

Éguas em idade avançada: perda embrionária relacionada à deficiência de progesterona e à doença endometrial

Aged mares: embryonic lost related to progesterone deficiency and endometrial disease

Bianca Moutinho Grizendi^[a], Claudia Barbosa Fernandes^{[a]*}

^[a] Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil.

* Autor para correspondência: fernandescb@yahoo.com.br

Resumo

Na espécie equina, a perda do concepto ocorre mais frequentemente no período compreendido entre a fecundação e os 40 dias de gestação, e é chamado de perda embrionária precoce. As taxas de perda embrionária aumentam gradualmente em éguas com mais de 12 a 15 anos de idade, podendo atingir valores maiores do que 30%. Essas éguas estão comumente relacionadas a baixas taxas de prenhez, além de serem consideradas candidatas ruins ao uso de algumas biotecnologias da reprodução. Porém, não está claro se a subfertilidade encontrada nessas éguas é consequência direta da idade ou da maior incidência de alterações dos órgãos genitais. Desta forma, esta revisão de literatura tem como objetivo caracterizar a perda embrionária em éguas de idade avançada, com ênfase na deficiência de progesterona e nas anormalidades endometriais.

Palavras-chave: Égua. Gestação. Embrião. Hormônios.

Abstract

In equine species, the conceptus loss happens more frequently during the period of fertilization and around 40 days of pregnancy, and it is known as early embryonic loss. The values of embryonic loss increases gradually in mares that has 12 to 15 years of age, reaching more than 30%. Commonly, these mares are related to low pregnancy rates, besides being considered poor candidates for using some reproductive biotechnologies. However, it is still unclear if the subfertility found in older mares is a direct consequence of age or of the major incidence of abnormalities in genital organs. In this sense, this literature review aims to characterize embryonic loss in aged mares, with emphasize of progesterone deficiency and the endometrial diseases.

Keywords: Mare. Pregnancy. Embryo. Hormones.



Introdução

As mudanças ocorridas na indústria do cavalo levaram a um aumento no número de éguas em idade avançada, com carreira esportiva mais longa, manejadas reprodutivamente por meio de técnicas de reprodução assistida e sem histórico de gestação. Na maior parte das vezes, estas éguas possuem taxas significativamente baixas de prenhez, além de serem consideradas candidatas ruins ao uso de biotecnologias da reprodução, como por exemplo a utilização de sêmen congelado (Youngquist e Threlfall, 2006).

A perda embrionária precoce na égua é compreendida no período entre a fertilização e ao redor dos 40 dias de gestação (Vanderwall e Newcombe, 2007; Vanderwall, 2012), quando ocorrem elevados índices de morte do conceito (Morel, 2003). Segundo Blanchard et al. (2003), as taxas de perda embrionária aumentam gradualmente em éguas com mais de 12 a 15 anos de idade.

Assim, esta revisão de literatura tem como objetivo caracterizar a perda embrionária em éguas idosas, com ênfase na deficiência de progesterona e nas doenças endometriais.

O que esperar da reprodução de éguas em idade avançada?

A perda da prenhez é uma das principais consequências da subfertilidade na espécie equina (Ginther et al., 1985), sendo mais frequente no início do período gestacional (Ball, 2000; Blanchard et al., 2003) causando grandes perdas econômicas (Ezzo et al., 2011).

Os critérios ultrassonográficos para diagnóstico de perda embrionária precoce são, entre outros: vesícula irregular, fluido no lúmen uterino, fluido da vesícula embrionária com pontos ecogênicos e, principalmente, ausência de batimentos cardíacos ao redor dos 30 dias de gestação. As vesículas embrionárias com retardo de crescimento (medidas ultrassonográficas menores do que as consideradas como padrão para o período de gestação avaliado) também são características de perda embrionária precoce (McKinnon e Pycock, 2007).

Baseado em exames ultrassonográficos seriados, a incidência de perda embrionária é geralmente de

10-15% nas éguas jovens, e de 30% ou mais em éguas com mais de 18 anos de idade (Vanderwall e Newcombe, 2007; Vanderwall, 2008). O grande problema é que algumas éguas são iniciadas reprodutivamente somente por volta dos 20 anos de idade, devido a intensa atividade atlética e funcional (Ball, 2000), momento no qual o animal é considerado geriátrico (Madill, 2011). O que não está claro é se a subfertilidade encontrada em éguas de idade mais avançada é consequência direta da idade ou da maior incidência de alterações dos órgãos genitais (Woods et al., 1987; Squires et al., 1999).

Segundo Ezzo et al. (2011), os fatores intrínsecos que contribuem para a perda embrionária incluem doença endometrial, insuficiência de progesterona, idade materna, lactação, prenhez no cio do potro, tempo entre a inseminação à ovulação, local intrauterino de fixação da vesícula embrionária e anormalidades cromossômicas maternas. Os fatores extrínsecos, por sua vez, incluem estresse, nutrição, clima, e processamento e manejo dos gametas nas técnicas de reprodução assistida. Os fatores embrionários são compostos por anomalias cromossômicas ou outras características inerentes ao embrião, correlacionados aos fatores intrínsecos (idade materna) e/ou extrínsecos (manejo/manipulação de gametas).

Os cistos da fossa ovariana podem invadir o estroma ovariano e causar infertilidade (Evans et al., 2006). Estes são relatados especialmente em éguas idosas e parecem estar associados com o epitélio da fímbria, podendo causar um bloqueio da fossa ovulatória e consequente prejuízo na liberação do óocito e na fertilização (Morel, 2003).

As éguas idosas e/ou pluríparas costumam ter úteros extensos e pendulosos, dificultando a drenagem linfática. Vasos linfáticos dilatados no endométrio podem ser significantes clinicamente se combinados com baixo tônus uterino ou cistos uterinos (Macpherson, 2013). Normalmente, os cistos linfáticos endometriais são vistos no exame retal ultrassonográfico de éguas pluríparas com mais de 14 anos de idade, sendo que parece não terem efeitos específicos na fertilidade (Ricketts, 2008; Madill, 2011). No entanto, se o embrião se fixar exatamente em contato com o cisto, ele pode ser privado de correta nutrição (Vanderwall e Newcombe, 2007) e se o cisto for grande (>3cm), este pode atrapalhar

a mobilidade do concepto, o reconhecimento materno da gestação e, conseqüentemente, a inibição da secreção endometrial de PGF2 α (Carleton, 2006; Vanderwall e Newcombe, 2007).

Alguns dos fatores que levam à morte embrionária são endócrinos, relacionados à baixa produção de progesterona, seja por insuficiência luteal primária, falha no reconhecimento materno da gestação ou luteólise induzida por alteração endometrial. Além destes, pode-se citar o aumento da morte embrionária relacionado à idade da égua, atribuído sobretudo à degeneração uterina e menor viabilidade oocitária (Blanchard et al., 2003; Ezzo et al., 2011).

As éguas idosas aparentemente passam por uma fase de senescência reprodutiva, na qual ocorrem ovulações irregulares, aumento na duração da fase folicular, diminuição no número de folículos, alterações dos níveis de secreção de gonadotrofinas e eventual inatividade folicular. Um aumento da fase folicular associado com elevadas concentrações de gonadotrofinas podem indicar a iminência da senescência reprodutiva em éguas idosas (Carnevale et al., 1994).

A sobrevivência dos embriões coletados da tuba uterina de éguas aos 4 dias de fertilização e transferidos para um ambiente uterino saudável foi significativamente mais baixa quando proveniente de éguas idosas quando comparada as jovens. Pode-se concluir que os defeitos embrionários e/ou o ambiente da tuba uterina são importantes na etiopatogenia da perda embrionária precoce nessas éguas (Ball, 1989), e dentre estes, os defeitos oocitários parecem ser importantes fatores responsáveis pelo aumento da perda embrionária precoce em éguas de idade avançada (Ball, 2000).

A produção de oócitos anormais nessas éguas pode ser causada por ovulações de folículos pré-ovulatórios envelhecidos (Ball, 2000). Além deste, o desenvolvimento atrasado dos embriões de éguas idosas deve estar relacionado às alterações na maturação oocitária, atrasando conseqüentemente, a fertilização (Madill, 2011). No entanto, não existem tratamentos para a baixa qualidade dos oócitos, o que, possivelmente, diminuiria a perda embrionária precoce nas éguas idosas (Vanderwall e Newcombe, 2007).

Deficiência de progesterona

Segundo McCue e McKinnon (2011), a insuficiência luteal primária é responsável pela diminuição na produção de progesterona pelo corpo lúteo primário e a falha no reconhecimento materno da gestação parece ser a maior causa de insuficiência luteal (McCue e McKinnon, 2011). O reconhecimento materno da gestação é extremamente importante para evitar a luteólise do corpo lúteo primário e por conseguinte evitar a perda da gestação (Blanchard et al., 2003). Segundo Pinto (2011), as baixas concentrações de progesterona são associadas com a perda embrionária precoce na égua. Entretanto, a insuficiência luteal (níveis de progesterona <2 ng/mL) primária é incomum. Na maior parte dos casos é provável que a insuficiência luteal ocorra associada a processos inflamatórios uterinos, os quais liberam PGF2 α e causam a luteólise.

Os receptores de progesterona e estrógeno no endométrio diminuem significativamente a partir dos 14 dias de gestação, quando comparados com os receptores no endométrio durante o estro, o que sugere um período (14^o a 17^o dias) funcionalmente divergente. Tal fato pode ser em decorrência de uma resposta a um sinal ainda desconhecido de reconhecimento materno da gestação ou ainda a uma queda nas concentrações de progesterona (Hartt et al., 2005). Acredita-se que a secreção de estrógenos durante esse período tem um papel importante na sinalização da presença do concepto, modulando o reconhecimento materno da gestação (Marsan et al., 1987; Walters et al., 2001).

A presença do embrião no lúmen uterino causa inibição da secreção de PGF2 α , impedindo a luteólise e conseqüente queda na secreção de progesterona. Há, portanto, secreção continuada de progesterona, pelo chamado corpo lúteo primário da gestação, até aproximadamente os 40 dias, quando corpos lúteos secundários e acessórios são formados (Morel, 2003; Vanderwall, 2011) a partir do estímulo da gonadotrofina coriônica equina (eCG) produzida pelos cálices endometriais (Blanchard et al., 2003).

Essa progesterona luteal é necessária para manter a gestação até os 75 dias, no mínimo, em todas as éguas (Morel, 2003; Madill, 2011), sendo

que, a partir dos 75 até 150 dias, a placenta assume este papel e a progesterona vinda dos ovários não é mais necessária (Morel, 2003).

A utilização da suplementação de éguas com progesterona após a ovulação é uma conduta controversa (Morel, 2003). Não há evidência significativa de que a inadequação luteal (falha na produção de progesterona) é a grande causa de perda embrionária, assim como não se pode afirmar que este seja um problema de éguas em idade avançada. Desta forma, as éguas devem ser suplementadas com progesterona somente quando não detectado o embrião no dia 12 a 14 pós-ovulação, associado a sêmen de excelente qualidade e manejo reprodutivo, além de não haver presença de endometrite ou alguma outra afecção uterina. Também é recomendada a suplementação quando a égua tem histórico repetitivo de perda da gestação, descartando afecções associadas (Madill, 2011).

Doença endometrial

A ineficiente defesa imunológica do trato reprodutivo pode provocar subfertilidade ou esterilidade, temporárias ou permanentes. O útero é responsável por permitir o acesso do espermatozoide até a tuba uterina e por abrigar o embrião/feto no período gestacional e, portanto, este órgão deve sempre estar saudável para manter as taxas de fecundidade das fêmeas. A manutenção de um ambiente uterino saudável é dependente de barreiras físicas e sistema imunológico eficiente como também de um competente sistema linfático (Hafez e Hafez, 2004).

A idade das éguas, assim como os problemas ginecológicos e obstétricos, são reconhecidos por causar diminuição da competência dos mecanismos naturais de defesa uterina, gerando maior susceptibilidade à endometrite aguda, persistente ou recorrente. A endometrite aguda é diagnosticada pela presença de células polimorfonucleares (neutrófilos) e, em casos graves, culmina em degenerações epiteliais luminiais, diagnosticadas por meio de biópsias endometriais (Ricketts, 2008). Além destas, alterações de fluxo sanguíneo no endométrio, como alterações escleróticas, também são associadas a perdas gestacionais repetidas em éguas idosas (Immegart, 2006). Provavelmente, a

diminuição da vascularidade uterina compromete a contratilidade uterina, o desenvolvimento das glândulas endometriais, a resposta inflamatória pós-cobertura e o desenvolvimento do concepto (Ferreira, 2012).

Moreira et al. (2007) realizaram um estudo comparativo com éguas repetidoras ou não de cio (no período de 3 anos consecutivos), procurando correlação entre o histórico de infertilidade, os achados histopatológicos e a concentração de P4 destes animais. Das 8 éguas consideradas idosas, 100% tinham histórico de subfertilidade. Em relação às alterações histopatológicas, tanto as éguas consideradas saudáveis quanto as repetidoras de cio, apresentaram a endometrite e a fibrose como alterações mais frequentes. Foi comprovado estatisticamente que há associação significativa entre idade e a probabilidade de subfertilidade, bem como com a categoria da biópsia (alterações histológicas). Portanto, quanto mais avançada a idade da égua maior a probabilidade de que a mesma seja subfértil.

A endometrite crônica infecciosa é uma causa frequente e extremamente importante de infertilidade em éguas pluríparas com mais de 12 anos de idade (Wolfsdorf e Caudle, 2006). Estas são mais susceptíveis a infecção uterina causada por fungos (Leblanc, 2008). A endometrite pode também ocorrer em éguas idosas que nunca gestaram, nas quais a falha no relaxamento cervical durante o estro pode levar a retenção de sêmen, bactéria e produtos inflamatórios dentro do útero (Blanchard et al., 2003).

A degeneração endometrial (endometrose) é progressiva e está associada principalmente com o aumento da idade. Geralmente, as éguas que possuem até 9 anos de idade não apresentam sinais, aquelas com até 13 anos de idade apresentam sinais moderados e as éguas com até 15 anos possuem sinais moderados a graves. Os sinais graves de alterações crônicas degenerativas são comumente encontrados em animais com 17 anos ou mais (Ricketts, 2008). Assim, a endometriose é comum em éguas com mais de 12 anos de idade, sendo associada com morte embrionária precoce e diminuição de fertilidade (Aresu, 2012).

A fibrose endometrial leva a alterações epiteliais e estromais, resultando em degeneração, dilatação e diferenciação atípica das glândulas afetadas

(Raila, 2000). As áreas afetadas pela fibrose se tornam independentes dos mecanismos de controle uterino e, portanto, exibem padrões diferentes de dinâmica uterina. Conforme Lehmann et al. (2011), a intensidade da expressão de receptores de estrogênio e de progesterona diminuiu bastante nas células estromais afetadas pela fibrose periglandular, sendo que isto pode ocorrer devido a degeneração epitelial, causada pelos danos à lâmina basal, e às disfunções nas interações do estroma com o epitélio. A proteína chamada de uterocalina tem expressão significativamente menor nas éguas que nunca gestaram, o que pode levar a falhas na morfogênese e padrões de formação e consequente morte embrionária. A uterocalina tem um papel importante como proteína carreadora para suprir o embrião com sua nutrição essencial (Crossett, 1998). Corroborando os achados, Hoffmann et al. (2009) demonstraram que o endométrio uterino que sofre de endometrose parece não ser capaz de produzir histotrofo suficiente para a manutenção da gestação.

Pode-se tratar a endometrose com curetagem endometrial mecânica, porém a melhora da aparência histopatológica e da fertilidade é mais provável para éguas com menos de 17 anos de idade (Ricketts, 2008). Para estes animais, a metodologia reprodutiva utilizada e o número de anos em que a égua permaneceu sem ser coberta, devem ser levados em consideração para estimar a probabilidade de obtenção do produto (Doig et al., 1981).

Conclusões

Frequentemente os proprietários assumem que a fertilidade das éguas idosas é semelhante a de éguas jovens, sem a consciência de que há um alto risco de que esse animal tenha dificuldades reprodutivas (Pycock, 2003).

A perda embrionária precoce ocorre frequentemente em éguas de idade mais avançada. Dos fatores físicos que podem levar a este insucesso reprodutivo, deve-se considerar a falta de tônus cervical e a má conformação perineal decorrente da idade. A endometrite crônica e a endometrose são as doenças endometriais mais comuns nessa categoria animal e são também responsáveis por grande

parte das perdas embrionárias. Além destes fatores, a baixa qualidade dos oócitos produzidos por éguas idosas é um fato importante a ser considerado. Com relação aos fatores hormonais, é necessário avaliar a necessidade de suplementação com progesterona exógena, levando em consideração a insuficiência luteal, a qual ocorre, principalmente, devido a falha de reconhecimento materno da gestação decorrente de outros problemas reprodutivos.

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Referências

- Aresu L et al. The role of inflammation and matrix metalloproteinases in equine endometriosis. *Journal of Veterinary Science*. 2012; 13(2):171-177. doi:10.4142/jvs.2012.13.2.171.
- Ball BA. Reduced reproductive efficiency in the aged mare: role of early embryonic loss. In: Ball BA. (Ed.). *Recent Advances in Equine Reproduction*, Ithaca (NY): IVIS, 2000.
- Ball BA et al. Survival of Day-4 embryos from young, normal mares and aged, subfertile mares after transfer to normal recipient mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1989; 85(1):187-194. doi:10.1530/jrf.0.0850187.
- Blanchard TL et al. *Manual of Equine Reproduction*. St Luis: Mosby, 2003.
- Carleton CL. Clinical examination of the nonpregnant equine female reproductive tract. In: Youngquist RS, Threlfall WR. (Ed). *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Missouri: Saunders Elsevier, 2006; 87-103.
- Carnevale EM, Bergfelt DR, Ginther OJ. Follicular activity and concentrations of FSH and LH associated with senescence in mares. *Animal Reproduction Science*. 1994; 35(3-4):231-246. doi:10.1016/0378-4320(94)90039-6.

- Crossett B, Suire S, Herrler A, Allen WR, Stewart F. Transfer of a uterine lipocalin from the endometrium of the mare to the developing equine conceptus. *Biology of Reproduction*. 1998; 59(3):483-490.
- Doig PA, McKnight JD, Miller RB. The use of endometrial biopsy in the infertile mare. *Canadian Veterinary Journal*. 1981; 22(3):72-76.
- Evans TJ, Constantinescu GM, Ganjam VK. Clinical Reproductive Anatomy and Physiology of the Mare. In: Youngquist RS, Threlfall WR. (Ed). *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Missouri: Saunders Elsevier. 2006; 60-81.
- Ezzo OH, Farghaly AA, El-Maaty AMA, Mahmoud KGM. Hormonal and Cytogenetic Investigations in Mares with Early Embryonic Death. *Global Veterinaria*. 2011; 7(3):211-218.
- Ferreira JC. Influência das alterações degenerativas endometriais e da idade na hemodinâmica do trato reprodutivo de éguas após a inseminação artificial e durante as fases iniciais do desenvolvimento embrionário. 2012. 177 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", São Paulo, Botucatu, 2012.
- Ginther OJ, Garcia MC, Bergfelt DR, Leith GS, Scraba ST. Embryonic loss in mares: pregnant rate, length of interovulatory intervals and progesterone concentrations associated with loss during days 11 to 15. *Theriogenology*. 1985; 24(4):409-417.
- Hafez B, Hafez E. *Reprodução Animal*. Barueri: Manole, 2004.
- Hartt LS, Carling SJ, Joyce MM, Johnson GA, Vanderwall DK, Ott TL. Temporal and spatial associations of oestrogen receptor alpha and progesterone receptor in the endometrium of cyclic and early pregnant mares. *Reproduction*. 2005; 130:241-250.
- Hoffmann C, Bazer FW, Klug J, Aupperle H, Ellenberger C, Schoon HA. Immunohistochemical and histochemical identification of proteins and carbohydrates in the equine endometrium: expression patterns for mares suffering from endometriosis. *Theriogenology*. 2009; 71(2):264-274. doi:10.1016/j.theriogenology.2008.07.008.
- Immegart H. Infertility due to noninflammatory abnormalities of the tubular reproductive tract. In: Youngquist RS, Threlfall WR. (Ed). *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Missouri: Saunders Elsevier. 2006; 169-173.
- Leblanc MM. The chronically infertile mare. In: *Proceedings of the 54th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2008 Dec 6-10, San Diego, California. San Diego: AAEP; 2008.
- Lehmann J et al. Morpho-functional studies regarding the fertility prognosis of mares suffering from equine endometrosis. *Theriogenology*. 2011; 76(7):1326-1336. doi:10.1016/j.theriogenology.2011.06.001.
- Macpherson ML. What to do with the problem mare: new approaches for diagnosis and management. In: *Proceedings of the 15th Annual Resort Symposium of the American Association of Equine Practitioners*, 2013 Jan 27-29, Oranjestad, Aruba. Netherlands Antilles: AAEP, 2013.
- Madill S. Management of the geriatric mare. In: McKinnon AO et al. *Equine Reproduction*. 2nd ed. Oxford: Wiley Blackwell. 2011; 2803-2819.
- Marsan C, Goff AK, Sirois J, Betteridge KJ. Steroid secretion by different cell types of the horse conceptus. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987; 35:363-369. PMID:3479590.
- McCue PM, McKinnon AO. Ovarian Abnormalities. In: McKinnon AO et al. *Equine Reproduction*. 2nd ed. Oxford: Wiley Blackwell. 2011; 2803-2819.
- McKinnon AO, Pycock JF. Maintenance of Pregnancy. In: McKinnon AO et al. (Ed). *Current Therapy in Equine Reproduction*. St. Louis: Saunders Elsevier. 2007; 389-409.
- Moreira JFE, Fernandes FT, Queiroz FJR, Pinho TG, Ferreira AMR. Estudo comparativo de éguas repetidoras ou não de cio através da avaliação histológica do endométrio e das concentrações plasmáticas de progesterona. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2007; 27(12):506-512.
- Morel MCGD. *Equine Reproductive Physiology, Breeding and Stud Management*. Aberystwyth, UK: Cabi, 2003.

- Pinto CRF. Progestagens and Progesterone. In: McKinnon AO et al. Equine Reproduction. 2nd ed. Oxford: Wiley Blackwell. 2011; 1811-1819.
- Pycock JF. Breeding the Old Maiden Mare. 2003. Equine Reproductive Services. Messenger Farm. Ryton, Yorkshire, England. Available in: <<http://www.equine-reproduction.com/articles/MaidenMare.shtml>>. Accessed in: nov. 2014.
- Raila G. Zur Pathogenese der Endometrose der Stute – Morphologisch-funktionelle Untersuchungen. 2000. 169 p. Dissertation (Med. Vet.) - Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, Deutschland, 2000.
- Ricketts S. Management of the infertile/subfertile mare. In: Proceedings of the 10th International Congress of World Equine Veterinary Association, 2008 Jan. 28 – Feb. 1, Moscow, Russia. Moscow: WEVA, 2008.
- Squires EL, Mccue PM, Vanderwall DK. The current status of equine embryo transfer. Theriogenology. 1999; 51:91-104.
- Vanderwall DK. Age-related early embryonic loss in the mare. In: Proceedings of the 51th British Equine Veterinary Association Congress, 2012, Birmingham. Birmingham, UK: BEVA, 2012.
- Vanderwall DK. Early embryonic loss in the mare. Journal of Equine Veterinary Science. 2008; 28(11):691-702, 2008. doi:10.1016/j.jevs.2008.10.001.
- Vanderwall DK, Newcombe JR. Early embryonic loss. In: McKinnon AO et al. (Ed). Current Therapy in Equine Reproduction. St. Louis: Saunders Elsevier. 2007; 374-383.
- Vanderwall DK. Progesterone. In: McKinnon AO et al. Equine Reproduction. 2nd ed. Oxford: Wiley Blackwell. 2011; 1637-1641.
- Walters KW, Roser JF, Anderson GB. Maternal-conceptus signaling during early pregnancy in mares: oestrogen and insulin-like growth factor I. Reproduction. 2001; 121(2):331-338. PMID:11226058.
- Wolfsdorf K, Caudle AB. Inflammation of the tubular reproductive tract of the mare. In: Youngquist RS, Threlfall WR. (Ed). Current Therapy in Large Animal Theriogenology. Missouri: Saunders Elsevier. 2006; 174-183.
- Woods GL et al. Early pregnancy loss in broodmares. Journal of Reproduction and Fertility, 1987; 35:455-459.
- Youngquist RS, Threlfall WR. Current Therapy in Large Animal Theriogenology. Missouri: Saunders Elsevier, 2006.

Recebido em: 04/11/2014

Received in: 11/04/2014

Aprovado em: 22/06/2015

Approved in: 06/22/2015