



## **Efeito da endometrose no potro** *The influence of endometrosis on Foal Health*

**Eduardo Malschitzky<sup>1,2,3</sup>, Rodrigo Costa Mattos<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Reprolab, Departamento de Medicina Animal, Faculdade de Veterinária UFRGS,  
Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Curso de Medicina Veterinária, ULBRA, Canoas, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Correspondência: [emalschitzky@gmail.com](mailto:emalschitzky@gmail.com)

### **Resumo**

O presente artigo teve por objetivo revisar o papel da endometrose no ambiente uterino e seus efeitos sobre o potencial atlético dos potros gerado neste ambiente. Possibilidades de tratamento para a endometrose, como a terapia celular e a utilização da transferência de embriões são discutidos.

**Palavras chave:** ambiente uterino, endometrose, retardo de crescimento uterino.

### **Abstract**

*This paper aimed to review the role of endometrosis in the uterine environment and its effects on the athletic potential of foals generated in this environment. Possibilities for treatment, such as cell therapy and the use of embryo transfer are discussed.*

**Keywords:** *uterine environmet, endometrosis, fetal programming, intrauterine growth retardation.*

### **Introdução**

A endometrose afeta negativamente a fertilidade da égua, especialmente por reduzir as taxas de parição. Através da biópsia endometrial, um prognóstico da capacidade de levar uma gestação a termo pode ser obtido. No entanto, uma vez que os equinos são criados basicamente visando o desempenho esportivo, alterações menos evidentes, geradas por um ambiente uterino inadequado devem ser uma preocupação. O retardo do crescimento intrauterino, ainda que não seja evidenciado clinicamente, tem o potencial de reduzir a desempenho esportivo e a vida útil do cavalo atleta. Devido ao longo tempo de gestação da espécie equina e ao período e trabalho necessários para que os produtos atinjam idade de competição, éguas testadas e comprovadas como mães produtoras de bons atletas em geral já apresentam uma idade mais avançada. O objetivo deste trabalho é revisar os efeitos da endometrose no ambiente uterino a que o futuro cavalo atleta será exposto, bem como alternativas de tratamento e manejo para o quadro.

### **Importância do ambiente uterino**

O crescimento fetal é controlado por fatores determinados pelo genoma e por fatores ambientais, como a nutrição no útero, que alteram a expressão deste genoma (Desai e Hales, 1997).

O útero é um órgão central para a reprodução, permitindo e favorecendo o acesso do espermatozoide até o oviduto, sendo capaz de reagir à presença do sêmen e à contaminação causada pela cobertura e garantindo um ambiente capaz de manter o desenvolvimento do embrião e do feto, durante o longo período de gestação característico da espécie equina (Rossdale, 1997).

Alojar e nutrir o conceito, que cresce exponencialmente, de uma mórula a um feto de aproximadamente 50 kg é um milagre da acomodação, que exige adaptação do miométrio e conteúdo de colágeno, permitindo o expressivo aumento ao final da prenhez e o retorno ao tamanho pré-gravídico dias após o parto. Também o endométrio precisa adaptar seus vasos e glândulas nos onze meses da gestação (Rossdale, 1997).

A ideia do embrião como mero passageiro (ou mesmo um parasita) no útero pode fazer sentido em espécies como a humana, que depende dos cuidados paternos mesmo depois de muitos anos após o nascimento. No entanto, para os equinos, mesmo o termo “reconhecimento materno da gestação” parece ser inadequado, já que desde o início o embrião participa de uma espécie de diálogo com a égua, participando de forma ativa e contínua no estabelecimento de um ambiente no qual o gestação possa continuar, através de hormônios liberados pelo trofoblasto em diferentes estágios gestacionais (Rossdale, 1997; Allen, 2001; Betteridge, 2011)

O embrião equino somente chega ao útero após atingir um estágio de maturidade que lhe permita a secreção de Prostaglandina E2 (PGE2), o que ocorre a partir do 5º dia após a ovulação. Este retardo pode ser necessário para que a chegada somente ocorra no momento em que o útero já esteja hormonalmente preparado

para nutrir o embrião (Allen, 2001). A placentação na espécie equina somente inicia por volta dos 40 dias de gestação, sendo a mais tardia dentre as espécies domésticas (Stewart et al., 2000). Antes da formação da placenta, o conceito é embebido na secreção uterina, através da qual ele deve ser suprido com oxigênio e substratos metabólicos (Allen, 2001). Entre os dias 7 e 17 de gestação, o embrião equino apresenta uma fase de grande mobilidade, que é necessária para o reconhecimento materno da gestação (Ginther, 1986). Neste período, e até o dia 22 da gestação, o embrião é recoberto por uma cápsula que, além de garantir a forma esférica que permite a mobilidade, acumula em sua superfície uma gama de proteínas e outros componentes da secreção endometrial. Pode-se supor que, nessa fase, esta seja a única forma de nutrição do embrião. A partir do 21º dia, a cápsula começa a ser desintegrada, permitindo maior contato do embrião com as glândulas endometriais, mas é somente a partir dos 36 dias de gestação que células do anel coriônico começam a invadir o epitélio glandular, dando início à formação dos cálices endometriais (Allen, 2001). O trofoblasto somente está completamente aderido ao endométrio em torno do 40º dia de gestação (Flood, 1993).

O termo “Programming” é definido como o processo no qual um estímulo ou insulto, ocorrido em período crítico do desenvolvimento, tem efeitos que permanecem por toda a vida (Lucas, 1991). Ele descreve aspectos sequenciais e inter-relacionados do desenvolvimento estrutural e funcional que prepara o feto para o nascimento e ajuste pós-natal. As mudanças precedem o processo de maturidade que sustenta a vida e o desempenho de cada indivíduo, tornando-o capaz de se adaptar desde a uma existência sedentária e com baixo nível de desafio, até a uma de alto desempenho esportivo e desafio constante, seja por agentes infecciosos ou demandas metabólicas e ambientais (Rossdale e Ousey, 2003).

A exposição da mãe ao estresse durante a gestação pode “programar” alterações persistentes em vários sistemas fisiológicos e de comportamento, possivelmente via mecanismos epigenéticos (Brunton, 2013). Uma disparidade entre o “programado” no útero e o ambiente pós-natal real pode gerar um desbalanço observado em todos os níveis (Satterfield, 2010). O resultado final do ambiente uterino inadequado pode ser o retardo do crescimento intrauterino (IUGR), cujas consequências clínicas são o tamanho reduzido ou aspecto de subnutrição ao nascimento, alterações de comportamento e déficits funcionais, que podem ou não ser identificados, de acordo com os desafios a que o indivíduo for submetido. Tais déficits muitas vezes são difíceis de evidenciar como oriundos do IUGR, pelo grande número de variáveis que influenciam crescimento, saúde, desenvolvimento e *performance* pós-natal (Rossdale e Ousey, 2003). Mesmo sendo aparentemente normais ao nascimento, tanto fisiológica quanto comportamentalmente, alguns órgãos podem não ser capazes de manter sua homeostasia quando submetidos ao estresse ambiental (Rossdale e Ousey, 2003).

Em suínos, por exemplo, o retardo de crescimento uterino resultou em redução no número de fibras musculares, aumento da deposição de tecido adiposo e aumento no conteúdo de tecido conjuntivo (Satterfield, 2010). Segundo o autor, fetos mal nutridos podem ser programados para acumular reservas energéticas, preparando o indivíduo para viver em uma situação de carência nutricional, que não irá ocorrer. Por outro lado, a obesidade materna reduz a expressão de genes envolvidos no desenvolvimento do músculo esquelético e função metabólica hepática. A civilização do cavalo tem sido associada à obesidade e a uma série de doenças associadas, como síndrome metabólica, resistência à insulina, diabetes, hiperlipemia, endotoxemia, laminite e osteocondrose (Satterfield, 2010). Em sua revisão, o autor exemplifica que potros nascidos de mães obesas apresentam níveis elevados de insulina aos 12 meses. Estabelecer relações entre IUGR e condições observadas na vida adulta é de particular importância para a espécie equina, uma vez que ela está destinada primariamente para atividades atléticas (Rossdale e Ousey, 2003). Alguns dos efeitos potenciais propostos são o aumento da predisposição à hemorragia induzida pelo exercício e de obstrução recorrente das vias aéreas (asma), por alterações da microestrutura do tecido pulmonar, hemiplegia de laringe, pelos efeitos do IUGR sobre a mielinização do nervo laringo-recorrente e osteocondrose, pelo efeito sobre o início da formação da cartilagem articular (Rossdale e Ousey, 2003).

Qualquer condição que afete a homeostasia da égua pode influenciar a circulação uterina e, portanto, o aporte nutricional ao feto. O risco ao indivíduo em formação depende da natureza e severidade da condição, da sua duração e do estágio da gestação em que ela ocorre. As curvas de crescimento celular, tecidual e dos órgãos são assíncronas, criando “janelas” de suscetibilidade para efeitos deletérios ao desenvolvimento (Rossdale e Ousey, 2003).

As taxas de fertilização de éguas normais e de éguas sub-férteis são altas ( $\geq 90\%$ ), com base na taxa de recuperação de embriões do oviduto 2 dias após a ovulação (Ball et al., 1986). O período de maior risco de morte embrionária parece ser entre os 5 e 10 dias, com éguas normais (virgens e de pouca idade) apresentando uma taxa estimada de 8,5% neste período. Por outro lado, em éguas sub-férteis (múltiparas, com idade avançada e histórico de falha reprodutiva), a taxa de morte embrionária pode exceder 30% neste período (Ginther, 1992). O ambiente uterino da égua prenhe inclui uma série única de proteínas, cuja secreção é induzida pela progesterona e que provavelmente estas sejam responsáveis pela manutenção do embrião (Zavy et al., 1982). Alterações na secreção uterina foram sugeridas por Ball (1993) como uma das principais causas de morte embrionária, em especial em éguas velhas e apresentando lesões degenerativas do endométrio. Bader et al. (1997) compararam o perfil protéico no diestro de 10 éguas consideradas subférteis e de 10 éguas com cria. Somente uma das éguas subférteis apresentou as bandas protéicas características da fase luteínica, enquanto que as demais apresentaram



deficiências no aparecimento das bandas protéicas estudadas. Das éguas com cria, sete apresentaram o típico padrão protéico da fase lútea, sendo que, dessas, seis emprenharam. As outras três apresentaram perfil protéico atípico e nenhuma emprenhou.

Estudos em outras espécies observaram que a má nutrição do embrião durante a gestação altera o padrão da organogênese, levando à alterações funcionais dos órgãos nos indivíduos afetados (Satterfield, 2010). Uma vez que ao final do primeiro mês da gestação a organogênese está completa e o embrião equino preparado para os dez meses restantes, os efeitos do ambiente uterino neste período sobre o desenvolvimento podem ir desde o feto até o período pós-natal, incluindo a vida adulta e mesmo as gerações futuras (Betteridge, 2011).

### Endometrose

A endometrose, também denominada endometrite crônica degenerativa (Troedsson, 1997), descreve uma fibrose periglandular ou do estroma do endométrio, o qual inclui alterações glandulares no foco fibrótico (Hoffmann et al., 2003). A fibrose endometrial é uma causa importante de redução da eficiência reprodutiva na égua, sendo uma condição progressiva e irreversível, que tende a se agravar com o avanço da idade (Ricketts e Alonso, 1991).

A formação de fibrose ocorre devido à alteração do depósito de colágeno no estroma - tanto do estrato compacto como do estrato esponjoso - e na membrana basal do epitélio luminal, podendo levar à formação de ninhos glandulares de tamanho variado. A severidade pode ser avaliada pelo número de camadas e pela frequência de aparecimento de focos fibróticos na amostra (Kenney e Doig, 1986). Através de eletroforese, diferenças na composição proteica da secreção endometrial devido à presença de diferentes graus de fibrose endometrial foram demonstradas por Bader et al. (1997). Foram também observadas deficiências na secreção de proteínas no útero e cérvix e alterações no padrão de secreção de proteínas das glândulas endometriais de éguas com endometrose moderada a severa (Hein, 2000; Hoffman et al., 2003). Esta poderia ser uma das razões para alteração do micro-ambiente uterino que podem levar a queda da fertilidade em éguas com lesões degenerativas do endométrio (Hoffman et al., 2003).

O endométrio é capaz de responder aos hormônios esteróides ovarianos (estrógeno e progesterona) circulantes, mediados por fatores de crescimento, com a proliferação e a diferenciação celular, a angiogênese e a secreção, além de prepará-lo para a placentação (Sharkey, 1998). O que possibilita esta resposta são receptores de alta afinidade cuja expressão é regulada pela concentração desses hormônios e pode ser avaliada através de técnicas de imunohistoquímica (Tomanelli et al., 1991). O estímulo estrogênico leva a um aumento da expressão dos receptores de estrógeno e progesterona, enquanto altos níveis de progesterona coincidem com um período de pouca expressão dos receptores (Watson et al., 1992). Além de alterar o nível de expressão, os esteróides sexuais controlam também o local da expressão dos receptores. A intensidade de coloração e o percentual de células reativas variaram de acordo com a fase do ciclo estral (Aupperle et al., 2000).

Através da imunohistoquímica, Kalpokas et al. (2010) observaram que inflamação endometrial resultou num menor número de amostras expressando receptores para a progesterona (61,5%), comparado ao grupo não inflamado (95,7%), sugerindo que a inflamação pode alterar a secreção endometrial em resposta à progesterona. Da mesma forma, comparado ao endométrio sadio, nas áreas apresentando fibrose foi possível observar diferenças na expressão de receptores para progesterona, estrogênio e para um marcador de proliferação celular (antígeno Ki-67; Aupperle et al., 2000), coincidindo com a menor intensidade de coloração para os produtos da secreção endometrial da fase inicial da gestação observadas nestas áreas (Hoffmann et al., 2003).

Flood (1996) relata o trabalho de Walton e Hammond (1938), inseminando uma égua de tração da raça Shire com o sêmen de um garanhão pônei da raça Shetland e de três éguas Shetland com o sêmen de um garanhão de tração. Os cruzamentos resultaram um potro três vezes mais pesado no cruzamento gestado na égua de tração. No entanto, quando o peso foi representado como um percentual do peso materno, não houve diferença entre os cruzamentos. O autor utilizou também os resultados de Tischner (1987) com transferência de embriões pônei para receptoras de porte maior para reforçar a ideia de que o tamanho uterino é determinante sobre o tamanho do produto, que a influência permanece até a idade adulta e que possivelmente estaria relacionado à eficiência placentária. Os resultados e o efeito de longo prazo foram posteriormente confirmados por Allen et al. (2002, 2004), que demonstraram também haver relação da influência do tamanho uterino sobre o tamanho do potro, com a área macroscópica do alanto-córion e com a densidade e profundidade dos microcotilédones de sua superfície.

Entre os dias 80 e 85 da gestação, a placentação está completa e o embrião entra em um estágio mais estável do crescimento. Num processo iniciado por volta do 40º dia, a formação das estruturas secundárias e terciárias dos microcotilédones está completa por volta da metade do período gestacional, embora o processo de remodelação seja mantido até o final desta, sempre dependente do histotrofo produzido pelas glândulas endometriais (Allen et al., 2011). No alanto-córion sadio, apenas as áreas de contato com os cálices endometriais, a região da estrela cervical e aquelas das papilas da junção útero tubárica não irão apresentar microcotilédones (Allen e Wilsher, 2009). Em éguas com fibrose endometrial, a placentação é muitas vezes inadequada (Bracher et al., 1996). Esta placentação insuficiente poderia ser causada pela ausência de expressão



epitelial de mRNA para Fator de Crescimento da Epiderme (EGF) em glândulas dilatadas e naquelas de ninhos fibróticos, e em áreas de inflamação crônica (Gerstenberg et al., 1997). Falhas na ligação da placenta com o endométrio, em áreas de cistos endometriais e microvilosidades mais curtas e potros com menor peso ao nascimento foram observadas em placentas de éguas subférteis (Bracher et al., 1996).

Alterações na interface placenta-endométrio e patologias placentárias podem impedir ou restringir rotas de difusão entre as circulações materna e fetal. Alterações nas artérias uterinas podem também influenciar a perfusão nos microcotilédones. Alterações degenerativas relacionadas à idade podem limitar a placentação por reduzir a área efetiva para trocas materno-fetais e resultar em IUGR (Allen e Wilsher, 2009). A menor quantidade e o menor tamanho das vilosidades do alanto-córior desenvolvidos nas regiões de contato com áreas degeneradas do endométrio resultam em menor ganho de peso do feto (Allen et al., 2011).

O valor da biópsia endometrial como exame auxiliar na avaliação da saúde reprodutiva da égua é reconhecido há muito tempo (Kenney, 1975; Ricketts, 1975). O exame histopatológico do endométrio permite avaliar alterações morfológicas e processos inflamatórios do endométrio, permitindo tanto o diagnóstico de endometrite e da endometriose, como um prognóstico para a capacidade do útero de levar uma gestação a termo (Kenney, 1975). Em um estudo retrospectivo de 4241 biópsias endometriais, Ricketts e Barrelet (1997) observaram sinais de degeneração glandular e fibrose do estroma em 56% das amostras avaliadas.

Barron (1995) observou que a *performance* atlética está relacionada à idade e ao número de parições, sendo que as éguas entre seus sete e doze anos produzem os potros de melhor potencial atlético, que cai a partir daí.

Uma alta correlação entre idade e endometriose foi observada por Ricketts e Alonso (1991), que concluíram que o processo é mais relacionado ao avanço da idade do que ao número de parições. Nenhuma correlação entre endometriose e o número de parições foi observada também por Schoon et al. (1997). Nem a prenhez, nem variações endócrinas estacionais ou cíclicas parecem afetar o progresso da endometriose (Hoffmann et al., 2003). Por outro lado, foram observadas correlações entre alterações vasculares (angioses) e endometriose (Schoon et al., 1997), que identificaram também correlações entre angioses, idade e número de temporadas que a égua permaneceu vazia.

### Alternativas de tratamento e manejo

A estimulação e a renovação do endométrio da égua não é uma ideia nova (Flood, 1996) e diferentes técnicas, como a curetagem mecânica (Ricketts, 1985), e química, através da infusão intrauterina de querosene (Bracher e Allen, 1991) ou PVPI (Martins e Pimentel, 2006) foram descritas, com resultados variados. Recentemente, estudos têm sido conduzidos para testar a terapia celular com de células tronco mesenquimais para o tratamento da endometriose.

Células tronco mesenquimais (CTM) têm o potencial de promover o remodelamento e a regeneração tecidual, através de mecanismos diversos, como a incorporação ao tecido hospedeiro, diferenciação, imunomodulação e atividades tróficas variadas (Caplan e Correa, 2011). Em ratos, CTM melhoraram o endométrio danificado experimentalmente através da regeneração e secreção de fatores de crescimento que induzem proliferação, migração de células endometriais e estimulação da angiogênese (Ding et al., 2014).

CTM alogênicas adiposo derivadas criopreservadas foram infundidas no útero de seis éguas em cio com graus variados de endometriose (Mambelli et al., 2014a). A incorporação ao tecido endometrial confirmada através de imunofluorescência a partir do sétimo dia após a infusão em cinco das seis éguas. Neste mesmo momento, também foi possível observar mudanças morfológicas e funcionais do endométrio, um efeito observado até os 60 dias pós-infusão (Mambelli et al., 2014b). A co-expressão de proteínas associadas ao processo degenerativo foi reduzido nas avaliações dos sete, 30 e 60 dias após a infusão.

Em outro experimento, a mesma quantidade de CTM de origem medular foi injetada no endométrio com auxílio de um endoscópio (Pavão, 2013). Foi observado um aumento na densidade glandular e uma redução no número de ninhos glandulares. Além disso, uma redução na quantidade de colágeno tipo III, um dos principais responsáveis pela formação de tecido cicatricial, foi observada nas amostras colhidas 60 dias após o transplante.

No experimento de Mambelli et al. (2014b), uma das éguas apresentou grau severo de endometriose, tendo sido esta a única égua na qual não foi observada a incorporação das CMT ao endométrio. A ausência de resposta ao tratamento e a observação de que o número de temporadas que a égua permanece vazia parece ter mais influência no grau de endometriose do que o número de parições (Schoon et al., 1997) levou à sugestão de que CTM sejam utilizadas de forma preventiva, nas éguas que ficam vazias ao final da temporada reprodutiva, de forma a retardar o processo de degeneração endometrial (Mambelli et al., 2014a).

A transferência de embriões é largamente utilizada, com taxas de sucesso cada vez maiores. A técnica tem como uma das vantagens à obtenção de potros de éguas incapazes de levar a gestação a termo (Hartman, 2011). Considerando os potenciais prejuízos do retardo de crescimento uterino, a transferência de embriões coletados de éguas com graus mais severos de endometriose, para receptoras mais jovens, capazes de prover um ambiente uterino mais saudável é uma alternativa lógica de custo relativo menor e de maior expectativa de



sucesso. Éguas primíparas, apesar da juventude e da relativa baixa incidência de degeneração endometrial, apresentam uma baixa eficiência placentária em comparação à segunda gestação (Allen e Wilsher, 2009), devendo-se considerar este aspecto na escolha das receptoras.

### Conclusão

A endometriose, devido ao ambiente uterino inadequado, pode levar a graus variados de retardo de crescimento intrauterino e à programação inadequada de órgãos, processos fisiológicos, metabólicos e comportamentais no feto, resultando em um produto menos capaz de atingir seu máximo potencial atlético, ou reduzindo sua vida útil como atleta. Como os efeitos de um ambiente uterino inadequado nem sempre são evidentes e têm o potencial de refletir também nas gerações futuras, deveríamos dar uma atenção ao tema, mesmo que nem todas as hipóteses tenham sido provadas na espécie equina até o momento. Paralelamente aos cuidados nutricionais das éguas, podemos buscar o retardo do processo degenerativo do endométrio das reprodutoras, através da terapia celular, ou substituir o ambiente uterino prejudicado pela endometriose, através da transferência de embriões.

### Referências

- Allen WR.** Fetomaternal interactions and influences during equine pregnancy. *Reproduction*, v.121, p.513-527, 2001.
- Allen WR, Gower S, Wilsher S.** Fetal membrane differentiation, implantation and early placentation. In: Mckinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. *Equine reproduction*. 2.ed. Oxford, UK: Blackwell, 2011. p.2188-2199.
- Allen WR, Wilsher S.** A review of implantation and early placentation in the mare. *Placenta*, v.30, p.1005-1015, 2009.
- Allen WR, Wilsher S, Tiplady C, Butterfield RM.** The influence of maternal size on pre- and postnatal growth in the horse: III Postnatal growth. *Reproduction*, v.127, p.67-77, 2004.
- Allen WR, Wilsher S, Turnbull C, Stewart F, Ousey J, Rosedale PD, Fowden AL.** Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. I. Development in utero. *Reproduction*, v.123, p.445-453, 2002.
- Aupperle H, Özgen S, Schoon H-A, Schoon D, Hoppen H-O, Sieme H, Tannapfel A.** Cyclical endometrial steroid hormone receptor expression and proliferation intensity in the mare. *Equine Vet J*, v.32, p.228-232, 2000.
- Bader H, Kremer H, Vogt C, Schoon HA, Beier-Hellwig K.** Investigations on the protein patterns of the equine uterine secretions as functional parameter of the endometrium. *Pferdeheilkunde*, v.13, p.544, 1997.
- Ball BA.** Embryonic Death in mares. In McKinnon AO, Voss JL. *Equine Reproduction*. Philadelphia, EUA: Lea & Febiger, 1993. p. 532-536.
- Ball BA, Little TV, Hillman RB, Woods GL.** Pregnancy rates at days 2 and 14 and estimated embryonic loss rates prior to day in normal and subfertile mares, *Theriogenology*, v.26, p.612-619, 1986.
- Barron JK.** The effect of maternal age and parity on the racing performance of Thoroughbred horses. *Equine Vet J*, v.27, p.73-75, 1995.
- Betteridge KJ.** Embryo morphology, growth and development. In: Mckinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. *Equine reproduction*. 2.ed. Oxford, UK: Blackwell, 2011. p.2167-2186.
- Bracher AN, Allen WR.** The effect of intra-uterine infusion of kerosene on the endometrium of mares. *J Reprod Fertil Suppl*, v.44, p.706-707, 1991.
- Bracher V, Mathias S, Allen WR.** Influence of chronic degenerative endometritis (endometrosis) on placental development in the mare. *Equine Vet J*, v.28 p.180-188, 1996.
- Brunton PJ.** Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. *Reproduction*, v.146, p.175-189, 2013.
- Caplan A, Correia D.** The MSC: an injury drugstore. *Stem Cell*, v.8/9, p.11-15, 2011.
- Desai M, Hales CN.** Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biol Rev Camb Philos Soc*, v.72, p.329-348, 1997.
- Ding L, Li X, Sun H, Su J, Lin N, Péault B, Song T, Yang J, Dai J, Hu Y.** Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on collagen scaffolds for the functional regeneration of injured rat uterus *Biomaterials* v.35, p.4888-4900, 2014.
- Flood PF.** Fertilization, early development, and the establishment of the placenta. In: McKinnon AO, Voss JL. *Equine Reproduction*. Philadelphia, EUA: Lea & Febiger, 1993. P.473-485.
- Flood PF.** Ever since daisy: today's endometrium and tomorrow's placenta. *Equine Vet J*, v.28, p.170-172, 1996
- Gerstenberg C, Stewart F, Allen WR** The influence of endometrosis on epidermal growth factor (EGF) gene expression in the endometrial glands of the mare. *Pferdeheilkunde*, v.13, p. 531, 1997
- Ginther OJ.** *Ultrasonic Imaging and Reproductive Events in Mare*. Cross Plains, WI: Equiservices, 1986, 378p.



- Ginther OJ.** Reproductive biology of the mare, basic and applied aspects. 2.ed. Cross Plains, WI: Equiservices, 1992, 642p.
- Hartman D.** Embryo transfer. In: Mckinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. Equine reproduction. 2.ed. Oxford, UK: Blackwell, 2011. p.2871-2879.
- Hein K.** Morpho-funktionelle Untersuchungen an der Cervix uteri und am Endometrium der Stute im Verlauf des Zyklus. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Escola Superior de Veterinária de Hannover, Alemanha, 2000.
- Hoffmann C, Bazer,FW, Klug J, Allen WR, Aupperle H, Ellenberger C, Schoon HA.** Morpho-funcional studies regarding the pathogenesis of the equine endometrosis with special emphasis on uterine secretions - preliminary results. *Pferdeheilkunde*, v.19, p.666-669, 2003.
- Kalpokas I, Perdígón F, Rivero R, Talmon M, Sartore I, Viñoles C.** Effect of a povidone-iodine intrauterine infusion on progesterone levels and endometrial steroid receptor expression in mares. *Acta Vet Scand*, v.52, p.66, 2010.
- Kenney RM.** Prognostic value of endometrial biopsy of the mare. *J Reprod Fertil Suppl*, n.23, p 347-348, 1975.
- Kenney RM, Doig PA.** Equine Endometrial Biopsy. In: Morrow DA (Ed.). *Current therapy in theriogenology*. 2.ed. Philadelphia, PA: Saunders, 1986. p.723-729.
- Lucas A.** Programming by early nutrition in man. In: *The childhood environment and adult disease*. Ciba Found Symp, n.156, p.38-55, 1991.
- Mambelli L, Mattos RC, Winter GHZ, Madeiro DS, Morais BP, Malschitzky E, Miglino MA, Kerkis A, Kerkis I.** A novel strategy of mesenchymal cells delivery in the uterus of mares with endometrosis. *Theriogenology*, v.79, p.744-750, 2014a.
- Mambelli L, Mattos RC, Winter GHZ, Madeiro DS, Morais BP, Malschitzky E, Miglino MA, Kerkis A, Kerkis I.** Changes in expression pattern of selected endometrial proteins following mesenchymal stem cells infusion in Mares with endometrosis. *PLoS One*, v. 9, n.6, p. e97889, 2014b.
- Martins F C, Pimentel CA.** Resposta endometrial de éguas submetidas à infusão uterina com querosene e iodo povidine. *Ars Vet*, v. 22, p.70-79, 2006.
- Pavão GD.** Utilização de células tronco mesenquimais autólogas para o tratamento de éguas com endometrite crônica degenerativa. 2013. 66f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP, 2013.
- Ricketts SW.** Endometrial biopsy as a guide to diagnosis of endometrial pathology in the mare. *J Reprod Fertil*, v.23, p.341-345, 1975.
- Ricketts SW.** Endometrial curettage in the mare. *Equine Vet J*, v.17, p.324-328, 1985.
- Ricketts SW, Alonso S.** The effect of age and parity on the development of equine chronic endometrial disease. *Equine Vet J*, v.23, p.189-192, 1991.
- Ricketts SW, Barrelet A.** A retrospective review of the histopathological features seen in a series of 4241 endometrial biopsy samples collected from UK Thoroughbred mares over a 25 year period. *Pferdeheilkunde*, v.13, p.525-530, 1997.
- Rossdale PD.** The uterus, an organ of many roles. *Pferdeheilkunde*, v.13, p.427-439, 1997.
- Rossdale PD, Ousey JC.** Fetal programming for athletic performance in the horse: potential effects of IUGR. *Equine Vet Educ*, v.15, p.24-37, 2003
- Satterfield MC; Coverdale JA, Wu G.** Review of fetal programming: implications to horse health. *Proc Am Assoc Equine Pract*, v.56, p.207-214, 2010.
- Schoon HA, Schoon D, Klug E.** Die Endometrium biopsie bei der Stute im klinisch-gynäkologischen Kontext. *Pferdeheilkunde*. v.13, p.453-464, 1997.
- Stewart F, Gerstenberger C, Suire S, Allen WR.** Immunodetection of a novel endometrial protein (p19) in the pregnant mare. *J Reprod Fertil Suppl*, n.56, p.593-599, 2000.
- Tischner M.** Development of Polish pony foals born after transfer to large mares. *J Reprod Fertil Suppl*, n.35, p.705-709, 1987.
- Tomanelli RN, Sertich PL, Watson ED.** Concentrations of oestrogen and progesterone receptor in the endometrium of the mare. *J. Reprod. Fert.* v.44 (suplemento), p.267-273, 1991.
- Troedsson MHT.** Diseases of the uterus. In: Robinson NE. *Current therapy in equine medicine*. 4. Philadelphia, PA: Saunders, 1997. p.517-524.
- Watson ED, Skolnik SB, Zanecosky HG.** Progesterone and estrogen receptor distribution in the endometrium of the mare. *Theriogenology*, v.38, p.575-580, 1992
- Zavy MT, Sharp DC, Bazer FW, Fazleabas A, Sessions F, Roberts RM.** Identification of stage-specific and hormonally induced polypeptides in the uterine protein secretions of the mare during the oestrus cycle and pregnancy. *J Reprod Fertil*, v.64, p.199-207, 1982.
-