomaternal interactions and influences during equine pregnancy. *Reproduction*, v. 121, p513-527, 2001.
- 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*, v.123, p. 445-453, 2002a.
- Allen WR, Wilsher S, Stewart F, Ousey J, Fowden A.** The Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse: II *Endocrinology of pregnancy. J Endocrinol*, v.172, p.237-246, 2002b.
- Allen WR, Wilsher S.** A review of implantation and early placentation in the mare. *Placenta*, v.30, p.1005-1015, 2009.
- Antczak DF, De Mestre AM, Wilsher S, Allen WR.** The equine endometrial cup reaction: a fetomaternal signal of significance. *Annu Rev Anim Biosci*, p. 419-442, 2013.
- Barnes RJ, Nathanielsz PW, Rosedale PD, Comline RS, Silver M.** Plasma progestagens and oestrogens in fetus and mother in late pregnancy. *J Reprod Fertil (Suppl.)*, v.23, p. 617-623, 1975.



- Barnes RJ, Comline RS, Silver M.** Effect of cortisol on liver glycogen concentrations and in hypophysectomised adrenalectomised and normal foetal lambs during late or prolonged gestation. *J Physiol*, v.275, p.567-579, 1978.
- Berg SL, Ginther OJ.** Effect of estrogens on uterine tone and life span of the corpus luteum in mares. *J Anim Sci*, v.47, p. 203-208, 1978.
- Challis JRG, Lye SJ, Gibb W.** Prostaglandins and parturition. *Ann NY Acad Sci*, v.828, p.254-267, 1997.
- Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ.** Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev*, v.21, p.14-50, 2000.
- Chavette P, Holtan D, Ousey JC, Rossdale PD.** Biosynthesis and possible biological roles of progestagens during equine pregnancy and in the newborn foal. *Equine Vet J Suppl*, v.24, p.89-95, 1997.
- Clyman RI, Maunay F, Roman C, Heyman MA, Ballard PA, Rudolph AM, Payne B.** Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of pre-term lambs. *Am J Physiol*, v.241, p.415-420, 1981.
- Cole HH, Hart GH, Lyons WR, Catchpole HR.** The development and hormonal content of fetal horse gonads. *Anatomical Record*, v.56, p.275-293, 1933.
- Cox JE.** Oestrone and equilin in the plasma of the pregnant mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.23, p.463-8, 1975.
- Daels PF, Albrecht BA, Mohammed HO.** Equine chorionic gonadotropin regulates steroidogenesis in pregnant mares. *Biol Reprod*, v.59, p.1062-1068, 1998.
- Day FT, Rowlands IW.** Serum gonadotrophins in Welsh and Shetland ponies. *J Endocrinol*, v.5, p.1-8, 1947.
- Dorsser FJH, Swanson WF, Lasano S, Steinetz BG.** Development, validation, and application of a urinary relaxin radioimmunoassay for the diagnosis and monitoring of pregnancy in felids. *Biol Reprod*, v.74, p.1090-1095, 2006.
- Evain-Brion D, Alsat E.** Epidermal growth factor receptor and human fetoplacental development. *J Pediatric Endocrinol*, v.7, p.295-302, 1994.
- Evans MJ, Irvine CHG.** Serum concentrations of FSH, LH and progesterone during the oestrous cycle and early pregnancy in the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.23, p.193-200, 1975.
- Flood PF, Betteridge KJ, Irvine DS.** Oestrogens and androgens in blastocoelic fluid and cultures of cells from equine conceptuses of 10-22 days gestation. *J Reprod Fertil Suppl*, v.27, p.413-420, 1979.
- Forstling ML, Macdonald KA, Ellendorff F.** The neurohypophysial hormones. *Anim Reprod Sci*, v.2, p. 43-56, 1979.
- Fowden AL, Ralph MM, Silver M.** Nutritional regulation of uteroplacental prostaglandin production and metabolism in pregnant ewes and mares during late gestation. *Exp Clin Endocrinol*, v.102, p.212-221, 1994.
- Fowden AL, Silver, M.** Comparative development of the pituitary-adrenal axis in the fetal foal and lamb. *Reprod Dom Anim*, v.30, p. 170-177, 1995.
- Fowden AL, Ousey JC, Forhead AJ, Rossdale PD, Grainger L, Houghton E, Evans MJ.** Uteroplacental production of 5alpha-pregnane-3, 20-dione (5alphaDHP) in pregnant mares. *Theriogenology*, v.58, p.821-824, 2002.
- Fowden AL, Ward JW, Wooding FPB, Forhead AJ, Contancia M.** Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol*, v.572, n.1, p. 5-15, 2006.
- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P.** Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science*, v.215, p.1396-1398, 1982.
- Gillespie A, Grummer HC, Chard T.** Oxytocin release by infused prostaglandin. *Br Med J*, v.1, p.543-544, 1972.
- Ginther OJ.** Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects. 2nd ed. Madison, Wisconsin, Equiservices, 1992. 642pp.
- Gospodarowicz D.** Purification and physicochemical properties of the pregnant mare serum gonadotropin (PMSG). *Endocrinology*, v.91, p.101-61, 1972.
- Haluska GJ, Currie WB.** Variation in plasma concentrations of oestradiol-17 beta and their relationship to those of progesterone, 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F-2 alpha and oxytocin across pregnancy and at parturition in pony mares. *J Reprod Fertil*, v.84, p.635-46, 1988.
- Hamon M, Clarke SW, Houghton E, Fowden AL, Silver M, Rossdale PD, Ousey JC, Heap RB.** Production of 5alpha-dehydroprogesterone during late pregnancy in the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.44, p.529-535, 1991.
- Han X, Fowden AL, Silver M, Holdstock N, Mcgladdery AJ, Ousey JC, Allen WR, Rossdale PD, Challis JRG.** Immunohistochemical localisation of steroidogenic enzymes and phenylethanolamine-N-methyl-transferase (PMNT) in the adrenal gland of the fetal and newborn foal. *Equine Vet J*, v.27, p.140-146, 1995a.
- Han X, Rossdale PD, Ousey JC, Holdstock N, Allen WR, Silver M, Fowden AL, Mcgladdery AJ, Labrie F, Belanger A, Ensor CM, Tai H-H, Challis JRG.** Location of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase (PGDH) and steroidogenic enzymes in the equine placenta. *Equine Vet J*, v.27, p.334-339, 1995b.
- Hay MF, Allen WR.** An ultrastructural and histochemical study of the interstitial cells in the gonads of the fetal horse. *J Reprod Fertil Suppl*, v.23, p.557-561, 1975.
- Hoffmann B, Gentz F, Failing K.** Investigations into the course of progesterone-, oestrogen- and eCG-concentrations during normal and impaired pregnancy in the mare. *Reprod Dom Anim*, v.31, p.717-723, 1996.



- Hollingsworth M, Isherwood CNM, Foster RW.** The effects of oestradiol benzoate, progesterone, relaxin and ovariectomy on cervical extensibility in the late pregnant rat. *J Reprod Fertil*, v.56, p.471-477, 1979.
- Holtan DW, Nett TM, Estergreen VL.** Plasma progestins in pregnant, postpartum and cycling mares. *J Anim Sci*, v.40, p.251-260, 1975.
- Holtan DW, Squires EL, Lapin DR, Ginther OJ.** Effect of ovariectomy on pregnancy in mares. *J Reprod Fertil Suppl*, v.27, p.457-63, 1979.
- Holtan DW, Houghton E, Silver M, Fowden AL, Ousey J, Rosedale PD.** Plasma progestagens in the mare fetus and newborn foal. *J Reprod Fertil Suppl*, v.44, p.517-528, 1991.
- Kertiles LP, Anderson LL.** Effect of relaxin on cervical dilation, parturition and lactation in the pig. *Biol Reprod*, v.21, p.57-68, 1979.
- Klonisch T, Ryan PL, Yamashiro S, Porter DG.** Partial complementary deoxyribonucleic acid cloning of equine relaxin messenger ribonucleic acid, and its localization within the equine placenta. *Biol Reprod*, v.52, p.1307-1315, 1995.
- Leadon DP, Rosedale PD, Jeffcott LB, Allen WR.** A comparison of agents for inducing parturition in mares in the pre-viable and premature periods of gestation. *J Reprod Fertil Suppl*, v.32, p.597-602, 1982.
- LeBlanc MM.** Equine perinatology: What we know and what we need to know. *Anim Reprod Sci*, v.42, p. 189-196, 1996.
- Liggins GC.** Adrenocortical related maturational events in the fetus. *Am J Obstet Gynecol*, v.126, p.931-939, 1976.
- Lunn P, Vagnoni KE, Ginther OJ.** The equine immune response to endometrial cups. *J Reprod Immunol*, v.34, p. 203-216, 1997.
- Marsan C, Goff AK, Sirois J, Betteridge KJ.** Steroid secretion by different cell types of the horse conceptus. *J Reprod Immunol Suppl*, v.35, p. 363-369, 1987.
- Marshall DE, Gower DB, Silver M, Fowden AL, Houghton E.** Cannulation in situ of equine umbilicus. Identification by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) of differences in steroid content between arterial and venous supplies to and from the placental surface. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.68, p.219-228, 1999.
- Maruo T, Matsuo H, Otani T, Modizuki M.** Role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in the development of the human placenta. *Reprod Fertil Dev*, v.7, p.1465-70, 1995.
- Mayer RE, Vernon MW, Zavy MT, Bazer FW, Sharp DC.** Estrogen production by the early equine conceptus. *Ahstr. No. 466 of 69th Annu. Meet. of Amer. Soc. Anim. Sci., University of Wisconsin, Madison, 1977.*
- Mitchell BF, Fang X, Wong S.** Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition? *Rev Reprod*, v.3, p.113-122, 1998.
- Ousey JC, Forhead AJ, Rosedale PD, Grainger L, Houghton E, Fowden AL.** The ontogeny of uteroplacental progestagen production in pregnant mares during the second half of gestation. *Reproduction*, v.69, p.540-548, 2003.
- Ousey JC.** Peripartal Endocrinology in the Mare and Foetus. *Reprod Domest Anim*, v.39, p.222-231, 2004.
- Ousey JC, Houghton E, Grainger L, Rosedale PD, Foeden AL.** Progestagen profiles during the late trimester of gestation in Thoroughbred mares with normal or compromised pregnancies. *Theriogenology*, v.63, p.1844-1856, 2005.
- Palme R, Entenfellner U, Hoi H, Möstl E.** Faecal oestrogens and progesterone metabolites in mares of different breeds during the last trimester of pregnancy. *Reprod Domest Anim*, v.36, p.273-277, 2001.
- Pashen RL, Allen WR.** The role of the fetal gonads and placenta in steroid production, maintenance of pregnancy and parturition in the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.27, p.499-509, 1979.
- Pashen RL.** Maternal and fetal endocrinology during late gestation and parturition in the mare. *Equine Vet J*, v.16, p.233-238, 1984.
- Raeside JI.** Dehydroepiandrosterone in the fetal gonads of the horse. *J Reprod Fertil*, v.46 p.423-425, 1976.
- Raeside JI, Renaud RL, Christie HL.** Postnatal decline in gonadal secretion of dehydroepiandrosterone and 3 beta-hydroxyandrost-5,7-dien-17-one in the newborn foal. *J Endocrinol*, v.155, p.277-282, 1997.
- Raeside JI, Liptrap RM, McDonnell WN, Milne FJ.** A precursor role for DHA in a foeto-placental unit for oestrogen formation in the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.27:p.493-497, 1979.
- Raeside JI, Gofton N, Liptrap RM, Milne FJ.** Isolation and identification of steroids from the gonadal vein of the foetal horse. *J Reprod Fertil Suppl*, v.32, p.383-387, 1982.
- Raeside JI, Renaud RL.** Identification of 3b-hydroxy-5,7-androstadien-17-one as a secretory product of the foetal horse gonad in vivo and in vitro. *J Endocrinol*, v.107, p.415-419, 1985.
- Raeside JI.** Steroid production by equine fetal gonodas: a speculative view. *Equine Vet J*, v.27, p.324-325, 1995.
- Rainey WE, Naville D, Cline N, Mason JI.** Prostaglandin E<sub>2</sub> is a positive regulator of adrenocorticotropin receptors, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and 17 alpha-hydroxylase expression in bovine adrenocortical cells. *Endocrinology*, v.129, p.1333-1339, 1991.





- Rance TA, Park BK.** The measurement of oestrone, equilin, and dehydroepiandrosterone in the peripheral plasma of pregnant pony mares by radioimmunoassay. *J Steroid Biochem*, v.9, p.1065-1069, 1978.
- Rigby S, Love C, Carpenter K, Varner D, Blanchard T.** Use of prostaglandin E2 to ripen the cervix of the mare prior to induction of parturition. *Theriogenology*, v.50, p.897-904, 1988.
- Roberts JS, McCracken JA, Gavagan JE, Soloff MS.** Oxytocin stimulated release of prostaglandin F2-alpha from ovine endometrium *in vitro*. Correlation with estrous cycle and oxytocin receptor. *Endocrinology*, v.99, p.1107-1114, 1976.
- Rossdale PD, Silver M.** The concept of readiness for birth. *J Reprod Fertil Suppl*, v.32, p.507-510, 1982.
- Rossdale PD, Ousey JC, Cottrill CM, Chavatte P, Allen WR, McGladdery AJ.** Effects of placental pathology on maternal plasma progesterone and mammary secretion calcium concentrations and on neonatal adrenocortical function in the horse. *J Reprod Fertil Suppl*, v.44, p.579-590, 1991.
- Rossdale PD, McGladdery AJ, Ousey JC, Holdstock N, Grainger L, Houghton E.** Increase in plasma progesterone concentrations in the mare after foetal injection with CRH, ACTH or betamethasone in late gestation. *Equine Vet J*, v.24, p.347-350, 1992.
- Ryan PL, Vaala WE, Bagnell CA.** Evidence that equine relaxin is a good indicator of placental insufficiency in the mare. In: *Proceedings of the 44th Annual Convention of the American Association Equine Practitioners*, v.44, p.62-63, 1998.
- Ryan PL, Christiansen DL, Hopper RM, Bagnell CA, Vaala WE, LeBlanc MM.** Evaluation of systemic relaxin blood profiles in horses as a means of assessing placental function in high-risk pregnancies and responsiveness to therapeutic strategies. *Ann NY Acad Sci*, v.1160, p.169-178, 2009.
- Schutzer WE, Holtan DW.** Steroid transformations in pregnant mares: metabolism of exogenous progestins and unusual metabolic activity *in vivo* and *in vitro*. *Steroids*, v.61, p.94-99, 1996.
- Sherwood OD.** Relaxin. In: *The Physiology of Reproduction*, 2nd ed. E.Knobel & J.D.Neill, (Eds). Raven Press Ltd. New York, NY, v.1, p. 861-1009, 1994.
- Silver M, Barnes RJ, Comline RS, Fowden AL, Clover L, Mitchell MD.** Prostaglandins in maternal and fetal plasma and in allantoic fluid during the second half of gestation in the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.27, p.531-539, 1979.
- Silver M, Fowden AL.** Uterine prostaglandin F metabolite production in relation to glucose availability in late pregnancy and a possible influence of diet on time of delivery in the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.32, p.511-519, 1982.
- Silver M.** Prenatal maturation, the timing of birth and how it may be regulated in domestic animals. *Exp Physiol*, v.75, p. 285-307, 1990.
- Silver M, Fowden AL, Knox J, Gusey J, Cash R, Rossdale PD.** Relationship between circulating triiodothyronine and cords01 in the perinatal period in the foal. *J Reprod Fertil Suppl*, v.44, p.619-626, 1991.
- Silver M.** Placental progestagens in the sheep and horse and the changes leading to parturition. *Exp Clin Endocrinol*, v.102, p.203-211, 1994.
- Squires EL, Ginther OJ.** Follicular and luteal development in pregnant mares. *J Reprod Fertil Suppl*, v.23, p.429-433, 1975.
- Steinetz BG, Bullesbach EE, Goldsmith LT, Schwabe C, Lust, G.** Use of a synthetic canine relaxin to develop a homologous radioimmunoassay. *Biol Reprod*, v.54, p.1252-1260, 1996.
- Stewart DR, Stabenfeldt GH.** Relaxin activity in the pregnant mare. *Biol Reprod*, v.25, p.281-289, 1981.
- Stewart DR, Kindahl H, Stabenfeldt GH, Hughes JP.** Concentrations of 15-keto-13,14-dihydroprostaglandin F2a in the mares during spontaneous and oxytocin induced parturition. *Equine Vet J*, v.16, p.270-274, 1984.
- Stewart DR, Addiego LA, Pascoe DR, Haluska GJ, Pashen R.** Breed differences in circulating equine relaxin. *Biol Reprod*, v.46, p.648-652, 1992.
- Stout TAE, Allen WR.** Conceptus factors involved in the maternal recognition of pregnancy in the mare. *J Reprod Fertil Abstract Series*, v.17, p.53, 1996.
- Stout TAE, Allen WR.** Role of prostaglandins in intrauterine migration of the equine conceptus. *J Reprod Fertil*, v.121, p.771-775, 2001.
- Terqui M, Palmer E.** Oestrogen pattern during early pregnancy in the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, v.27, p.441-446, 1979.
- Thorburn GD.** A speculative review of parturition in the horse. *Equine Vet J (Suppl)*, v.14, p.3-7, 1993.
- Troedsson MHT, Sage AM.** Fetal/placental evaluation in the mare. In: BALL, B.A. *Recent Advances in Equine Reproduction*. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2001.
- Vaala WE, Sertich PL.** Management strategies for mares at risk for periparturient complications. *Vet Clin North Am Equine Pract*, v.10, p. 237-265, 1994.
- Vivrette SL, Kindahl H, Munro CJ, Roser JF, Stabenfeldt GH.** Oxytocin release and its relationship to dihydro-15-keto-PGF2a and arginine vasopressin release during parturition and to suckling in postpartum mares. *J Reprod Fertil*, v.119, p.347-357, 2000.
- Webb PD, Stevens DH.** Development of the adrenal cortex in fetal foal: an ultrastructural study. *J Dev Physiol*, v.3, p. 59-73, 1981.



- Whittle WL, Patel FA, Alfaidy N, Holloway AC, Fraser M, Gyomovey S, Lye SJ, Gibbw, Challis JRG.** Glucocorticoid regulation of human and ovine parturition: the relationship between fetal hypothalamic-pituitaryadrenal axis activation and intrauterine prostaglad production. *Biol Reprod*, v.64, p.1019-1032. 2001.
- Wooding FBP, Burton GJ.** Comparative Placentation: Structure, Function and Evolution. Springer-Verlag, Heidelberg. 2008. 301pp.
- Zavy JT, Mayer R, Vernon MW, Bazer FW, Sharp DC.** An investigation of the uterine luminal environment of nonpregnant and pregnant pony mares. *J Reprod Fertil Suppl*, v.27, p.403-411, 1979.
-