

ASPECTOS BIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO NA DIMINUIÇÃO DA EFICIÊNCIA REPRODUTIVA EM ÉGUAS

Fernando Andrade SOUZA*; Igor Frederico CANISSO

RESUMO - A vida reprodutiva da fêmea equina pode ser resumida em passos, como: nascimento, puberdade, maturidade reprodutiva, estro, coberturas, gestação, parto, lactação, estro, coberturas e gestação. Assim, este ciclo: estro - cobertura - gestação - parto - lactação, pode se repetir inúmeras vezes durante a vida reprodutiva de uma égua, até evoluir para senilidade reprodutiva. Este ciclo, com o avançar da idade e o aumento de partições, faz com que o útero adquira uma posição anômala podendo, assim, ocorrer falha na limpeza uterina e aumento de angiopatias em vasos uterinos. Em adição, em animais mais velhos, ocorre uma significativa diminuição na taxa de partos com potros viáveis, sendo este fato implicado, principalmente, a fatores biológicos envolvendo o ovócito, como: a não-disjunção dos cromossomos bivalentes e a separação prematura das cromátides irmãs, associadas à ocorrência de aneuploidia, além da disfunção do DNA mitocondrial e do comprometimento da habilidade do aparato meiótico em balancear diretamente a segregação cromossômica. Devendo-se, então, dispensar maior atenção a éguas mais velhas e com histórico de disfunção uterina para que possam ser obtidos melhores resultados quanto à taxa de gestação ao final da estação de reprodutiva.

Termos para Indexação: disfunções oocitárias, disfunções uterinas, senilidade.

BIOLOGICAL ASPECTS OF AGING AND DIMINUTION OF REPRODUCTIVE EFFICIENCY IN MARES

ABSTRACT - The reproductive life of equine female can be summarized in steps, such as: birth, puberty, sexual maturity, estrous, mating, gestation, parturition, lactation, estrous, mating and gestation. Thus, this cycle: estrous - mating - gestation - parturition -lactation can be repeated several times until the senile reproductive stage. This cycle, with the evolution of age and raise in the number of parturitions could be the cause for an anomalous uterine position, and as a consequence failure in the uterine cleansing. Beside that aging causes the increase in the number of angiopathies in uterine vessels. In addition, in elder mares a significant diminution in the foaling rate with live foals occurs. This fact can be related, mainly with biological factors on the involving the oocyte such as: the non-disjunction of bivalent chromosomes and premature separation of chromatyde sisters, associated to the occurrence of aneuploid, besides the mytochondrial DNA dysfunction and prejudicial ability of enzymatic mechanisms in regulating direct chromosome segregation. More attention should be spent in old mares mainly the ones with history of uterine dysfunction in order to obtain better results in gestation rates at the end of the breeding season.

Index terms: oocyte dysfunctions, uterine dysfunctions, senility.

¹ Médico Veterinário (UEMA), CRMV-MG 7533, Mestre em Medicina Veterinária, Doutorando em Ciência Animal - EV da UFMG, Bolsista CAPES. Tel. (31) 3317-4603, e-mail: femedvet@yahoo.com.br *Autor para correspondência

² Médico Veterinário (UFPR), CRMV-MT 2401, Mestre em Zootecnia UFV; Estudante de Ciência Equina, Instituto de Ciências Rurais Universidade de Aberystwyth, Grã-Bretanha.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento faz parte do ciclo biológico de todos os seres vivos (nascer, crescer, reproduzir, envelhecer e morrer); traz consigo uma série de conseqüências indesejáveis para o organismo animal, tais como a perda da vitalidade e alterações no funcionamento dos sistemas biológicos, afetando direta ou indiretamente a função reprodutiva devido o mau funcionamento dos demais sistemas (WILSON, 2007).

A reprodução é considerada uma função fisiológica elitista, por requerer o adequado funcionamento dos demais sistemas e funções biológicas para que possa acontecer normalmente, e, assim, quaisquer que sejam as origens dos distúrbios que afetem os demais sistemas corporais, em geral, terão potenciais efeitos sobre a reprodução (RICKETTS, 2005).

A senilidade reprodutiva é caracterizada pelo declínio da fertilidade. No garanhão a qualidade espermática e a libido diminuem; em éguas ocorre degeneração progressiva do endométrio, que tem como conseqüência uma nutrição uterina deficitária para o embrião/feto, além da produção de ovócitos de baixa qualidade. Assim, tendo como resultado o declínio das taxas de fertilidade (WILSON, 2007).

Eqüinos, diferentemente das demais espécies de animais domésticos de produção, são mantidos por um período de tempo mais prolongado como animal de trabalho, como animal de companhia e/ou reprodução (CARNEVALE, 2008). Frequentemente, éguas são mantidas próximas a habitações domésticas e, assim, ficam sujeitas aos mesmos fatores ambientais de humanos que podem afetar a reprodução e a fertilidade; por outro lado, diversos criadores mantêm em reprodução uma população de éguas idosas, motivados por bom desempenho atlético anterior e/ou pela geração de produtos de qualidade superior (BALL, 2000; CARNEVALE, 2008). Assim, em programas de transferência de embriões é freqüente a elevada proporção de éguas idosas sendo usadas como doado-

ras (LOSINNO e ALVARENGA, 2006).

Desta maneira, faz-se necessário o conhecimento dos fatores biológicos e de manejo que podem interferir na eficiência reprodutiva de éguas, para que se possa incrementar ou, no mínimo, obter resultados reprodutivos satisfatórios (McDOWELL, 2008). O objetivo neste artigo é descrever alguns dos principais eventos biológicos da senilidade reprodutiva da égua e algumas das suas principais conseqüências na eficiência reprodutiva.

REVISÃO DE LITERATURA

A vida reprodutiva da fêmea eqüina pode ser resumida em passos, como: nascimento, puberdade, maturidade reprodutiva, estro, coberturas, gestação, parto, lactação, estro, coberturas e gestação. Assim, este ciclo: estro - cobertura - gestação - parto - lactação, pode se repetir inúmeras vezes durante a vida útil de uma égua reprodutora até evoluir para senilidade reprodutiva (DAVIES-MOREL, 2003). Esses passos não acontecem sem causar seqüelas que se acumulam ao longo dos anos (WATSON, 2005).

Disfunções Uterinas

O avançar da idade e o aumento de partições, faz com que o útero adquira uma posição mais crânio-ventral no abdômen causado pela perda do suporte estrutural caudal do aparelho reprodutivo e estiramento do ligamento largo. Assim, podem ocorrer falhas na limpeza uterina, advindas da alteração do posicionamento do aparelho genital e aumento de angiopatias em vasos uterinos (LeBLANC, 2003).

As angiopatias em éguas reprodutoras estão associadas com o número de partos e o avançar da idade (LeBLANC, 2003). Em éguas idosas e com elevado número de partos observa-se aumento de alterações inflamatórias degenerativas no sistema vascular uterino como mudanças angioescleróticas, caracterizadas por moderada esclerose vascular íntima e superficial. Ainda,

em éguas velhas com elevado número de partos, registra-se a chamada **esclerose da prenhez** que é o aumento de angiose caracterizado como aumento de ruptura da membrana elástica interna, atrofia medial e íntima, elastose adventicial e calcificação medial da parede dos vasos (LeBLANC et al., 1998). As alterações hemodinâmicas e hormonais durante a prenhez e o puerpério induzem a remodelagem vascular. O ciclo vascular de crescimento durante a prenhez e a involução no pós-parto resultam em progressiva degeneração vascular. Em adição, severa angiose é associada à flebectasia e linfangiectasia que podem estar relacionadas à infertilidade em éguas velhas e, além disso, à redução da circulação uterina sanguínea e linfática (GRÜNINGER et al., 1998).

A endometrite é uma importante causa de redução da fertilidade e de danos ao endométrio em éguas, podendo ser categorizada em aguda, crônica, ativa, sub-clínica, pós-parto, bacteriana, fúngica, viral, cobertura induzida, dentre outras (HURTTGEN, 2006). Éguas idosas apresentam maior incidência de endometrite tipo crônica e induzida pós-cobertura em relação a éguas mais jovens (VONREITZENSTEIN et al., 2002; LeBLANC, 2003; HURTTGEN, 2006).

A endometrite induzida pós-cobertura está associada ao retardo da limpeza física do ambiente uterino devido, principalmente, às disfunções da contratilidade uterina e com a corroboração de outras alterações histopatológicas, tais como lacunas linfáticas, angiopatias e fibrose peri-glandulares (endometrose) (VONREITZENSTEIN et al., 2002; LeBLANC, 2003).

A degeneração vascular endometrial também contribui para o atraso na limpeza uterina. Esclerose dos vasos (elastose, fibrose, fibroelastose, fibrose perivascular e processos de calcificação) tem sido registrada no exame histopatológico do endométrio de éguas com acúmulo anormal de fluido intrauterino. A angiose parece reduzir, indiretamente, a fertilidade por meio da menor perfusão endometrial e por distúrbio na drenagem uterina, causadas pela redu-

zida função das veias e dos vasos linfáticos (linfangiectasia endometrial) que, conseqüentemente, levam à persistência do edema endometrial, formando as lacunas linfáticas (LeBLANC, 2003).

As causas da baixa atividade miometrial são desconhecidas, sendo que os mecanismos mais prováveis são: a) mudanças na liberação (sistêmica/local) de agentes miotônicos (prostaglandina/ocitocina); b) produção alterada de substâncias neuromusculares ou vasoativas com efeito na atividade miometrial; c) hipofuncionalidade da musculatura uterina intrínseca; e/ou d) acúmulo de óxido nítrico (alteração da fosforilação de proteínas contrácteis) (LeBLANC et al., 1998; NIKOLAKOPOULOS et al., 2000; RIGBY et al., 2001; LeBLANC, 2003).

A contratilidade uterina é conseqüência da despolarização/repolarização da membrana plasmática da musculatura miometrial. Um feixe dessas células atua como células especializadas, tipo marca-passo, que desencadeia a atividade contráctil da musculatura uterina. Porém, diferente do miocárdio, no miométrio essas células não são representadas por uma estrutura única. Assim, teoricamente, qualquer célula miometrial é capaz de assumir a função de marca-passo. Existem regiões de marca-passo no miométrio do corno uterino em éguas normais que causam a contração inicial, originada neste ponto e, então, propagando-se em direção ao cérvix. Em contraste, as regiões de marca-passo em éguas susceptíveis à endometrite aparecem mais freqüentemente no corpo uterino, podendo essa localização ser intrínseca a éguas problema (VONREITZENSTEIN et al., 2002).

A placenta eqüina é um complexo e especializado órgão que providencia uma via de comunicação essencial (troca de gases, nutrientes e catabólitos) de ambos os componentes da circulação materna e fetal. É o local de síntese, secreção e absorção de substâncias essenciais para o desenvolvimento do feto que incluem hormônios, fatores de crescimento, enzimas,

proteínas e carboidratos (GINTHER, 1992; WILSHER e ALLEN, 2003). A idade e a ordem de parição da égua, além das condições endometriais, são fatores determinantes na área microscópica de contato materno-fetal da placenta e, por consequência, na eficiência do órgão. A eficiência placentária pode se refletir no crescimento (peso ao parto) e maturação do feto. Em éguas da raça Puro Sangue Inglês (PSI) a área de contato materno-fetal da placenta e o peso do potro ao parto aumentam até os 16 anos e declina a partir de então (WILSHER e ALLEN, 2003).

Alterações uterinas crônicas como cistos e extensas áreas de fibrose afetam adversamente a relação entre o córion e o endométrio podendo, assim, alterar a transferência de nutrientes do organismo materno para o fetal, o que pode causar circulação placentária hipofuncionante. Desta maneira, teoricamente, gestações de éguas idosas são mais predispostas a apresentarem síndrome do **mal ajustamento fetal** (ROSSDALE, 2004).

Senilidade

Na maioria dos programas de transferência de embriões observa-se alto percentual de éguas idosas, nestas éguas registram-se os piores resultados reprodutivos devido a distúrbios na ovulação, maturação oocitária e/ou endometrite crônica (LOSINNO e ALVARENGA, 2006). Eigenheer-Moreira et al. (2007) realizaram estudo comparativo da histologia endometrial em éguas (3-23 anos) das raças Mangalarga Marchador e Campolina envolvidas em programas de transferência de embriões, classificadas com base no histórico reprodutivo como repetidoras de cio ($n = 25$) sendo 15 doadoras e 10 receptoras de embrião; e não repetidoras de cio ($n = 11$) sendo quatro éguas doadoras e sete receptoras. Os autores registraram correlação entre o histórico de infertilidade e os achados histopatológicos. Houve uma correlação positiva entre a idade e a subfertilidade. Assim, quanto mais velha a égua, maior a subferti-

lidade, e correlação entre a categoria da biópsia e a subfertilidade, ou seja, quanto mais alterações histológicas, maiores as chances da égua ser subfértil.

Éguas idosas são mais propensas a apresentarem perdas gestacionais que éguas jovens e, embora ocorram perdas durante a gestação avançada, a maior parte destas ocorre na gestação inicial (BALL, 2000). Em éguas normais em ciclos normais (comumente jovens), após a chegada do embrião ao útero, este encontrará um ambiente adequado a sua sobrevivência e ao estabelecimento da gestação (GINTHER, 1992). Em oposição, o embrião em éguas idosas poderá encontrar um ambiente uterino desfavorável a sua sobrevivência, o que poderá ocasionar atraso no desenvolvimento embrionário, após a chegada ao útero e, assim, predispor a um deficiente mecanismo de sinalização endometrial, o que causará retorno ao estro, comumente, 16 dias após a ovulação (LeBLANC, 2003).

Disfunções Oocitárias

Ocorre uma significativa diminuição na taxa de partos com potros viáveis conforme aumenta a idade da reprodutora, explicável por razões biológicas, uma vez que os ovócitos da égua são formados durante a vida fetal, ou seja, em uma égua de 20 anos de idade, seus ovócitos possuirão idade semelhante (McDOWELL, 2008). Isto implicará em não-disjunção dos cromossomos bivalentes e a separação prematura das cromátides irmãs, sendo associadas à ocorrência de aneuploidia.

Alguns autores (ANGELL et al., 1993) têm identificado a pré-divisão das cromátides como a principal fonte de aneuploidia entre oócitos. Estudos em humanos demonstraram que a frequência do cruzamento entre as cromátides (quiasma) diminui com o avançar da idade materna e a frequência de bivalentes com terminais quiasmáticos é maior em oócitos mais velhos. O decréscimo na frequência de quiasmas é acompanhado pela produção de univalen-

tes, os quais são responsáveis pela não-disjunção que podem estar relacionadas com o distúrbio de fuso (PLACHOT, 2003), sugerindo que a formação do fuso é afetada pelo desafio do metabolismo do oócito ou pelos seus precursores durante o longo período de descanso no estágio dictiado no ovário antes da retomada da maturação, que pode ser diretamente afetada pela redução do pH (EICHENLAUB-RITTER, 1998). O envelhecimento pode, também, comprometer a habilidade do aparato meiótico em balancear diretamente a segregação cromossômica (PLACHOT, 2003).

O erro do balanceamento cromossômico pode levar à falha na fecundação e na implantação, além da perda embrionária, incluindo reabsorção e aborto em vários estádios da gestação. Estudos comparativos entre oócitos de éguas velhas e potras, demonstraram que a aneuploidia pode estar associada a diferenças morfológicas citoplasmáticas secundárias, com os oócitos de éguas velhas tendo atraso na maturação da metáfase II (AGUIAR et al, 2002). Estes oócitos possuem menor área ocupada pelos grânulos corticais, maior área ocupada pelo retículo endoplasmático liso e maiores vesículas citoplasmáticas por oócito, indicando aumento da incidência de defeitos degenerativos (ARMSTRONG, 2001). Parece provável que, em oócitos de éguas velhas, esta redução seja secundária ao aumento da incidência de aneuploidia; contudo, isto permanece a ser estabelecido para esta espécie (BALL, 2000).

Apesar da falta de comprovação, na espécie eqüina, do envolvimento da aneuploidia na perda embrionária precoce, alguns estudos indicam diferenças na taxa de gestação entre oócitos de éguas jovens e velhas. Podendo a taxa de aneuploidia ser maior em éguas mais velhas, até mesmo maior do que em humanos. Sendo que, independentemente dos efeitos da tuba e das patologias uterinas, a taxa de subfertilidade em éguas mais velhas poderá resultar da fertilização de oócitos que não tiveram maturação meiótica apropriada ou devido a maior prevalência de anormalidade dos cro-

mossomos nesses animais. Isto, segundo alguns autores, é devido aos oócitos de éguas mais velhas requererem maior período de tempo para maturar até a segunda metáfase, comparado com oócito de éguas de menor idade (BRINSKO et al., 1995).

Além disso, devido à formação do fuso meiótico, mitótico e a segregação cromossômica serem processos ativos dependentes, criticamente, da energia gerada pela mitocôndria, especula-se que o impedimento da função mitocondrial é a raiz da causa do aumento da incidência de anormalidades cromossômicas em embriões de fêmeas velhas. Durante o crescimento e maturação do oócito, o número de mitocôndrias aumenta, de dezenas a centenas, no estágio de folículo primordial e de centenas a milhares, no momento da ovulação. Contudo, neste ponto, a replicação mitocondrial do oócito pára e, pelo menos em camundongos, não reinicia até o início do estágio de gastrulação do desenvolvimento do embrião. Como resultado, o início da divisão celular embrionária envolve um grupo finito de mitocôndrias derivadas do oócito (RAMBAGS et al., 2006).

Especula-se que, em éguas velhas, uma espécie de oxigênio reativo, gerado durante a fosforilação oxidativa constitutiva, tem mais tempo de infligir danos cumulativos sobre a membrana mitocondrial do oócito. No entanto, essa lesão só torna-se aparente quando a demanda de energia pelo oócito é maior, por exemplo, durante a maturação *in vitro*. A redução no número de mitocôndrias e a qualidade de oócitos maturados de éguas velhas podem ter um conseqüente efeito sobre a competência do desenvolvimento. Em mulheres, o baixo número de cópias do DNA mitocondrial (mtDNA) do oócito tem sido associado com reduzida fertilidade, enquanto em camundongos, extensivos danos à mitocôndria do oócito, restringi a habilidade que este tem em sofrer a quebra da vesícula germinal, a formação do fuso meiótico, a segregação do cromossomo, a extrusão do corpo polar e a formação do blastocisto (RAMBAGS et al., 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alterações no ambiente da tuba uterina e do útero colaboram para as perdas embrionárias precoces em animais mais velhos. Oócitos envelhecidos e de animais senis apresentam mitocôndrias com anomalias genéticas e morfológicas, sendo que suas conseqüências ainda precisam ser melhor estudadas. Estes defeitos, aparentemente, são as causas mais prováveis do aumento das perdas reprodutivas em éguas idosas.

As informações relatadas anteriormente esclareceram alguns dos principais eventos que ocorrem com éguas idosas, demonstrando claramente que maior atenção deve ser dispensada a esta categoria animal para que melhores resultados possam ser alcançados ao final da estação reprodutiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, J. J.; LOSINNO, L.; KONCURAT, M. et al. Nuclear, cytoplasmic and mitochondrial patterns of ovulated oocytes in young and mares. **Theriogenology**, Amsterdam, v. 58, n. 2-4, p. 689-692, 2002 (Abstract).
- ANGELL, R. R.; XIAN, J.; KEITH, J. Chromosome anomalies in human oocytes in relation to age. **Human Reproduction**, [S.l.], v. 8, n. 7, p. 1047-1054, 1993.
- ARMSTRONG, D. T. Effects of maternal age on oocyte developmental competence. **Theriogenology**, Amsterdam, v. 55, n. 6, p.1303-1322, 2001.
- BALL, B. A. Reduced reproductive efficiency in the aged mare: role of early embryonic loss. In: Recent Advances in Equine **Theriogenology**. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, Iowa, 2000. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/AAEP/2000/contents.pdf>> Acesso em: 02/09/2006.
- BRINSKO, S.P.; BALL, B.A.; ELLINGTON, J.E. In vitro maturation of equine oocytes obtained from different age groups of sexually mature mares. **Theriogenology**, Amsterdam, v. 44, n. 4, p. 461-469, 1995.
- CARNEVALE, E.M. The mare model for follicular maturation and reproductive aging in the woman. **Theriogenology**. Amsterdam, v. 69, n. 1, p. 23-30, 2008.
- DAVIES-MOREL, M.C.G. **Equine reproductive physiology breeding and stud management**. Wallingford: CABI Publishing, 2003, 374 p.
- EIGENHEER-MOREIRA, J. F.; FERNANDES, F. T.; QUEIROZ, F.R. et al. Estudo comparativo de éguas repetidoras ou não de cio através da avaliação histológica do endométrio e das concentrações plasmáticas de progesterona. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica - RJ, v. 27 n. 12, p. 506-512, 2007.
- EICHENLAUB-RITTER, U. Genetics of oocyte ageing. **Maturitas**, Amsterdam, v. 30, n. 2, p. 143-169, 1998.
- GINTHER, O.J. **Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects**. Cross Plains: Equiservices. 2ª ed. 1992, 642p.
- GRÜNINGER, B; SCHOON, H.A.; SCHOON, D. et al. Incidence and morphology of endometrial angiopathies in mares relationship to age and parity. **Journal of Comparative Pathology**, Amsterdam, v. 119, n.3, p. 293-309, 1998.
- HURTGEN, J.P. Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: A review. **Theriogenology**. Amsterdam, v. 66, n.3, p. 560-566, 2006.
- LeBLANC, M. M.; NEUWIRTH, L.; JONES, L. et al. Differences in uterine position of reproductively normal mares and those with delayed uterine clearance detected by scintigraphy. **Theriogenology**, Amsterdam, v. 50, n. 1, p.49-54, 1998.
- LeBLANC, M. M. Persistent mating induced endometritis in the mare: pathogenesis, diagnosis and treatment. In: Recent Advances in Equine Reproduction, B.A. Ball (Ed.) Publisher: *International Veterinary Information Service* (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2003.
- LOSINNO, L.; ALVARENGA, M.A. Fatores críticos em programas de transferência de embriões em eqüinos no Brasil e Argentina. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v.34 (Suppl1), p. 39-49, 2006.
- McDOWELL, K. Factors affecting reproductive success in broodmares. Alberta Canada government department: Agriculture and Rural Development. acessado em: 10/07/2008. Dispo-

nível em: <[www1.agric.gov.ab.ca/\\$department/deptdocs.nsf/all/hrs6946](http://www1.agric.gov.ab.ca/$department/deptdocs.nsf/all/hrs6946)>.

NIKOLAKOPOULOS, E.; KINDAHL, H.; GILBERT, C.L. et al. Release of oxytocin and prostaglandin F₂ around teasing, natural service and associated events in the mare. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v.63, n. 1-2, p. 89-99, 2000.

PLACHOT, M. Genetic Analysis of the Oocyte - A Review. **Placenta**, Amsterdam, v. 24, (suppl 2), p. 66-69, 2003.

RAMBAGS, B. P. B.; VAN BOXTEL, D. C. J.; THARASANIT, T. et al. Maturation in vitro leads to mitochondrial degeneration in oocytes recovered from aged but not young mares. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 94, n. 1-4, p. 359-361, 2006.

RICKETTS, S.W. **Uterine structural normality and abnormalities**. IN: RICKETTS, S.W. Equine stud medicine course. British Equine Veterinary Association: Newmarket, 10^a ed. 2005, p.70-77.

RIGBY, S. L.; BARHOUMI, R.; BURGHARDT, R. C. et al. Mares with delayed uterine clearance have an intrinsic defect in myometrial function. **Biology of Reproduction**, London, v.65, n. 3, p. 740-747, 2001.

ROSSDALE, P.D. The maladjusted foal: influences of intrauterine growth retardation and birth trauma. In: 50th ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, Denver, Colorado, 2004. Publisher: American Association of Equine Practitioners, Lexington KY/ International Veterinary Information Service, Ithaca, NY (www.ivis.org), 2004.

VONREITZENSTEIN, M.; CALLAHAN, M. A.; HANSEN, P. J. et al. Aberrations in uterine contractile patterns in mares with delayed uterine clearance after administration of detomidine and oxytocin. **Theriogenology**, Amsterdam, v. 58, n.5, p. 887-898, 2002.

WATSON, E. **Normal uterine function and the principles of uterine defence**. IN: RICKETTS, S.W. Equine stud medicine course. British Equine Veterinary Association: Newmarket, 10^a ed. 2005, p.78-81.

WILSHER, S.; ALLEN, W.R The effects of maternal age and parity on placental and fetal development in the mare. **Equine Veterinary Journal**. Newmarket, v. 35, n. 5, p.476-483, 2003.

WILSON, J. Care of elderly horses. University of **Minnesota**: Extension Services, Minneapolis, MN (www.extension.umn.edu/horse), 2007.