

## ASPECTOS RELACIONADOS À FORMAÇÃO, FUNÇÃO E REGRESSÃO DOS CORPOS LÚTEOS SUPLEMENTARES EM ÉGUAS

Elisa Sant'Anna Monteiro da Silva<sup>1</sup>  
José Nicolau Próspero Puoli Filho<sup>2</sup>  
Cezinande de Meira<sup>3</sup>

### RESUMO

Os corpos lúteos suplementares (CLS) são estruturas ovarianas que se desenvolvem a partir dos 36-40 dias de gestação, pelo estímulo hormonal da gonadotrofina coriônica equina (eCG) secretada pelos cálices endometriais. Os CLS são compostos pelos corpos lúteos acessórios, resultantes da luteinização dos folículos anovulatórios e pelos corpos lúteos secundários, formados a partir da ovulação de alguns folículos. Junto com o corpo lúteo primário e a unidade feto-placentária, constituem uma das fontes de progesterona que contribui para a manutenção da gestação nos equinos. O processo que dá origem aos corpos lúteos suplementares envolve, além do aspecto endocrinológico, fatores imunológicos desencadeados pela origem dos cálices endometriais, que por sua vez secretarão o eCG que estimulam a formação dos CLS. No entanto, o significado desta invasão e posterior resposta imunológica vão além da formação dos CLS e envolve mecanismos responsáveis pela manutenção da gestação. A suplementação de progesterona por estes corpos lúteos possui tempo limitado e a regressão dessas estruturas está ligada ao mecanismo de regressão dos cálices endometriais, embora esta última ocorra antes da regressão dos CLS. O estudo dos CLS possibilita o esclarecimento da real contribuição destes à manutenção da gestação, além de possibilitar redução nos tratamentos hormonais utilizados em programas de transferência de embriões.

**Palavras-chave:** corpos lúteos, cálices endometriais, égua, progesterona.

### ASPECTS RELATED TO FORMATION, FUNCTION AND REGRESSION OF SUPPLEMENTARY CORPORA LUTEA IN MARES

### ABSTRACT

Supplementary corpora lutea (SCL) are ovarian structures that develop from 36-40 days of gestation through equine chorionic gonadotropin (eCG) hormonal stimulation, secreted by the endometrial cups. The SCL are composed by accessory corpora lutea, resulting from follicle luteinization and by secondary corpora lutea, which arise from some follicles ovulation. These structures, together with the primary corpus luteum and the fetoplacental unit, constitute one of the progesterone sources that contribute to pregnancy maintenance in equine species. The process that gives rise to the supplementary corpora lutea involves endocrine and immunological features, triggered by the origin of the endometrial cups, that in turn secrete eCG stimulating SCL formation. However, the purpose of this invasion and its subsequent

<sup>1</sup> Mestranda do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp – Botucatu – SP – Brasil

<sup>2</sup> Professor Assistente Doutor do Departamento de Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp – Botucatu – SP – Brasil

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp – Botucatu – SP – Brasil.

Autor para correspondência: Elisa Sant'Anna Monteiro da Silva. Email: [elisa\\_santanna@yahoo.com.br](mailto:elisa_santanna@yahoo.com.br) Endereço: Depto. de Reprod. Animal e Radiol. Vet., FMVZ, Unesp – Campus de Rubião Jr., s/n – Botucatu – SP – Brasil. CEP: 18.618 – 970. Tel.: (14) 3811 6249

immunological response involves pregnancy maintenance mechanisms. Progesterone supplementation by these corpora lutea is limited and regression of these structures is connected to endometrial cups regression, although the latter occurs before the SCL regression. The SCL study allows explanation of the real contribution of these structures to pregnancy maintenance and also enables reduction of hormone treatment applied in embryo transfer programs.

**Keywords:** corpora lutea, endometrial cups, mares, progesterone.

## ASPECTOS RELACIONADOS CON LA FORMACIÓN, FUNCIÓN Y REGRESIÓN DE LOS CUERPOS LÚTEOS SUPLEMENTARIOS EN YEGUAS

### RESUMEN

Los cuerpos lúteos suplementarios (CLS) son estructuras ováricas que se desarrollan a partir de los 36-40 días de gestación, por estímulo hormonal de la gonadotropina coriónica equina (eCG) secretada por las copas endometriales. Los CLS están compuestos por los cuerpos lúteos accesorios que resultan de la luteinización de los folículos anovulatorios y por los cuerpos lúteos secundarios, formados a partir de la ovulación de algunos folículos. En conjunto con el cuerpo lúteo primario y la unidad fetoplacentaria, los CLS constituyen una de las fuentes de progesterona encargadas de mantener la gestación en los équidos. El proceso que da origen a los CLS involucra, además del aspecto endocrinológico, factores inmunológicos desencadenados a consecuencia de la génesis de las copas endometriales, que a su vez, secretarán eCG estimulando así la formación de los CLS. Sin embargo, el significado de esta invasión y la respuesta inmunológica ulterior va más allá de la formación de los CLS y está relacionada con los mecanismos responsables por el mantenimiento de la gestación. La secreción de progesterona por parte de los CLS tiene un periodo limitado y su regresión está ligada al mecanismo de regresión de las copas endometriales, a pesar de esta última ocurrir antes que la de los CLS. El estudio de los CLS posibilita el esclarecimiento de la contribución real de estas estructuras al mantenimiento de la gestación, además de posibilitar la reducción de los tratamientos hormonales utilizados en los programas de transferencia de embriones.

**Palabras clave:** cuerpos lúteos, copas endometriales, yeguas, progesterona.

### INTRODUÇÃO

A manutenção da gestação em equinos, assim como nas demais espécies domésticas, requer constante síntese de progesterona. Sabe-se que em éguas a progesterona tem inicialmente origem ovariana, sendo secretada pelo corpo lúteo primário (CLP) e, a partir dos 36-40 dias de gestação, pelo conjunto CLP e corpos lúteos suplementares (CLS). Aproximadamente aos 180 dias de gestação não há mais produção de progesterona pelos corpos lúteos da égua e a unidade feto-placentária, embora já contribuindo com a produção de progestágenos no período anterior à regressão dos CLS, assume a produção até a fase final da gestação (1).

A embriogênese na espécie equina possui uma característica única no que diz respeito ao desenvolvimento da cinta coriônica e à sua posterior invasão do endométrio (2). No início da gestação, concentrações altas do hormônio gonadotropina coriônica equina (eCG) aparecem no soro materno. O eCG é secretado por estruturas placentárias chamadas cálices endometriais, as quais se originam das células trofoblásticas da cinta coriônica e, após certo tempo de atividade, são imunologicamente destruídas (3, 4). Este hormônio, juntamente com

o hormônio folículo estimulante (FSH) liberado pela glândula pituitária, é responsável pela formação dos CLS na égua gestante. Os CLS complementam a produção de progesterona secretada pelo CLP, sendo observados aproximadamente no 40º dia de gestação e regredindo em torno dos 150-200 dias (4).

O objetivo desta revisão é discorrer sobre os principais aspectos relacionados aos corpos lúteos suplementares. Serão abordados os complexos mecanismos envolvidos com sua origem, assim como suas características, função e os processos responsáveis pela sua regressão. Além disso, será discutida a relação dos CLS com o tempo de tratamento com progestágenos administrados em receptoras acíclicas nos atuais programas de transferência de embriões.

## PRODUÇÃO DE PROGESTERONA DURANTE A GESTAÇÃO EM ÉGUAS

A progesterona (P4) é o hormônio fundamental para a manutenção da prenhez (5, 6). Todos os animais domésticos necessitam da constante produção de P4 e de seus ativos metabólicos biológicos, como as  $5\alpha$  – dihidroprogesteronas ( $5\alpha$ DHP), para manter adequado ambiente uterino para o desenvolvimento do feto. Diferentemente da cabra, porca, vaca e cadela, que apresentam a produção total de progesterona da gestação a partir do prolongamento da funcionalidade do corpo lúteo, a égua necessita de quatro componentes que se combinam para gerar a produção total de progesterona e progestágenos (Ex:  $5\alpha$ -pregnonas) necessários à manutenção da gestação, sendo estes o corpo lúteo primário, os corpos lúteos suplementares, o alantocório e as glândulas adrenais do feto (5).

O corpo lúteo primário (CLP) é aquele formado logo após a ovulação do ovócito que levou à formação do conceito. Em éguas gestantes o CLP persiste além da sua duração normal de 14-16 dias devido ao reconhecimento materno da gestação, período no qual o embrião secreta fatores luteotróficos para permitir a continuidade da gestação (1, 7). Tendo resistido ao processo da luteólise durante os dias 14-16 pós-ovulação, o CLP persiste nos ovários, mas os níveis de progesterona decrescem gradativamente durante os próximos 20 dias ou mais (7).

Os corpos lúteos suplementares começam a se desenvolver nos ovários ao redor dos 40 dias de gestação (1, 4, 8, 9). Os CLS produzem progesterona após a ovulação ou luteinização dos folículos, em resposta à fração luteinizante do eCG sobre os folículos mais avançados das ondas foliculares estimuladas pela contínua secreção de FSH pela pituitária (1, 7, 10).

A progesterona produzida pelos CLS complementa a P4 produzida pelo CLP e juntos mantêm a gestação nos primeiros cinco meses de prenhez (4). Todos os corpos lúteos, tanto o primário quanto os suplementares, degeneram por volta dos 150-200 dias de gestação (1, 4, 7-9).

Durante o período de expansão do alantocório, entre os dias 40 e 120 de gestação, as células trofoblásticas adquirem capacidade de sintetizar diversos hormônios (5). Dentre eles, destaca-se a progesterona e os metabólitos  $5\alpha$ DHP e  $20\alpha$ -hidroxi- $5\alpha$ -pregnane-3-ona, observados ao redor dos 70 dias de gestação, sendo produzidos pela utilização exclusiva de fontes maternas de colesterol (11).

Desta forma, entre os dias 70 e 120 de gestação, as concentrações de progesterona e progestágenos encontradas no plasma representam uma mistura de P4 secretada pelos corpos lúteos primário e suplementares em processo de declínio e pelos progestágenos da placenta secretados pelo alantocório em crescimento (5).

Nas últimas 4 a 6 semanas de gestação, as glândulas adrenais em crescimento e em processo de maturação do feto secretam quantidades crescentes de pregnenolona, a qual é convertida à progestágeno pelo alantocório (12).

## CÁLICES ENDOMETRIAIS

Por volta do 25º dia de gestação, células trofoblásticas fetais sofrem mudanças celulares para formar a cinta coriônica no local de junção do alantóide em desenvolvimento com o saco vitelínico em regressão. Essas células trofoblásticas da cinta coriônica invadem o epitélio uterino adjacente aproximadamente aos 38 dias de gestação, migrando para a lâmina própria para se diferenciar nos cálices endometriais (4, 7, 10). Cada unidade destes é composta de uma densa massa de células trofoblásticas epitelióides, binucleadas, entremeadas por alguns vasos sanguíneos e pelas porções fúndicas distendidas das glândulas endometriais (13). Macroscopicamente, os cálices constituem protuberâncias endometriais em forma de círculo ou ferradura ao redor do concepto no corno uterino gravídico (1). Medem 1 a 2 cm de largura, podendo variar consideravelmente no comprimento, desde estruturas bem individualizadas de 1 a 3 cm a “fitas” alongadas que podem medir acima de 20 cm de comprimento. Essas diferenças advêm da configuração do endométrio e da tonicidade do miométrio no momento da invasão da cinta coriônica (14).

A formação dos cálices endometriais possui dois aspectos importantes na manutenção da gestação. O primeiro diz respeito ao aspecto endócrino, em que há secreção de eCG pelas células dos cálices. O eCG, hormônio glicoproteico de alto peso molecular, é liberado inicialmente para a circulação materna pelo sistema linfático que drena o útero e mais tarde acumula-se na secreção exócrina das glândulas endometriais, pela liberação dos componentes presentes nas células dos cálices em degeneração (15). Este hormônio é observado em amostras de sangue de éguas gestantes em torno de 37 a 41 dias, aumentando rapidamente para níveis elevados ao redor dos 60-80 dias, quando então decresce lentamente para níveis baixos ou não detectáveis por volta dos 120 a 160 dias (4, 16). A característica mais incomum e interessante da molécula de eCG é a capacidade que possui de expressar atividade biológica tanto de FSH (hormônio folículo estimulante) quanto de LH (hormônio luteinizante), em uma fração de 1,4:1 (17), quando administrado para outras espécies domésticas (10). No entanto, o eCG possui baixa capacidade de se ligar aos receptores gonadais dos próprios equinos (<2%) em relação à capacidade ligante do FSH e LH da pituitária (18).

Na égua, durante o período de plena atividade, o componente LH do eCG luteiniza folículos que se desenvolvem durante a primeira metade da gestação pela contínua liberação de FSH pela pituitária (não pela fração FSH do eCG) ou eventualmente estimula a ovulação desses folículos (7), formando os corpos lúteos acessórios (luteinização dos folículos anovulatórios) e corpos lúteos secundários (ovulação dos folículos). O conjunto dos corpos lúteos acessórios e corpos lúteos secundários recebe a denominação de corpos lúteos suplementares (1, 4).

O segundo aspecto diz respeito à reação imunológica causada pelas células trofoblásticas invasoras que irão formar os cálices endometriais. Estas células especializadas expressam altas concentrações de antígenos paternos ligados ao complexo de histocompatibilidade maior da classe I (MHC I) antes e alguns dias após a invasão. Desta forma provocam uma forte resposta imune humoral pela mãe, verificada pela presença de altos títulos de anticorpos anti-paternos no soro (19, 20). Além disso, a invasão pelas células coriônicas também provoca uma forte resposta celular no endométrio. O aparecimento de linfócitos no estroma endometrial ocorre poucas horas após a invasão inicial das células da cinta coriônica e aumentam drasticamente em número a partir dos dias 60-70 de gestação. Nesta fase também há o aparecimento de células mononucleares, como as células do plasma, macrófagos e eosinófilos (21, 22).

As interações imunológicas que ocorrem pela formação dos cálices endometriais possuem importantes significados. O breve período de expressão dos antígenos conjugados ao

MHC I pelas células da cinta coriônica provoca um estímulo específico ao sistema imune materno, possivelmente neutralizando a citotoxicidade das células NK (do inglês “natural killer”) presentes no epitélio uterino no momento da invasão das células da cinta coriônica (23). Além disso, Donaldson et al. (24) demonstraram que os cálices endometriais já diferenciados não expressam moléculas do MHC I. A expressão prolongada do MHC I poderia ser deletéria, por provocar a geração de linfócitos T citotóxicos e consequente perda dos cálices endometriais e do feto.

A expressão dos antígenos conjugados ao MHC I também torna capaz a produção de células T auxiliares, como evidenciado pela presença de anticorpos anti-paternos na égua, assim como possibilita o reconhecimento pelos linfócitos T CD8+. A explicação mais aceitável para estes eventos imunológicos, a partir da presença desses elementos, é o direcionamento do sistema imune materno para a elaboração do padrão Th2 (tipo de célula auxiliar) de resposta, o qual favorece a manutenção da prenhez (25).

É importante ressaltar o estudo realizado por Allen et al. (26), em que foi realizada a transferência de embrião de jumento para égua receptora. No estudo em questão, foi verificado um pobre desenvolvimento das células trofoblásticas que constituem a cinta coriônica nos dias 36-38 de gestação. Como resultado, não houve desenvolvimento dos cálices endometriais e não foi constatada a presença do eCG no sangue materno. Ainda assim, o conceito continuou a se diferenciar e desenvolver até aproximadamente os dias 60 a 65 de gestação e a concentração de progesterona, proveniente do corpo lúteo primário, manteve-se constante entre 3 e 8 ng/mL neste período. A partir de então, na ausência da interdigitação normal das vilosidades coriônicas com o endométrio que acontecem normalmente nos dias 42 a 45, o processo de degeneração e morte foi observado e a concentração de P4 atingiu valores abaixo de 1 ng/mL.

O modelo experimental de Allen e colaboradores mostra a importância da reação causada pela formação dos cálices endometriais para ocorrer a placentação e a sobrevivência do embrião, pelo forte estímulo antigênico que as células trofoblásticas da cinta coriônica causam no organismo materno, fornecendo uma resposta imunológica protetora em relação ao feto.

A falha no desenvolvimento dos cálices endometriais neste modelo “embrião de jumento em útero de égua” ocorreu em 70% dos casos. Por outro lado, constatou-se que este processo não ocorreu em 30% dos casos restantes. Não houve o desenvolvimento dos cálices endometriais, entretanto ocorreu a implantação e interdigitação do alantocócion com o endométrio, em menor velocidade que nos casos de implantação convencional (embrião égua – útero égua), porém ocorreu o desenvolvimento normal do feto e o nascimento a termo. Nestas situações, a concentração de P4 também se manteve constante entre 40 e 70 dias de gestação (3 a 8 ng/mL), no entanto apresentou aumento gradual a partir dos 100 dias, possivelmente como resultado da elevação da síntese de progestágenos pela placenta (13). Este fato levantou a questão de quando este fenômeno pode ser imunologicamente ou geneticamente mediado. Além disso, questionou a real importância dos CLS, levando em consideração a ocorrência de gestações viáveis na ausência do desenvolvimento dos cálices endometriais e consequentemente dos corpos lúteos suplementares (7).

## **CARACTERÍSTICAS DOS CORPOS LÚTEOS SUPLEMENTARES**

Os corpos lúteos suplementares são glândulas associadas à dinâmica folicular. Essas estruturas começam a se formar aproximadamente no 40º dia de gestação, desenvolvendo-se em glândulas luteais funcionais, muitas das quais são comparáveis ao corpo lúteo primário (1). O número de corpos lúteos aumenta à medida que a gestação avança, com relatos de

formação até os 100 dias (27, 28). Os CLS ainda são observados nos ovários de alguns animais aos 180-200 dias de gestação (1, 9).

A aparência dos CLS varia consideravelmente, refletindo em uma divergência na morfologia. Entre os dias 40 e 70, aproximadamente, alguns CLS são extremamente grandes e possuem inicialmente aparência de um coágulo. Estes, com o tempo, reduzem em tamanho e adquirem células luteais de forma semelhante ao corpo lúteo maduro. Entretanto, alguns corpos lúteos suplementares passam por estágios de desenvolvimento semelhantes àqueles do corpo lúteo primário: alguns são relativamente sólidos, enquanto outros apresentam cavidades centrais de diferentes diâmetros (1). Estruturas esféricas são originadas de folículos anovulatórios (8), ao passo que estruturas que apresentam um prolongamento em direção à fossa da ovulação são originadas do processo de ovulação (8, 9).

O estudo de Martin et al. (9) revelou diferença quanto à fase de ocorrência dos corpos lúteos acessórios e dos corpos lúteos secundários. Observou-se maior número de corpos lúteos formados a partir da ovulação (secundários) durante os primeiros 120 dias de gestação, com a primeira observação realizada nos dias 39-45 de gestação, enquanto verificou-se maior número de corpos lúteos formados pela luteinização (acessórios) durante os 121-198 dias de gestação, sendo o primeiro observado no 39º dia. Já Squires et al. (8) e Silva et al. (28) sugeriram que os corpos lúteos secundários estão presentes em uma fase mais inicial da gestação, compreendida entre os 40 e 70 dias e os acessórios principalmente após os 70 dias. Considerando o total de corpos lúteos formados durante a gestação, pelo menos dois terços dos CLS formam-se a partir da luteinização dos folículos (1, 9). No período compreendido entre 80 e 100 dias de gestação, observou-se o maior número de CLS (8, 28).

Meira et al. (27) avaliaram a atividade ovariana e a concentração plasmática de estrógeno e progesterona em jumentas gestantes, detectando-se o primeiro corpo lúteo secundário no dia  $41,8 \pm 1,0$  (média  $\pm$  E.P.M.) e aumento em número até o dia 100 de gestação. Segundo estes autores, a maioria dos CLS formados (79,3%) apresentava formato esférico e pouca ecogenicidade, sugerindo que foram formados pela luteinização de folículos <30 mm de diâmetro. Já 13,8% do total de CLS apresentavam formato irregular, eram hiperecogênicos e pareciam se prolongar em direção à fossa ovulatória, sugerindo que alguns corpos lúteos suplementares podem formar-se após a ovulação de grandes folículos. Esses achados mostram a similaridade do padrão de desenvolvimento morfológico dos corpos lúteos suplementares em éguas e jumentas.

Em relação à concentração de progesterona sintetizada pelos CLS, Ginther (1), Allen (7) e De Mestre et al. (10) avaliaram o perfil hormonal de éguas no período em que os CLS encontravam-se presentes nos ovários, observando valores máximos de 15 a 20 ng/mL, aproximadamente, similares aos encontrados por Meira et al. (27) ao avaliarem a concentração de P4 em jumentas gestantes.

Outra informação a se considerar é o número de corpos lúteos suplementares formados por animal ou ovário. É importante observar que esta informação é escassa na literatura. Martin et al. (9) observaram a presença de dois a sete corpos lúteos suplementares por animal. Meira et al. (27) e Silva et al. (28) encontraram valores semelhantes em jumentas (dois a sete) e éguas (dois a seis), respectivamente, mostrando uma similaridade no número de CLS encontrado pelos autores citados.

## **REGRESSÃO DOS CÁLICES ENDOMETRIAIS E CORPOS LÚTEOS SUPLEMENTARES**

Logo após a descoberta da gonadotrofina coriônica equina em 1930, Cole e colaboradores chamaram a atenção para a próxima relação existente entre a secreção do eCG e o desenvolvimento de corpos lúteos suplementares nos ovários da égua (29). Assim como

há uma coincidência entre o desenvolvimento e persistência dos cálices endometriais produtores de eCG e os CLS, quando ocorre a regressão dos cálices, cessa o estímulo para a formação dos CLS (10). No entanto, a regressão dos cálices endometriais não coincide exatamente com a regressão dos CLS. A regressão dos corpos lúteos suplementares ocorre mais tardiamente, sendo possível observar a presença de CLS funcionais (com capacidade sintética de progesterona) até o dia 198 de gestação. Porém, na grande maioria dos casos, a redução da produção de progesterona é verificada a partir dos 160 dias de gestação, sugerindo que a partir deste momento ocorreu o processo de regressão (9).

A regressão dos cálices, responsável por cessar o estímulo à formação dos CLS, está ligada à resposta imune celular. O aparecimento de linfócitos no estroma do endométrio ocorre poucas horas após a invasão inicial das células da cinta coriônica e aumentam em número drasticamente a partir do dia 60-70 de gestação. Nesta fase também há o aparecimento de células mononucleares, como as células do plasma, macrófagos e eosinófilos (21, 22). Inicialmente, o acúmulo de leucócitos apenas reveste as células fetais estranhas ao organismo materno, porém, acima do 70º dia de gestação, quando as células da região central dos cálices endometriais começam a degenerar, os leucócitos invadem ativamente o tecido e atacam os cálices endometriais, culminando na morte e descamação de todo o cálice, com processo de necrose aproximadamente nos dias 100-120 de gestação (22).

Antczac e Allen (30) acreditavam que a morte dos cálices endometriais nos dias 100-120 de gestação era resultado da reação leucocitária que se formava no tecido materno em resposta à presença dos cálices fetais. Entretanto, estudos recentes sugerem que os mecanismos envolvidos são mais complexos. Primeiro, os cálices endometriais não expressam moléculas do MHC I (24) e também não expressam o MHC da classe II (31), responsável por montar resposta citotóxica. A ausência destas moléculas que apresentariam o antígeno paterno ao sistema imune evita que os cálices sejam destruídos pelos linfócitos citotóxicos (10). Segundo, a infiltração de células CD4+ presente ao redor dos cálices não inclui apenas linfócitos T auxiliares tradicionais e sim linfócitos T que possuem capacidade de regular e suprimir a resposta imune (32). Terceiro, as células fetais dos cálices endometriais possuem atividade inerente de modular a imunidade; produtos secretórios das células da cinta coriônica suprimem a proliferação de linfócitos e a expressão de citocinas (33).

Além disso, ao serem transplantadas para locais fora do útero em éguas não-prenhes (34, 35), as células da cinta coriônica apresentam características similares às dos cálices, incluindo secreção de eCG e habilidade de resistir à resposta imune celular e humoral montadas pela receptora (10). Estas habilidades apresentadas sugerem que as células binucleadas (cinta coriônica e cálices endometriais) possuem autocontrole, controlando seu próprio destino (10) e é possível que a reação leucocitária formada é, simplesmente, uma resposta à presença dos cálices endometriais em degeneração no final de seu tempo normal de vida (36).

## **CORPOS LÚTEOS SUPLEMENTARES E TRATAMENTO HORMONAL EM ÉGUAS RECEPTORAS ACÍCLICAS**

Atualmente, nos programas de transferência de embriões, faz-se uso da administração de progestágenos exógenos (progesterona natural ou sintética) em receptoras de embriões acíclicas, com objetivos de estabelecer e manter a gestação. Os tratamentos hormonais utilizados, que consistem na aplicação de estrógenos e posteriormente progestágenos, preparam a receptora para receber o embrião, mimetizando a condição fisiológica que ocorre nas éguas cíclicas (37). Após a confirmação da gestação na receptora, acredita-se que a aplicação dos progestágenos deve ser continuada até o momento em que a unidade feto-

placentária está suficientemente madura para manter a gestação, com a produção de seus próprios progestágenos (11). Desta forma, a aplicação da progesterona natural ou sintética é realizada até 100 a 120 dias de gestação para garantir a manutenção da prenhez nas centrais de transferência de embriões (38, 39).

Em contrapartida, pesquisas recentes correlacionam a interrupção do tratamento com a formação dos corpos lúteos suplementares. Greco et al. (38) sugeriram que a interrupção do tratamento pode ser realizada antes da maturação feto-placentária, a partir dos 40 dias de gestação, quando os CLS surgem nos ovários.

Já Silva et al. (40) sugeriram que o número de CLS formados e o tempo decorrido desde a primeira formação até o dia da interrupção do tratamento são variáveis importantes envolvidas na manutenção da gestação. Segundo estes autores, análises da concentração da progesterona plasmática, sintetizada pelos CLS, são necessárias para definir o momento de interrupção do tratamento. Em um futuro próximo, é possível que o tratamento hormonal administrado nas receptoras acíclicas seja reduzido, beneficiando proprietários e veterinários.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A produção extra de progesterona secretada pelos corpos lúteos suplementares auxilia na manutenção da gestação até aproximadamente os 100 dias, quando então a unidade feto-placentária está suficientemente madura para assumir a produção de progestágenos sem a contribuição dos ovários. No entanto, como demonstrado por Allen e colaboradores em 1987, foi verificada a sobrevivência de 30% das gestações extraespecíficas de jumentos em éguas sem a presença de qualquer corpo lúteo suplementar pela falha no desenvolvimento dos cálices endometriais. Este fato leva à crença de que a progesterona secretada pelos corpos lúteos suplementares pode não ser essencial para a manutenção da gestação.

Estudos envolvendo os corpos lúteos suplementares permitem o esclarecimento da real contribuição destes à manutenção da gestação e possibilita a redução do tempo de tratamento de protocolos hormonais utilizados em receptoras acíclicas, amplamente utilizados em programas de transferência de embriões.

## REFERÊNCIAS

1. Ginther OJ. Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects. 2º ed. Wisconsin: Equiservices; 1992.
2. Allen WR. The physiology of early pregnancy in the mare. In: Proceedings of the 46th Annual Convention of the AAEP; 2000, San Antonio. San Antonio, Texas: AAEP; 2000. v.46, p.338-54.
3. Allen WR, Moor RM. The origin of the equine endometrial cups. Production of PMSG by fetal trophoblast cells. *J Reprod Fertil.* 1972;29:313-6.
4. Brinsko SP, Blanchard TL, Varner DD, Scumacher J, Love CC, Hinrichs K, et al. Manual of equine reproduction. 3ª ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011.
5. Allen WR. Luteal deficiency and embryo mortality in the mare. *Reprod Domest Anim.* 2001;36:121-31.
6. Hafez ESE, Hafez B. Reprodução animal. 7ª ed. Barueri: Manole; 2004.
7. Allen WR. Fetomaternal interactions and influences during equine pregnancy. *Reproduction.* 2001;12:513-27.



8. Squires EL, Douglas RH, Steffenhagen WP, Ginther OJ. Ovarian changes during the estrous cycle and pregnancy in mares. *J Anim Sci.* 1974;38:330-8.
9. Martin JL, Saltiel A, Evans JW. Progesterone synthesis by different types of corpora lutea during the first 198 days of pregnancy. *J Equine Vet Sci.* 1989;9:84-7.
10. De Mestre AM, Antczak DF, Allen WR. Equine chorionic gonadotropin (eCG). In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. *Equine reproduction.* 2<sup>a</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2011. p.1648-63.
11. Holtan DW, Squires EL, Lapin DR, Ginther OJ. Effect of ovariectomy on pregnancy in mares. *J Reprod Fertil.* 1979;127 Suppl:457-63.
12. Thorburn GD. A speculative view of parturition in the mare. *Equine Vet J.* 1993; 14 Suppl:41-9.
13. Allen WR, Short RV. Interspecific and extraspecific pregnancies in equids: Anything goes. *J Hered.* 1995;88:384-92.
14. Allen WR, Wilsher S. A review of implantation and early placentation in the mare. *Placenta.* 2009;30:1005-15.
15. Allen WR, Stewart F. Equine chorionic gonadotropin. In: McKinnon AO, Voss JL. *Equine reproduction.* Malvern Pennsylvania: Lea & Febinger; 1993. p.397-403.
16. Cole HH, Hart GH. The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat. *Am J Physiol.* 1930;83:57-68.
17. Stewart F, Allen WR, Moor RM. Pregnant mare serum gonadotrophin: ratio of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone activities measured by radioreceptor assay. *J Endocrinol.* 1976;71:371-82.
18. Stewart F, Allen WR. The binding of FSH, LH and PMSG to equine gonadal tissues. *J Reprod Fertil.* 1979;27 Suppl:431-40.
19. Antczak DF, Bright SM, Remick LH, Bauman B. Lymphocyte alloantigens of the horse. I Serologic and genetic studies. *Tissue Antigens.* 1982;20:172-87.
20. Kydd J, Miller J, Antczak DF, Allen WR. Maternal anti-fetal cytotoxic antibody responses of equids during pregnancy. *J Reprod Fertil.* 1982;32 Suppl:361-9.
21. Amoroso EC. The endocrinology of pregnancy. *Br Med Bull.* 1955;17:117-25.
22. Allen WR. The influence of fetal genotype upon endometrial cup development and PMSG and progestagen production in equids. *J Reprod Fertil.* 1975;23 Suppl:405-13.
23. Lannier LL, Phillips JH. Natural killer cells. *Curr Opin Immunol.* 1992;4:38-42.
24. Donaldson WL, Oriol JG, Plavin A, Antczak DF. Developmental regulation of class I major histocompatibility complex antigen expression by equine trophoblastic cells. *Differentiation.* 1992;52:69-78.

25. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993;14:353-6.
26. Allen WR, Kydd JH, Boyle MS, Antczak DF. Extraspecific donkey-in-horse pregnancy as a model of early fetal death. *J Reprod Fertil*. 1987;35 Suppl:197-209.
27. Meira C, Ferreira JCP, Papa FO, Henry M. Ovarian activity and plasma concentrations of progesterone and estradiol during pregnancy in jennies. *Theriogenology*. 1998;49:1465-73.
28. Silva ESM, Frade SF, Meira C. Characterization of secondary corpora lutea formation in non-cyclic and cyclic embryo recipient mares (partial results). In: *Proceedings of the 25th Annual Meeting of the Brazilian Embryo Technology Society; 2011, Cumbuco. Cumbuco, Ceará: SBTE; 2011. p.421.*
29. Cole HH, Howell CF, Hart GH. The changes occurring in the ovary of the mare during pregnancy. *Anat Rec*. 1931;49:199-209.
30. Antczak DF, Allen WR. Maternal immunological recognition of pregnancy in equids. *J Reprod Fertil*. 1989;37 Suppl:69-78.
31. Donaldson WL, Zhang CH, Oriol JG, Antczak DF. Invasive equine trophoblast expresses conventional class I major histocompatibility complex antigens. *Development*. 1990;110:63-71.
32. De Mestre AM, Noronha L, Wagner B, Antczak DF. Split immunological tolerance to trophoblast. *Int J Dev Biol*. 2010;54:445-55.
33. Flaminio MJ, Antczak DF. Inhibition of lymphocyte proliferation and activation: a mechanism used by equine invasive trophoblast to escape the maternal immune response. *Placenta*. 2005;26:148-59.
34. De Mestre AM, Bacon SJ, Costa CC, Leadbeater JC, Noronha LE, Stewart F, et al. Modeling trophoblast differentiation using equine chorionic girdle vesicles. *Placenta*. 2008;29:158-69.
35. Adams AP, Antczak DF. Ectopic transplantation of equine invasive trophoblast. *Biol Reprod*. 2001;64:753-63.
36. Lunn P, Vagnoni KE, Ginther OJ. The equine immune response to endometrial cups. *J Reprod Immunol*. 1997;34:203-16.
37. Pinto CRF. Progestagens and progesterone. In: Mc Kinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. *Equine reproduction*. 2º ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2011. p.1811-7.
38. Greco GM, Avanzi BR, Fioratti EG, Queiroz FJR, Meira C, Alvarenga MA. Efeito da interrupção do tratamento com progesterona em éguas receptoras acíclicas apresentando a formação de corpos lúteos acessórios. *Acta Sci Vet*. 2008;36 Supl 2:590.
39. Rocha Filho AN, Pessôa MA, Gioso MM, Alvarenga MA. Transfer of equine embryos into anovulatory recipients supplemented with short or long acting progesterone. *Anim Reprod*. 2004;1:91-5.

40. Silva ESM, Frade S, Ferreira JC, Puoli Filho JNP, Meira C. Effect of interrupting altrenogest treatment in non-cyclic recipient mares on pregnancy maintenance: partial results. In: Resúmenes del 2º Congreso Argentino de Reproducción Equina; 2011, Rio Cuarto. Rio Cuarto: UNRC; 2011. p.551-3.

**Recebido em: 14/12/11**

**Aceito em: 28/05/12**