

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

GESTAÇÃO EQUINA: ENDOCRINOLOGIA MATERNO-FETAL E NEONATAL

Caroline Xavier Granada

PORTO ALEGRE

2022/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

GESTAÇÃO EQUINA: ENDOCRINOLOGIA MATERNO-FETAL E NEONATAL

Autora: Caroline Xavier Granada

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Veterinária como requisito parcial à
obtenção da graduação em Medicina Veterinária**

Orientador: Prof. Gustavo Henrique Zimmermann
Winter

PORTO ALEGRE

2022/1

CIP - Catalogação na Publicação

Granada, Caroline Xavier
GESTAÇÃO EQUINA: ENDOCRINOLOGIA MATERNO-FETAL E
NEONATAL / Caroline Xavier Granada. -- 2022.
54 f.
Orientador: Gustavo Henrique Zimmermann Winter.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Reprodução Equina. 2. Gestação. 3.
Endocrinologia. 4. Adaptação Neonatal. I. Winter,
Gustavo Henrique Zimmermann, orient. II. Título.

Caroline Xavier Granada

GESTAÇÃO EQUINA: ENDOCRINOLOGIA MATERNO-FETAL E NEONATAL

APROVADO POR:

Prof. Dr. Gustavo Henrique Zimmermann Winter - UFRGS
Orientador

Prof^a. Dr. Grasiela de Bastiani - UFRGS
Examinador

Dr. Henrique Boll de Araujo Bastos– PPGMA-Equi -UFRGS
Examinador

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família por todo o apoio e incentivo durante minha vida acadêmica. Em especial aos meus pais e meus avós, por serem meu porto seguro, por não medirem esforços para sempre me proporcionar uma educação de qualidade e por enfrentarem a jornada da graduação ao meu lado, sempre acreditando e incentivando meu potencial.

Aos amigos que a graduação me proporcionou, muito obrigada por se tornarem pessoas tão especiais na minha vida e por estarem sempre ao meu lado. Em especial à Mariana Gerling, Emília Sulzbach, Pâmela Dallarosa, Manuela Foques, Alexia Zorzan, Manu Tondin, Júlia Abas, Júlia Townsend, Isabela Roese, Thayanne Wolfle, Natália Fontana e Anna Bettina. Vocês me proporcionaram momentos inesquecíveis.

Ao REPROLAB, laboratório que me acolheu durante toda a graduação e que me proporcionou grandes ensinamentos para meu desenvolvimento acadêmico e profissional, muito obrigada! Gostaria de agradecer principalmente às éguas e ganhões do laboratório, os quais são recursos essenciais para nosso desenvolvimento como profissionais. Quero agradecer ao professor Rodrigo Mattos, aos pós-graduandos Gustavo Larentis, Henrique Bastos, Verônica Bueno, Joel Neves e Marcelo Barcellos, por todos os ensinamentos. E a todos os estagiários que estiveram presentes no laboratório e dividiram comigo muitas rotinas e bóias desde minha chegada no laboratório, em 2018.

À equipe do Haras HGG, gostaria de agradecer por toda a parceria e cuidados com a Idônia, minha égua, a qual foi a principal inspiração para que eu quisesse me tornar médica veterinária, que representa a realização de um sonho de criança: a de ter um cavalo e que me acompanha desde os meus 15 anos de idade. Em especial, à professora Petra Garbade, pelos cuidados com minha égua e pelos ensinamentos durante minha graduação.

À equipe do Santos Hospital Equino, ao Fernando Munhoz e a Valesca Santos, os meus sinceros agradecimentos por todos os ensinamentos e oportunidades que me proporcionaram durante a graduação. O Santos também foi um divisor de águas em minha vida e me permitiu conhecer pessoas muito especiais que levarei por toda a minha caminhada.

Por fim, gostaria de agradecer ao meu orientador professor Gustavo Winter, por toda a aprendizagem e por toda a ajuda no planejamento e execução desta monografia.

“Gallop for your dreams”

Luciana Diniz

RESUMO

A gestação na égua é um evento complexo, o qual possui perfis endocrinológicos específicos. Diversos hormônios participam desses perfis endocrinológicos e agem conjuntamente durante toda a gestação, sendo necessário mais do que um domínio progesterônico para que a gestação se desenvolva de maneira saudável. A espécie equina possui padrões únicos de produção de glicocorticóides, progesterona e esteróides pela unidade feto-placentária, quando comparada a outras espécies. A lactação, o puerpério e o desencadeamento do cio do potro na égua são importantes eventos pós-parto e estão diretamente correlacionados com os eventos ocorridos durante a gestação. Éguas com deficiências placentárias podem ter comprometimento no período do puerpério e no surgimento do cio do potro, assim como neonatos que enfrentaram falhas na interação feto-maternal durante a gestação possivelmente apresentarão problemas para se adaptarem ao ambiente extrauterino. Problemas como a sepse e a síndrome do mau ajustamento neonatal são as principais enfermidades que acometem neonatos no período de adaptação. Ambos os casos estão relacionados com os níveis elevados de progesterona no neonato após o parto. Sendo assim, o estudo das rotas hormonais envolvidas na gestação é indispensável para a compreensão de possíveis patologias e para a adoção de medidas preventivas.

Palavras-chave: Gestação. Endocrinologia. Hormônios. Adaptação neonatal.

ABSTRACT

Pregnancy in the mare is a complex event, which has specific endocrinological profiles. Several hormones participate in these endocrinological profiles and act together throughout pregnancy, requiring more than a progesteronic domain for the pregnancy to develop in a healthy way. The equine species has unique patterns of production of glucocorticoids, progesterone and steroids by the fetal-placental unit, when compared to other species. Lactation, puerperium and the triggering of the foal heat in the mare are important postpartum events and are directly correlated to the events that occur during pregnancy. Mares with placental deficiencies may be compromised in the puerperium period and at the onset of foal heat, as well as neonates who have faced failures in the fetal-maternal interaction during pregnancy will possibly have problems adapting to the extrauterine environment. Problems such as sepsis and neonatal maladjustment syndrome are the main diseases that affect neonates during the adaptation period. Both cases are related to high levels of progesterone in the neonate after delivery. Therefore, the study of the hormonal routes involved in pregnancy is essential for the understanding of possible pathologies and for the adoption of preventive measures.

Keywords: *Pregnancy. Endocrinology. Hormones. Newborn Adaptation.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Hormônios envolvidos no processo de partição	27
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais eventos fisiológicos envolvendo os primeiros 100 dias de gestação ...	15
Tabela 2 - Escala APGAR modificada	24

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO NA ÉGUA	12
2.1	Fecundação	12
2.2	Reconhecimento materno	13
2.3	Cálices endometriais	14
2.4	Placentação	14
3	ENDOCRINOLOGIA MATERNO-FETAL	16
3.1	Gonadotrofina coriônica equina	16
3.2	Progestágenos	18
3.3	Estrógenos	19
3.4	Ocitocina	21
3.5	Relaxina	22
3.6	Prostaglandinas	24
3.7	Glicocorticóides	25
4	ENDOCRINOLOGIA DO PARTO	26
5	REFLEXOS DA GESTAÇÃO NO PERÍODO PÓS-PARTO	28
5.1	Endocrinologia da lactação e nutrição fetal	28
5.2	Puerpério	30
5.3	Cio do potro	32
5.4	Adaptação endocrinológica neonatal	33
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

O mercado da equideocultura representa um campo promissor no Brasil. Em 2021, aproximadamente 6 milhões de animais integravam o rebanho brasileiro. Este mercado gera mais de 3 milhões de empregos e movimenta cerca de 7,5 bilhões de reais (MAPA, 2016; IBGE, 2021). Desta forma, o nascimento de novos animais impulsiona cada vez mais o mercado e a produção de um potro por ano por égua é extremamente atrativa para os criadores (CAMILLO *et al.*, 1997; BLANCHARD *et al.*, 2004).

A gestação equina dura cerca de 320 a 360 dias, tendo seu início demarcado pela a fecundação do oócito pelo espermatozoide e pela chegada do embrião ao útero por volta do dia 6 pós-ovulação. Para que a gestação possa se manter, é necessário a presença de um ambiente uterino que propicie trocas constantes entre o concepto e a égua, afim de promover um ambiente compatível com a vida (GINTHER, 1992; ALLEN, 2000; KLEIN; TROEDSSON, 2011b).

O período gestacional da égua é um evento multifatorial, sendo demarcado pela presença de diversos hormônios, que em conjunto proporcionam a manutenção e desenvolvimento dessa gestação, para que desta forma se torne possível o nascimento de um potro saudável, que esteja apto a enfrentar os desafios do ambiente extrauterino. As interações endocrinológicas se iniciam antes mesmo da chegada do concepto ao útero, pois a secreção de Prostaglandina E2 pelo embrião promove ações que possibilitam sua entrada no útero materno, sendo esta uma singularidade dos embriões equinos (ALLEN, 2000; OUSEY, 2011a).

Na fase inicial da gestação, o impedimento da luteólise é essencial para o estabelecimento da gestação. Nesse processo, o reconhecimento materno da gestação é essencial para promover a manutenção dos níveis de progesterona na égua. Posteriormente, a gestação é demarcada pelo período de implantação e desenvolvimento dos cálices endometriais, que proporcionam a secreção de Gonadotrofina Coriônica Equina (eCG) e o surgimento de corpos lúteos acessórios, que sustentarão os níveis progesterônicos até esta função ser totalmente demandada pela placenta aos 150 dias de gestação (GINTHER, 1984; GINTHER, 1992; ALLEN, 2001b;).

A placenta também é responsável por secretar diversos hormônios, como: esteróides, peptídeos, glicoproteínas e eicosanóides, os quais participarão ativamente nas trocas materno-fetais e no desenvolvimento fetal. Ela é responsável pela produção de diversos progestágenos que promovem a manutenção dessa gestação do terço médio ao final da gestação. O

desenvolvimento da unidade feto-placentária é demarcado pelo aumento das gônadas fetais, as quais são precursoras de hormônios que são posteriormente metabolizados pela própria placenta e agem diretamente no útero materno (OUSEY; FOWDEN, 2012; MEIRELLES *et al.*, 2017; CONLEY; BALL, 2019).

O desencadeamento do parto é em grande parte demandado pelo feto, em decorrência da sua maturação. Para que o parto ocorra, é necessário o desencadeamento de uma cascata de eventos que interrompam o estado de quiescência miometrial e possibilite o início das contrações uterinas, resultando na expulsão do feto (FOWDEN; FORHEAD; OUSEY, 2008; OUSEY; FOWDEN, 2012). Como a gestação é um evento multifatorial, todos os aspectos endocrinológicos se interligam, sendo assim, os principais eventos pós-parto, como a lactação, o puerpério, o cio do potro e a adaptação neonatal estão totalmente correlacionados e sofrem influência direta dos eventos endocrinológicos que demarcam a gestação.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos endocrinológicos que envolvem a gestação equina. O foco deste estudo está na descrição dos principais hormônios e eventos atuantes na gestação até o momento do parto, além de estabelecer uma correlação destes, com os principais eventos do período pós-parto, como: a lactação, o puerpério, o cio do potro e a adaptação endocrinológica neonatal.

2 CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO NA ÉGUA

2.1 Fecundação

O processo de fecundação nas éguas ocorre no oviduto, demarcando o início do desenvolvimento embrionário quando há a fecundação do oócito pelo espermatozoide (GINTHER, 1992). Os espermatozoides precisam estar maturados e capacitados para que a fecundação com o oócito ocorra. Portanto, ao passar pelo trato reprodutivo da fêmea, eles entram em contato com secreções uterinas que induzem uma resposta de capacitação na região do acrossoma, chamada reação acrossomal (MOREL, 2003), a qual promove a liberação de enzimas necessárias para a penetração do oócito, como a hialuronidase e a acrosina (HAFEZ; HAFEZ, 2004).

A zona pelúcida do oócito é constituída por glicoproteínas, como a ZP1, ZP2 e ZP3, sendo que a ZP3 age como um receptor espermático (HERRLER, BREIER, 2000). Apenas espermatozoides com acrossomas intactos podem se ligar à ZP3, que através do movimento das suas caudas e da ativação de enzimas conseguem penetrar à zona pelúcida e chegar até a membrana vitelínica (HAFEZ; HAFEZ, 2004). A ligação da cabeça do espermatozoide com a membrana vitelínica estimula a segunda divisão meiótica e libera o segundo corpúsculo polar. Os dois pró-núcleos migram até o centro do ovo e seus envelopes nucleares se fundem, formando uma célula diplóide: o chamado zigoto (GINTHER, 1992).

Quando um espermatozoide entra em contato com a membrana vitelínica, essa imediatamente sofre uma reação química que promove uma lacuna entre si e a zona pelúcida, impedindo a penetração de outros espermatozoides e evitando a polispermia (MOREL, 2003). A espécie equina possui particularidades quanto ao transporte de oócitos e embriões na região do oviduto, em comparação com outros mamíferos. Na égua, ocorre a retenção de oócitos não fertilizados e de embriões comprometidos no oviduto, os quais serão posteriormente degenerados (ALLEN, 2001b; FLOOD; JONG; BETTERIDGE, 1979).

Sendo assim, somente um oócito fecundado e viável atravessa a região istmo-tubárica. Através da secreção ativa de prostaglandina E2 (PGE2) pelo embrião, ocorre a contração e relaxamento da musculatura lisa do oviduto, o que promove sua movimentação e resulta na entrada do embrião no útero por volta do dia 6 pós-ovulação, no estágio de mórula tardia ou blastocisto inicial (GASTAL *et al.*, 1998; ALLEN, 2000).

2.2 Reconhecimento Materno

Para que a gestação se mantenha e resulte no nascimento de um potro saudável é necessário uma relação intensa de trocas entre o embrião e o ambiente uterino (KLEIN; TROEDSSON, 2011b). O reconhecimento materno é denominado, como: a comunicação entre o embrião e o útero materno, a qual promove o impedimento da luteólise e garante o suporte progesterogênico para a manutenção da vida do embrião nos primeiros dias de gestação. Para isso, o embrião precisa indicar sua presença e interromper o ciclo estral (SHORT, 1969). O sinal que promove o reconhecimento materno ainda não está totalmente elucidado nos equinos. Em outras espécies, como os bovinos: é sabido que o Interferon Tau é responsável por esta função (BAZER; SPENCER; OTT, 1997). Entretanto, mesmo não sendo ainda descoberto o fator primordial que desencadeia o reconhecimento materno, é possível mesmo assim, estabelecer alguns eventos essenciais para que este aconteça.

Em éguas cíclicas, no dia 14 pós-ovulação ocorre a luteólise devido à liberação de prostaglandina F2 alfa (PGF2 α) pelo endométrio (MCCRACKEN; CUSTER; LAMSA, 1999). Em éguas prenhes, para que a gestação se estabeleça, é necessário que o corpo lúteo seja protegido da ação da prostaglandina, para que assim haja a manutenção dos níveis de progesterona (ROBERTS; XIE; MATHIALAGAN, 1996). Em relação ao aspecto endocrinológico, a secreção de PGE2 e PGF2 α pelo embrião promove sua passagem pela junção utero-tubária na égua, possibilitando que o embrião acesse o útero no dia 6 pós-ovulação (GASTAL *et al.*, 1998; ALLEN, 2000). Acredita-se que: essa secreção de prostaglandinas, promovem contrações miométriais, as quais impulsionam o conceito no ambiente uterino durante o período de reconhecimento materno, o que resulta na inibição da liberação sistêmica de prostaglandina pelo endométrio, mantendo a função do corpo lúteo (GINTHER, 1984; STOUT; MEADOW; ALLEN, 2005).

A mobilidade embrionária é de extrema importância para o reconhecimento da gestação nos equinos (GINTHER, 1992). Caso não haja mobilidade embrionária a gestação não se estabelece. Durante a movimentação, o embrião percorre toda a extensão do útero cerca de 12 vezes por dia, atingindo o máximo da sua mobilidade em torno do dia 11 a 14 pós-ovulação. Posteriormente este embrião se fixa, ao redor dos dias 15/16 após ovulação (LEITH; GINTHER, 1984). É sugerido que concomitantemente a mobilidade embrionária, o endométrio da égua gestante secrete um fator inibidor da síntese de prostaglandinas, o qual irá impedir a síntese de PGF2 α através do ácido araquidônico (SHARP, 2000).

A cápsula embrionária possui função de promover o formato esférico da vesícula e também função protetora. Estudos anteriores demonstraram que ao se retirar a cápsula embrionária, a gestação não consegue se estabelecer, verificando a importância desta no processo de manutenção e reconhecimento gestacional (STOUT; MEADOW; ALLEN, 2005). Além disso, a secreção de estrógenos pelo embrião também está integrada no processo de reconhecimento, pois está envolvida nos processos de mobilidade embrionária, tonalidade uterina, vascularização e atividade secretora do miométrio (STOUT; ALLEN, 2001; RAESIDE *et al.*, 2009; RAESIDE *et al.*, 2012).

2.3 Cálices endometriais

O período da chamada implantação se inicia entre os dias 35 e 40 de gestação. Este período é caracterizado pela coexistência dos cálices endometriais, do trofoblasto, da cinta coriônica e do alantocórion, os quais vão interagir endocrinologicamente e possibilitar trocas entre o feto e a mãe (ALLEN, 1982; CHAVATTE; DERISOUD; ROBLES, 2022). Os cálices endometriais são formados por células binucleadas da cinta coriônica que irão invadir o endométrio no dia 36 pós-ovulação. Estes ficam ativos até 60 a 100 dias de gestação, sendo posteriormente degenerados por leucócitos (ALLEN, 1982). Essa degeneração é marcada por intensa atividade linfocitária, principalmente por linfócitos T do tipo CD4+, CD8+ e CD3+ e que se direcionam para o interior dos cálices endometriais por volta do dia 60 (ENDERS; LIU, 1991; GRÜNIG *et al.*, 1995).

Os cálices endometriais são responsáveis por secretar o hormônio: Gonadotrofina Coriônica Equina (eCG). Este hormônio possui afinidade pelos receptores de LH e está envolvido no processo de formação de corpos lúteos acessórios. Esses corpos lúteos acessórios serão responsáveis por manter os níveis de progesterona necessários para a manutenção da gestação, até que a placenta esteja apta a suprir essa demanda, através da produção de progestágenos (SQUIRES; GINTHER, 1975; ALLEN, 2001b).

2.4 Placentação

A placenta equina é do tipo microcotiledonária epitelial difusa (SOUZA, 2014). Ela possui duas funções: a função protetiva e a função nutricional, promovendo também as trocas gasosas entre a mãe e o feto, propiciando um ambiente compatível com o desenvolvimento e

maturação fetal (MOREL, 2003). A placenta é formada pelo: alantocóron, pela membrana amniótica e pelo cordão umbilical, sendo que: a estrutura que faz a ligação do alantocóron com o endométrio materno é denominada de microcotilédone (TROEDSSON; SAGE, 2001).

Por volta do dia 40 de gestação, ocorre o desenvolvimento desses microcotilédones e concomitantemente, o endométrio desencadeia alterações para promover a interdigitação placentária. Essa interdigitação placentária surge por volta do dia 60 para incrementar a formação dos microcotilédones, a fim de que aos 120 dias de gestação eles já estejam recobrando toda a placenta, promovendo trocas gasosas e nutricionais (ALLEN, 2000; ALLEN *et al.*, 2002; WINTER, 2014). Entretanto, a placenta somente atingirá seu máximo nível de formação a partir do surgimento dos tufos microcotiledonários, que ocorrem por volta dos 150 dias (GINTHER, 1992).

Sob o aspecto endocrinológico, a placenta está envolvida na síntese de hormônios esteróides, como, progestágenos e relaxina, assim como na síntese de hormônios polipeptídicos, como o eCG e fatores de crescimento (CHAVATTE; TARRADE, 2016). A placenta é responsável também pela produção de diversos progestágenos, os quais terão função de manutenção da gestação e da quiescência endometrial (OUSEY; FOWDEN, 2012). Além disso, à medida que a unidade feto-placentária se desenvolve, as gônadas fetais se tornam produtoras de andrógenos, os quais são convertidos em estrógenos pela placenta, sendo o principal estrógeno: o estrona sulfato (PARK; RANCE; DEAN, 1976; RAESIDE *et al.*, 1979).

Tabela 1- Principais eventos fisiológicos envolvendo os primeiros 100 dias de gestação

Dias de Gestação	Eventos Fisiológicos
0 dias	Ovulação e Fertilização
1-5 dias	Formação Corpo Lúteo primário
5-6 dias	Passagem do embrião do oviduto para o útero materno – facilitado pela secreção de Prostaglandina E2.
6-16 dias	Migração embrionária pelo útero
12-15 dias	Reconhecimento materno da gestação
16-17 dias	Término da migração – Fixação embrionária
24-25 dias	Deteção de batimentos cardíacos via ultrassonografia
35-37 dias	Formação cálices endometriais – secreção de Gonadotrofina Coriônica Equina (eCG).
35-40 dias	Aumento na secreção de estrógenos conjugados pelo corpo lúteo primário – em resposta ao eCG.
45-60 dias	Desenvolvimento Corpos Lúteos acessórios
70-90 dias	Início da produção de progestágenos placentários
90-100 dias	Produção de andrógenos e estrógenos pela Unidade Feto-Placentária.

Fonte: MCCUE; MCKINNON, 2011 (Adaptado).

3 ENDOCRINOLOGIA MATERNO-FETAL

3.1 Gonadotrofina Coriônica Equina (eCG)

A Gonadotrofina coriônica equina (eCG) é um hormônio glicoproteico produzido exclusivamente pela espécie equina durante a gestação. Os cálices endometriais são responsáveis pela secreção de eCG, podendo ser detectáveis níveis séricos deste hormônio por volta do dia 40 de gestação, atingindo seu pico em torno do dia 50 a 80 e desaparecendo ao redor dos 105 a 150 dias de gestação. A ascensão e a diminuição dos níveis séricos de eCG acompanham o período de maturidade e degeneração dos cálices endometriais (ALLEN; WILSHER, 2009; ANTCZAK *et al.*, 2013).

A molécula desse hormônio possui duas subunidades idênticas às subunidades da molécula de Hormônio Luteinizante (LH) equino (SUGINO *et al.*, 1987) desta forma, tanto o eCG quanto o LH se ligam ao mesmo receptor, porém a afinidade do eCG pelo receptor é muito menor comparado à afinidade do LH (SAINT-DIEZER *et al.*, 2003). Com base nisso, altas concentrações de eCG na égua prenha possuem um papel importante na fisiologia ovariana durante a gestação, como o efeito luteotrófico e luteogênico (BOETA; ZARCO, 2012).

Devido à ligação deste hormônio aos receptores LH/eCG, presentes nas células lúteas do ovário, há o estímulo luteotrófico, estimulando a síntese de progestágenos, estrógenos e andrógenos por essas células. São encontrados aumento nos níveis de progesterona, 5 α -dihidroprogesterone (DHP), hidroxiprogesterona (17OH-progesterona), androstediona e também testosterona devido à estimulação do corpo lúteo primário (DAELS *et al.*, 1996; LEGACKI *et al.*, 2016). Como efeito luteogênico, o eCG estimula a formação de corpos lúteos secundários, através da ovulação e/ou luteinização de folículos dominantes, presentes nos ovários da égua, a partir do dia 35 de gestação e também promove aumento na circulação sanguínea do corpo lúteo. Essa síntese de esteróides e formação de corpos lúteos acessórios, também corrobora para o aumento de substratos para a secreção de estrona sulfato na circulação (DAELS *et al.*, 1990; BOETA; ZARCO, 2012; CRABTREE; WILSHER, 2014).

O momento da ocorrência, do desaparecimento e os valores máximos de eCG durante a gestação possuem grande variação entre éguas. Entretanto, diversos fatores podem influenciar na produção deste hormônio, como: genótipo do feto, ambiente uterino (ALLEN *et al.*, 1993; BOETA; ZARCO, 2005), concepção no cio do potro (BELL; BRISTOL, 1991),

condição corporal, multiparidade, exercício (WILSHER; ALLEN, 2011), gestação gemelar (HUGHES *et al.*, 2014), entre outros.

Éguas que concebem no cio do potro, possuem maior produção de eCG quando comparado à éguas que somente concebem no estro posterior, este fato pode ser explicado pela diferença no grau de involução uterina no momento da concepção. Portanto, as éguas emprenhadas no cio do potro teriam um menor grau de involução uterina, promovendo uma maior área endometrial para adesão da cinta coriônica e conseqüentemente, uma maior produção do hormônio (BELL; BRISTOL, 1991; ALLEN *et al.*, 1993; WILSHER; ALLEN, 2002).

Em embriões de burros foi observado uma menor produção de eCG quando comparado à embriões de equinos, devido à presença de um cinta coriônica mais estreita (ALLEN, 1969; WILSHER; ALLEN, 2011). Quando feita uma correlação entre espécies, constata-se que éguas que gestam embriões de burros, possuem também uma menor área de cinta coriônica e menor produção de eCG, quando comparado à éguas que gestam embriões propriamente equinos (ALLEN *et al.*, 1993; WILSHER; ALLEN, 2011). Também é possível observar que éguas de menor tamanho possuem maiores índices deste hormônio, quando comparado a éguas maiores; sendo que a mesma correlação ocorre entre éguas de peso moderado, com escore corporal ao redor de 4-5 e éguas com sobrepeso, com escore 8-9 (WILSHER; ALLEN, 2011). Além disso, éguas múltiparas também podem apresentar uma menor incidência de eCG devido a possíveis processos degenerativos do endométrio (ALLEN *et al.*, 1993).

Estudos feitos por Estradé *et al.* (2016), correlacionaram que os índices presentes de eCG em éguas abortadas propositalmente, ao redor dos 70-77 dias de gestação, está inteiramente relacionado com a posterior chance de uma nova concepção na mesma temporada. Foi demonstrado que éguas que possuíam menores níveis séricos de eCG (<35IU/ml) tinham maiores taxas de ovulação e prenhez quando comparado à éguas com níveis séricos hormonais maiores (>35 IU/ml), sendo assim, o estudo conclui que a presença de eCG impede um novo ciclo estral e as éguas somente poderão ovular e emprenhar novamente após a concentração deste hormônio estar abaixo do nível limiar.

3.2 Progestágenos

A produção de progesterona (P4) e demais progestágenos são essenciais para a manutenção da gestação na égua. Após a ovulação, ocorre a formação do corpo lúteo (CL) primário no ovário, sendo responsável pela liberação de altos níveis de progesterona no diestro e início da gestação. Entretanto, mesmo com o prolongamento da vida cíclica do CL pela regulação negativa dos receptores endometriais de ocitocina e consequentemente, bloqueio da via luteolítica, os níveis de progesterona começam a decair por volta do 10° a 30° dia de gestação, devido à falta de estímulos luteotróficos (SQUIRES *et al.*, 1974; HOLTAN; NETT; ESTERGREEN, 1975; ALLEN, 2001a).

Sendo assim, por volta do 40° dia, ocorre uma suplementação dessa progesterona em declínio pelo estímulo à formação de CLs acessórios, devido às ações gonadotróficas do Hormônio folículo estimulante (FSH) e ao eCG (ALLEN, 2001a). A máxima secreção de eCG pelos cálices endometriais ocorre entre o 90° e 120° dia, mantendo esses níveis de progesterona. A medida que ocorre a diminuição da produção de eCG devido à descamação dos cálices endometriais, os níveis de progesterona entram em declínio novamente (OUSEY, 2011b) e ao redor do 150° dia, a placenta se encontra preparada para suprir as demandas hormonais, através produção de diversos progestágenos, pela unidade feto-placentária.(SQUIRES; GINTHER, 1975; OUSEY, *et al.*, 2005).

Na maioria das espécies de mamíferos, a progesterona é o hormônio predominante durante toda a gestação e entra em declínio anteriormente ao parto (RAESIDE, 1995). Entretanto, foi observado por Short (1959), que as concentrações plasmáticas de progesterona em éguas prenhas reduziram a níveis séricos muito baixos na metade da gestação, se mantendo baixos também durante a segunda metade da prenhez. Estudos feitos em éguas ovariectomizadas por volta dos 70 dias de gestação, demonstram que devido à supressão da oferta de P4 nessa fase, ocorreram abortos. O mesmo resultado não se aplicou em éguas nas quais a ovariectomia foi feita após os 120 dias de gestação, pois não houve perdas gestacionais, indicando que neste período a prenhez é suficientemente mantida pela produção de progestágenos através unidade feto-placentária (HOLTAN *et al.*, 1979).

A pouca ou nenhuma presença de P4 na segunda metade da gestação, tanto na circulação plasmática fetal ou materna pode ser explicada pela rápida metabolização dessa P4 em diversos progestágenos à medida que o feto e a placenta se desenvolvem (OUSEY *et al.*, 2005). O principal precursor desses hormônios esteróides é o colesterol, o qual por meio da

circulação materna, atravessa o tecido placentário, sendo convertido em pregnenolona (P5) por uma enzima do citocromo P450, que está presente em tecidos fetais, incluindo: glândulas adrenais, gônadas e trofoblasto (CHAVATTE *et al.*, 1997). A maior fonte de P5 e de outros progestágenos são as glândulas adrenais fetais. As concentrações de P5 são maiores nas artérias umbilicais em relação às veias, o que indica que o hormônio é direcionado do feto para placenta e endométrio, onde será convertido em P4 e em 5 alfa-di-hidroprogesterona (5 α -DHP), pela enzimas 3 beta-hidroxisteróide desidrogenase (3 β -HSD) e 5 alfa-redutase (5 α -redutase), esse processo ocorre principalmente no terço médio e final da gestação (OUSEY *et al.*, 2003). A progesterona e os progestágenos são necessários para manter a quiescência miometrial durante a gestação. O aumento nos níveis de progestágenos próximo ao parto está relacionado com o aumento da atividade das gônadas do feto, promovendo secreção e desenvolvimento da glândula mamária. Entretanto, para que o parto possa ocorrer, os níveis de progesterona decaem, concomitante com uma maior produção de cortisol pelas gônadas fetais (SILVER; FOWDEN, 1994; FOWDEN; FORHEAD; OUSEY, 2008).

3.3 Estrógenos

Os estrógenos compõem a classe de hormônios esteróides e são caracterizados por possuírem um anel A aromático e um grupo álcool no 3° carbono, sendo primariamente descrito em éguas, no começo de 1930. Sua produção ocorre através da transformação de andrógenos em estrógenos pela enzima aromatase (SENGER, 2012; CONLEY; BALL, 2019). Na égua, diferentemente de outras espécies, os níveis de estrógenos se elevam durante a gestação, podendo atingir concentrações ao redor de 50 $\mu\text{g/mL}$ por volta dos 7 meses de gestação (LEGACKY *et al.*, 2019), porém os níveis começam a declinar cerca de 2 a 3 meses antes do parto.

Os estrógenos predominantes na gestação equina, são: a estrona, o 17 beta-estradiol (17 β -estradiol) e o 17 alfa-estradiol (17 α -estradiol), os quais compõem o grupo de estrógenos fenólicos. No segundo grupo de estrógenos, são encontradas a equinilina e equilina, que são derivadas de um anel B insaturado e produzidos unicamente pela espécie equina (COX, 1975; RAESIDE *et al.*, 2009; RAESIDE, 2017). A equilina e equinilina compõem 65% do total de estrógenos durante a gestação avançada (PASHEN, 1984). Estes hormônios podem ser encontrados no plasma materno, na urina e também no fluido alantóico.

No começo da gestação, por volta do dia 8 a 10 pós-ovulação, são encontradas sínteses desses hormônios pelo embrião equino, essas concentrações aumentam até dia 26 de gestação e podem ser mensuradas pelo fluido vitelínico (RAESIDE *et al.*, 2004). Em contrapartida, nesse período, as concentrações de estrógenos no plasma materno se encontram baixas e começam a se elevar somente ao redor dos dias 39-40 de gestação, devido à secreção de estrógenos pelos folículos ovarianos durante o estímulo à formação de corpos lúteos acessórios, o qual é impulsionado pela formação dos cálices endometriais e pela liberação de eCG e FSH (DAELS *et al.*, 1991).

A produção de estrógenos pelo embrião pode estar relacionada com a sinalização para o reconhecimento materno, estímulo à produção de secreção histotrófica pelo endométrio materno, aumento do fluxo sanguíneo, hipertrofia e hiperplasia de glândulas endometriais, manutenção da produção de P4 através da regulação do número receptores de progesterona, além de contribuir para trocas gasosas (WOODLING; BURTON, 2008). Em estudos feitos por Ball *et al.* (2016) foi feita a supressão da síntese de estrógenos durante os dias 10 a 25 de gestação, através da utilização de um inibidor de aromatase, denominado letrozole. Os resultados obtidos demonstram não haver comprometimento no crescimento do concepto ou no reconhecimento materno da gestação, devido à supressão dos estrógenos nessa fase.

Por volta do dia 80 os níveis de estrógenos voltam a aumentar, devido à produção desses hormônios pela unidade feto-placentária nessa fase (COX, 1975; URWIN; ALLEN, 1982). O maior precursor de estrógenos é a desidroepiandrosterona (DHEA), produzida em grandes quantidades pelas gônadas fetais, através da conversão de colesterol em DHEA pelas enzimas citocromo P450 e 17 alfa-hidroxilase (17 α OH), sendo então liberada pelas artérias umbilicais para ser convertida em estrógenos pela placenta, através da enzima aromatase e 3 β -HSD (PASHEN *et al.*, 1982).

As concentrações desses hormônios se mantêm altas e começam a decair 2-3 meses antes da parição, acompanhando as fases de hipertrofia e regressão das gônadas fetais (PASHEN; ALLEN, 1979; RAESIDE; RENAUD; CHRISTIE, 1997). Este padrão hormonal representa outra singularidade na espécie equina, pois no período de hipertrofia as gônadas chegam a ocupar um terço da cavidade abdominal do feto e depois regridem até o período da parição (RAESIDE, 1995; ALLEN, 2001b). Os níveis de estrógenos não são correlacionados pelo sexo do feto, entretanto possuem influencia pela raça, pelo indivíduo, pelo fotoperíodo, paridade e duração da gestação. De acordo com dados de Alonso *et al.* (2016), o tamanho das gônadas do feto, está estritamente relacionado com os níveis secretados de estrógenos.

Em estudos feitos por Pashen e Allen (1979), através da gonadectomia de fetos na metade da gestação, resultou na redução dos níveis de estrógenos, no nascimento de potros desnutridos, éguas com menores contrações uterinas e redução nos níveis de PGF2 α na parição. Esses achados indicam a importância dos estrógenos no fornecimento de sangue e nutrientes para o desenvolvimento da gestação e para o nascimento do feto, pois a prostaglandina, juntamente com o 17 β -estradiol agem no fluxo sanguíneo e na contratilidade miometrial, afetando o transporte de nutrientes e oxigênio pela placenta.

Em contrapartida, a supressão da síntese de estrógenos no último trimestre da gestação, resultou em diminuição do peso neonatal e da proporção do peso feto-égua em 14% e 17%, respectivamente. Entretanto, não houve alterações no tempo de duração da gestação, no processo de parição, na viabilidade neonatal e também na hemodinâmica arterial. Neste estudo, a supressão hormonal também resultou em uma diminuição nos níveis de metabólitos de PGF2 α , porém mesmo com a supressão hormonal, os níveis desses metabólitos aumentaram durante o último trimestre, não havendo comprometimento no processo de parição (ESTELLER-VICO *et al.*, 2017).

Estudos feitos em outras espécies demonstram que os estrógenos estão envolvidos no processo de angiogênese da placenta. Em éguas, a supressão da produção de estrógenos dos dias 30 a 120 de gestação resultaram em uma redução de fatores angiogênicos no endométrio, sugerindo que uma deficiência no aporte de estrógenos pode ter efeitos negativos no aporte sanguíneo e no bem estar fetal, principalmente na fase inicial da gestação, na qual a angiogênese é mais intensa (BALL *et al.*, 2016).

3.4 Ocitocina

A ocitocina é um hormônio peptídico secretado pela glândula pituitária posterior (OUSEY, 2011b), outras espécies e em humanos pode também ser produzido pelo córion, âmnio e tecido luteal, se ligando a receptores e atuando de maneira parácrina (MITCHELL; FANG; WONG, 1998). Um estudo feito por Rapacz-Leonard *et al.* (2020), indicou a presença de ocitocina em células da placenta durante a gestação e também ao parto, sugerindo que a presença dessas células indicariam uma síntese do hormônio também pela placenta equina. Entretanto, mesmo humanos e equinos possuindo características endocrinológicas gestacionais similares (CONLEY, 2016), mais estudos são necessários sobre os níveis de ocitocina e seus receptores na placenta equina.

Nas mulheres, as concentrações de ocitocina são baixas durante o parto, entretanto, em éguas as concentrações desse hormônio permanecem baixas durante a gestação (< 11 pg/mL) e aumentam acentuadamente no parto, (MOREL, 2003; OUSEY, 2006), principalmente durante o segundo estágio (ALLEN; CHARD; FORSLING, 1973). A ocitocina, juntamente com a $PGF2\alpha$ é responsável pelas contrações miométriais que ocorrem durante o parto (FUCHS *et al.*, 1983). O aumento das concentrações de ocitocina é desencadeado pela ruptura da alantocórion e seu pico máximo de secreção ocorre devido ao estímulo do reflexo Ferguson-Harris, que pode ser explicado pelo estiramento do colo do útero e da vagina, estimulando a liberação de ocitocina e resultando na expulsão fetal (VIVRETTE *et al.*, 2000; OUSEY, 2011b).

Em outras espécies, o aumento da ocitocina no parto está relacionado com um elevado número de receptores de ocitocina no útero e a formação de junções do tipo *gap*. Esse aumento no número de receptores está relacionado com uma queda nos níveis de progesterona e um aumento nos níveis de estrógeno e prostaglandinas exógenas, que juntos favorecem a indução desses receptores e conseqüentemente a liberação da ocitocina (OUSEY, 2004). Segundo Sharp *et al.*, (1997), a liberação de prostaglandinas é mediada pelos receptores de ocitocina nos casos de éguas não prenhas. Sugere-se que em fases iniciais da gestação, o processo de reconhecimento materno suprima a liberação de $PGF2\alpha$ sem suprimir a formação dos receptores endometriais de ocitocina, através da produção de substâncias e da interação embrio-materna que reduz a quantidade de colesterol na membrana endometrial. Isso gera uma diminuição da afinidade da ocitocina por seu receptor, sem diminuir sua densidade. Entretanto, acredita-se que os níveis dos receptores de ocitocina na segunda metade da gestação da égua se mantenham altos, devido à grande sensibilidade do útero a pequenas doses de ocitocina nessa fase da gestação (OUSEY, 2011b).

3.5 Relaxina

A relaxina é um hormônio polipeptídico, membro da família de insulinas e composto por duas cadeias peptídicas. É sintetizada primariamente como pré-pró-relaxina e posteriormente, a biossíntese desse peptídeo originará a pró-relaxina, cujo processamento resulta na relaxina encontrada na circulação (NEUMANN *et al.*, 2006). Esse hormônio é responsável pelo relaxamento dos ligamentos pélvicos durante a segunda metade da gestação, a fim de facilitar a passagem do feto pelo canal do parto (KLEIN, 2016). Na égua prenhe, a

principal produção de relaxina ocorre pela placenta, através das células trofoblásticas placentárias. A partir do 80º dia de gestação, os níveis do hormônio se elevam, sendo detectáveis no sangue periférico das éguas em quantidades variando de 4 a 7 ng/mL até o período pré-parto. Durante o período do parto ocorre um novo aumento, podendo alcançar 11ng/ml. (STEWART; STABENFELDT; HUGHES, 1982; STEWART *et. al.*, 1984; KLONISCH; HOMBACH- KLONISCH, 2000).

Durante a primeira metade da gestação, a fonte de suprimento de relaxina varia de acordo com a espécie, podendo se originar do corpo lúteo, do endométrio e do embrião. O corpo lúteo é fonte de relaxina em diversas espécies (KLEIN, 2016). Entretanto, os equinos são a única espécie em que há a expressão deste hormônio também pelo embrião, sendo detectadas transcrições de relaxina já no dia 8 de gestação (KLEIN; TROEDSSON, 2011a; KLEIN, 2015).

Estudos apontam que é provável que essa relaxina seja funcional, tendo em vista que ocorre a produção de transcrições de enzimas pelo embrião, as quais são responsáveis pela metabolização da pré-pró-relaxina, no hormônio maduro (FULLER; BRAKE; THORNER, 1989; HATSUZAWA *et al.*, 1990). Uma vez que o endométrio equino não produz a relaxina, a produção desta pelo concepto poderia estimular a angiogênese do endométrio ou também atuar de forma autócrina no seu próprio desenvolvimento, como detectado anteriormente em embriões humanos cultivados *in vitro* (KLEIN; TROEDSSON, 2011a; VANDEVOORT *et al.*, 2011; KLEIN, 2015; KLEIN, 2016). Também na espécie humana, a relaxina promove o desenvolvimento de folículos secundários, reduz o número de folículos primordiais nos tecidos ovarianos e diferentemente do que está presente nos equinos, o endométrio também é fonte de relaxina nesta espécie (SHIROTA *et al.*, 2005).

Na segunda metade da gestação, a partir da produção de relaxina majoritariamente pela placenta, os níveis do hormônio se mantêm altos. Entretanto é possível estabelecer diferenças entre os níveis hormonais conforme as raças, não estando este fato correlacionado com o tamanho da placenta (STEWART; STABENFELDT; HUGHES, 1982; STEWART *et al.*, 1992). Como citado anteriormente, a relaxina possui função de relaxamento do miométrio, na segunda fase de gestação, com o objetivo de facilitar a passagem do feto no canal do parto. Entretanto, um novo aumento ocorre durante o parto, possivelmente estimulado pela ocitocina nessa fase (STEWART; STABENFELDT; HUGHES, 1982). Segundo Haluska, Lowe e Currie (1987), esse pico no momento da parição teria função de promover a quiescência miometrial que ocorre 2 a 4 horas antes do parto e altos níveis de PGF2 α durante o parto

seriam necessários para ocorrer a reversão deste efeito relaxante provocado pela relaxina no miométrio.

Após o parto, os níveis de relaxina reduzem à medida que a placenta é expulsa, sendo que em 36 horas após o parto, as concentrações se reduzem a níveis indetectáveis, apenas se mantendo elevados em casos de retenção placentária. Concentrações séricas abaixo de 4 ng/mL são um forte indicativo de alteração na função placentária, dentre elas: placentite, descolamento de placenta e hidropsias. Porém, a utilização das concentrações de relaxina como biomarcador de saúde placentária durante a gestação, possui diversos limitantes, devido à grande variação entre raças e a dificuldade de uma padronização de testes (STEWART; STABENFELDT; HUGHES, 1982; KLEIN, 2016).

3.6 Prostaglandinas

As prostaglandinas são hormônios que derivam do ácido araquidônico (OUSEY, 2004). Esses hormônios podem ser secretados pelo embrião a fim de promover uma contratilidade miometrial. Essa contratilidade miometrial é essencial para que o concepto possa adquirir mobilidade no período de reconhecimento materno da gestação. Através da movimentação o concepto inibe a síntese de prostaglandinas pelo endométrio materno e mantém a presença do corpo lúteo (STOUT; ALLEN, 2001).

As principais prostaglandinas envolvidas na gestação são: a prostaglandina E2 e a prostaglandina F2 α . Durante a gestação e no parto, essas prostaglandinas são produzidas e secretadas pela placenta, porém apenas poucas quantidades são liberadas para o sangue periférico materno (GIBB, 1998; OUSEY; FOWDEN, 2012), portanto, as concentrações desses hormônios permanecem baixas durante toda a gestação. À medida que ocorre uma maturação das gônadas fetais, os níveis de glicocorticóides se elevam, desencadeando um aumento progressivo na síntese de prostaglandinas (WHITTLE *et al.*, 2001). A prostaglandina E2 está relacionada com o aumento dos níveis de cortisol. Durante o parto, as prostaglandinas atuam promovendo contrações miometriais, relaxamento da cérvix e na adaptação fetal para o desencadeamento do parto (CHALLIS; LYE; GIBB, 1997).

3.7 Glicocorticóides

As concentrações de glicocorticóides não apresentam grandes mudanças durante a gestação. Diferentemente dos humanos, nos quais os níveis de glicocorticóides se elevam diversas vezes durante o curso da gestação (DÖRR *et al.*, 1989). Os glicocorticóides possuem grande participação no desencadeamento do parto. As gônadas fetais possuem um grande crescimento no final da gestação (SILVER, 1990). Este crescimento promove um espessamento e aumento da atividade mitocondrial da zona fasciculata das adrenais fetais. Essas mudanças promovem a maturação das gônadas fetais e também promovem uma maior sensibilidade das adrenais à ação do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) (WHITTLE, *et al.*, 2001), o qual é o principal hormônio trófico das adrenais (FOWDEN; SILVER, 1995).

O hormônio adrenocorticotrófico é secretado pela hipófise anterior, próximo ao parto, sendo este responsável por estimular a síntese de cortisol no desencadeamento do parto. Até 5 dias anteriores ao parto, as adrenais ainda são pouco sensíveis à ação do ACTH (FOWDEN; SILVER, 1995). Entretanto, concomitante à queda nos níveis de progestágenos, devido a troca da síntese destes pela de cortisol pelas adrenais fetais (SILVER; FOWDEN, 1994), ocorre um aumento e sensibilidade das adrenais ao ACTH. O acúmulo de progestágenos nas fases finais de gestação, inibiriam a síntese de enzimas nas adrenais fetais, gerando uma menor secreção de corticosteróides por essa glândula, isso promove um aumento na secreção de ACTH, que produz cortisol (CHAVATTE *et al.*, 1997).

4 ENDOCRINOLOGIA DO PARTO

A gestação da égua pode ter duração de 320 a 360 dias (ROSSDALE; OUSEY; CHAVATTE, 1997; MCCUE; FERRIS, 2012). O desencadeamento do parto na égua decorre do surgimento de uma cascata de eventos endocrinológicos (Figura 1), que começam a ocorrer por volta dos 300 dias de gestação. Esses eventos são em grande parte demandados pelo próprio feto, em decorrência da maturação fetal. Para que o parto possa ocorrer, o útero necessita fazer a transição da fase de quiescência miometrial para a de contratilidade miometrial (FOWDEN; FORHEAD; OUSEY, 2008; OUSEY; FOWDEN, 2012).

A quiescência miometrial é mantida através da ação de diversos progestágenos e pela relaxina, os quais mantêm o útero sob relaxamento e inibem a atividade uterina, tornando o útero não responsivo a agentes fisiológicos uterotônicos (OUSEY; FOWDEN, 2012). Esses progestágenos derivam da produção de P5 pelo córtex adrenal fetal, o qual é secretado na circulação fetal e transformado em progestágenos pelos tecidos placentários. O processo de maturação da glândula adrenal fetal desencadeia uma diferente síntese hormonal pela glândula: de pregnolona para cortisol (FOWDEN; FORHEAD; OUSEY, 2008). Essa mudança na síntese hormonal da adrenal fetal é possibilitada por uma maior responsividade da adrenal ao hormônio adrenocorticotrópico, o qual compõe o eixo hipotálamo-hipofise-adrenocortical (FOWDEN; SILVER, 1995).

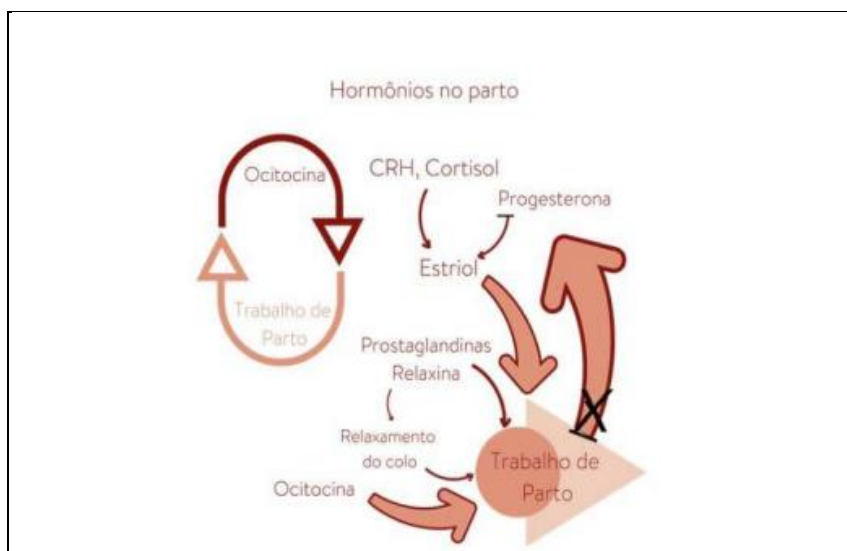
A queda nos níveis de progestágenos, juntamente com o aumento da sensibilidade ao ACTH, desencadeiam um aumento nos níveis de cortisol (SILVER; FOWDEN, 1994). O cortisol é considerado em muitas espécies como um sinalizador do desencadeamento do parto, pois o aumento nos níveis desse hormônio nos últimos 3 a 4 dias de gestação, promovem a finalização da maturação fetal (LIGGINS, 1994) e dos tecidos uteroplacentários, assim como é de extrema importância no período de adaptação do neonato após o nascimento (FOWDEN; FORHEAD; OUSEY, 2008).

O aumento nos níveis de cortisol é responsável por ativar a produção de estrógenos e prostaglandinas pelo tecido uteroplacentário. Dessa forma, possibilita que o PGE2 e a PGF2 α , juntamente com o 17 β -estradiol possam promover a preparação cervical para o parto e o início da ativação miometrial. A relaxina nessa fase é importante por manter o miométrio ainda relaxado mesmo com altas concentrações de cortisol liberadas, evitando assim, possíveis contrações miometriais, caso os tecidos fetais ainda não estejam maturados o suficiente (FOWDEN; FORHEAD; OUSEY, 2008).

A redução nos níveis de progestágenos, permite que ocorra a ação dos hormônios uterotônicos sob o útero, sendo assim: as prostaglandinas podem agir promovendo as contrações miométriais (FOWDEN; FORHEAD; OUSEY, 2008). O primeiro estágio do parto pode ocorrer entre 15 minutos até 4 horas, neste período ocorrem contrações miométriais. A égua se torna inquieta, podendo olhar fixamente para o abdômen, deitar, rolar e apresentar sudorese (CHRISTENSEN, 2011). O efeito dessas contrações miométriais, juntamente com a dilatação cervical e vaginal pela passagem do feto, provoca uma reação neuroendócrina que estimula a liberação de ocitocina, o chamado Reflexo de Fergusson (FOWDEN; FORHEAD; OUSEY, 2008). Essa liberação de ocitocina intensifica as contrações uterinas, demarcando o segundo estágio do parto. O segundo estágio de um parto eutócico se caracteriza pela ruptura da corioalantóide e termina com a passagem do feto, que dura cerca de 20-30 minutos. Caso não haja progressão no trabalho de parto nessa fase, uma possível distocia é iminente (CHRISTENSEN, 2011).

O terceiro estágio do parto é caracterizado pela expulsão das membranas fetais. É necessária uma boa produção de hormônios uterotônicos, como a prostaglandina e principalmente a ocitocina, para que promovam a expulsão das membranas após o parto (OUSEY; FOWDEN, 2012). Este estágio dura de 15 minutos a 4 horas, em casos de atraso nessa fase é necessário tratamento específico para retenção placentária, com o uso de ocitocina, antiinflamatórios, lavagem uterina e também de antibióticos (CHRISTENSEN, 2011).

Figura 1- Hormônios envolvidos no processo de parição



Fonte: Silva e Gomes (2020)

5 REFLEXOS DA GESTAÇÃO NO PERÍODO PÓS-PARTO

5.1 Endocrinologia da lactação e nutrição fetal

A lactação é essencial para a sobrevivência e desenvolvimento do neonato. A placenta equina é do tipo epiteliocorial microcotiledonária difusa (SOUZA, 2014), portanto a transferência de imunidade passiva para o potro é dependente da ingestão de colostro pelo neonato logo após o nascimento, para promover saúde e estabelecer proteção contra infecções (MCCUE; SITTERS; 2011). Para que a lactação ocorra, a glândula mamária precisa estar preparada. Essa preparação ocorre durante o final da gestação e envolve a participação de diversos hormônios, como: prolactina, progestágenos, somatotrofina, estrógenos, insulina, esteróides adrenais e hormônios tireoidianos (CHAVATTE, 2002).

A prolactina é produzida pelas células lactotróficas originárias da hipófise anterior, sendo essencial para o desenvolvimento da glândula mamária e início da lactogênese. A ação da prolactina pode ser regulada pela dopamina e também por opióides endógenos (CHAVATTE, 2002). As concentrações de prolactina se elevam durante a última semana de gestação, podendo atingir o pico máximo de produção de 2 a 3 dias pós-parto. Os níveis basais declinam somente 1 a 2 meses após o parto (HEIDLER *et al.*, 2003), devido ao constante estímulo de sucção exercido pelo potro sob os tetos, o que mantém os níveis de prolactina. A ligação da prolactina ao seu receptor ativa a transcrição do fator Transdutor de sinal e ativador da transcrição 5 (STAT 5), o que resulta na expressão de genes de proteínas do leite nas células mamárias epiteliais. (HUGHES; WATSON, 2012).

Estudos feitos com éguas prenhes que foram submetidas à ação de dopamina a partir do dia 295 de gestação, resultaram em redução dos níveis séricos de prolactina e subsequente agalactia pós-parto nas éguas tratadas. Isto comprova a importância desse hormônio no desenvolvimento de glândula mamária e desencadeamento da lactação. Além disso, as éguas tratadas no estudo apresentaram placentas mais espessadas e hemorrágicas, comprovando a contribuição da prolactina também na preparação para o parto (IRELAND *et al.*, 1991).

Os estrógenos e a progesterona agem no desenvolvimento estrutural dos ductos secretores mamários e crescimento lóbulo alveolar, respectivamente. Esses hormônios, em conjunto com a prolactina, insulina e aldosterona, agem no preparo do tecido mamário (FORSYTH, 1983; CROSS; REDMOND; STRICKLAND, 1995). Como anteriormente descrito em ovinos e bovinos, sabe-se que altas concentrações de progesterona inibem

produção de leite, somente desencadeando um aumento na produção de leite à medida que os níveis de progesterona declinam antes do parto. Entretanto, na égua essa atividade se difere de outras espécies, pois o aumento da produção de leite ocorre ainda quando os níveis de progesterona estão altos, indicando que: nessa fase, mesmo a ação inibitória da progesterona não impede totalmente um aumento da produção de leite (DEICHSEL; AURICH, 2005).

A ocitocina é um hormônio de extrema importância no processo de lactação. Esta é produzida no hipotálamo, armazenada na hipófise posterior e possui função de ejeção do leite. A ligação da ocitocina com seu receptor nas células mamárias basais (mioepiteliais), promove a contração destas células e a expulsão do leite (STEVENSON *et al.*, 2020). A secreção deste hormônio pode ser estimulada por estímulos táteis sob o úbere e tetos, como ocorre na procura do potro pelo teto e também na própria amamentação. A aplicação parenteral de ocitocina pode ser utilizada para promover a ejeção do leite em éguas (SHARMA, 1974; CHAVATTE, 2002).

Outros hormônios, como: a somatotrofina, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1), a insulina e a leptina possuem ações na lactação, na nutrição e no crescimento fetal. Essas ações na nutrição e crescimento fetal estão também interligadas a outro importante evento pós-parto: a adaptação neonatal (LORD *et al.*, 1998; HEIDLER *et al.*, 2003).

A somatotrofina em humanos possui sinergismo com a prolactina e também possui certo grau de atividade de prolactina, porém não é considerada primordial para a lactação em humanos (FRANTZ; WILSON, 1985). Na égua, acredita-se que a ação no crescimento fetal e na lactação envolvida neste hormônio se refere à uma ação indireta, mediando efeitos de IGF1 ou antagonizando efeitos da insulina (HEIDLER *et al.*, 2003). A IGF1 é produzida principalmente pelo fígado, pode também ser encontrada nos ovários, hipotálamo e útero. As suas concentrações aumentam na fase final de gestação, sendo encontrada em concentrações máximas no plasma e no colostro no período do parto, promovendo estímulo à lactogênese e depois entram em declínio (HESS-DUDAN *et al.*, 1994; HEIDLER *et al.*, 2003; BERG; MCNAMARA; KEISLER, 2007).

A insulina é liberada pelas células beta-pancreáticas e possui participação ativa na troca de nutrientes entre o feto e a mãe. Na prenhez inicial, os níveis basais de insulina estão aumentados e há uma maior sensibilidade das células do pâncreas à presença de glicose, portanto, nessa fase há o suprimento necessário de energia para o feto e para a mãe, mesmo em períodos de restrição alimentar. Entretanto, no trimestre final de gestação há uma menor

sensibilidade das células pancreáticas e como consequência, há uma redução nos níveis de glicose. Essa glicose é direcionada então para o útero e para o feto, o qual demanda grande quantidade de energia na fase final de gestação (FOWDEN; COMLINE; SILVER, 1984; BEYTHIEN *et al.*, 2017).

A leptina é um hormônio com função de modulação do apetite, o qual é secretado e produzido pelo tecido adiposo, possuindo também ações no crescimento e no metabolismo da glicose (ZHANG *et al.*, 1994). Nos equinos, esse hormônio pode ser encontrado no útero, glândulas salivares, pâncreas e ovários (BOHLENDER *et al.*, 2003; DALL'AGLIO *et al.*, 2012; DALL'AGLIO *et al.*, 2013).

Entretanto, estudos recentes demonstram que a leptina também pode ser encontrada nos microcotilédones e no epitélio coriônico da placenta equina (PAZINATO *et al.*, 2019). Suas concentrações variam conforme a raça, criação, sexo e idade, podendo ser encontradas em níveis constantes durante o 8^o a 10^o mês de gestação e posteriormente entrando em declínio em 24 horas pós-parto (KEDZIERSKY; KAPICA, 2008; AMATO *et al.*, 2012; PAZINATO *et al.*, 2019). Essa redução na concentração da leptina pós-parto induz um maior consumo de alimento no período pós-parto, a fim de evitar uma deficiência de energia no início da lactação (HEIDLER *et al.*, 2003). Acredita-se que a leptina placentária também possa estar envolvida em funções de maturação e regulação do sistema imune neonatal, como previamente descrito na espécie humana (LORD *et al.*, 1998).

5.2 Puerpério

O puerpério é o período que compreende desde o parto até o útero estar novamente apto a retornar às suas atividades, como: iniciar e manter uma nova gestação (GINTHER, 1992). Na espécie equina, a involução uterina ocorre de maneira eficiente e mais rápida quando comparada a outras espécies, possibilitando que a égua esteja apta a uma nova concepção em até duas semanas pós-parto (LENZ, 1986; GRIFFIN; GINTHER, 1991; ZENT, 2007). A reabsorção das micro-carúnculas se completa por volta do dia 7 após o parto, assim como os cornos uterinos retornam ao seu tamanho original até o dia 32. Após o dia 15 pós-parto já não são detectadas presença de fluídos. (BRINSKO *et al.*, 2011). Casos de placentite, nascimento de natimortos e distocias podem retardar o processo de regeneração do útero (STEVEN *et al.*, 1979), sendo a citologia endometrial um possível exame para avaliar este progresso (KROHN *et al.*, 2019).

Entende-se como involução uterina: a regressão das características microscópicas e macroscópicas ocorridas tanto no endométrio quanto em outras camadas uterinas, em decorrência do período gestacional (NOAKES, 2009; STANTON, 2011). O surgimento do primeiro estro na égua ocorre normalmente entre 5 a 12 dias após o parto, sendo este período denominado popularmente, como: Cio do Potro (KATILA; REILAS; 2001). O sucesso de uma nova concepção na égua após o parto está diretamente correlacionado com uma rápida involução uterina, tendo em vista que durante o cio do potro, o processo de involução do útero ainda não se completou totalmente. Além da regeneração do endométrio, o sucesso de uma nova concepção também está inteiramente ligado a uma adequada ovulação e fertilização. Esses processos são desencadeados por constantes ações hormonais e processos inflamatórios (BARANSKI *et al.*, 2003; KATILA; REILAS, 2001; JISCHA *et al.*, 2008; BLANCHARD *et al.*, 2012; ARRUDA *et al.*, 2015).

A queda nos níveis de progesterona no período pré parto, acompanhado do aumento dos níveis séricos de estrógeno estimulam a involução do útero (ROCHA *et al.*, 1996). O estrógeno age facilitando as contrações uterinas e também possui participação no recrutamento de neutrófilos, a fim de remover as bactérias e debris celulares presentes no útero. A contaminação uterina por bactérias ocorre principalmente no 2° e 3° estágio do parto, sendo que, partos que necessitam de assistência estão suscetíveis a uma maior contaminação (CARD; LOPATE, 2007). Portanto, a presença de certo nível de inflamação durante o processo de involução está dentro dos níveis fisiológicos (JISCHA *et al.*, 2008). Em estudo feito por Falomo *et al.* (2020), com a utilização de biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo, demonstraram que um grau de inflamação leve e estresse oxidativo ocorrem em éguas com atraso na involução uterina. No estudo, éguas com atraso na remodelação uterina apresentaram altas concentrações de DHEA no plasma. Em vacas, o DHEA é também encontrado em altas concentrações em vacas com metrites, sendo sugerido que este possa ser um importante sinalizador de inflamação prolongada (GUNDLACH *et al.*, 2017). Em humanos, este biomarcador é utilizado como precursor de andrógenos/estrógenos pelo endométrio e sua conversão diverge em endométrios saudáveis e comprometidos (GIBSON *et al.*, 2018).

A progesterona é responsável por bloquear as contrações uterinas, entretanto suas concentrações decaem anteriormente ao parto e se mantém em queda até a ovulação posterior, o que possibilita o retorno das contrações uterinas nessa fase (HILLMAN; LOY, 1969; HOLTAN; NETT; ESTERGREEN, 1975; MC DONALD, 1980). As concentrações de PGF_{2α} e ocitocina estão em alta nos dias posteriores ao parto e são também essenciais para o

aumento da contratilidade do útero (STEWART *et al.*, 1984). Sendo assim, as contrações uterinas continuam no período pós-parto e são necessárias para a eliminação do conteúdo remanescente e para a promoção da involução uterina (ROBERTS, 1986). Apesar disso, tratamentos com drogas ecbólicas como a ocitocina e o cloprostenol no dia 10 após o parto não demonstraram eficácia no aumento da taxa de involução (BLANCHARD *et al.*, 1991).

5.3 Cio do potro

O período pós-parto abrange o tempo necessário para que as funções fisiológicas da égua possam retornar suas atividades depois da parição, para que esta possa estar apta a conceber novamente e manter nova gestação (CAMILLO *et al.*, 1997). Os equinos constituem a espécie em que o período de parição e o surgimento de um novo estro ocorrem de maneira mais precoce (GINTHER, 1992; NAGY *et al.*, 1998). O primeiro estro depois da parição pode ocorrer entre o 4º e 18º dia pós-parto, sendo denominado popularmente de: Cio do Potro (ROSSDALE; RICKETTS, 1980).

A utilização do cio do potro na indústria equina promove mais eficiência ao criador, tendo em vista que se a égua conceber dentro do primeiro mês pós-parto, ela está apta a produzir um potro por ano (CAMILLO *et al.*, 1997; BLANCHARD *et al.*, 2004). O FSH é responsável por promover o crescimento folicular. Durante a gestação, o FSH surge por volta de 12 dias pré-parto, podendo atingir seu pico durante o parto propriamente dito. Esse pico hormonal será responsável por desencadear o desenvolvimento dos folículos presentes no cio do potro (IRVINE; EVANS, 1978; TURNER *et al.*, 1979; GINTHER; BAUCUS; BERGFELT, 1994; PASTORELLO *et al.*, 2022). O IGF-1 possui participação na seleção e desenvolvimento folicular. Por estar presente durante a gestação e atingir seu pico também durante o parto, sugere-se que este possa ter relação com o surgimento precoce da atividade ovariana da égua e conseqüentemente, com o cio do potro (HEIDLER *et al.*, 2003; DEICHSEL *et al.*, 2006).

Dentre os fatores que influenciam a atividade ovariana na égua no período pós-parto estão: fotoperíodo, nutrição (PALMER; DRIANCOURT, 1983) e escore de condição corporal (HENNEKE; POTTER; KREIDER, 1984). Esses aspectos possuem influência no ritmo circanual, podendo interferir nos efeitos do fotoperíodo na égua (GINTHER *et al.*, 2004; MALSCHITZKY *et al.*, 2001). O uso do cio do potro em éguas que passaram por distocias, retenção de placenta e atraso na involução do útero no período pós-parto não é recomendado (MACPHERSON; BLANCHARD, 2005), pois este está associado a maiores taxas de perdas

embrionárias e menores taxas de concepção, mesmo em éguas sem registro de problemas na gestação anterior (LANE *et al.*, 2016). Entretanto, esses dados são controversos, pois outros estudos encontraram taxas similares em uma comparação entre a utilização de cio do potro e a de estros posteriores (SHARMA; MOREL; DHALIWAL, 2010).

Segundo dados de Gastal *et al.* (2021), 62% de éguas em lactação ovulam durante o cio do potro, 58% ovulam e seguem ciclando após o parto. As éguas em lactação têm como característica possuir a fase da divergência folicular mais precoce no cio do potro do que em outros estros; e a emergência do seu folículo dominante ocorre próximo ao parto. Além disso, éguas em lactação apresentam níveis de FSH e de LH menores em relação a éguas cíclicas que não estiveram em gestação prévia, porém esse fato não impede o desencadeamento da retomada da atividade cíclica ovariana (PASTORELLO *et al.*, 2022). A idade também é um fator influenciador da ciclicidade no período pós-parto. Estudos feitos por Souza *et al.* (2020), sugerem a utilização de somente o segundo estro pós-parto em éguas mais velhas, como estratégia de uma melhor taxa de sobrevivência embrionária e uma melhor eficiência reprodutiva.

5.4 Adaptação endocrinológica neonatal

A maturação do sistema endócrino dos equinos se inicia durante a fase final de gestação e termina somente após o parto. Essas mudanças envolvem diversos sistemas, como: renal, hepático, cardiovascular, respiratório, nervoso e gastrointestinal (FOWDEN; LI; FORHEAD, 1998). Os primeiros 4 dias pós-parto compreendem o período crucial de adaptação de potro ao ambiente (MOREL, 2003). Essa integração com o ambiente externo é totalmente dependente de mudanças endocrinológicas que permitem ao potro fazer essa transição para a vida extrauterina. Entretanto, se essas adaptações endocrinológicas não ocorrerem de maneira eficiente, o neonato pode enfrentar dificuldades de adaptação, podendo apresentar um status semi-fetal após o parto, o qual pode inviabilizar a continuação da vida (OUSEY, 2011a).

Portanto, a observação do neonato logo após o nascimento é extremamente importante, pois este possui comportamentos específicos após o parto. A apresentação de um potro saudável discorre da seguinte maneira: Decúbito esternal em 5 minutos após nascimento; Reflexo de sucção em 5 a 20 minutos; Permanecer em estação em 1 hora; Primeira mamada em até 2 horas; Eliminação do mecônio em até 3 horas. Alterações nesses

parâmetros e apresentação de letargia e/ou perda de reflexos demonstram a necessidade de um maior acompanhamento do neonato ou até mesmo tratamento intensivo (CURCIO; NOGUEIRA, 2012). A escala APGAR é utilizada para avaliar os parâmetros neonatais de vitalidade, sendo a avaliação feita no nascimento e 10 minutos após. Ela avalia as colorações de mucosa, reflexos, frequência cardíaca, frequência respiratória e tônus muscular. A escala é graduada de 0 a 10, sendo que a pontuação: 0 = morte; 1 a 4 = deprimido; 4-6 = moderadamente deprimido; 7 a 10 = ativo (CRUZ *et al.*, 2017) (Tabela 2).

Tabela 2 - Escala APGAR modificada

Parâmetros	0 pontos	1 ponto	2 pontos
Tônus muscular	Extremidades flácidas	Leve grau de flexão dos membros	Esternal
Respiração	Ausente	Lenta, Irregular	≥60 mpm, regular
Frequência cardíaca	Ausente	<60 bpm	≥ 60bpm,
Estimulação nasal	Sem resposta	Ligeira rejeição	Tosse ou espirros
Mucosas	Cianótica	Rósea – pálida	Rósea

Fonte: Cruz *et al.* (2017)(Adaptado).

O trato gastrointestinal é responsável por produzir diversos hormônios intestinais que serão responsáveis por agir de modo parácrino, sistêmico e também nervoso (SANGILD, 2006). À medida que o animal se alimenta do colostro, ocorre um estímulo para um aumento desse trato gastrointestinal e altura das vilosidades (BJORNVAD *et al.*, 2005). Esse estímulo morfológico acontece em decorrência de fatores de crescimento semelhantes à insulina, fatores de crescimento epidermais e também imunoprotetores que estão presentes no colostro (OUSEY, 1997).

Dentre os hormônios produzidos pelo trato gastrointestinal, se destaca, a gastrina, a qual é responsável pelo desenvolvimento trófico do trato, assim como também estimula a produção de ácido clorídrico e pepsinogênio (SMYTH; YOUNG; SCHUMACHER, 1989). A gastrina está presente em baixas concentrações em neonatos, quando comparada a animais mais velhos e também está envolvida na prevenção da degradação de imunoglobulinas do colostro, pelo estômago (SAIKKU; KOSKINEN; SANDHOLM, 1989). Nas primeiras 12 a 24 horas do nascimento o intestino está permeável a macromoléculas, sendo assim possível absorver as imunoglobulinas do colostro (RAIDAL; MCTAGGART; PENHALE, 2005). O hormônio enteroglucagon é responsável pelo crescimento do intestino delgado (OUSEY,

2011a). Já a grelina é produzida pelo estômago, com a função de induzir a fome (KOJIMA *et al.*, 1999).

Em relação ao sistema renal, o complexo renina-angiotensina-aldosterona e a vasopressina são responsáveis por manter a homeostase e a pressão sanguínea do feto, assim como também promovem a oclusão da circulação da placenta com o umbigo, regulam os batimentos cardíacos e ativam a circulação pulmonar (OUSEY, 2011a). Os níveis de vasopressina se mostram elevados em casos de potros com sepse, quando comparados a potros não sépticos. Embora seja aparentemente um marcador negativo para a sobrevivência, ainda não é possível estabelecer uma ligação direta deste com a sobrevivência de potros sépticos. (BORCHERS *et al.*, 2014).

Os hormônios tireoidianos estão presentes nos neonatos em concentrações até 14 vezes maiores do que em equinos adultos. Esses hormônios são essenciais para a termogênese do neonato, assim como também atuam no sistema nervoso, respiratório e promovem diferenciação celular, sendo importante para a ossificação e desenvolvimento dos tendões (IRVINE; EVANS, 1975; OUSEY, 2011a). A tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3) estão presentes desde o processo de maturação fetal e acompanham a maturação neonatal até uma semana pós-parto, quando seus níveis entram em declínio (IRVINE; EVANS, 1975).

A insulina e o glucagon são hormônios produzidos pelo pâncreas e estão envolvidos no metabolismo da glicose e de nutrientes na vida fetal e também neonatal. A insulina é considerada o principal hormônio regulador de energia. Este é liberado na presença de glicose, promovendo a captação pela célula, além de estimular a lipogênese e a glicogênese. O glucagon estimula as reservas de glicogênio hepático a produzir glicose (OUSEY, 2011a; FITZGERALD *et al.*, 2019). Entretanto, o potro recém nascido possui poucas reservas de glicogênio, de gordura hepática e de tecido adiposo, estando mais propenso a desenvolver hipoglicemia se a oferta energética diminuir (STAMMERS *et al.*, 1991; BERG; MCNAMARA; KEISHLER, 2007; KINSELLA *et al.*, 2021). Nos casos de hipoglicemia é comumente utilizada a nutrição parenteral no neonato, podendo desencadear efeitos posteriores, como: hiperglicemia e hiperinsulinemia (KINSELLA *et al.*, 2022).

O eixo enteroinsular é responsável pela liberação de incretinas, as quais são secretadas pelas células enteroendócrinas do intestino do neonato e estimulam a secreção de insulina em resposta à ingestão oral de nutrientes (CAMPBELL; DRUCKER, 2013; BAGGIO; DRUCKER, 2007; SEINO; FUKUSHIMA; YABE, 2010). Em estudo feito por Rings *et al.*, (2019), foi feita a comparação da ingestão de glicose e lactose por via oral com a

administração de dextrose por via parenteral. Foi demonstrado que os potros submetidos à infusão de dextrose por via intravenosa apresentaram hiperglicemia e hiperinsulinemia, sem provocar aumento nos níveis de incretinas. Já potros submetidos a administração de glicose e lactose via oral, demonstraram que mesmo com a ingestão por via oral destes carboidratos, os níveis de incretina continuaram reduzindo, assim como houve mínima secreção de insulina após a administração. Os níveis de incretina somente se elevaram quando os potros foram amamentados. Esse resultado sugere que as incretinas somente são responsivas a outros componentes presentes no leite materno, diferentes dos administrados no estudo. Entretanto, a importância da exposição das células intestinais a esses nutrientes e a estimulação da incretinas como potencial terapêutico para potros doentes ainda necessita ser melhor estudada.

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical tem função reguladora, sendo extremamente importante para a adaptação do neonato no período pós-parto. Este eixo é ativado por diversos estímulos endocrinológicos no período pré-parto, que promovem a maturação dos tecidos fetais. Sua maturação prossegue no período pós-parto, devido à sua resposta ao aumento de estímulo ao estresse desencadeado pelo recém nascido nos primeiros dias de vida (FOWDEN; FORHEAD, 2004; O'CONNOR *et al.*, 2005).

O hormônio adrenocorticotrofina é um componente desse eixo e estimula a síntese de progestágenos e cortisol, podendo também estimular a produção de aldosterona. O cortisol está relacionado com a regulação da pressão sanguínea, contratilidade cardíaca, liberação de catecolaminas e também com a promoção de nutrientes, através de sua influência sobre a gliconeogênese (OUSEY, 2011a). As catecolaminas participam do metabolismo da glicose, como a glicogenólise e gliconeogênese, assim como também possuem participação na termorregulação, vasoconstrição periférica e pressão pulmonar (OUSEY, 2011a). O estresse e também a arginina vasopressina estimulam a secreção de ACTH pelo eixo. Esse aumento de ACTH sinaliza ao córtex adrenal para liberar mais cortisol (ALEXANDER; IRVINE; DONALD, 1996; ALEXANDER; IRVINE, 2002). Desta forma, as concentrações de cortisol, ACTH e arginina vasopressina se mostram elevadas em potros sépticos, sendo o cortisol o esteróide mais aferido em neonatos doentes (HART; SLOVIS; BARTON, 2009; HART; BARTON, 2011; BORCHERS *et al.*, 2014; HART *et al.*, 2009; GOLD *et al.*, 2007).

A sepse e a síndrome do mau ajustamento neonatal (SMAN) são as duas disfunções que mais levam neonatos a necessitarem de tratamentos intensivos no período de adaptação (GIGUÉRE; WEBER; SANCHEZ, 2017). A síndrome do mau ajustamento neonatal está relacionada com hipóxia no nascimento, prematuridade e gestações de risco. Esta exibe

alterações neurológicas de origem não infecciosa (TORÍBIO, 2019). Tanto na sepse quanto na SMAN ocorre uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical, gerando uma resposta inadequada do cortisol em reação ao estresse (HART; SLOVIS; BARTON, 2009; HART *et al.*, 2011; HART; BARTON, 2011; DEMBEK *et al.*, 2013). Essa disfunção pode ser caracterizada como Insuficiência Adrenal Relativa ou Insuficiência de Corticosteróide Relacionada à Doença Grave (CIRCI), na qual, frente a um estresse de uma enfermidade, a adrenal não libera quantidades adequadas de cortisol (BUENO; GOUVÊA, 2011).

Além disso, as concentrações elevadas de esteróides após o nascimento também está relacionada com uma má adaptação do neonato ao ambiente (DIESCH; MELLOR, 2013). Há a necessidade da supressão do estado de consciência do feto no momento do parto, a fim de evitar possíveis lesões durante o nascimento (BILLIARDS *et al.*, 2002). Os esteróides são responsáveis por manter essa supressão do estado de consciência. Entretanto, imediatamente após o parto, é necessário que ocorra uma rápida transição de consciência no neonato: do estado de supressão para o estado de atividade e alerta. Para que essa transição possa ocorrer, é necessário que os níveis de esteróides estejam diminuídos logo após o parto. (BILLIARDS *et al.*, 2002; DIESCH; MELLOR, 2013) Em estudos feitos por Aleman *et al.* (2019), demonstraram que potros saudáveis apresentavam uma queda constante nos níveis de progesterona durante as primeiras 24 horas pós-parto. Nos potros com a Síndrome do Mau Ajustamento Neonatal os níveis de progesterona se mantiveram altos e os recém nascidos apresentaram alterações neurológicas. Esse e outros estudos também reportaram um aumento na progesterona de potros com esta síndrome (ALEMAN *et al.*, 2013; DEMBEK *et al.*, 2017). Portanto, a progesterona poderia ser considerada um biomarcador no diagnóstico dessa enfermidade (ALEMAN *et al.*, 2019).

Em estudos de indução à placentite em éguas, foi também observado que: potros que desenvolveram sepse, em decorrência da enfermidade bacteriana, mantiveram seus níveis de cortisol e progesterona elevados em relação a potros considerados saudáveis (MÜLLER *et al.*, 2019). Portanto, diversos fatores infecciosos e não infecciosos podem influenciar na gestação e na parição de um potro saudável. Por isso, o monitoramento gestacional é essencial para o acompanhamento de possíveis fatores de risco maternos, placentários e fetais que possam desenvolver uma gestação comprometida. Através deste monitoramento podem ser instituídas medidas de tratamento que podem influenciar de maneira positiva, tanto na qualidade de saúde materna quanto fetal e neonatal (MCKENZIE III, 2017).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestação é um evento multifatorial e dependente de vários aspectos anatômicos, hormonais e metabólicos. A relação materno-fetal durante a prenhez é crucial para o nascimento de um neonato com funções vitais aptas a interagir com o ambiente externo e se desenvolver com saúde. O nascimento de potros comprometidos está inteiramente ligado a deficiências endocrinológicas que desencadeiam uma falha na transferência de nutrientes, em decorrência de problemas uterinos e placentários durante a vida fetal. Sendo assim, o estudo sobre a arquitetura endocrinológica da gestação e o monitoramento pré-natal são imprescindíveis para a detecção de possíveis complicações que possam acometer tanto a mãe quanto o feto durante a gestação, como também o neonato, após o nascimento.

REFERÊNCIAS

- ALEMAN, M. R. *et al.* Abnormal plasma neuroactive progestagen derivatives in ill, neonatal foals presented to the neonatal intensive care unit. **Equine veterinary journal**, London, v. 45, p. 3-3, 2013.
- ALEMAN, M. R. *et al.* Plasma concentrations of steroid precursors, steroids, neuroactive steroids, and neurosteroids in healthy neonatal foals from birth to 7 days of age. **Journal of veterinary internal medicine**, Lawrence, Kan, v. 33, n. 5, p. 2286-2293, 2019.
- ALEXANDER, S. L.; IRVINE, C. H. G. The effect of endotoxin administration on the secretory dynamics of oxytocin in follicular phase mares: relationship to stress axis hormones. **Journal of neuroendocrinology**, Oxford, v. 14, n. 7, p. 540-548, 2002.
- ALEXANDER, S. L.; IRVINE, C. H.G; DONALD, R. A. Dynamics of the regulation of the hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) axis determined using a nonsurgical method for collecting pituitary venous blood from horses. **Frontiers in neuroendocrinology**, New York, v. 17, n. 1, p. 1-50, 1996.
- ALLEN, W. R. *et al.* Effects of fetal genotype and uterine environment on placental development in equids. **Reproduction**, v. 98, n. 1, p. 55-60, 1993.
- ALLEN, W. R. *et al.* Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. I. Development in utero. **Reproduction**, Cambridge, v. 123, n. 3, p. 445-453, 2002.
- ALLEN, W. R. Immunological aspects of the endometrial cup reaction and the effect of xenogeneic pregnancy in horses and donkeys. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**, v. 31, p. 57-94, 1982.
- ALLEN, W. R. Luteal deficiency and embryo mortality in the mare. **Reproduction in domestic animals**, v. 36, n. 3-4, p. 121-131, 2001a.
- ALLEN, W. R. The physiology of early pregnancy in the mare. In: **AAEP Proceedings**, p. 338-354, 2000.
- ALLEN, W. R.; WILSHER, S. A review of implantation and early placentation in the mare. **Placenta**, v. 30, n. 12, p. 1005-1015, 2009.
- ALLEN, W.R. Fetomaternal interactions and influences during equine pregnancy. **Reproduction**, v. 121, p513-527, 2001b.
- ALLEN, W.R.; CHARD, T.; FORSLING, M.L. Peripheral plasma levels of oxytocin and vasopressin in the mare during parturition. **Endocrinology**, v.57, p.175-176, 1973.
- ALONSO, M. A. *et al.* Effect of maternal age on estrogen production in mid to late pregnancy in the mare. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 41, p. 68, 2016.
- AMATO, C. *et al.* Variations of plasma leptin in show horses during a work season. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 96, n. 5, p. 850-859, 2012.

- ANTCZAK, D. F. *et al.* The equine endometrial cup reaction: a fetomaternal signal of significance. **Annual review of animal biosciences**, v. 1, p. 419, 2013.
- ARRUDA, R. P. *et al.* Uterine involution and vascular perfusion during early postpartum in mares. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 27, n. 1, p. 142-142, 2015.
- BAGGIO, L. L.; DRUCKER, D. J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology**, [S.I.], v. 132, n. 6, p. 2131-2157, 2007.
- BALL, B. A. *et al.* Effects of suppression of estrogen synthesis during early pregnancy in mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 100, n. 41, p. 55-56, 2016.
- BARANSKI, W. *et al.* Relationship between bacteriological and cytological examination of the mares' uterus during foal heat and fertility rate. **Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy**, v. 47, n. 2, p. 427-434, 2003.
- BAZER, F.W., SPENCER, T.E, OTT, T.L. Interferon tau: A novel pregnancy recognition signal. **American journal of reproductive immunology**, v.37, p.412-420, 1997.
- BELL, R.J., BRISTOL, F.M. Equine chorionic gonadotrophin in mares that conceive at foal oestrus. **Journal of Reproduction and Fertility, Supplement**, v. 44, p.719–721, 1991.
- BERG, E. L.; MCNAMARA, D. L.; KEISLER, D. H. Endocrine profiles of periparturient mares and their foals. **Journal of animal science**, [S.I.], v. 85, n. 7, p. 1660-1668, 2007.
- BEYTHIEN, E.*et al.* Effects of sex, pregnancy and season on insulin secretion and carbohydrate metabolism in horses. **Animal Reproduction Science**, v. 184, p. 86-93, 2017.
- BILLIARDS, S. S. *et al.* Endotoxin increases sleep and brain allopregnanolone concentrations in newborn lambs. **Pediatric research**, Baltimore, v. 52, n. 6, p. 892-899, 2002.
- BJORNVAD, C. R. *et al.* Preterm birth makes the immature intestine sensitive to feeding-induced intestinal atrophy. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 289, n. 4, p. R1212-R1222, 2005.
- BLANCHARD, T. L. *et al.* Effects of ecbolic agents on measurements of uterine involution in the mare. **Theriogenology**, Stoneham, v. 36, n. 4, p. 559-571, 1991.
- BLANCHARD, T. L. *et al.* Influence of day of postpartum breeding on pregnancy rate, pregnancy loss rate, and foaling rate in Thoroughbred mares. **Theriogenology**, Stoneham, v. 77, n. 7, p. 1290-1296, 2012.
- BLANCHARD, T. L. *et al.* Mating mares on foal heat: a five-year retrospective study. *In: Proceedings of the 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, Denver, CO, Dez, 2004. American Association of Equine Practitioners, 2004. p. 525-530.
- BOETA, M., ZARCO, L. Progesterone and equine chorionic gonadotropin concentrations around the time of pregnancy loss in mares impregnated by donkeys or stallions. **Journal of Veterinary Science**, v.25, p.531–538, 2005.

- BOETA, M.; ZARCO, L. Luteogenic and luteotropic effects of eCG during pregnancy in the mare. **Animal Reproduction Science**, v. 130, n. 1-2, p. 57-62, 2012.
- BOHLENDER, J. *et al.* Differential distribution and expression of leptin and the functional leptin receptor in major salivary glands of humans. **Journal of endocrinology**, v. 178, n. 2, p. 217-224, 2003.
- BORCHERS, A. *et al.* Serial plasma vasopressin concentration in healthy and hospitalised neonatal foals. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 46, n. 3, p. 306-310, 2014.
- BRINSKO, S.P. *et al.* **Manual of equine reproduction**. 3.ed. Maryland Heights: Mosby Elsevier, c.9, p.129, 2011.
- BUENO, J. R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, [S.l.], v. 5, n. 29, p. 7, 2011.
- CAMILLO, F. *et al.* Fertility at the first post partum estrous compared with fertility at the following estrous cycles in foaling mares and with fertility in nonfoaling mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 17, n. 11, p. 612-616, 1997.
- CAMPBELL, J.E.; DRUCKER, D. J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. **Cell metabolism**, [S.l.], v. 17, n. 6, p. 819-837, 2013.
- CARD, C; LOPATE, C. Infectious diseases of the puerperal period. In: YOUNGQUIST, R.S.; THRELFALL, W.R. (ed). **Current Therapy in Large Animal Theriogenology**, 2.ed, St Louis, WB Saunders, p. 138-144, 2007.
- CHALLIS, J. R. G.; LYE, S. J.; GIBB, W. Prostaglandins and Parturition. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 828, n. 1, p. 254-267, 1997.
- CHAVATTE, P.P; DERISOU, E.; ROBLES, M. Pregnancy and placental development in horses: an update. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 79, p. 106692, 2022.
- CHAVATTE, P. P.; TARRADE, A. Placentation in different mammalian species. In: **Annales D'endocrinologie**. Elsevier Masson, p. 67-74, 2016.
- CHAVATTE, P.P. Lactation in the mare. **Equine Veterinary Education**, v. 14, n. S5, p. 88-93, 2002.
- CHAVATTE, P.P; HOLTAN, D.; OUSEY, J.C.; ROSSDALE, P.D. Biosynthesis and possible biological roles of progestagens during equine pregnancy and in the newborn foal. **Equine Veterinary Journal. Supplement**, London, v.24, p.89-95, 1997.
- CHRISTENSEN, B.W. Parturition. In: MCKINNON, A.O. *et al.*(ed), **Equine reproduction**. 2.ed, Oxford, Wiley-Blackwell, v.2, p. 2268-2275, 2011.
- CONLEY, A. J. Review of the reproductive endocrinology of the pregnant and parturient mare. **Theriogenology**, Stoneham, v. 86, n. 1, p. 355-365, 2016.

CONLEY, A. J.; BALL, B. A. Steroids in the establishment and maintenance of pregnancy and at parturition in the mare. **Reproduction**, v. 158, n. 6, p. 197-208, 2019.

COX, J. E. Oestrone and equilin in the plasma of the pregnant mare. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**, n. 23, p. 463-468, 1975.

CRABTREE, J. R.; WILSHER, S. The effect of equine Chorionic Gonadotrophin (eCG) on luteal vascularity in the mare. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 1, n. 34, p. 201, 2014.

CROSS, D. L.; REDMOND, L. M.; STRICKLAND, J. R. Equine fescue toxicosis: signs and solutions. **Journal of Animal Science**, v. 73, n. 3, p. 899-908, 1995.

CRUZ, R. K.S. *et al.* Evaluation of neonatal vitality and blood glucose, lactate and cortisol concentrations in foals of the Paint Horse breed. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 37, p. 891-896, 2017.

CURCIO, B. R.; NOGUEIRA, C. E. W. Newborn adaptations and healthcare throughout the first age of the foal. **Animal Reproduction**, Belo Horizonte, v. 9, n. 3, p. 182-187, 2012.

DAELS, P. F. *et al.* Source of oestrogen in early pregnancy in the mare. **Reproduction**, v. 90, n. 1, p. 55-61, 1990.

DAELS, P. F. *et al.* The corpus luteum: source of oestrogen during early pregnancy in the mare. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, v. 44, p. 501-508, 1991.

DAELS, P.F. *et al.* Testosterone secretion during early pregnancy in mares. **Theriogenology**, v.45, p. 1211–1219, 1996.

DALL'AGLIO, C. *et al.* Immunohistochemical distribution of leptin receptor in the major salivary glands of horses. **Research in Veterinary Science**, v. 93, n. 3, p. 1116-1118, 2012.

DALL'AGLIO, C. *et al.* Immunolocalization of leptin and its receptor in the pancreas of the horse. **Acta Histochemica**, v. 115, n. 7, p. 757-760, 2013.

DEICHSEL, K. *et al.* LH and IGF-1 release during oestrus and early luteal phase in lactating and non-lactating horse mares. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, NL, v. 91, n. 1-2, p. 97-106, 2006.

DEICHSEL, K.A.; AURICH, J. Lactation and lactational effects on metabolism and reproduction in the horse mare. **Livestock Production Science**, v. 98, n. 1-2, p. 25-30, 2005.

DEMBEK, K. A. *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in hospitalized newborn foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, Kan, v. 27, n. 2, p. 331-338, 2013.

DEMBEK, K. A. *et al.* Steroids, steroid precursors, and neuroactive steroids in critically ill equine neonates. **The Veterinary Journal**, v. 225, p. 42-49, 2017.

DIESCH, T. J.; MELLOR, D. J. Birth transitions: Pathophysiology, the onset of consciousness and possible implications for neonatal maladjustment syndrome in the foal. **Equine veterinary journal**, London, v. 45, n. 6, p. 656-660, 2013.

DÖRR, H. G. *et al.* Longitudinal study of progestins, mineralocorticoids, and glucocorticoids throughout human pregnancy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 68, n. 5, p. 863-868, 1989.

ENDERS, A. C.; LIU, I. K. M. Trophoblast-uterine interactions during equine chorionic girdle cell maturation, migration, and transformation. **American journal of anatomy**, v. 192, n. 4, p. 366-381, 1991.

ESTELLER-VICO, A. *et al.* Endocrine changes, fetal growth, and uterine artery hemodynamics after chronic estrogen suppression during the last trimester of equine pregnancy. **Biology of Reproduction**, v. 96, n. 2, p. 414-423, 2017.

ESTRADÉ, M. J. *et al.* eCG concentration and subsequent reproductive activity in mares after abortion at day 70. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 42, p. 88-93, 2016.

FALOMO, M. E. *et al.* Relationship between postpartum uterine involution and biomarkers of inflammation and oxidative stress in clinically healthy mares (*Equus caballus*). **Heliyon**, v. 6, n. 4, p. e03691, 2020..

FITZGERALD, D. M. *et al.* Insulin and incretin responses to grazing in insulin-dysregulated and healthy ponies. **Journal of veterinary internal medicine**, Lawrence, Kan, v. 33, n. 1, p. 225-232, 2019.

FLOOD, P. F.; JONG, A; BETTERIDGE, K. J. The location of eggs retained in the oviducts of mares. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, v. 57, n. 2, p. 291-294, 1979.

FORSYTH, I.A. The endocrinology of lactation. In: MEPHAN, T.B.(ed). **Biochemistry of lactation**. Amsterdam, NE, Elsevier, p. 309-349, 1983.

FOWDEN, A. L.; COMLINE, R. S.; SILVER, M. Insulin secretion and carbohydrate metabolism during pregnancy in the mare. **Equine Veterinary Journal**, v. 16, n. 4, p. 239-246, 1984.

FOWDEN, A. L.; FORHEAD, A. J. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. **Reproduction**, [S.l.], v. 127, n. 5, p. 515-526, 2004.

FOWDEN, A. L.; FORHEAD, A. J.; OUSEY, J. C. The endocrinology of equine parturition. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes**, [S.I] v. 116, n. 07, p. 393-403, 2008.

FOWDEN, A. L.; LI, J.; FORHEAD, A. J. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance?. **Proceedings of the Nutrition Society**, London, v. 57, n. 1, p. 113-122, 1998.

FOWDEN, A. L.; SILVER, M. Comparative development of the pituitary-adrenal axis in the fetal foal and lamb. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 30, n. 4, p. 170-177, 1995.

- FRANTZ, A.G; WILSON, J.D. Endocrine disorders of breast. *In: WILSON, J.D; FOSTER, D.W, William's Textbook of Endocrinology* (ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia. p. 402-421, 1985.
- FUCHS, A.R. *et al.* Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. **Science**, v. 215, n. 4538, p. 1396-1398, 1982.
- FULLER, R. S.; BRAKE, A. J.; THORNER, J. Intracellular targeting and structural conservation of a prohormone-processing endoprotease. **Science**, v. 246, n. 4929, p. 482-486, 1989.
- GASTAL, E. L. *et al.* Reproductive patterns and follicular waves in postpartum lactating versus non-postpartum cycling mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 107, p. 103732, 2021.
- GASTAL, M. O. *et al.* Effect of PGE2 on uterine contractility and tone in mares. **Theriogenology**, v. 50, n. 7, p. 989-999, 1998.
- GIBB, W. The role of prostaglandins in human parturition. **Annals of medicine**, v. 30, n. 3, p. 235-241, 1998.
- GIBSON, D. A. *et al.* Endometrial intracrinology: oestrogens, androgens and endometrial disorders. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 10, p. 3276, 2018.
- GIGUÈRE, S.; WEBER, E. J.; SANCHEZ, L. C. Factors associated with outcome and gradual improvement in survival over time in 1065 equine neonates admitted to an intensive care unit. **Equine veterinary journal**, London, v. 49, n. 1, p. 45-50, 2017.
- GINTHER, O. J. *et al.* Seasonal influence on equine follicle dynamics. **Animal Reproduction**, Belo Horizonte, v. 1, n. 1, p. 31-44, 2004.
- GINTHER, O. J. Mobility of twin embryonic vesicles in mares. **Theriogenology**, v. 22, n. 1, p. 83-95, 1984.
- GINTHER, O. J.; BAUCUS, K. L.; BERGFELT, D. R. Follicular and FSH responses to parturition during the anovulatory season in mares. **Theriogenology**, Stoneham, v. 41, n. 3, p. 613-627, 1994.
- GINTHER, O.J. **Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects**. 2.ed. Madison, Wiscousin: Equiservices, 642.p, 1992.
- GOLD, J. R. *et al.* Plasma adrenocorticotropin, cortisol, and adrenocorticotropin/cortisol ratios in septic and normal-term foals. **Journal of veterinary internal medicine**, Lawrence, Kan, v. 21, n. 4, p. 791-796, 2007.
- GOMES, R.S.; SILVA, A.C. **Endocrinologia e Embriologia da Gestação da Égua: do Cio ao Parto**. *In: Anais do 19 Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP (Trabalho de conclusão de Curso) [S.I]*, v.19, p. 661-669, 2020.

GRIFFIN, P. G.; GINTHER, O. J. Uterine morphology and function in postpartum mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 11, n. 6, p. 330-339, 1991.

GRÜNIG, G. *et al.* The maternal leucocyte response to the endometrial cups in horses is correlated with the developmental stages of the invasive trophoblast cells. **Placenta**. v.16, p.539–359, 1995

GUNDLACH, N. H. *et al.* Dehydroepiandrosterone and cortisol/dehydroepiandrosterone ratios in dairy cattle with postpartum metritis. **Research in veterinary science**, London, v. 115, p. 530-533, 2017.

HAFEZ, B, HAFEZ, E.S.E. **Reprodução Animal**, 7.ed, Manole, São Paulo, p.513, 2004.

HALUSKA, G. J.; LOWE, J. E.; CURRIE, W. B. Electromyographic properties of the myometrium correlated with the endocrinology of the pre-partum and post-partum periods and parturition in pony mares. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, Oxford, v. 35, p. 553-564, 1987.

HART, K. A. *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis assessment in healthy term neonatal foals utilizing a paired low dose/high dose ACTH stimulation test. **Journal of veterinary internal medicine**, Lawrence, Kan, v. 23, n. 2, p. 344-351, 2009.

HART, K. A. *et al.* Serum free cortisol fraction in healthy and septic neonatal foals. **Journal of veterinary internal medicine**, Lawrence, Kan, v. 25, n. 2, p. 345-355, 2011.

HART, K. A.; SLOVIS, N. M.; BARTON, M. H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in hospitalized neonatal foals. **Journal of veterinary internal medicine**, Lawrence, Kan, v. 23, n. 4, p. 901-912, 2009.

HART, K.A.; BARTON, M. H. Adrenocortical insufficiency in horses and foals. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 19-34, 2011.

HATSUZAWA, K. *et al.* Structure and expression of mouse furin, a yeast Kex2-related protease. Lack of processing of coexpressed prorenin in GH4C1 cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 265, n. 36, p. 22075-22078, 1990.

HEIDLER, B. *et al.* Effects of lactation on metabolic and reproductive hormones in Lipizzaner mares. **Domestic animal endocrinology**, Stoneham, v. 25, n. 1, p. 47-59, 2003.

HENNEKE, D. R.; POTTER, G.D.P; KREIDER, J. L. Body condition during pregnancy and lactation and reproductive efficiency of mares. **Theriogenology**, Stoneham, v. 21, n. 6, p. 897-909, 1984.

HERRLER, A.; BEIER, H. M. Early embryonic coats: morphology, function, practical applications. **Cells Tissues Organs**, v. 166, n. 2, p. 233-246, 2000.

HESS-DUDAN, F. *et al.* Immunoreactive insulin-like growth factor I and insulin in blood plasma and milk of mares and in blood plasma of foals. **Equine Veterinary Journal**, v. 26, n. 2, p. 134-139, 1994.

HILLMAN, R.B.; LOY, R.G. Estrogen secretion in mares in relation to various reproductive states. *In: Proceedings of the American Association of Equine Practitioners*, p. 111–19, 1969.

HOLTAN, D. W. *et al.* Effect of ovariectomy on pregnancy in mares. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**, n. 27, p. 457-463, 1979.

HOLTAN, D. W.; NETT, T. M.; ESTERGREEN, V. L. Plasma progestins in pregnant, postpartum and cycling mares. **Journal of animal science**, [S.I.], v. 40, n. 2, p. 251-260, 1975.

HUGHES, K.; WATSON, C. J. The spectrum of STAT functions in mammary gland development. **Jak-stat**, v. 1, n. 3, p. 151-158, 2012.

HUGHES, S. *et al.* The Use of Equine Follicle Stimulating Hormone to Increase Equine Chorionic Gonadotropin in the Pregnant Mare. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 34, n. 8, p. 1021-1024, 2014.

IBGE. **Rebanho de Equinos**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/equinos/br>. Acesso em: 17 set 2022.

IRELAND, F. A. *et al.* Effects of bromocriptine and perphenazine on prolactin and progesterone concentrations in pregnant pony mares during late gestation. **Reproduction**, v. 92, n. 1, p. 179-186, 1991.

IRVINE, C. H. G.; EVANS, M. J. FSH and LH concentrations preceding post-partum ovulation in the mare. **New Zealand veterinary journal**, Wellington, NZ, v. 26, n. 12, p. 310-311, 1978.

IRVINE, C. H.; EVANS, M. J. Postnatal changes in total and free thyroxine and triiodothyronine in foal serum. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, Oxford, n. 23, p. 709-715, 1975.

JISCHA, S. *et al.* Uterine involution and endometrial function in postpartum pony mares. **American journal of veterinary research**, Chicago, v. 69, n. 11, p. 1525-1534, 2008.

KATILA, T.; REILAS, T. The post partum mare. **Pferdeheilkunde**, v. 17, n. 6, p. 623-626, 2001.

KĘDZIERSKI, W.; KAPICA, M. Plasma concentration of leptin and ghrelin in Standardbred foals as related to the age, sex, exercise and training. **Animal**, v. 2, n. 4, p. 582-587, 2008.

KINSELLA, H. M. *et al.* Comparison of insulin sensitivity between healthy neonatal foals and horses using minimal model analysis. **Plos one**, v. 17, n. 1, p. e0262584, 2022.

KINSELLA, H. M. *et al.* Glucagon, insulin, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol in response to carbohydrates and fasting in healthy neonatal foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, Kan, v. 35, n. 1, p. 550-559, 2021.

KLEIN, C. Pregnancy recognition and implantation of the conceptus in the mare. **Regulation of implantation and establishment of pregnancy in mammals**, p. 165-188, 2015.

KLEIN, C. The role of relaxin in mare reproductive physiology: a comparative review with other species. **Theriogenology**, Stoneham, v.86, p.451- 456, 2016.

KLEIN, C.; TROEDSSON, M. H.T. Transcriptional profiling of equine conceptuses reveals new aspects of embryo-maternal communication in the horse. **Biology of reproduction**, Champaign, v. 84, n. 5, p. 872-885, 2011a.

KLEIN, C; TROEDSSON, M.H.T. Maternal recognition of pregnancy in the horse. A mystery still to be solved. **Reproduction, Fertility and Development**, v.23, n.8, p.952-963, 2011b.

KLONISCH, T.; HOMBACH-KLONISCH, S. Relaxin expressed at the feto-maternal interface. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v. 35, n. 3-4, p. 149-152, 2000.

KOJIMA, M. *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, [S.I], v. 402, n. 6762, p. 656-660, 1999.

KROHN, J. *et al.* Lochial and Endometrial Cytological Changes during the First 10 Days Post-Partum with Special Reference to the Nature of Foaling and Puerperium in Equine. **Theriogenology**, Stoneham, v. 139, p. 43-48, 2019.

LANE, E. A. *et al.* Key factors affecting reproductive success of thoroughbred mares and stallions on a commercial stud farm. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v. 51, n. 2, p. 181-187, 2016.

LEGACKI, E. L. *et al.* Concentrations of sulphated estrone, estradiol and dehydroepiandrosterone measured by mass spectrometry in pregnant mares. **Equine veterinary journal**, v. 51, n. 6, p. 802-808, 2019.

LEGACKI, E.L. *et al.* The dynamic steroid landscape of equine pregnancy mapped by mass spectrometry. **Reproduction**, v.151, p. 421-430, 2016.

LEITH, G. S.; GINTHER, O. J. Characterization of intrauterine mobility of the early equine conceptus. **Theriogenology**, v. 22, n. 4, p. 401-408, 1984.

LENZ, T.R. One practitioner's approach to foal heat breeding. *In: Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology*, p. 111-19, 1986.

LIGGINS, G. C. The role of cortisol in preparing the fetus for birth. **Reproduction, Fertility and Development**, Melbourne, AU, v. 6, n. 2, p. 141-150, 1994.

LORD, G. M. *et al.* Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. **Nature**, v. 394, n. 6696, p. 897-901, 1998.

MACPHERSON, M.L; BLANCHARD, T.L. Breeding mares on foal-heat. **Equine Veterinary Education**, [S.I], v.17, n.1, p.44-52, 2005.

MALSCHITZKY, E. *et al.* Artificial photoperiod in pregnant mares and its effect on pregnancy length and postpartum reproductive performance. **Pferdeheilkunde**, Stuttgart, ALE, v. 17, n. 6, p. 565-569, 2001.

MAPA. **Revisão do Estudo do Complexo do Agronegócio do Caval**. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais/tematicas/documentos/camaras-setoriais/equideocultura/anos-anteriores/revisao-do-estudo-do-complexo-do-agronegocio-do-cavalo>. Acesso em: 17 set 2022.

MCCRACKEN, J. A.; CUSTER, E. E.; LAMSA, J. C. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. **Physiological reviews**, v. 79, n. 2, p. 263-323, 1999.

MCCUE, P. M. SITTERS, S. Lactation. *In*: MCKINNON, A.O. *et al.* (ed). **Equine Reproduction**. 2ed. Oxford, Wiley and Blackwell; v.2, p.2277-2290, 2011.

MCCUE, P. M.; FERRIS, R. A. Parturition, dystocia and foal survival: a retrospective study of 1047 births. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 44, p. 22-25, 2012.

MCCUE, P.M.; MCKINNON, A.O. Pregnancy examination, *In*: MCKINNON, A.O. *et al.* (ed). **Equine Reproduction**. 2ed. Oxford, Wiley and Blackwell, v.2, p. 2245-2261, 2011.

MCDONALD, L.W. **Veterinary Endocrinology and Reproduction**, 3.ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1980.

MCKENZIE III, H.C. Disorders of foals. *In*: REED, S.M.; BAYLY, W. M.; SELTON, D.C **Equine internal medicine**. 4.ed. [S.l.]: Elsevier Health Sciences, 2017. cap. 20, p. 1365-1459.

MEIRELLES, M. G. *et al.* Endocrinologia reprodutiva da égua gestante. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 1, n. 41, p. 316-325, 2017.

MITCHELL, B. F.; FANG, X.; WONG, S. Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition?. **Reviews of reproduction**, v. 3, p. 113-122, 1998.

MOREL, M. **Equine reproductive physiology, breeding and stud management**, 2.ed, Wallingford, Cabi, 2003.

MÜLLER, V. *et al.* Cortisol, progesterone, 17 α OHprogesterone, and pregnenolone in foals born from mare's hormone-treated for experimentally induced ascending placentitis. **Theriogenology**, Stoneham, v. 123, p. 139-144, 2019.

NAGY, P. *et al.* Factors influencing ovarian activity and sexual behavior of postpartum mares under farm conditions. **Theriogenology**, Stoneham, v. 50, n. 7, p. 1109-1119, 1998.

NEUMANN, J. L. *et al.* Production and characterization of recombinant equine prorelaxin. **Domestic animal endocrinology**, Stoneham, v. 31, n. 2, p. 173-185, 2006.

NOAKES, D. The puerperium. *In*: NOAKES, D.; PARKINSON, T.J; ENGLAND,G.C.W. **Veterinary reproduction and obstetrics**, 9.ed, Philadelphia, WB Saunders, p. 194-205, 2009.

O'CONNOR, S. J. *et al.* Development of baroreflex and endocrine responses to hypotensive stress in newborn foals and lambs. **Pflügers Archiv**, Berlin, v. 450, n. 5, p. 298-306, 2005.

OUSEY, J. C. *et al.* Ontogeny of uteroplacental progestagen production in pregnant mares during the second half of gestation. **Biology of reproduction**, v. 69, n. 2, p. 540-548, 2003.

OUSEY, J. C. Hormone profiles and treatments in the late pregnant mare. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 22, n. 3, p. 727-747, 2006.

OUSEY, J. C. Peripartal endocrinology in the mare and foetus. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v. 39, n. 4, p. 222-231, 2004.

OUSEY, J. C. Thermoregulation and the energy requirement of the newborn foal, with reference to prematurity. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 29, n. S24, p. 104-108, 1997.

OUSEY, J. C.; FOWDEN, A. L. Prostaglandins and the regulation of parturition in mares. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 44, p. 140-148, 2012.

OUSEY, J.C. Endocrinological Adaptation. *In*:MCKINNON, A.O. *et al.*(ed), **Equine reproduction**. 2.ed, Oxford, Wiley-Blackwell, v.2, c.7, p.69-89, 2011a.

OUSEY, J.C. Endocrinology of Pregnancy. *In*:MCKINNON, A.O. *et al.*(ed), **Equine reproduction**. 2.ed, Oxford, Wiley-Blackwell, v.2, c.229, p.2222-2233, 2011b.

OUSEY, J.C. *et al.*, Progestagen profiles during the late trimester og gestation in Thoroughbred mares with normal or compromised pregnancies. **Theriogenology**, v.63, p.1844- 1856, 2005.

PALMER, E.; DRIANCOURT, M. A. Some interactions of season of foaling, photoperiod and ovarian activity in the equine. **Livestock Production Science**, Amsterdam, NL, v. 10, n. 2, p. 197-210, 1983.

PARK, B. K.; RANCE, T. A.; DEAN, P. D. G. A radioimmunoassay for equilin in equine pregnancy plasma. **FEBS letters**, v. 71, n. 1, p. 18-20, 1976.

PASHEN, R. L. *et al.* Dehydroepiandrosterone synthesis by the fetal foal and its importance as an oestrogen precursor. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, v. 32, p. 389-397, 1982.

PASHEN, R. L. Maternal and fetal endocrinology during late gestation and parturition in the mare. **Equine Veterinary Journal**, v.16, p.233-238, 1984.

PASHEN, R. L.; ALLEN, W. R. The role of the fetal gonads and placenta in steroid production, maintenance of pregnancy and parturition in the mare. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**, Oxford, n. 27, p. 499-509, 1979.

PASTORELLO, M. *et al.* Emergence and selection of the dominant follicle and gonadotropin dynamics in postpartum lactating versus non-postpartum cycling mares. **Reproductive Biology**, [S.I], v. 22, n. 2, p. 100618, 2022.

PAZINATO, F. M. *et al.* Immunolocalization of Leptin and its Receptor (ObR-b) in Equine Placenta at Term and Plasma Level Measurement in the Late Gestation. **Journal of equine Veterinary Science**, v. 78, p. 1-5, 2019.

RAESIDE, J. I. A Brief Account of the Discovery of the Fetal/Placental Unit for Estrogen Production in Equine and Human Pregnancies: Relation to Human Medicine. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, n. 3, p. 449-461, 2017.

RAESIDE, J. I. *et al.* A precursor role for DHA in a feto-placental unit for oestrogen formation in the mare. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, n. 27, p. 493-497, 1979.

RAESIDE, J. I. *et al.* Estrogen metabolism by the equine embryo proper during the fourth week of pregnancy. **Reproduction**, v. 138, n. 6, p. 953-960, 2009.

RAESIDE, J. I. *et al.* Estrogen metabolism in the equine conceptus and endometrium during early pregnancy in relation to estrogen concentrations in yolk-sac fluid. **Biology of Reproduction**, v. 71, n. 4, p. 1120-1127, 2004.

RAESIDE, J. I.; RENAUD, R. L.; CHRISTIE, H. L. Postnatal decline in gonadal secretion of dehydroepiandrosterone and 3 beta-hydroxyandrost-5, 7-dien-17-one in the newborn foal. **Journal of Endocrinology**, v. 155, n. 2, p. 277-282, 1997.

RAESIDE, J.I. *et al.* Biosynthesis of oestrogen by the early equine embryo proper. **Reproduction Fertility and Development**, v.24, p.1071-1078, 2012.

RAESIDE, J.I. Steroid production by equine fetal gonads: a speculative view. **Equine Veterinary Journal**, v.27, p.324-325, 1995.

RAIDAL, S. L.; MCTAGGART, C.; PENHALE, J. Effect of withholding macromolecules on the duration of intestinal permeability to colostral IgG in foals. **Australian veterinary journal**, Brunswick, AU, v. 83, n. 1-2, p. 78-81, 2005.

RAPACZ-LEONARD, A. *et al.* The oxytocin-prostaglandins pathways in the horse (*Equus caballus*) placenta during pregnancy, physiological parturition, and parturition with fetal membrane retention. **Scientific reports**, [S.I] v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020.

RINGS, L. M. *et al.* Enteroinsular axis response to carbohydrates and fasting in healthy newborn foals. **Journal of veterinary internal medicine**, Lawrence, Kan, v. 33, n. 6, p. 2752-2764, 2019.

ROBERTS, M. R.; XIE, S.; MATHIALAGAN, N. Maternal recognition of pregnancy. **Biology of Reproduction**, v. 54, n. 2, p. 294-302, 1996.

ROBERTS, S. J. Veterinary Obstetrics and Genital Diseases. **Theriogenology**, Woodstock, VT, p. 256-257, 1986.

ROCHA, A. L. A. *et al.* Características puerperais, taxas de concepção e morte embrionária em éguas PSC cobertas no cio do potro. **Arquivo Faculdade Veterinária UFRGS**, v.24, n.2, p.65-78, 1996.

ROSSDALE, P. D.; OUSEY, J. C.; CHAVATTE, P. Readiness for birth: an endocrinological duet between fetal foal and mare. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 29, n. S24, p. 96-99, 1997.

ROSSDALE, P. D.; RICKETTS, S.W. **Equine stud farm medicine**. Bailliere Tindall, London, UK, 1980.

SAIKKU, A.; KOSKINEN, E.; SANDHOLM, M. Sequential Changes of IgG and Antitrypsin in Different Compartments During the Colostral-Intestinal Transfusion of Immunity to the Newborn Foal. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, Berlin, v. 36, n. 1-10, p. 391-396, 1989.

SAINT-DIZIER, M. *et al.* Expression and binding activity of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in the primary corpus luteum during early pregnancy in the mare. **Biology of reproduction**, v. 69, n. 5, p. 1743-1749, 2003.

SANGILD, P. T. Gut responses to enteral nutrition in preterm infants and animals. **Experimental biology and medicine**, Maywood, NJ, v. 231, n. 11, p. 1695-1711, 2006.

SEINO, Y.; FUKUSHIMA, M.; YABE, D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. **Journal of diabetes investigation**, [S.I.], v. 1, n. 1-2, p. 8-23, 2010.

SENGER, P. L. **Pathways to pregnancy and parturition**. Current Conceptions, Inc., Redmond, 3.ed, 2012.

SHARMA, O.P. Release of oxytocin elicited by suckling stimulus in mares. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.37, p. 421-423, 1974.

SHARMA, S.; MOREL, M.C.G. D.; DHALIWAL, G. S. Factors affecting the incidence of postpartum oestrus, ovarian activity and reproductive performance in Thoroughbred mares bred at foal heat under Indian subtropical conditions. **Theriogenology**, Stoneham, v. 74, n. 1, p. 90-99, 2010.

SHARP, D. C. *et al.* Relationship between endometrial oxytocin receptors and oxytocin-induced prostaglandin F₂ α release during the oestrous cycle and early pregnancy in pony mares. **Reproduction**, v. 109, n. 1, p. 137-144, 1997.

SHARP, D. C. The early fetal life of the equine conceptus. **Animal Reproduction Science**, v. 60, p. 679-689, 2000.

SHIROTA, K. *et al.* Early human preantral follicles have relaxin and relaxin receptor (LGR7), and relaxin promotes their development. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 1, p. 516-521, 2005.

SHORT, R. V. Progesterone in blood. IV. Progesterone in the blood of mares. **The Journal of endocrinology**, v. 19, p. 207-210, 1959.

SILVER, M. *et al.* Prenatal maturation, the timing of birth and how it may be regulated in domestic animals. **Experimental physiology**, v. 75, n. 3, p. 285-307, 1990.

SILVER, M.; FOWDEN, A. L. Prepartum adrenocortical maturation in the fetal foal: responses to ACTH1–24. **Journal of Endocrinology**, v. 142, n. 3, p. 417-425, 1994.

SMYTH, G. B.; YOUNG, D.W.; SCHUMACHER, J. Postprandial serum gastrin concentrations in normal foals. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 21, n. 4, p. 285-287, 1989.

SOUZA, A. M.. **Arquitetura e estrutura da placenta equina durante a gestação**. 2014. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária, UFRGS, Porto Alegre, 2012.

SOUZA, J. R. M. *et al.* Age-dependent effect of foal heat breeding on pregnancy and embryo mortality rates in Thoroughbred mares. **Journal of equine veterinary science**, Wildomar, v. 90, p. 102982, 2020.

SQUIRES, E.L. *et al.* Ovarian changes during the estrous cycle and pregnancy in mares. **Journal of Animal Science**, 38, n. 2, p. 330-338, 1974.

SQUIRES, E.L.; GINTHER, O.J. Follicular and luteal development in pregnant mares. **Journal of Reproduction and Fertility. Supplement**, v.23, p.429-433, 1975.

STAMMERS, J. P. *et al.* Maternal and umbilical venous plasma lipid concentrations at delivery in the mare. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 23, n. 2, p. 119-122, 1991.

STANTON, M.E. Uterine involution. In: MCKINNON, A.O. *et al.* (ed). **Equine Reproduction**. 2ed. Oxford, Wiley and Blackwell; 2011, v.2, c. 235, p. 2291-2293, 2011.

STEVEN, D. H. *et al.* Ultrastructural studies of the equine uterus and placenta following parturition. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, Oxford, n. 27, p. 579-586, 1979.

STEVENSON, A. J. *et al.* Multiscale imaging of basal cell dynamics in the functionally mature mammary gland. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 43, p. 26822-26832, 2020.

STEWART, D. R. *et al.* Breed differences in circulating equine relaxin. **Biology of reproduction**, [S.I], v. 46, n. 4, p. 648-652, 1992.

STEWART, D. R. *et al.* Concentrations of 15-keto-13, 14-dihydro-prostaglandin F2 α in the mare during spontaneous and oxytocin induced foaling. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 16, n. 4, p. 270-274, 1984.

STEWART, D. R.; STABENFELDT, G. H.; HUGHES, J. P. Relaxin activity in foaling mares. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, Oxford, v. 32, p. 603-609, 1982.

STOUT, T. A. E.; MEADOWS, S.; ALLEN, W. R. Stage-specific formation of the equine blastocyst capsule is instrumental to hatching and to embryonic survival in vivo. **Animal Reproduction Science**, v. 87, n. 3-4, p. 269-281, 2005.

STOUT, T.A.E.; ALLEN, W.R. Role of prostaglandins in intrauterine migration of the equine conceptus. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, v.121, p.771-775, 2001.

SUGINO, H. *et al.* Structural studies on equine glycoprotein hormones. Amino acid sequence of equine chorionic gonadotropin beta-subunit. **Journal of Biological Chemistry**, v. 262, n. 18, p. 8603-8609, 1987.

TORIBIO, R. E. Equine neonatal encephalopathy: Facts, evidence, and opinions. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 35, n. 2, p. 363-378, 2019.

TROEDSSON M.H.T, SAGE, M. Feto/placental evaluation in the mare. *In*: BALL, B.A. **Recent Advantages in equine reproduction**. New York, 2001.

TURNER, D. D. *et al.* FSH and LH concentrations in periparturient mares. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, Oxford, n. 27, p. 547-553, 1979.

URWIN, V. E.; ALLEN, W. R. Pituitary and chorionic gonadotrophic control of ovarian function during early pregnancy in equids. **Journal of Reproduction and fertility. Supplement**, v. 32, p. 371-381, 1982.

VANDEVOORT, C. A. *et al.* Primate preimplantation embryo is a target for relaxin during early pregnancy. **Fertility and sterility**, v. 96, n. 1, p. 203-207, 2011.

VIVRETTE, S.L.*et al.* Oxytocin release and its relationship to dihydro-15-keto-PGF₂a and arginine vasopressin release during parturition and to suckling in postpartum mares. **Journal of Reproduction and Fertility**, Cambridge, v.119, p.347-357, 2000.

WHITTLE, W. L. *et al.* Glucocorticoid regulation of human and ovine parturition: the relationship between fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and intrauterine prostaglandin production. **Biology of Reproduction**, v. 64, n. 4, p. 1019-1032, 2001.

WILSHER, S.; ALLEN, W. R. Factors influencing equine chorionic gonadotrophin production in the mare. **Equine veterinary journal**, v. 43, n. 4, p. 430-438, 2011.

WINTER, G. H. Z. **Arquitetura e estrutura endometrial equina entre o 21° e 42° dias de gestação**, 2014. 101 f. Tese (Doutorado em Medicina Animal: Equinos na área de reprodução animal)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

WOODING, P; BURTON, G. **Comparative placentation: structures, functions and evolution**. Springer Science & Business Media, Heidelberg, p.301, 2008.

ZENT, W. The postpartum breeding mare. *In*: SAMPER, J.C.; PYCOCK, J.; MCKINNON, A.O. (ed). **Current Therapy in Equine Reproduction**. St Louis, Saunders Elsevier, p. 455, 2007.

ZHANG, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, p.372-425, 1994.