



Subfertilidade em éguas: como diagnosticar a causa?

Subfertility in mares: how to diagnose the cause?

Fernanda Saules Ignácio¹, Cezinande de Meira²

¹Faculdade Eduvale de Avaré, Avaré, SP, Brasil

²Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, Campus Botucatu, Brasil

¹Av. Prof. Misael Eufrásio Leal – Cenro, Avaré-SP, CEP 18705-050

Resumo

A subfertilidade em éguas é um problema comum e uma importante causa de perdas econômicas. A redução da fertilidade é multifatorial e, apesar de muitas vezes estar relacionada a problemas uterinos, as causas originadas de alterações oocitárias, ovarianas e endócrinas são muito frequentes e de difícil diagnóstico. A presente revisão tem como objetivo discutir as causas e o diagnóstico da subfertilidade em éguas relacionadas às alterações endócrinas e ovarianas.

Palavras-chave: redução da fertilidade, problemas ovarianos, problemas endócrinos, reprodução equina

Abstract

Subfertility in mares is a common problem and an important cause of economic losses. Reduced fertility is multifactorial and, although it is often related to uterine problems, altered oocyte quality and endocrine profiles are frequent and of complex diagnosis. The present review aims to discuss causes and diagnosis of subfertility in mares related to endocrine and ovarian problems.

Keywords: reduced fertility, ovarian problems, endocrine problems, equine reproduction

Introdução

A subfertilidade é um problema frequente para todos os veterinários que trabalham com reprodução, no entanto, nenhum outro profissional lida tanto com a subfertilidade quanto os veterinários que trabalham com a reprodução da espécie equina. Isso acontece principalmente por características da criação de equinos no mundo, o foco não está no rebanho ou na seleção genética que garanta altas taxas reprodutivas, mas sim na escolha de indivíduos em especial por suas qualidades morfológicas, de andamento ou atléticas. Essas características permitem que animais subfêrteis sejam introduzidos e mantidos em programas reprodutivos. Além disso, o interesse por méritos individuais de cada animal ou de seus filhos fazem com que éguas de idade avançada sejam utilizadas na reprodução e, como consequência, muitas patologias relacionadas ao envelhecimento também interfiram na redução da fertilidade.

Como em outras espécies, éguas nascem com o número definido de folículos primordiais que ficam em estágio de quiescência até a puberdade, quando retomam seu desenvolvimento em ondas foliculares (Monniaux et al., 2014), sendo assim, ao olhar a idade de uma égua temos também a idade de seus gametas. É interessante salientar que, apesar de problemas uterinos serem comuns e muito relacionados à subfertilidade (Kohne et al., 2020), o início da subfertilidade tanto em mulheres quanto em éguas (Carnevale, 2008) ocorre aproximadamente 10 anos antes de se tornarem infêrteis e muito provavelmente está mais relacionada à redução da viabilidade do oócito.

Mas as éguas idosas não são as únicas mantidas em programas de reprodução equina. Frequentemente éguas em atividade esportiva, manejos estressantes (Kelley et al., 2011) e condições nutricionais metabolicamente desafiadoras (Salazar-Ortiz et al., 2014) também estão e podem apresentar importante queda na fertilidade. Isso porque esses fatores podem levar a alterações endócrinas ou locais no ovário (Kelley et al., 2011).

Sendo assim, a presente revisão tem como objetivo discutir as causas e o diagnóstico da subfertilidade em éguas relacionada às alterações endócrinas e ovarianas.

¹Correspondência: nandasaulles@gmail.com

Recebido: 23 de outubro de 2021

Aceito: 28 de dezembro de 2021



Qualidade oocitária

A qualidade oocitária tem sido o fator mais relacionado à redução da fertilidade em éguas com idade avançada, embora as causas e momento em que se inicia a redução da qualidade ainda não estejam definidos. São observadas menor taxa de prenhez (Carnevale, 2008) e maior perda embrionária de embriões oriundos de doadoras idosas após transferência para receptoras jovens, tanto em programas de produção de embrião *in vivo* (Carnevale et al., 1993) quanto *in vitro* (Catandi et al., 2021).

Para testar a influência do oócito sobre a fertilidade de éguas idosas, Carnevale e colaboradores (1993) compararam a fertilidade de oócitos obtidos de éguas jovens e idosas usadas em um programa de transferência de oócitos no qual os oócitos foram transferidos para a tuba uterina de éguas jovens inseminadas. Os resultados mostraram maior taxa de prenhez (92%) dos oócitos obtidos de éguas jovens que o de éguas idosas (31%). Em programas de ICSI, embora a taxa de clivagem de oócitos injetados com espermatozoides não seja afetada pela idade da doadora, a taxa de blastocistos (Catandi et al., 2021) e a taxa de prenhez após a transferência dos embriões para o útero de receptoras diminui com o aumento da idade da égua doadora. Já para os embriões capazes de estabelecerem a gestação, são observadas maiores taxas de perdas embrionárias até os 50 dias de gestação (Frank et al., 2019).

Múltiplos fatores genéticos e não genéticos influenciam a qualidade oocitária e, conseqüentemente, a fertilidade (Mahon e Cunningham, 1982; Sairanen et al., 2009). Entre os fatores genéticos, a monossomia do cromossomo X ou sua forma mosaica são anormalidades citogenéticas mais comuns em éguas com disgenesia gonadal e/ou problemas de fertilidade (Lear e Bailey, 2008; Lear e McGee, 2012; Villagomez et al., 2011). Embora aberrações cromossômicas sejam conhecidamente causas de redução de fertilidade, o conhecimento e a aplicação de testes genéticos não são muito conhecidos e aplicados por proprietários e veterinários (Neuhauser et al., 2018). Metade das mutações deletérias são hereditárias e a detecção e a remoção de éguas inférteis ou sub-férteis de programas de reprodução devido a causas hereditárias podem afetar positivamente a fertilidade na população equina como um todo (Pienkowska et al., 2020).

Oócitos velhos comumente apresentam alterações morfológicas, como a presença de grandes vesículas (Carnevale et al., 1999), anomalias cromossômicas por consequência de alterações no desenvolvimento dos fusos (Souza et al., 2009), redução da atividade metabólica e conseqüentemente do embrião produzido a partir dele (Catandi et al., 2021), mutações no DNA mitocondrial e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Keefe et al., 1995; Thouas et al., 2005) que podem levar a alterações na separação dos cromossomos homólogos durante a meiose e conseqüente desenvolvimento de aneuploidias (Tarin et al., 1998). Estas alterações são importantes causas de redução de fertilidade uma vez que fatores moleculares e propriedades celulares são necessários para crescimento, maturação oocitária e desenvolvimento embrionário após a fecundação (Carnevale, 2008).

Falhas na maturação folicular são frequentes causas de redução da fertilidade em éguas (Carnevale, 2008; Carnevale, 2020; Campos-Chillon et al., 2015). A maturação folicular depende da resposta à liberação de LH (Campos-Chillon et al., 2015) e de uma intensa comunicação entre oócito e células do cúmulo e, com menos intensidade, entre oócito e demais células foliculares via liberação de importantes fatores de comunicação como a BMP15 e o GDF9 (Gilchrist et al., 2008; Campos-Chillon et al., 2015). Estes fatores estão relacionados com a comunicação oócito-folículo, competência oocitária e regulação do crescimento (Carnevale et al., 2020) e encontram-se presentes em maiores quantidades em éguas jovens que em éguas idosas após a indução da maturação folicular (Campos-Chillon et al., 2015).

Éguas idosas produzem embriões com desenvolvimento comprometido. Um estudo da década de 90 (Carnevale et al., 1993) já havia demonstrado que embriões coletados de éguas acima de 20 anos de idade produziam embriões com menor número de blastômeros e maior número de anormalidades morfológicas. Hoje, quase 30 anos depois, com o avanço nos estudos de fisiologia e biotécnicas reprodutivas, são fortes os achados que indicam que o comprometimento do potencial de desenvolvimento dos embriões oriundos de éguas idosas sejam principalmente originados do oócito (Carnevale 2020, Catandi et al., 2021).

Alterações ovarianas

As fêmeas equinas nascem com um número de folículos primordiais definidos que reduzem ao longo do avançar da idade (Monget et al., 2012; Monniaux et al., 2014). A retomada da meiose e da foliologênese que culminará com a ovulação é retomada a partir da puberdade por volta de 2 anos de idade em potras (Monniaux et al., 2014). Com o avançar da idade, a população folicular é drasticamente



diminuída por consequência de atresias e ovulações (Monget et al., 2012; Monniaux et al., 2014) e o fim da atividade ovariana varia entre indivíduos, mas ocorre em média a partir dos 20 anos de idade em éguas (Carnevale et al., 1994; Wesson et al., 1981; Vanderwall et al., 1990). Mas as alterações ovarianas não se limitam ao número de folículos.

As maiores reguladoras da função ovariana são as gonadotrofinas, porém, atualmente sabe-se que fatores de crescimento e hormônios metabólicos também estão envolvidos nestes processos (Marchal et al., 2003). Um dos hormônios metabólicos mais relacionados com redução da fertilidade em mulheres é o hormônio de crescimento (GH; Ahmed et al., 2020, Yovich et al., 2019). O GH está envolvido em várias funções ovarianas, como o crescimento folicular e a estereoidogênese (Hull e Harvey, 2001; Lucy et al., 1999) e atua não só induzindo o aumento da produção de IGF-1 sistêmica (Salazar-Ortiz et al., 2014), mas também diretamente no ovário. O GH apresenta funções diretas (Marchal et al., 2003) ou indiretas via outros fatores como o IGF-1, VEGF-A e FGF-2 (Devesa e Caicedo, 2019) no ovário. Na sua atuação direta no ovário, o GH estimula a proliferação das células da granulosa e estereoidogênese (Gregoraszcuz et al., 2000) e receptores para de GH já foram localizados em folículos da maioria das espécies (Lobie et al., 1990; Izadyar et al., 1997; Eckery et al., 1997). Mais que isso, o RNAm de receptores de GH já foi detectado no oócito equino, o que sugere ação direta do GH também sobre ele (Marchal et al., 2003).

Estudos que envolvem as aplicações e entendimento do efeito do GH sobre a atividade ovariana têm aumentado e merecem nossa atenção na espécie equina. Éguas são frequentemente usadas como modelo experimental para entendimento da atividade reprodutiva em mulheres uma vez que o interesse por reproduzir éguas com idade avançada converge com o desenvolvimento de problemas reprodutivos também observados em mulheres que pretendem ter filhos cada vez mais tardiamente (Carnevale et al., 2008, 2020). Como já mencionado, para ambas as espécies, a fertilidade apresenta redução a partir dos últimos 10 anos antes de se tornarem inférteis e estes achados parecem estar muito mais relacionados com fatores oocitários e ovarianos do que com outros órgãos reprodutivos (Carnevale et al., 2008).

A deficiência de GH frequentemente está relacionada à redução de fertilidade em mulheres. Mulheres em programas de reprodução assistida e classificadas com prognóstico reprodutivo pobre são consideradas como potenciais deficientes em GH, deficiência ainda mais importante quando a redução de fertilidade ocorre em mulheres com idade superior a 35 anos. Por este motivo o GH é frequentemente usado no tratamento da infertilidade em mulheres (Yvochi et al., 2019). É interessante destacar que, devido às similaridades quanto aos perfis de idade e problemas reprodutivos observados em mulheres e éguas em programas de reprodução assistida humana e veterinária, respectivamente, a deficiência de GH provavelmente também seja um importante fator causador de infertilidade em éguas.

Apesar da idade avançada ser a principal causa de alterações no micro-ambiente ovariano; em mulheres outros fatores como estresse, poluentes e dieta também podem impactar a qualidade e função oocitária causando infertilidade em diferentes idades (Ahmed et al., 2019). Pouco se sabe sobre quais e como os fatores externos, nutricionais ou metabólicos afetam diretamente a função ovariana na égua.

A perfusão vascular folicular é importante para a seleção, crescimento e maturação folicular (Weiner et al., 1993) e está associada ao aumento da taxa de prenhez em éguas (Silva et al., 2006), muito provavelmente por interferir no micro-ambiente ovariano. Diferentes circunstâncias podem levar à redução nas concentrações pré ovulatórias de LH (Carnevale et al., 1994; Kelley et al., 2011; Ginther et al., 2009) que potencialmente podem levar à redução na perfusão vascular folicular (Gastal et al., 2007) e justificam mudanças no desenvolvimento folicular, ovulação e redução na qualidade e recuperação embrionária em éguas doadoras atletas (Kelley et al., 2009, Mortensen et al., 2009).

Com o intuito de aumentar a perfusão vascular no trato reprodutivo, a suplementação com L-arginina em mulheres foi testada e demonstrou ser capaz de aumentar a perfusão vascular ovariana, a recuperação de oócitos e o número de embriões transferidos (Battaglia et al., 1999). Em éguas, a L-arginina levou ao aumento da perfusão uterina, aceleração da involução uterina no pós parto (Mortensen et al., 2011), ainda aumentou o tamanho e a perfusão do maior folículo (Kelley et al., 2014). Estes achados mostram que, assim como já demonstrado em ruminantes (Hernandez-Medrano et al., 2012) e em equinos (Salazar-Ortiz et al., 2014), a nutrição interfere no ambiente ovariano e, conseqüentemente, na foliculogênese e maturação folicular.

A nutrição controla os níveis de hormônios e fatores metabólicos (leptina, IGF1, Ghrelin) metabólicos que apresentam uma função importante sobre a atividade reprodutiva (D'Occhio et al., 2019) A ingestão de alimento interfere no sistema GH-IGF e pode ser um fator chave para determinar a taxa de crescimento folicular ovariano. O IGF aumenta a sensibilidade folicular ao FSH, a proliferação de células foliculares, a estereoidogênese e a produção de ativina e inibina nas células da granulosa (Webb et al., 2003). Em éguas com bom escore corporal, a concentração plasmática de IGF-1 é maior com o baixo



GH e uma rápida taxa de crescimento folicular, o oposto ao observado em éguas magras. A comparação de duas dietas, uma atendendo as exigências nutricionais e outra atendendo parcialmente (60%), demonstrou que a nutrição adequada aumenta número de folículos antrais, níveis de IGF-1 e -2 sistêmica e reduz a IGFB-3 intrafolicular, o que aumenta a sua biodisponibilidade de IGF-1 no folículo (Salazar-Ortiz et al., 2014).

Por fim, éguas atletas jovens também estão susceptíveis às alterações ovarianas e hormonais (serão tratadas mais adiante) que podem levar à redução da fertilidade. O uso frequente de anti-inflamatórios não esteroidais não seletivos para COX-2 no controle da dor são potenciais causadores de falhas ovulatórias se utilizados no momento pré-ovulatório uma vez que estes medicamentos inibem a produção de prostaglandinas importantes de ação local no processo ovulatório (Cuervo-Arango e Domingo-Ortiz, 2019). Sendo assim, sem ovulação não há fertilidade.

Alterações endócrinas

A atividade reprodutiva é controlada por hormônios primários da reprodução, aqueles que compõem o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, mas também sofre influência da ação de hormônios metabólicos periféricos (D'Occio et al., 2019, Fontana e Torre, 2016), que indicam a condição ambiental e orgânica geral do animal. É importante ter a clareza de que o sistema reprodutivo não é vital para o organismo. Ele é comprometido com a manutenção da espécie. Isso parece simples ou básico, mas é fundamental para o entendimento do quanto a atividade deste sistema é susceptível às alterações orgânicas e ambientais.

Vários são os fatores que podem interferir na atividade reprodutiva, de maneira mais ou menos intensa. O hormônio que mais sofre interferência dessas alterações é o LH e falhas na sua liberação ou resposta a ele pode levar à redução fertilidade, até falhas na ovulação e anestro (D'Occhio et al., 2019).

A condição corporal é um importante fator que interfere na atividade reprodutiva com maior intensidade sobre as fêmeas do que sobre os machos, afinal, são elas que precisam gestar, parir e amamentar. A leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos, é um importante sinalizador de condição corporal para o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (D'Occhio et al., 2019) e éguas com alto escore corporal apresentam leptina alta e atividade cíclica durante todo o ano (Burns, 2016; Vick et al, 2006). Por outro lado, por muito tempo a obesidade foi referenciada como sendo um fator fenotípico característico da síndrome metabólica equina (SME; Johnson 2002, Hoffman et al., 2003, Treiber et al., 2005, 2006), alteração metabólica que interfere na atividade reprodutiva e fertilidade (Balén, 2004). A SME é provavelmente uma das alterações mais subdiagnosticadas dentro da criação equina e muitas vezes é consequência do manejo nutricional equivocado (Harris et al., 2020). Hoje sabemos que essa condição está mais relacionada à desregulação insulinêmica do que propriamente com o acúmulo de gordura corporal (Bamford et al., 2016a,b).

Não é fácil definir como a desregulação insulinêmica interfere na reprodução. A insulina é um hormônio anabólico com efeito sobre hormônios tróficos, como o LH e o ACTH, que promovem aumento da produção de andrógenos no ovário e causam falhas na maturação, ovulação e atresia folicular (Balén, 2004). Por essas e outras alterações metabólicas causadas pela hiperinsulinemia ou outros padrões alterados de seus receptores, a desregulação insulinêmica recentemente passou a ser a chave para o diagnóstico da SME (Duhram et al., 2019) e, apesar da obesidade ainda ser um fator de risco para o desenvolvimento da desregulação insulinêmica (Harris et al., 2020), ela deixou de ser uma característica fundamental para diagnóstico da SME. Animais obesos não necessariamente apresentam SME, pois esta condição está muito mais relacionada ao consumo excessivo de carboidratos (Bamford et al., 2016a,b). Fica claro então que não é possível olhar e identificar se o animal tem ou não SME pela sua aparência física (Harris et al., 2020).

A condição corporal, o metabolismo e o estresse são fatores muito importantes que indicam para o sistema reprodutivo a possibilidade de gestar e parir. Uma situação estressante, no entanto, é muito difícil de ser determinado uma vez que a mesma situação pode levar a diferentes respostas em cada indivíduo (Kirka e Ongen, 2021). Sendo o cortisol um hormônio esteroide responsável pelas respostas de luta ou fuga, ele aumenta em situações de estresse e é responsável por alterações metabólicas importantes que interferem também na atividade reprodutiva (Asa e Ginther, 1982; Kelley et al., 2011).

Várias são as situações que levam ao estresse do animal, mas uma situação em específico é muito presente na rotina de veterinários de reprodução equina: a atividade atlética. Éguas atletas frequentemente são colocadas em programas de transferência de embriões e, embora haja discordância de resultados (Pessoa et al., 2011), já foi demonstrado que exercícios moderados podem induzir uma



resposta estressante em éguas (aumento do cortisol), o que irá acarretar na redução das concentrações de LH, aumento do intervalo interovulatório, alterações na dinâmica folicular com redução da população de folículos <20mm, aumento de folículos >20mm e redução da taxa de crescimento diário dos folículos dominantes (Kelley et al., 2011). Além disso, éguas atletas muito frequentemente sofrem com lesões osteocartilaginosas e são tratadas com antiinflamatórios esteroidais que também levarão aos mesmos efeitos sobre a atividade reprodutiva (Asa e Ginther, 1982)

É importante que o efeito do estresse sobre a atividade reprodutiva seja avaliada e mensurada, porém, pela dificuldade de análise e variações nas respostas individuais essas análises são difíceis e limitadas em éguas. Quando olhamos para a espécie humana, no entanto, alguns fatores são mais perceptíveis e melhores avaliados. É alta a percepção do nível de estresse e a qualidade ruim do sono como uma causa de aumento do estresse em mulheres que procuram assistência médica de reprodução assistida (Kirka e Ongen, 2021), o que demonstra a importância de considerar condições ambientais e desafios individuais como causas de redução de fertilidade.

Além de todos esses fatores que inclusive interferem de maneira muito mais intensa na atividade reprodutiva da égua idosa (Burns, 2016; Hicks et al., 2021), é necessário pensar sempre na possibilidade de desenvolvimento da disfunção da pars intermedia da hipófise (PPID). A PPID é caracterizada por um processo degenerativo de neurônios paraventriculares hipotalâmicos e que leva à redução do controle inibitório e, conseqüentemente, à hiperplasia das células da pars intermédia da hipófise de éguas com idade avançada. O aumento da pars intermédia comprime outras regiões hipofisárias e acarreta no aumento dos peptídeos derivados da pró-opiomelanocortina (POMC), como o adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio estimulante de α -melanócitos (α -MSH), β -endorfinas e peptídeo intermediário similar a corticotropina (McFarlane, 2011).

A PPID é a endocrinopatia mais comum em cavalos idosos e que afeta diretamente o eixo HHG (McFarlane, 2011; Miller et al, 2016). A PPID leva a complexas alterações metabólicas, como resistência periférica à insulina e laminite (Frank e Tadros, 2014), e diferentes manifestações clínicas como: obesidade ou anorexia, alterações reprodutivas, poliúria, polidipsia, hirsutismo, convulsões entre outros (McFarlane, 2011). Mas atenção, muitas alterações da PPID são erroneamente confundidas com características normais da idade avançada e não necessariamente todos os sinais estarão presentes em uma égua com PPID (McGowan et al., 2013).

Diagnóstico da infertilidade

É importante estar ciente que o diagnóstico é baseado na avaliação retrospectiva. Isto significa que um bom histórico reprodutivo e anotações completas ao longo do acompanhamento de cada ciclo são muito valiosas. A observação de que a égua apresenta baixa taxa de recuperação embrionária, embrião com tamanho e fase de desenvolvimento incompatíveis com o dia do lavado, redução da taxa de crescimento folicular diário, falhas na ovulação, baixa taxa de embriões efetivados ou perda embrionária precoce são importantes (Carnevale et al., 1993) sinais de falhas na maturação oocitária e estas falhas podem ser ocasionadas por alterações hormonais ou pelo envelhecimento do oócito (Carnevale et al., 1999). A busca pela causa do problema deve então seguir uma linha de raciocínio que considere vários fatores, entre eles a idade (Carnevale, 2008, Carnevale et al., 1994; Carnevale et al., 2020), a atividade atlética, condições estressantes (Kelley et al., 2011), nutrição (Salazar-Ortiz et al., 2014) e tratamentos (Cuervo-Arango e Domingo-Ortiz, 2019) aos que a égua subfértil/infértil é submetida.

Se a égua apresenta mais de 10 anos de idade, já é possível considerar uma queda gradual na qualidade oocitária (Carnevale, 2008) e com o avançar da idade aumentam os fatores de risco para desenvolvimento de outras alterações hormonais e na dinâmica folicular (Carnevale et al., 1994; Ginther et al., 2008; Claes et al., 2017). Estas alterações podem estar relacionadas à PPID que muitas vezes é subdiagnosticada, principalmente no início do seu desenvolvimento por apresentar sinais leves. Porém, é importante que a avaliação hormonal para o diagnóstico precoce da PPID seja incorporada à rotina veterinária uma vez que permite melhores chances de tratamento e prognóstico (McGowan et al., 2013).

Trabalhar com um animal atleta também acende alguns sinais de alerta, tanto relacionados ao estresse e aumento do cortisol causado pelo exercício (Kelley et al., 2011) ou viagem (Varquez et al., 2010), como também pelo aumento da temperatura corporal (Mortensen et al., 2009) e uso de medicamentos antiinflamatórios (Cuervo-Arango e Domingo-Ortiz, 2019). Estes fatores são ainda mais prejudiciais à atividade reprodutiva quando presentes no período peri-ovulatório. As principais conseqüências observadas podem ser falhas ovulatórias, baixa recuperação embrionária e redução da qualidade dos embriões recuperados (Vazquez et al., 2010).



A nutrição é um importante fator que pode levar à redução da fertilidade na égua principalmente quando consideramos as características da criação equina. O alto custo da alimentação, baixa disponibilidade de alimentos adequados dependendo da região ou a desinformação de criadores de cavalos levam frequentemente a condições que prejudicam a atividade reprodutiva da égua, como a subnutrição (Salazar-Ortiz et al., 2014) ou obesidade principalmente relacionada ao consumo excessivo de carboidratos e desenvolvimento da SME (Bamford et al., 2016a,b).

Considerações finais

O diagnóstico da infertilidade não é simples, é multifatorial e muitas vezes as alterações podem estar presentes concomitantemente. Ainda, a alteração facilmente diagnosticável pode não ser a causa principal da subfertilidade/infertilidade e frequentemente desvia a atenção e energia do veterinário ao longo do processo de diagnóstico.

É preciso estar atento ao histórico e sinais que indicam qual a causa da queda na fertilidade. A queda na fertilidade relacionada às alterações oocitárias, ovarianas e endócrinas normalmente demonstrarão clinicamente redução da taxa de crescimento folicular, falhas ovulatórias, alterações cíclicas, redução da taxa de recuperação embrionária, embriões com desenvolvimento incompatível ao dia de desenvolvimento, baixas taxas de prenhez ou maior perda embrionária. Para obtenção destas informações é necessária uma avaliação retrospectiva (histórico e anotações) que irão delinear o diagnóstico da ou das alterações encontradas. Sendo idade avançada, desequilíbrio nutricional, condições estressantes e atividade atlética importantes fatores com potencial de causar redução da fertilidade na égua.

Agradecimentos

Agradecimentos à Faculdade Eduvale de Avaré e a FMVZ, UNESP campus de Botucatu pelo apoio.

Referências

- Ahmed TA, Ahmed SM, El-Gammal Z, Showman S, Ahmed A, Mansour R, El-Badri N.** Oocyte aging: the role of cellular and environmental factors and impact on female fertility. *Adv Exp Med Biol*, n.1247, p.109-123, 2020.
- Altermatt JL, Suh TK, Stoke JE, Carnevale EM.** Effects of age and equine follicle-stimulating hormone (eFSH) on collection and viability of equine oocytes assessed by morphology and developmental competency after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Reprod Fertil Dev*, n.21, p.615, 2009.
- Asa CS, Ginther OJ.** Glucocorticoid suppression of oestrus, follicles, LH and ovulation in the mare. *J Reprod Fert Suppl*, n.32, p.247-251, 1982.
- Balen A.** The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, n.18, v.5, p.685-705, 2004.
- Ball B, Little T, Hillman R, Woods G.** Pregnancy rates at days 2 and 14 and estimated embryonic loss rates prior to day 14 in normal and subfertile mares. *Theriogenology*, n.26, p.611-619, 1986.
- Ball B, Littler T, Weber J, Woods G.** Survival of day-4 embryos from Young, normal mares and aged, subfertile mares after transfer to normal recipient mares. *Reproduction*, n.85, p.187-194, 1989.
- Bamford NJ, Potter SJ, Baskerville CL, Harris PA, Bailey SR.** Effect of increased adiposity on insulin sensitivity and adipokine concentrations in different equine breeds adapted to cereal-rich or fat-rich meals. *Vet Jour*, n.214, p.14-20, 2016b.
- Bamford NJ, Potter SJ, Harris PA, Bailey SR.** Effect of increased adiposity on insulin sensitivity and adipokine concentrations in horses and ponies fed a high fat diet, with or without a once daily high glycaemic meal. *Eq Vet Jour*, n.48, p.368-373, 2016a.
- Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, Petraglia F, Facchinette F, Volpe A.** Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod*, n.14, p.1690-1697, 1999.
- Burns TA.** Effects of common equine endocrine diseases on Reproduction. *Vet Clin N Am*, n.32, v.3, p.435-449, 2016.
- Campos-Chillon F, Farmerie TA, Bouma GJ, Clay CM, Carnevale EM.** Effects of aging on gene expression and mitochondrial DNA in the equine oocyte and follicle cells. *Reprod Fertil Dev*, n.27, p.925-



933, 2015.

Carnevale E, Bergfelt D, Ginther O. Follicular activity and concentrations of FSH and LH associated with senescence in mares. *Anim Reprod Sci*, n.35, p.231-246, 1994.

Carnevale E, Griffin P, Ginther OJ. Age-associated subfertility before entry of embryos into the uterus in mares. *Equine Vet J*, n.25, p.31-35, 1993.

Carnevale E. The mare model for follicular maturation and reproductive aging in the woman. *Theriogenology*, n.69, p.23-30, 2008.

Carnevale EM, Catandi GD, Fresa K. Equine aging and the oocyte: a potential model for reproductive aging in women. *J Equine Vet Sci*, n.89, p.103022, 2020.

Carnevale EM, Uson M, Bozzola JJ, King SS, Schmitt SJ, Gates HD. Comparison of oocytes from Young and old mares with light and electron microscopy. *Theriogenology*, n.51, p.299, 1999.

Catandi GD, Obeidat YM, Broeckling CD, Chen TW, Chicco AJ, Carnevale EM. Equine maternal aging affects oocyte lipid content, metabolic function and developmental potential. *Reproduction*, n.161(4), p.399-409, 2021.

Claes A, Ball BA, Scoggin KE, Roser JF, Woodward EM, Davolli GM, Squires EL, Troedsson MHT. The influence of age, antral follicle count and diestrous ovulations on estrous cycle characteristics of mares. *Theriogenology*, n.97, p.34-40, 2017.

Cuervo-Arango J, Claes NA, Stout TA. A retrospective comparison of the efficiency of different assisted reproductive techniques in the horse, emphasizing the impact of maternal age. *Theriogenology*, n.132, p.36-44, 2019.

Cuervo-Arango J, Domingo-Ortiz R. Systemic treatment with high dose of flunixin-meglumine is able to block ovulation in mares by inducing hemorrhage and luteinisation of follicles. *Theriogenology*, n.75, p.707-714, 2011.

D'Occhio MJD, Baruselli PS, Campanile G. Influence of nutrition, body condition, and metabolic status on Reproduction in female beef cattle: A review. *Theriogenology*, n.125, p.277-284, 2019.

Devesa J, Caiedo D. The role of growth hormone on ovarian functioning and ovarian angiogenesis. *Front Endocrinol*, n.10, p.450, 2019.

Durham AE, Frank N, McGowan CM, Menzies-Gow NJ, Roeldsema E, Vervuert I, Feige F, Fey K. ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome. *Jour Vet Int Med*, n.33, v.2, p.335-349, 2019.

Eckery DC, Moeller CL, Nett TM, Sawyer HR. Localization and quantification of binding sites for follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, growth hormone, and insulin-like growth factor I in sheep ovarian follicles. *Biol Reprod*, n.57, p.507-513, 1997.

Fontana R, Torre S. The deep correlation between energy metabolism and Reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients*, n.8, v.2, p.87, 2016.

Frank BL, Doddman CD, Stokes JE, Carnevale EM. Association of equine oocyte and cleavage stage embryo morphology with maternal age and pregnancy after intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Fertil Dev*, n.31, p.1812-1822, 2019.

Frank BL, Doddman CD, Stokes JE, Carnevale EM. Association of equine oocyte and cleavage stage embryo morphology with maternal age and pregnancy after intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Fertil Dev*, n.31, p.1812-1822, 2019.

Frank N, Tadros EM. Insulin dysregulation. *Equine Vet J*, n.46, p.103-112, 2014.

Gastal EL, Gastal MO, Donadeu FX, Acosta TJ, Beg MA, Ginther OJ. Temporal relationships among LH, estradiol, and follicle vascularization preceding the first compared with later ovulations during the year in mares. *Anim Reprod Sci*, n.102, p.314-321, 2007.

Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Hum Reprod Update*, n.2, v.14, p.159-177, 2008.

Ginther OJ, Gastal MO, Gastal EL, Jacob JC, Beg MA. Age-related dynamics of follicles and hormones during a natural ovulatory follicular wave in mares. *Theriogenology*, n.71, p.780-788, 2009.

Gregoraszczuk EL, Bylica A, Gertler A. Response of porcine theca and granulosa cells to GH during short-term in vitro culture. *Anim Reprod Sci*, n.58, p.113-125, 2000.

Harris PA, Bamford NJ, Bailey SR. Equine metabolic syndrome: evaluation of understanding over two decades: a personal perspective. *Anim Prod Sci*, n.60, p.2103-2110, 2020.

Hernandez-Medrano JH, Campbell BK, Webb R. Nutrition influences on folliculogenesis. *Reprod Dom Anim*, n.47, Suppl.4, p.274-282, 2012.

Hicks GR, Fraser NS, Bertin FR. Changes associated with the peri-ovulatory period, age and pregnancy in ACTH, cortisol, glucose and insulin concentrations in mares. *Animals*, n.11, p.891, 2021.



- Hoffman RM, Boston RC, Stefanovsk D, Kronfeld DS, Harris PA.** Obesity and diet affect dynamics and insulin sensitivity in thoroughbred geldings. *J Anim Sci*, n.81, p.2333-2342, 2003.
- Hull KL, Harvey S.** Growth hormone: roles in female reproduction. *J Endocrinol*, n.168, p.1-23, 2001.
- Izadyar F, Van Tol HTA, Colenbrander B, Bevers MM.** Stimulatory effect of growth hormone on in vitro maturation of bovine oocytes is exerted through cumulus cells and not mediated by IGF-I. *Mol Reprod Dev*, n.47, p.175-180, 1997.
- Johnson, PJ.** The equine metabolic syndrome Peripheral Cushing 's syndrome. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, v. 18, p. 271-293, 2002.
- Keefe DL, Niven-Fairchild T, Powell S, Buradagunta S.** Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletions in oocytes and reproductive aging in women, *Fertil Steril*, n.64, p.577-583, 1995.
- Kelley D, LeBlanc MM, Warren LK, Mortensen CJ.** Influence of L-arginine supplementation on reproductive blood flow and embryo recovery rates in mares. *Theriogenology*, n.81, p.752-757, 2014.
- Kelley DE, Gibbons JR, Smith R, Vernon KL, Pratt-Phillip SE, Mortensen CJ.** Exercise affects both ovarian follicular dynamics and hormone concentrations in mares. *Theriogenology*, n.76, p.615-622, 2011.
- Kelly DE, Gibbons J, Pratt S, Simith R, Mortensen C.** The effects of exercise on folliculogenesis in the mare. *Reprod Feril Dev*, n.21, p.185-186, 2009.
- Kirka N, Ongen M.** Perceived stress and sleep quality before oocyte pick-up, embryo transfer, and pregnancy test in women receiving in vitro fertilization treatment. *Sleep Breat*, Published online, 2021.
- Kohne M, Kuhlmann M, Toniben A, Martinsson G, Sieme H.** Diagnostic and treatment practices of equine endometritis – a questionnaire. *Front Vet Sci*, v.7, p.547, 2020.
- Lear TL, Bailey E.** Equine clinical cytogenetics: the past and future. *Cytogenet Genome Res*, n.120, p.42-49, 2008.
- Lear TL, McGee.** Disorders of sexual development in the domestic horse, *Equus caballus*. *Sex Dev*, n.6, p.61-71, 2012.
- Lobie PE, Brepohl W, Aragon JG, Waters MJ.** Cellular localization of the growth hormone receptor/biding protein in the male and female reproductive systems. *Endocrinology*, n.126, p.2214-2221, 1990.
- Lucy MC, Bilby CR, Kirby CJ, Yuan W, Boyd CK.** Role of growth hormone in development and maintenance of follicles and corpora lutea. *J Reprod Fertil Suppl*, n.54, p.49-59, 1999.
- Mahon GAT, Cunningham EP.** Inbreeding and the inheritance of fertility in the thoroughbred mare. *Livest Prod Sci*, n.9, p.743-754, 1982.
- Marchal R, Caillaud M, Martoriati A, Gérard N, Mermillod P, Goudet G.** Effect of growth hormone (GH) on in vitro nuclear and cytoplasmic oocyte maturation, cumulus expansion, hyaluronan synthases, and connexins 32 and 43 expression, and GH receptor Messenger RNA expression in equine and porcine species. *Biol Reprod*, n.69, p.1013-1022, 2003.
- McFarlane D.** Equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Vet Clin N Am Eq Pract*, n.1, v.27, p.93-113, 2011.
- McGowan TW, Pinchbeck GP, McGowan CM.** Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Eq Vet Jour*, n.1, v.45, p.74-79, 2013.
- Miller MA, Moore GE, Bertin FR, Kritchevsky JE.** What's new in old horses? Postmortem diagnoses in mature and aged equids. *Vet Pathol*, n.53, p.390-398, 2016
- Monget P, Bobe J, Gougeon A, Fabre S, Monniaux D, Dalbies-Tran R.** The ovarian reserve in mammals: a functional and evolutionary perspective. *Mol Cell Endocrinol*, n.356, p.2-12, 2012.
- Monniaux D, Clement F, Dalbies-Tran R, Estienne A, Fabre S, Mansanet C, Monget P.** The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles: what is the link? *Biol Reprod*, n.90, v.4, p.1-11, 2014.
- Mortensen CJ, Choi YH, Hinrichs K, Ing NH, Kraemer DC, Vogelsang SG, Vogelsang MM.** Embryo recovery from exercised mares. *Ani Reprod Sci*, n.110, p.237-244, 2009.
- Mortensen CJ, Kelley DE, Warren LK.** Supplemental L-arginine shortens gestation length and increases mare uterine blood flow before and after parturition. *J Equine Vet Sci*, n.31, p.514-520, 2011.
- Neuhauser S, Handler J, Schellin C, Pienkowska-Schelling A.** Disorder of sexual development in a mare with an unusual mosaic karyotype (63,X/64xKYdel). *Sex Dev*, n.12, p.232-238, 2018.
- Pessoa MA, Cannizza AP, Reghini MFS, Alvarenga MA.** Embryo transfer efficiency of quarter horse athletic mares. *Jour Eq Vet Sci*, n.31, p.703-705, 2011.
- Pienkowska-Schelling A, Kaul A, Schelling C.** X chromosome aneuploidy and micronuclei in fertile mares. *Theriogenology*, n.147, p.34-38, 2020.



- Sairanen J, Nivola K, Katila T, Virtala AM, Ojala M.** Effects of inbreeding and other genetic components on equine fertility. *Animal*, p.1662-1672, 2009.
- Salazar-Ortiz J, Monget P, Guillaume D.** The influence of nutrition on the insuline-like growth fator system and the concentrations of growth hormone, glucose, insulin, gonadotropins and progesterone in ovarian follicular fluid and plasma from adult female horses (*Equus caballus*). *Reprod Biol Endocrinol*, n.12, p.72, 2014.
- Silva LA, Gastal EL, Gastal MO, Beg MA, Ginther OJ.** Relationship between vascularity of the preovulatory follicle and establishment of pregnancy in mares. *Anim Reprod*, n.3, p.339-346, 2006.
- Souza FA, Canisso IF, Oório JP.** Algumas particularidades no envelhecimento do gameta feminino. *Rev Acad Cienc Agrar Ambient*, n.3, v.7, p.273-279, 2009.
- Tarin JJ, Vendrell FJ, Tem J, Cano A.** Antioxiadant therapy couteracts the disturbing effects of diamide and maternal ageing on meiotic division and chromosomal segregation in mouse oocytes. *Molec Human Reprod*, n.4, p.281-288, 1998.
- te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BCJM.** Developmental and endocrine aspectis of normal ovarian aging. *Molec Cell Endocrinol*, n.145, p. 67-73, 1998.
- Thouas GA, Trounson AO, Jones GM.** Effect of female age on mouse oocyte developmental competence following mitochondrial injury. *Biol Reprod*, n.73, p.366-373, 2005.
- Treiber KH, Kronfeld DS, Hess TM, Boston RC, Harris PA.** Use of proxies and reference quintiles obtained from minimal model analysis for determination of insulin sensitivity and pancreatic beta-cell responsiveness in horses. *Am J Vet Res*, n.66, p.2114-2121, 2005.
- Treiber KH, Kronfeld DS, Hess TM, Byrd BM, Splan RK, Stainar WB.** Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional rist factors for pasture-associated laminitis in ponies. *J Am Vet Med A*, n.228, p.1538-1545, 2006.
- Vanderwall D, Woods G.** Age-related subfertility in the mare. *Proc Am Assoc Equine Pract*, n.36, p.85-89, 1990.
- Vazquez JJ, Garcia A, Kass PH, Liu IKM, Ball BA.** Influence of environmental temperature, exercise, sêmen type and ovulation characteristics on reproductive performance in a comercial embryo transfer program. *Anim Reprod Sci*, n.121s, p.S301-S302, 2010.
- Vick MM, Session DR, Murphy BA, Kennedy EL, Reedy SE, Fitzgerald BP.** Obesity is associated with altered metabolic and reproductive activity in the mare: effects of metmorfin on insulin sensitivity and reproductive cyclicity. *Reprod Fertil Dev*, n.18, v.6, p.609, 2006.
- Villagomez DAF, Lear TL, Chenier T, Lee S, McGee RB, Cahill, Foster JRA, Reyes E, St John E, King WA.** Equine disorders of sexual development in 17 mares including XX, SRY – negative, XY, SRY – positive genotypes. *Sex Dev*, 2011.
- Webb R, Nicholas B, Gong JG, Campbell BK, Gutierrez CH, Garverick HÁ, Armstrong DG.** Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reprod, Suppl*.61, p.71-90, 2003.
- Weiner Z, Thaler I, Levron J.** Assessment of ovarian and uterine blood flow by transvaginal color Doppler in ovarian-stimulated women: correlation with the numver of follicles and steroid hormone leveles. *Fertil Steril*, n.59, p.743-749, 1993.
- Wesson JA, GintherOJ.** Influence of season and age on reproductive activity in pony mares on the bases of a slaughterhouse survey. *J Anim Sci*, n.52, p.119-129, 1981.
- Yovich JL, Regan SLP, Zaidi S, Keane KN.** The concept of growth hormone deficiency affecting clinical prognosis in IVF. *Front Endocrinol*, n.10, p.650, 2019.
-