



Aspectos ecográficos e elastográficos utilizados como preditores de trabalho de parto em ovinos – Revisão de literatura

Ultrasound and elastographic aspects used as predictors of lambing in sheep - A review

Mariana Garcia Kako Rodriguez^{1,4}, Víctor José Correia Santos¹, Priscila Del Aguila da Silva¹, Renata Sitta Gomes Mariano¹, Marjury Cristina Maronezi¹, Ana Paula Rodrigues Simões¹, Beatriz Gasser¹, Priscila Silva¹, Ricardo Andres Ramirez Uscategui², Marcus Antônio Rossi Feliciano³

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias¹, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

Universidade Federal do Vale do Jequitinhonha e Mucuri², Minas Gerais, Brasil.

Universidade Federal de Santa Maria³, Rio Grande do Sul, Brasil.

Resumo

A parturição prematura é fator relevante para a morbidade e mortalidade perinatal em humanos e a determinação da maturidade fetal é de extrema importância, principalmente em gestações de alto risco relacionadas à prematuridade. Em virtude dos estágios de desenvolvimento dos órgãos, em relação ao nascimento, serem semelhantes em ovinos e humanos, a espécie ovina tem sido utilizada como modelo experimental para estudos sobre a maturidade tecidual em conceptos, bem como para emprego de terapias pré-natais (corticosteróides) e suas respostas neste processo. Uma das técnicas que podem ser utilizadas para avaliação do desenvolvimento dos tecidos materno-fetais ovinos é a ultrassonografia, método seguro e não invasivo que fornece informações importantes quanto a maturidade fetal e aspectos maternos que podem contribuir para a determinação do momento do parto e conseqüente redução da morbidade e mortalidade neonatal em ovinos. Deste modo, esta revisão objetiva descrever aspectos fisiológicos maternos e fetais das últimas semanas gestacionais até o momento do parto em ovinos, assim como mostrar as diferentes técnicas ultrassonográficas utilizadas para a avaliação destas características, afim de auxiliar na identificação de um parto prematuro e/ou gestações de alto risco.

Palavras-chave: maturação fetal, parturição, parturição prematura, ultrassom, ovelha.

Abstract

Premature birth is a relevant factor for perinatal morbidity and mortality in humans and the determination of fetal maturity is extremely important, especially in high-risk pregnancies related to prematurity. Because the stages of organ development in relation to birth are similar in sheep and humans, the ovine species has been used as an experimental model for studies on fetal tissue maturity, as well as for the use of prenatal therapies (corticosteroids) and its action during this process. One technique that can be used to evaluate the development of ovine maternal and fetal tissues is the ultrasound, which is a safe and noninvasive method that provides important information about the moment of delivery, aids the determination of fetal maturity, the diagnosis of possible premature birth and consequently contributes to the reduction of neonatal morbidity and mortality. This review aims to describe the physiological aspects of the last gestational weeks until delivery, as well as to show the different ultrasound techniques used to assess fetal maturity in order to assist the identification of premature delivery and/or high risk pregnancies.

Keywords: fetal maturation, parturition, preterm parturition, ultrasound, ewes.

Introdução

O sucesso do parto depende da maturação dos sistemas fetais para gerar suficiente suporte fisiológico, remodelamento extracelular tecidual da cérvix e útero, e da eficiência das contrações uterinas (McLaren et al., 1996). A disfunção dos mecanismos supracitados pode ocasionar um parto prematuro (Beck et al., 2010).

A incidência de parto prematuro em mulheres é de 6-12% de todos os partos e vem aumentando nos últimos 30 anos nos países desenvolvidos, devido ao aumento da terapia reprodutiva assistida, nascimentos múltiplos e fatores maternos (Williams & Pugh, 2018). Beck et al. (2010) estimaram que 9,6% de todos os nascimentos no ano de 2005, a nível mundial, foram oriundos de parturição prematura.

¹Correspondência: Mariana_kako@hotmail.com

Recebido: 07/08/2018

Aceito: 17/09/2019



A compreensão dos mecanismos que regulam o parto deve permitir o desenvolvimento de protocolos para prevenção e predição da parturição prematura em mulheres e animais, assim como manipular o momento do parto, de modo a evitar ou reduzir a morbidade e mortalidade perinatal (Lye, 1996).

A ovelha gestante tem sido utilizada como um excelente modelo experimental para áreas médicas, no estudo dos efeitos de desenvolvimento do parto, uma vez que os estágios de desenvolvimento e maturação dos órgãos relacionados à parturição são semelhantes em ovelhas e mulheres (De Matteo et al., 2010).

A viabilidade fetal é consequência da maturação de diversos órgãos e, desta forma, a avaliação da maturidade fetal é essencial para estimar a capacidade do recém-nascido a adaptar-se ao ambiente extrauterino (Liggins et al., 1979). Estudos em mulheres e ovelhas gestantes demonstram que a ultrassonografia auxilia na determinação da maturidade fetal de diversos órgãos como placenta, pulmão, fígado e cérvix (Salamanca et al., 2002; Peralta et al., 2015; da Silva et al., 2018), indicando esta técnica como promissora para avaliação da maturação fetal, o que pode contribuir para a redução da morbidade e mortalidade neonatal, fornecer informações importantes sobre o momento do parto e auxiliar no diagnóstico de possível parto prematuro (Giannico et al., 2015).

O objetivo desta revisão é descrever aspectos fisiológicos maternos e fetais das últimas semanas gestacionais até o momento do parto, bem como mostrar a utilização das diferentes técnicas ultrassonográficas para avaliação destas características, a fim de contribuir na identificação de um parto prematuro e/ou gestações de alto risco.

Últimas semanas gestacionais em ovinos

Durante o final do último terço da gestação, o hipotálamo materno estimula, por meio do hormônio liberador de corticotrofina e arginina vasopresina, a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise fetal. A elevação do ACTH promove o aumento da secreção de cortisol pelo córtex da glândula adrenal do feto (McLaren et al., 1996).

A elevação nos níveis de cortisol no pré-parto leva ao aumento de glicogênio acumulado no fígado. O cortisol estimula a síntese de glicogênio no fígado nos últimos 15 dias gestacionais. Além disso, a reserva de glicogênio contribui para manutenção da temperatura corporal fetal durante os primeiros dias após o nascimento (McLaren et al., 1996).

Entre outras funções do cortisol fetal estão o desenvolvimento, diferenciação e maturação de diversos órgãos. Especificamente nos pulmões, estimula a produção de surfactantes pelas células pulmonares tipo II do feto (pneumócitos). A produção de surfactantes é aumentada pela alteração na síntese de progesterona para estrógenos estimulada pelo aumento da produção de cortisol fetal, que acontece de 20-25 dias pré-parto, ocorrendo um pico 2-3 antes do parto em ovinos (Grenache & Gronowski, 2006; Rawlings & Bartlewski, 2007).

O complexo de lipoproteínas, denominado surfactante pulmonar, é responsável pelo declínio da tensão superficial da interface ar-líquido alveolar, prevenindo o colapso pulmonar na expiração, ou seja, promove a diminuição da tensão superficial alveolar por meio da criação de uma monocamada rica em lipídios, que separa o gás alveolar das superfícies líquidas das células epiteliais, estabilizando os alvéolos e possibilitando que os volumes pulmonares sejam preservados na expiração, conseqüentemente prevenindo atelectasias no recém-nascido (Grenache & Gronowski, 2006).

No período fetal, o lúmen do sistema respiratório é preenchido por fluidos, produzidos pelas células epiteliais das vias aéreas distais, que são determinantes no processo de crescimento e para transição à vida extra-uterina. Especificamente em ovinos, são produzidos cerca de 5 mL/kg/h próximo ao parto. Durante o parto até o nascimento, os canais de sódio epiteliais auxiliam o fluxo de sódio transepitelial, atraindo o líquido do lúmen pulmonar para o interstício, facilitando a absorção dos fluidos. A ventilação e oxigenação proporcionam a limpeza do líquido pulmonar por meio das células epiteliais em direção ao interstício. Após o nascimento, os fluidos nas vias e espaços aéreos são rapidamente eliminados para permitir o início da respiração (Houeijsheh et al., 2017).

Entre as mudanças que ocorrem com o avanço da gestação, a angiogênese placentária mostra-se essencial no que se refere ao desenvolvimento e crescimento fetal. A densidade vascular dos tecidos placentários aumenta gradualmente ao longo da gestação. Durante o último terço da gestação há um incremento no crescimento vascular dos cotilédones placentários e crescimento fetal (Bairagi et al., 2016).

Outras alterações ocorrem também na cérvix, que adquire fundamental importância no controle do processo da parturição. Há uma preparação cervical para o parto pelo remodelamento da sua matriz extracelular, de modo que o tecido se torna distensível e macio para a passagem do concepto no canal



durante a parturição. A partir da metade da gestação inicia-se, gradual e progressivamente, o maleabilidade e encurtamento cervical por meio da desordenação da configuração das fibras colágenas curtas, as quais reduzem a rigidez tecidual sem comprometer a resistência à tração. No entanto, essas mudanças estruturais podem afetar o tempo do parto (Mesiano et al., 2014).

No final da gestação ocorre o amadurecimento da cérvix, envolvendo modificações na composição e estrutura da matriz extracelular cervical, tornando-a macia, distensível e fina. Este processo promove a perda de integridade estrutural e resistência à tração pela alteração biomecânica causada principalmente pela redução na concentração e organização do colágeno na matriz extracelular (Mesiano et al., 2014).

A progesterona promove a competência cervical e previne o amadurecimento. Estudos demonstram que o tratamento com antiprogestágenos (antagonistas de progesterona) em qualquer estágio da gestação, promove o amadurecimento cervical (Mesiano et al., 2014).

Parturição a termo

A parturição é produto da maturidade progressiva de diversas vias que resultam na coordenação e sincronização da maturação fetal, atividade contrátil do miométrio e da preparação do canal do parto (McLaren et al., 1996). O desencadeamento do parto ocorre pela ativação do eixo hipófise-adrenal do feto e depende da maturação funcional do córtex da adrenal do mesmo. A glândula pituitária fetal secreta ACTH, o qual estimula as glândulas adrenais do feto a secretarem corticosteróides, que amplia a síntese de estrógeno placentário e promove a síntese e liberação de PGF2 α pela placenta e endométrio. Por sua vez, esta provoca a luteólise e redução da concentração de progesterona materna, impulsionando a secreção de ocitocina e atividade do miométrio a iniciar a parição (Mobini et al., 2005). Esse processo de mudança da produção de progesterona para produção de estrógenos, inicia-se em menos de cinco dias antes do parto nas ovelhas (Swenson & Reece, 1999).

No segundo estágio do parto há distensão vaginal causada pela liberação de ocitocina a partir da hipófise posterior. O principal papel da ocitocina liberada no final da gestação é aumentar a produção de PGF2 α pelo endométrio e placenta, que estimula contrações uterinas fortes e sincronizadas. A prostaglandina E2, produzida pelo trofoblasto fetal, ativa o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, além de ser o principal contribuinte para dilatação cervical (McLaren et al., 1996). Estudos indicam que a relaxina produzida pela placenta regula a maleabilidade cervical (Mesiano et al., 2014).

Durante o trabalho de parto ocorre dilatação cervical que envolve o adelgaçamento de sua parede, a resistência à força de tração é cessada pelas contrações e pressão da parte fetal para abrir o canal e permitir a passagem do concepto. A dilatação está associada à degradação do colágeno pela elevação da expressão e atividade tecidual das matrizes metaloproteinases (MMPs) (principalmente colagenase, enzima que degrada o colágeno), além de envolver a infiltração de células inflamatórias, importante fonte de colagenase. A dilatação promove o aumento da síntese de hialuronato em resposta à queda a progesterona, que suaviza a matriz extracelular cervical e aumenta a inflamação ao nível dos tecidos (Mesiano et al., 2014).

Parto Prematuro

O nascimento prematuro é uma condição associada à mortalidade e morbidade perinatal em seres humanos, responsável por cerca de 75% de todos os óbitos neonatais e de complicações médicas agudas, como a síndrome da angústia respiratória, hemorragia intraventricular e enterocolite necrotizante (Salim et al., 2016).

Recém-nascidos prematuros quase sempre apresentam dificuldade em respirar, dispnéia inspiratória e expiratória, devido ao incompleto desenvolvimento da árvore brônquica, depuração do líquido pulmonar prejudicada e deficiência na produção de surfactantes, associados à imaturidade de outros órgãos (Zoller et al., 2015). Consequentemente, apresentam fraqueza progressiva e desenvolvem a síndrome da angústia respiratória, levando a atelectasia pulmonar e diminuição da capacidade pulmonar de trocas gasosas, gerando acidose e hipóxia (Grenache & Gronowski, 2006; Roberts & Dalziel, 2006).

O acúmulo de líquido no pulmão, bem como a limitada capacidade residual funcional, estão relacionadas as lesões no pulmão imaturo e deficiência na síntese e secreção de surfactante (Houeijeh et al., 2017). Desta forma, é de grande importância que o grau de maturidade pulmonar fetal seja avaliado, considerando que qualquer defeito na formação de componentes pulmonares ou em nascimentos prematuros, pode acarretar problemas respiratórios ao neonato, como a síndrome da angústia respiratória



(Joshi & Kotecha, 2007).

A maleabilidade anormal da cérvix pode afetar o momento do parto, embora não faça parte por si só do processo completo de parturição. Além de influenciar a competência mecânica e biológica cervical, afeta a suscetibilidade à infecção uterina (Mesiano et al., 2014). Estudos em mulheres gestantes por meio da ultrassonografia demonstraram que o encurtamento cervical é um fator de risco para o parto prematuro, ou seja, quando possuem comprimentos cervicais curtos tem risco aumentado de parto prematuro espontâneo (Andrews et al., 2000).

A corticoterapia tem sido utilizada para indução da parturição em gestantes com risco de parto prematuro, no intuito de estimular a maturação fetal (Zoller et al., 2015). Estudo de Dawes & Parry (1965) demonstrou que quando não é utilizado indutor de parto, a taxa de sobrevivência de cordeiros nascidos prematuros é baixa, em torno de 19%. Já quando se utiliza corticóide exógeno para induzir o parto, a taxa de sobrevivência é relativamente alta, com Zoller et al. (2015) reportando taxas de sobrevivência dos cordeiros entre 75 e 88,8% nas ovelhas gestantes tratadas com dexametasona.

Ultrassonografia na última semana gestacional

Estudos sobre avaliação da maturidade fetal utilizando a ultrassonografia no último trimestre da gestação têm sido realizados baseando-se nas características qualitativas e quantitativas de diversos órgãos, principalmente da placenta e pulmão (Simões et al., 2018). No entanto, até o momento nenhum parâmetro ultrassonográfico é preciso para determinação da maturidade fetal.

Modo B

A ultrassonografia modo B é uma ferramenta diagnóstica não invasiva, que permite o acompanhamento do desenvolvimento fetal e detecção precoce de alterações, além de auxiliar na garantia do nascimento de animais saudáveis (Fthenakisa, 2012). Este método possibilita estimar a idade gestacional e acompanhar o desenvolvimento do conceito em todas as fases da gestação pela detecção de membros, calcificações e vísceras como os rins, fígado, estômago, coração, intestino e vesícula urinária (Santos et al., 2018).

Petrucha et al. (1982) e Ragozzino et al. (1983) avaliaram as características ultrassonográficas da placenta de mulheres nas últimas semanas gestacionais e verificaram que quando a placenta é classificada como madura (grau III: entalhes até a camada basal, compartimentos com áreas livres de ecogenicidade e camada basal com áreas hiperecoicas) se correlaciona com a maturidade pulmonar fetal, podendo ser indicativo de maturação do feto e ausência de angústia respiratória neonatal. Em ovelhas, o placentônio se torna hipoeicoico em relação aos tecidos adjacentes a partir da 18ª semana gestacional, o que pode estar correlacionado com o aumento do volume sanguíneo nessas estruturas (da Silva et al., 2018).

Sipriani et al. (2009) demonstraram que a produção de surfactantes ocorre na fase sacular do desenvolvimento pulmonar e inicia-se em torno dos 57 a 60 dias de gestação em cadelas. Salamanca et al. (2002) avaliaram fetos de mulheres gestantes pela ultrassonografia e observaram que o pulmão fetal se encontra maduro quando a ecogenicidade pulmonar é maior que a hepática. Corroborando com Simões et al. (2018), que observaram um padrão pulmonar hiperecócico em relação ao fígado, entretanto não encontraram diferenças entre a ecotextura pulmonar e hepáticas fetais durante os últimos 5 dias gestacionais em cadelas (fase sacular pulmonar). Em ovinos, da Silva et al. (2018) avaliaram as características ultrassonográficas dos órgãos fetais em desenvolvimento e observaram que durante a fase canalicular e sacular (da 14ª semana de gestação até a parturição) o pulmão se manteve homogêneo e isoecócico em relação ao fígado.

A monitorização ultrassonográfica da cérvix durante a gestação demonstrou que a maleabilidade anormal pode gerar o encurtamento ou deformação excessiva do canal cervical, causando rompimento precoce da barreira cervical, o qual permite a invasão microbiana oportunista da vagina até a cavidade amniótica, desencadeando a cascata do parto e conseqüentemente o nascimento prematuro. Ou seja, a detecção desta maleabilidade anormal da cérvix através da ultrassonografia pode ser um forte preditor de parto prematuro em mulheres e ovelhas (Peralta et al., 2015).

Doppler

O modo Doppler permite a avaliação de fetos com alto risco de morte intrauterina verificando a circulação materna pelas artérias uterinas, útero-placentária pelas artérias umbilicais e fetal pela artéria



cerebral média (Francisco & Zugaib, 2008). O fluxo sanguíneo da artéria umbilical e uterina é um dos principais fatores que afetam o transporte de oxigênio para o feto. Durante a gestação o fluxo sanguíneo uterino e placentário aumenta, para suprir as necessidades metabólicas do feto em crescimento. Desta forma, a angiogênese placentária é essencial para o desenvolvimento fetal (Bairagi et al., 2016).

As velocidades do fluxo sanguíneo da artéria uterina mensuradas por meio do método Doppler espectral refletem a extensão da perfusão sanguínea útero placentária em ovelhas gestantes. O índice resistência e pulsatilidade é inversamente proporcional a perfusão tecidual (Acharya et al., 2007). Durante a gestação ocorre um aumento progressivo do fluxo sanguíneo uterino e placentário, fundamental para suprir as necessidades metabólicas do feto em crescimento, refletido pela diminuição da resistência vascular da artéria uterina e umbilical indicando o efeito vasodilatador da progesterona e desenvolvimento fetal adequado (Veiga et al., 2018).

Em estudos recentes, na penúltima semana gestacional de ovelhas observou-se queda nos índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas até momento do parto (Elmetwally et al., 2016; Beltrame et al., 2017). Giannico et al. (2015), verificaram declínio no índice de resistência da artéria umbilical de cadelas gestantes 72 horas antes do parto a termo. Em cabras, estudo demonstra que há um declínio no índice de resistência a partir dos 130 dias de gestação (Seri et al., 2010).

Elastografia

A elastografia foi desenvolvida no início dos anos 1990 como técnica associada à ultrassonografia baseada em princípios físicos associados à força de compressão, tração, tensão e elasticidade, capaz de fornecer informações importantes sobre as propriedades acústicas e os atributos mecânicos de uma área de interesse em relação ao tecido adjacente. Esta técnica é considerada um método diagnóstico promissor que permite avaliar a elasticidade dos tecidos através de uma “palpação virtual”, possibilitando analisar estruturas mais profundas do corpo, de pequenas dimensões e de diferentes características de rigidez. Assim, obtém-se informação adicional e clinicamente relevante na avaliação de diferentes tecidos (Gennisson et al., 2013).

A elastografia *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI) mostrou-se como uma técnica aplicável e aparentemente segura para avaliação dos tecidos materno e fetal no modelo ovino. Esta técnica permite uma abordagem qualitativa e caracterização elastográfica quantitativa de tecidos, possibilitando a detecção de alterações da rigidez pulmonar e hepática relacionadas ao desenvolvimento fetal, sendo que a velocidade de cisalhamento do pulmão fetal diminuiu progressivamente da semana gestacional 16 à 21, em contrapartida a velocidade de cisalhamento do fígado aumenta da semana gestacional 14 à 21 (Da Silva et al., 2019).

Wu et al. (2016) estudaram a rigidez placentária de mulheres gestantes pela elastografia ARFI e observaram uma pequena diferença entre a velocidade de cisalhamento nos segundo e terceiro trimestres de gestação (0.978 ± 0.255 m/s vs. 0.987 ± 0.266 m/s, $p=0.711$), indicando que há uma tendência da placenta madura a ser mais rígida.

Alguns estudos avaliaram a rigidez da placenta em mulheres no segundo ou terceiro trimestre de gestação com risco de parto prematuro, diagnosticadas com pré-eclampsia, e mostraram que a rigidez da placenta é maior em pacientes com esta patologia quando comparado com gestação normal (Karaman et al., 2016).

Wozniak et al. (2014) demonstraram que a avaliação elastográfica cervical entre a 18a-22a semanas gestacionais pode prever o parto prematuro em mulheres de baixo risco gestacional e assintomáticas, por meio da detecção de menor rigidez da cérvix. Em estudo inicial, Peralta et al. (2015) utilizaram a técnica elastográfica (*Supersonic shear imaging*) para avaliar a rigidez do colo uterino de ovelhas gestantes (127 dias de gestação), visando acompanhar as modificações estruturais dessa porção após a indução do parto, com utilização de dexametasona. Estes autores verificaram uma diminuição da velocidade de cisalhamento nas primeiras quatro a oito horas após aplicação do fármaco, sugerindo que a elastografia pode complementar o diagnóstico de nascimentos prematuros em ovinos.

Considerações finais

A avaliação dos tecidos materno-fetais no período pré-parto por meio das diferentes técnicas ultrassonográficas pode fornecer informações de grande valia sobre os processos envolvidos na maturação dos tecidos materno-fetais na determinação do momento do parto e identificação de gestações com risco de parto prematuro, permitindo tomar medidas de antemão para aumentar a probabilidade de



sobrevivência do recém-nascido.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES) - Finance Code 001 por concessão de bolsa de estudo, ao Conselho Nacional para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio produtividade (número do processo: 309199/2017-4) e à Fundação de Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio na forma de projeto temático (número do processo: 2017/14957-6).

Referências

- Acharya G, Sitras V, Erkinaro T, Ma` Kikallio K, Kavasmaa T, Pa` Kkila M, Huhta JC, Ra` Sa` Nen, J.** Experimental validation of uterine artery volume blood flow measurement by Doppler ultrasonography in pregnant sheep. *Ultrasound Obstet Gynecol*, v.29, p.401–406, 2007.
- Andrews WW, Copper RL, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, DuBard M.** Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early, spontaneous delivery. *Obstet Gynecol*, v.95, p.222–26, 2000.
- Bairagi S, Quinn KE, Crane AR, Ashley RL, Borowicz P, Caton, JS, Redden RR, Grazul-Bliska AT, Reynolds LP.** Maternal environment and placental vascularization in small ruminants. *Theriogenology*, v.86, p.288–305, 2016.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF.** The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*, v.88, p.31-8, 2010.
- Beltrame RT, Covre C, Littig LB, Martins AB, Quirino CR, Bartholazzi Junior A, Costa RLD.** Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow in ewes during pregnancy. *Theriogenology*, v.91, p.55-61, 2017.
- da Silva PDA, Uscategui RAR, Santos VJC, Taira AR, Mariano RSG, Rodrigues MGK, Simões APR, Maronezi MC, Avante ML, Vicente WRR, Feliciano MAR.** Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography to assess maternal and foetal structures in pregnant ewes. *Reprod Dom Anim*, v.54, p.498-505, 2019.
- Dawes GS, Parry HB.** Premature delivery and survival in lambs. *Nature*, v.207, p.330, 1965.
- De Matteo R, Blash N, Tech CA, Stokes V, Davis P, Harding R.** Induced preterm birth in sheep: A suitable model for studying the developmental effects of moderately preterm birth. *Reprod Sci*, v.17, p. 724-733, 2010.
- Elmetwally M, Rohn K, Meinecke-Tillmann S.** Noninvasive color Doppler sonography of uterine blood flow throughout pregnancy in sheep and goats. *Theriogenology*, v.85, p.1070-1079, 2016.
- Francisco RPV, Zugaib M.** Análise crítica da doppler velocimetria para avaliação da vitalidade fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v.30, n.4, p.163-166, 2008.
- Fthenakisa GC, Arsenosb G, Brozosb C, Fragkoua IA, Giadinisb ND, Giannenasas I, Mavrogiannia VS, Papadopoulusb E, Valasia I.** Health management of ewes during pregnancy. *Anim Reprod Sci*, v.130, p.198–212, 2012.
- Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M.** Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*, v.94, p.487-495, 2013.
- Giannico AT, Gil EMU, Garcia DAA, Froes TR.** The use of Doppler evaluation of the canine umbilical artery in prediction of delivery time and fetal distress. *Anim Reprod Sci*, v.154, p.105–112, 2015.
- Grenache DG, Gronowski AM.** Fetal lung maturity. *Clin Biochem*, v.39, p.1–10, 2006.
- Houeijeh A, Tourneux P, Mur S, Aubry E, Viard R, Sharma D, Storme L.** Lung liquid clearance in preterm lambs assessed by magnetic resonance imaging. *Pediatr Res*, v.82, p.114–121, 2017.
- Joshi S, Kotecha S.** Lung growth and development. *Early Hum Dev*, v.83, p.789–794, 2007.
- Karaman E, Arslan H, Çetin O, Şahin HG, Bora A, Yavuz A, Elasan S, Akbudak İ.** Comparison of placental elasticity in normal and pre-eclamptic pregnant women by acoustic radiation force impulse elastosonography. *J Obstet Gynaecol Res*, v.42, p.1464–1470, 2016.
- Liggins GC, Kitterman JA, Forster CS.** Fetal Maturation Related to Parturition. *Anim Reprod Sci*, v.2, p.93-207, 1979.
- Lye SJ.** Initiation of parturition. *Anim Reprod Sci*, vol.42, p.495-503, 1996.
- McLaren WJ, Young IR, Rice GE.** Late pregnancy and parturition in the sheep. *Advances in Organ*



- Biology, v.1, p.1-29, 1996.
- Mesiano S, DeFranco E, Muglia LJ.** *In: Knobil and Neill's. Parturition. Physiology of Reproduction (Fourth Edition), 2014.*
- Mobini S, Heath AM, Pugh DG.** *In: Pugh DG. Teriogenologia de Ovinos e Caprinos. Clínica de Ovinos e Caprinos. São Paulo: Editora Roca, 2005.*
- Peralta L, Mourier E, Richard C, Charpign G, Larcher T, Ait-Belkacem D, Balla NK, Brasselet S, Tanter M, Muller M, Chavatte-Palmer P.** In vivo evaluation of cervical stiffness evolution during induced ripening using shear wave elastography, histology and 2 photon excitation microscopy: insight from an animal mode. *PLoS ONE*, v.10, n.8, p.1-21, 2015.
- Petrucha RA, Golde SH, Platt LD.** Real-time ultrasound of the placenta in assessment of fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol*, v.142, p.463-467, 1982.
- Ragozzino MW, Hill LM, Breckle R, Ellefson RD, Smith RC.** The relationship of placental grade by ultrasound to markers of fetal lung maturity. *Radiology*, v.148, p.805-807, 1983.
- Rawlings NC, Bartlewski PM.** *In: Current Therapy in Large Animal Theriogenology. Saunders Elsevier, p.642-649, 2007.*
- Roberts D, Dalziel S.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Data base Syst Rev*, v.31, 2006.
- Salamanca A, Carrillo A, Palomino M.** Predicción de la madurez fetal mediante la caracterización ultrasónica del pulmón. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, v.45, p.96-103, 2002.
- Salim R, Suleiman A, Colodner R, Nachum Z, Goldstein LH, Shalev E.** Measurement of betamethasone concentration in maternal serum treated for fetal lung maturity; Is it feasible? *Reprod Biol Endocrin*, v.14, p.2-5, 2016.
- Santos VJC, Rodriguez MGK, da Silva PA, Mariano RSG, Taira AR, Almeida VT, Uscategui RAR, Nociti RP, Teixeira PPM, Feliciano MAR, Vicente WRR.** B-mode ultrasonography and ecobiometric parameters for assessment of embryonic and fetal development in sheep. *Anim Reprod Sci*, v.197, p.193-202, 2018.
- Seri G, Gökdal Ö, Tarmıclar T, Atay O.** Umbilical artery doppler sonography in Saanen goat fetuses during singleton and multiple pregnancies. *Theriogenology*, v.74, p.1082-1087, 2010.
- Simões APR, Feliciano MAR, Maronezi MC, Uscategui RAR, Bartlewski PM, Almeida VT, Oh D, Silva PES, Da Silva LCG, Vicente WRR.** Elastographic and echotextural characteristics of foetal lungs and liver during the final 5 days of intrauterine development in dogs. *Anim Reprod Sci*, v.197, p.170-176, 2018.
- Sipriani TM, Grandi F, Silva LCG, Maiorka PC, Vannucchi CI.** Pulmonary maturation in canine foetuses from early pregnancy to parturition. *Reprod Dom Anim*, v.44, p.137-140, 2009.
- Swenson MJ, Reece WO.** *Fisiología de los animales domésticos de Duckes. Capítulo 36: Stabenfeldt, G.H; Edqvist, L.E. Processos de la reproducción de la hembra. Segunda edición, México, 1999.*
- Veiga GAL, Angrimani DSR, Silva LCG, Regazzi FM, Lúcio CF, Vannucchi CI.** Hemodynamics of the uterine and umbilical arteries during the perinatal period in ewes. *Anim Reprod Sci*, v.198, p.210-219, 2018.
- Williams J.E, Pugh, Y.** The late preterm. *Crit Care Nurs Clin North Am*, v.30, p.431-443, 2018.
- Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Milart P, Wozniakowska E, Paszkowski T.** Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: a prospective observational study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v.14, p.238, 2014.
- Zoller DK, Vassiliadis PM, Voigta K, Sauter-Louisa C, Zerbea H.** Two treatment protocols for induction of preterm parturition in ewes—Evaluation of the effects on lung maturation and lamb survival. *Small Ruminant Res*, v.124, p.112-119, 2015.
-