

Desenvolvimento placentário e interações materno fetais na espécie equina

Placental development and maternal Fetal Interactions in the equine species

Carina F.G., Marcela M.G., Claudia B.F.

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia FMVZ - Universidade de São Paulo – USP

Resumo: A placenta estabelece trocas de nutrientes entre mãe e feto por meio dos microcotilédones, dependente da vascularização estabelecida entre os tecidos. Essas trocas estão relacionadas principalmente ao tamanho e à capacidade de irrigação destes microcotilédones. Qualquer alteração em componentes placentários ou na dinâmica de troca pode afetar o desenvolvimento fetal. Os equídeos apresentam uma placenta classificada como microcotiledonária epiteliocorial. Os microcotilédones são compostos por interdigitações das vilosidades do corioalantóide com o endométrio materno. Cada estrutura microcotiledonária é irrigada por uma artéria materna e um vaso fetal, podendo variar em tamanho nas diferentes partes do útero. Uma placenta normal e funcional é pré-requisito indispensável para que a gestação seja conduzida com sucesso e resulte em um produto sadio com desenvolvimento adequado. Buscou-se nesta revisão de literatura abordar os principais aspectos morfofuncionais e hormonais da placenta no terço inicial, médio e final da gestação na espécie equina, nos diferentes grupos etários e de pluriparidades, a fim de discorrer sobre as particularidades de implantação e início da placentação na espécie, além de descrever momento a momento as mudanças estruturais, na vasculatura e funcionalidade placentária.

Palavras chave: Placenta, Equina, Gestação, Microcotilédone, Potro.

Summary: The placenta establishes exchanges of nutrients between mother and fetus through microcotyledon dependent vascularization established between tissues. These changes are mainly related to the size and capacity of these irrigation of the microcotyledon. Any change in placental components or dynamics of exchange may affect fetal development. Equines have a placenta classified as epiteliocorial microcotiledonary. The microcotiledons consist of interdigitation of the chorioallantoic villi with maternal endometrium. Each microcotyledonary structure is irrigated by a maternal artery and fetal vessel may vary in size in different parts of the uterus. A normal and functional placenta is prerequisite for a pregnancy conducted successfully and result in a health product with proper development. This review of literature is addressing the key functional morphology and hormonal aspects of the placenta in the initial, middle and final third of gestation in the equine species, in different age groups and pluriparous, to discuss the particularities of implantation and early placentation in the species, and describes the moment which the structural changes in the placental vasculature and functionality.

Keywords: Placenta, Equine, Pregnancy, Microcotiledon, Foal.

Introdução

Historicamente, a placenta é um órgão que vem despertando a curiosidade científica há muitos anos, seja por sua formação ou função. O termo placenta a princípio originou-se do grego *deútera*, chamada posteriormente de secundina, palavra de origem latina. Contudo, os primeiros a chamarem de placenta propriamente foram os gregos, *plakoúta*, que significa bolo redondo. Essa denominação do órgão foi utilizada pela primeira vez em 1523 por Fallopius, e descrita na “*De Re Anatômica*” por Realdus Columbus (Skinner, 1961) assim, o termo passou a ser aceito por anatomistas e obstetras.

A placenta é um órgão completo e especializado, com componentes maternos e fetais, que sintetiza, secreta e absorve uma vasta gama de substâncias como hormônios, fatores de crescimento, enzimas, proteínas e carboidratos, todos indispensáveis para o desenvolvimento do feto. Na espécie equina, há evidências de que o peso fetal é refletido pela área de contato do alantocórcion com o endométrio, contudo a eficiência placentária também desempenha papel determinante no crescimento fetal (Wilsher e Allen, 2003).

Os equídeos apresentam uma placenta classificada como microcotiledonária epiteliocorial, devido ao contato entre as camadas de tecido conjuntivo e epitelial com os capilares fetais (Amorim *et al.*, 2010), caracterizada como difusa, por apresentar vilosidades do córcion na extensão de todo o tecido materno (Amorim *et al.*, 2010). Essas vilosidades agrupadas são denominadas microcotilédones (Allen *et al.*, 2002). Além disso, a membrana corioalantóide é aderida a todo o endométrio uterino, com padrão circulatório contracorrente e grau de implantação a decídua. Os capilares fetais e maternos estão separados no sentido uterino-fetal pelo endotélio materno, epitélio uterino, epitélio coriônico e capilares fetais (DON, 2007). Levando em consideração tais características, Allen *et al.* (2002) afirmam que as condições uterinas adequadas atuam diretamente no processo de placentação, influenciando o crescimento fetal.

A placenta estabelece trocas de nutrientes entre mãe e feto por meio dos microcotilédones, dependente da

*Correspondencia: carina-guimaraes@ig.com.br

vascularização estabelecida entre os tecidos. Essas trocas estão relacionadas principalmente ao tamanho e à capacidade de irrigação destes microcotilédones (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006). Qualquer alteração em componentes placentários ou na dinâmica de troca pode afetar o desenvolvimento fetal (Fowden *et al.*, 2006; Jones *et al.*, 2007). No entanto, o feto não é apenas um receptor passivo de nutrientes da placenta (Fowden *et al.*, 2009). O desenvolvimento da arquitetura vascular é progressivo durante os períodos da gestação, vai aumentando de acordo com o desenvolvimento do feto e a maior necessidade de trocas materno-fetais. Essas trocas dependem, principalmente, da vascularização estabelecida e do tamanho dos microcotilédones, que passam de 0,66 mm no terço médio da gestação a 1-2 mm a termo (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006).

Os microcotilédones são compostos por interdigitações das vilosidades do corioalantóide com o endométrio materno (Steven e Samuel, 1975). Cada estrutura microcotiledonária é irrigada por uma artéria materna e um vaso fetal (Wilsher e Allen, 2003), podendo variar em tamanho nas diferentes partes do útero (Cottrill *et al.*, 1991). (Bracher *et al.*, 1996) afirmam que a maior idade das fêmeas equinas gestantes interfere no desenvolvimento dos microcotilédones reduzindo-os, tanto no tamanho das macrovilosidades, como das microvilosidades. Corroborando com esta informação, Wilsher e Allen (2003) relacionaram a redução na área de superfície dos microcotilédones com a degeneração endometrial em fêmeas idosas.

A placenta é considerada um órgão endócrino, ativo e transitório, capaz de secretar hormônios importantes para o desenvolvimento fetal (Troedsson e Sage, 2001). Tal conjunto de membranas fetais tem como principais funções a nutrição e a respiração (ABD-Elnaeim *et al.*, 2006; Fowden *et al.*, 2006; Caixeta *et al.*, 2008), remoção dos resíduos e excretas (Wester, 2009), proteção biológica e mecânica que o feto necessita na vida intrauterina (Ginther, 1992).

Visto que as funções da placenta são vitais para o desenvolvimento fetal, uma placenta normal e funcional é pré-requisito indispensável para que a gestação seja conduzida com sucesso e resulte em um produto sadio com desenvolvimento adequado (Ginther, 1992; Allen e Stewart, 2001; Wilsher; Allen, 2003). Assim, serão descritos os principais aspectos morfofuncionais da placenta no terço inicial, médio e final da gestação na espécie equina.

Terço Inicial

O embrião equino chega ao útero 144 a 168 horas após a ovulação (Battut *et al.*, 1997) e, diferentemente do que ocorre em outras espécies como os ruminantes, ele é envolvido por uma cápsula, que impede que ocorra o alongamento embrionário. O embrião esférico, pela presença da cápsula, inicia uma intensa movimentação

por toda a superfície do útero (Ginther, 1985), que é estimulada pela contração e relaxamento miométrial sustentada pela secreção de PGF2-alfa e PGE2 pelo próprio embrião (Stout e Allen, 2002). Essa movimentação entre os dias sete e 17 após a ovulação é apontada como parte do processo de reconhecimento materno da gestação, pois experimentos que restringiram parte do endométrio, impedindo a movimentação do embrião, resultaram em luteólise (Mcdowell *et al.*, 1985).

Dezesseis a 17 dias após a ovulação ocorre um aumento da tonicidade do miométrio, resultando na fixação do embrião em um dos cornos uterinos (Ginther, 1983). Próximo ao dia 21 pós-ovulação, a cápsula é digerida pela ação de enzimas proteolíticas liberando as células trofoblásticas.

O desenvolvimento inicial da placenta ocorre durante a expansão do trofoblasto, a partir das três camadas germinativas denominadas ectoderma, endoderma e mesoderma. O ectoderma inicia sua extensão e forma o saco vitelínico. Posteriormente, o mesmo forma o âmnion, que consiste em um epitélio de camada única e translúcida avascularizada. O mesoderma dará origem ao córion, estrutura que formará a interface de trocas entre mãe e feto. Os vasos sanguíneos serão originados também a partir do mesoderma e posteriormente do alantóide, reunindo-se para a formação do cordão umbilical (Don, 2007). Histologicamente, a fusão entre mesoderma alantoideano e mesoderma coriônico forma o alantocóron, com invasão vascular (Banks, 1992).

Hormônios e fatores de crescimento locais são a natureza dos estímulos que iniciam a intergitação placentária, que aumentam o crescimento e modificações na arquitetura do endométrio e do alantocóron por toda a gestação (Allen e Stewart, 2001).

Vinte e cinco a 35 dias pós-ovulação inicia-se a formação da cinta coriônica na superfície do córion. Entre os dias 36 a 38, ocorre a invasão destas células no endométrio materno, formando estruturas denominadas cálices endometriais. Essas estruturas alcançam seu máximo tamanho e produtividade aos 70 dias de gestação, quando começam a se degenerar, desaparecendo da superfície do endométrio ao redor dos 120 dias de gestação (Allen e Stewart, 2001). Os cálices endometriais secretam Gonadotrofina Coriônica Equina (eCG), molécula glicoproteica de alto peso molecular, que tem como finalidade atividade biológica tanto de hormônio folículo estimulante (FSH) como de hormônio luteinizante (LH). Também têm função de promover a formação de corpos lúteos secundários e acessórios, aumentando consequentemente as concentrações séricas de progesterona materna (Stewart *et al.*, 1976).

Próximo aos 40 dias de gestação, alguns dias após a invasão do endométrio pelas células trofoblásticas, começam a aparecer ligações em forma de microvilos nas células do epitélio luminal, opostas ao endométrio. E 20 dias após, despontam vilosidades em formato digital da superfície do alantocóron com a superfície do endométrio. (Samuel *et al.*, 1974).

Aos 60 dias de gestação, os vilos alantocoriônicos ramificam-se extensivamente, tornam-se maiores e mais profundos (Bracher *et al.*, 1996), coincidindo com a formação de criptas individuais aos 105 dias, dispostas em linhas irregulares, com uma densidade de aproximadamente 100/mm². As entradas das criptas são irregulares com diâmetro de abertura de aproximadamente 0,05 a 0,15 mm² (Macdonald *et al.*, 2000). Por volta dos 120 dias, as primeiras unidades de trocas hemotróficas, os microcotilédones, são formadas (Bracher *et al.*, 1996). A maximização da área microscópica de contato entre as camadas epiteliais maternas e fetais para as trocas de nutrientes é facilitada pela aproximação dos capilares sanguíneos em ambos os lados da interface (Samuel *et al.*, 1976).

Por volta dos 120 dias de gestação, ocorre uma notável mudança na densidade e comprimento dos vilos fetais, assim como na microvasculatura em éguas mais jovens. Os vilos fetais terminais tornam-se mais longos e pontegudos e os capilares fetais tornam-se mais densos, formando uma rede (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006).

Terço Médio

Morfologicamente entre 165 e 180 dias, a placenta exibe aglomerados de vilos com taxa de crescimento menor que 0,1mm para aproximadamente 0,35 mm. As criptas endometriais nessa fase apresentam aberturas maiores em torno de 0,08 a 0,25 mm de diâmetro, e apresentam-se em grande quantidade, (mais de 60 por mm²). Os aglomerados de criptas aos 165 dias representam pequenas carúnculas, com densidade de 1 a 2 mm². Entre cinco e 24 aberturas podem ser vistas na base de cada microcarúncula (Macdonald *et al.*, 2000). As glândulas endometriais, localizadas entre os microcotilédones, continuam funcionais durante a gestação. Nos locais onde essas glândulas se encontram as células trofoblásticas tornam-se pseudoestratificadas, adaptadas para absorção exócrina, da nutrição histotrófica, estabelecendo assim uma segunda via de nutrição (Samuel *et al.*, 1977).

Uma placenta microcotiledonária saudável anexada em todo o endométrio e inteiramente funcional é pré-requisito para a continuidade da gestação. Quaisquer problemas no contato materno fetal durante a segunda metade da gestação resultam em abortamento ou complicações neonatais (Bracher *et al.*, 1996).

Com o avanço da idade, a área de troca placentária pode ser reduzida, por degenerações ou disfunções das glândulas endometriais, degenerações ou oclusão de veias endometriais ou por fibrose generalizada do estroma, somada à atonia miométrica que pode causar estase linfática, levando ao maior desenvolvimento e distensão de lacunas linfáticas causando cistos endometriais repletos de linfa no lúmen uterino (Ludwing *et al.*, 2001).

Em éguas mais velhas com endometrose aos 179 dias de gestação, os microplacentônios ainda estão de

globulares a ovais em sua conformação, mas seus ápices aumentam em relação ao terço inicial. Tornando-se maiores com largura média de 534±36,07 µm e altura 606 ± 30,64 µm. Nesta fase, o microcotilédone está claramente separado em vilos primário, secundário e terminal, ancorado na cripta materna correspondente (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006). Muitos dos capilares fetais têm aparência oval-achatada em secção transversal e a média do diâmetro diminuiu para 8,8±0,28 µm, resultando em distinta redução da distância hemodinâmica entre mãe e feto (14,28±0,42 µm) (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006).

Aos 179 a 199 dias, cada microcotilédone fetal consiste em um grande número de vilos coriônicos e zonas inter-microcotiledonárias. O lado materno em éguas pluríparas mostra uma porção intermediária e muitos vilos terminais, cada vilos é ramificado em 4 ou 5 vilos terminais, com aparência curta e grossa, com áreas dilatadas, principalmente, na parte final do vilos. A arquitetura vascular dos vilos fetais é formada por capilares de vários diâmetros, que juntos formam uma malha. As extremidades dos vilos com capilares de diâmetro relativamente largo são chamadas de vilos terminais tipo 1. Enquanto a maior parte das extremidades terminais em forma de dedos são classificadas como vilos tipo 2. O vilos terminal tipo 2 aparece dominante em relação ao vilos terminal tipo 1. Os capilares fetais apresentam um grande aumento em densidade e exibem uma rede microvascular mais robusta. Aos 199 dias, em éguas primíparas, o padrão é similar às éguas com 179 dias de gestação, exceto pelos vilos fetais se apresentarem mais alongados (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006).

Uma característica endócrina da gestação equina é altas concentrações de estrógenos séricos e na urina materna entre os dias 100 e 320 da gestação. Incluem tanto os estrogênios fenólicos comuns, estrona e estradiol-17β, estrogênios insaturados equilenina, equilina, todos derivados da aromatização placentária de precursores do C-19, secretadas pelas gônadas fetais (Pashen e Allen, 1979b; Tait *et al.*, 1983). Há um aumento acentuado da secreção de tais hormônios por volta do dia 80 da gestação, devido à hipertrofia e hiperplasia das células intersticiais. Porém, assim que as gônadas atingem o peso de 300-400 gramas por volta dos 200-230 dias (Hay; Allen, 1975), a secreção cai novamente de forma a se tornar constante até o termo (Walt *et al.*, 1979).

As funções da grande quantidade de produção de estrogênios feto-placentários durante a segunda metade da gestação não são totalmente claras. Pashen e Allen (1979b) trabalharam com gonadectomia fetal e indicaram que, da mesma forma que ocorre em ovelhas, a produção de estrógeno durante a gestação equina pode ser importante para estimular o desenvolvimento de vasos sanguíneos tanto endometriais como placentário, para facilitar as trocas de nutrientes e resíduos entre a mãe e feto. Tais hormônios também podem desempenhar um papel essencial na estimulação da síntese e armazenamento de prostaglandina F2α nos tecidos uterinos (Pashen *et al.*, 1982).

Terço Final

Apesar de Samuel *et al.*, (1974) sugerirem que o desenvolvimento completo dos microcotilédones se dá aos 150 dias de gestação, mais recentemente Macdonald *et al.*, (2000) observaram um contínuo desenvolvimento em comprimento e ramificação das vilosidades microcotiledonárias até o termo.

No último estágio de gestação em fêmeas primíparas, os microplocentônios medem 2 mm de diâmetro. Nesta fase há a possibilidade de separação das partes fetal e materna da placenta, podendo ser vista a olho nú, distinguindo aglomerados de vilos na superfície do alantocórior. A média de altura do trofoblasto fetal e do epitélio uterino é de $9,94 \pm 0,50 \mu\text{m}$ e $5,93 \pm 0,50 \mu\text{m}$, não diferindo de amostras aos 199 dias de gestação. Os capilares fetais também não diferiram na forma, das amostras de 199 dias, mas a média de diâmetro foi reduzida para $6,88 \pm 0,24 \mu\text{m}$ (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006).

A densidade dos capilares varia muito com o desenvolvimento gestacional, sendo na fase inicial maior em éguas primíparas, contudo, mudanças observadas no diâmetro capilar não parecem estar ligadas à idade materna ou paridade e sim a idade gestacional, com um declínio no diâmetro com o passar dos terços gestacionais até o termo (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006). Capilares dilatados foram vistos desde os períodos iniciais da gestação, particularmente na parte superior das vilosidades terminais, e aumentaram em número com o avançar da idade gestacional. Vilosidades terminais do tipo 2 exibiram dilatações em seus capilares, indicando que houve crescimento completo, apresentando no terço final da gestação vilosidades maduras, ativas no transporte transplacentário. Essas características também foram observadas em mulheres (Leiser *et al.*, 1997) e ruminantes (Abd-Elnaeim *et al.*, 2003). Dilatações dessa natureza dispõem uma superfície endotelial expandida para a absorção, contudo podem reduzir a velocidade do fluxo sanguíneo local (Leiser *et al.*, 1997) sem influenciar o equilíbrio e trocas transplacentárias de O_2 e CO_2 , podendo ajudar com transporte de solutos (Alberts *et al.*, 2003).

Aos 309 dias, em éguas primíparas, os microcotilédones fetais aumentaram em largura e os vilos fetais tornaram-se mais longos e espessos, progredindo em todas as direções. Os capilares, desde a base, vilos intermediários e terminais, estão arranjados de maneira paralela. Ao longo do curso, os vilos apresentam simples ramificações formando as vilosidades terminais. As trocas transplacentárias ocorrem por meio do leito capilar, uma fina parede de capilares das vilosidades terminais. As circunvoluções destas vilosidades terminais são relativamente simples no primeiro terço da gestação, tornam-se mais complexas com o avançar do tempo gestacional, aumentando a anastomose. A altura do trofoblasto e do epitélio endometrial, tanto em diâmetro dos capilares fetais quanto a distância intervascular entre os capilares maternos e fetais, di-

minuem com o avanço da gestação (Abd-Elnaeim *et al.*, 2006) chegando a medir $15 \mu\text{m}$ próximo ao termo (Abd-Elnaeim *et al.*, 2003). Tal diminuição é resultado da redução da altura de ambas as células do trofoblasto e do epitélio endometrial, e também foi observada em outros animais que possuem placentação epiteliocorial. Contudo, as éguas parecem possuir a menor distância, caracterizando uma maior capacidade da placenta em termos de difundir substâncias (Abd-Elnaeim *et al.*, 2003). Os progesterógenos secretados na fase final de gestação são suficientes em quantidade e ação biológica para a manutenção da gestação sem contribuição hormonal dos ovários maternos (Holtan *et al.*, 1991). As concentrações hormonais séricas permanecem baixas e constantes entre os dias 150 e 300 da gestação, contudo, a placenta supre as necessidades hormonais na interface materno fetal. Após 300 dias de gestação há um aumento acentuado nas concentrações séricas maternas de progesterógenos e esses níveis permanecem altos até 12-24 horas antes do parto, seguindo de uma queda brusca (Thorburn, 1993).

Considerações Finais

Há um conceito de cooperação interdependente entre o feto, a placenta e o endométrio, para criar a unidade fetoplacentária eficiente, a fim de produzir todos os estímulos hormonais necessários para manter a gestação e promover o crescimento fetal. Assim, a busca de animais com melhor desenvolvimento e desempenho atlético fez parte da história da equideocultura no mundo e permanece como o foco de muitos criadores. Diante do exposto, é necessário um melhor entendimento da implantação, placentação e desenvolvimento fetal na espécie equina. Na busca de relacionar a influência de determinadas variáveis, desde a microestrutura até desenvolvimento completo do feto culminando em gestações a termo. Algumas destas variáveis compreendem o estudo da interação materno fetal que mediará o desenvolvimento fetal durante toda a gestação.

Bibliografia

- Abd-Elnaeim MMM, Miglino MA, Pfarrer C, Leiser R (2003). Microvascular architecture of the fetal cotyledons in buffaloes (*Bubalus bubalis*) during different stages of pregnancy. *Annals of Anatomy*, Jena, 185 (4), 325-334.
- Abd-Elnaeim MMM, Leiser R, Wilsher S, Allen W (2006). Structural and haemovascular aspects of placental growth throughout gestation in young and aged mares. *Placenta*, London, 27, (11-12), 1103-1113.
- Alberts B, Brady D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD (2003). Membrane transport of small molecules. In: _____. *Molecular biology of the cell*. New York Garland, 286-314.
- Allen WR e Stewart F (2001). Equine placentation. *Reproduction, Fertility and Development*, 13, 623-634.
- Allen WR, Wilsher S, Turnbull C, Stewart F, Ousey J, Rossdale P D, Fowden AL (2002). Influence of maternal

- size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. Development in utero. *Reproduction*, 123 (3), 445-453.
- Amorim MMA, Santos CRO, Melo RRCB, Rocha NLFC, Barreto MLM, Amorim MJAAL (2010). Análise Comparativa das Placentas dos Animais Domésticos. In: *Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão – JEPEX*, 10., 2010, Recife. Resumos... Recife: UFRPE.
- Banks WJ (1992). *Histologia veterinária aplicada*. 2. ed. Ed. Manole. 750.
- Battut I, Colchen S, Fiéni F, Tainturier D, Bruyas JF (1997). Success rates when attempting to non surgically collect equine embryos at 144, 156 and 168 hours after ovulation. *Equine Veterinary Journal*, 29, 60-62, Supplement, 25.
- Bracher V, Mathias S, Allen WR (1996). Influence of chronic degenerative endometritis (endometrosis) on placental development in the mare. *Equine Veterinary Journal*, 28, (3), 180-188.
- Caixeta ES, Fagundes NS, Caixeta MS, Pyles ESS (2008). Desenvolvimento embrionário inicial equino – revisão. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinária*, 103, 565-566.
- Cottrill CM, Jeffers-Lo J, Ousey JC, Mcgladdery AJ, Ricketts SW, Silver M, Rosedale PD (1991). The placenta as a determinant of fetal wellbeing in normal and abnormal pregnancies. *Journal of Reproduction and Fertility*, 44, 591-601. Supplement.
- Don, AS (2007). *Tratado de Histologia Veterinária*. Rio de Janeiro, Elsevier, 455-459.
- Fowden AL, Ward JW, Wooding FB, Forhead AJ, Constancia M (2006). Programming placental nutrient transfer capacity. *Journal of Physiology*, 1, (572), 5-15.
- Fowden AL, Sferruzzi-Perri AN, Coan PM, Constancia M, Burton GJ (2009). Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation. *The Journal of Physiology*, 14, 3459-3472.
- Ginther OJ (1983). Mobility of the early equine conceptus. *Theriogenology*, 19 (4), 603-611.
- Ginther OJ (1985). Dynamic physical interactions between the equine embryo and uterus. *Equine Veterinary Journal*, 17(3).
- Ginther OJ (1992). *Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects*. 2ª ed. Madison, Wisconsin: Equiservices, 642.
- Hay MF e Allen WR (1975). An ultrastructural and histochemical study of the interstitial cells in the gonads of the fetal horse. *Journal of Reproduction and Fertility*, 23, 557-561. Supplement.
- Holtan DW, Houghton E, Silver M, Fowden AL, Ousey J, Rosedale PD (1991). Plasma progesterone in the mare fetus and newborn foal. *Journal of Reproduction and Fertility*, 44, 517-528, Supplement.
- Jones HN, Powell TL, Jansson T (2007). Regulation of placental nutrient transport – a review. *Placenta*, 28 (8-9), 763-774.
- Leiser R, Brebs C, Ebert B, Dantzer V (1997). Placental vascular corrosion cast studies: comparison between ruminants and human. *Microscopy Research Technology*, 38 (1-2), 76-87.
- Ludwing S, Schoon D, Aupperle H, Von Rechwitz A, Schoon H-A (2001). Angiopathies in the equine endometrial biopsy – a marker for extrauterine vascular lesions? *Pferdeheilkunde*, Germany, 17 (6), 608-14.
- Macdonald AA, Chavatte P, Fowden AL (2000). Scanning electron microscopy of the microcotyledonary placenta of the horse (*Equus caballus*) in the latter half of gestation. *Placenta*, 21, (5-6), 565-574.
- McDowell KJ, Sharp DC, Peck LJ, Cheves LL (1985). Effect of restricted conceptus mobility on maternal recognition of pregnancy in mares. *Equine Veterinary Journal*, 3 (53), 23-24, Supplement.
- Pashen RL e Allen WR (1979b). The role of the fetal gonads and placenta in steroid production, maintenance of pregnancy and parturition in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*, 27, 499-509, Supplement.
- Pashen RL, Sheldrick EL, Allen WR, Flint APF (1982). Dehydro-epiandrosterone synthesis by the fetal foal and its importance as an oestrogen precursor. *Journal of Reproduction and Fertility*, 32, 389-397, Supplement.
- Samuel CA, Allen WR, Steven DH (1974). Studies on the equine placenta. I. development of the equine placenta. *Journal of Reproduction and Fertility*, 41, 441-445.
- Samuel CA, Allen WR, Steven DH (1976). Studies on the equine placenta. II. Ultrastructure of the placental barrier. *Journal of Reproduction and Fertility*, 48, 256-264.
- Samuel CA, Allen WR, Steven DH (1977). Studies on the equine placenta. III. Ultrastructure of the equine glands and the overlying trophoblast. *Journal of Reproduction and Fertility*, (51), 433-437.
- Stewart F, Allen WR, Moor RM (1976). Pregnant mare serum gonadotrophin ratio of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone activities measured by radioreceptor assay. *Journal Endocrinology*, 71 (3) 371-382.
- Steven DH e Samuel CF (1975). Anatomy of the placental barrier in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 23, 579-582.
- Skinner HA (1961). *The origin of medical terms*. 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 328.
- Stout TAE e Allen WR (2002). Prostaglandin E2 and F2 alfa production by equine conceptuses and concentrations in conceptus fluids and uterine flushing recovered from early pregnant and diestrous mares. *Reproduction*, 123 (2).
- Tait AD, Santikarn LC, Allen WR (1983). Identification of 3-hydroxy-5,7 pregnandien-20-one and 3-hydroxy-5,7 androstadien-17-one as endogenous steroids in the foetal horse gonad. *Journal of Endocrinology*, 99, 87-92.
- Thorburn GD (1993). A speculative view of parturition in the mare. *Equine Veterinary Journal*, 25 (14), 41-49, Supplement.
- Troedsson M e Sage AM (2001). Fetal/Placental Evaluation in the Mare. In: BALL, B. A. (ed.) *Recent Advances in Equine Reproduction*. Ithaca, New York, USA. International Veterinary Information Service.
- Walt ML, Stabenfeldt JP, Hughes DP, Neely DP, Bradbury R (1979). Development of the equine ovary and ovulation fossa. *Journal of Reproduction and Fertility*, 27, 471-477, Supplement.
- Wester N (2009). Associations between placental parameters, mare and foal body condition score at birth, and foal health in the first month of life. 2009. (Tese de Doutorado). Universiteit Utrecht. Disponível em: <<http://igitur-archive.library.uu.nl/student-theses/2010-0211-200256/UUindex.html>>. 2009. Acesso em: jul. 2011.
- Wilsher S e Allen WR (2003). The effects of maternal age and parity on placental and fetal development in the mare. *Equine Veterinary Journal*, 35 (5), 476-483.