

ENDOCRINOLOGIA DA GESTAÇÃO*

Introdução

A placenta é a fusão das membranas fetais com o endométrio que permite a inter-relação fisiológica entre a mãe e o feto, estando unida ao embrião por um cordão de vasos sanguíneos. Ela é um órgão transitório peculiar dos mamíferos eutérios.

A principal função da placenta é separar os organismos materno e fetal. Também está envolvida nas trocas materno-fetais, incluindo o transporte de gases e nutrientes e protegendo o feto de bactérias e substâncias tóxicas. Além disso, exibe uma atividade endócrina parcial ou totalmente responsável pelo equilíbrio hormonal da gestação.

A abundante produção de hormônios esteróides e protéicos é amplamente usada no diagnóstico e monitoramento biológico da gestação, particularmente em mulheres. Assume-se que os hormônios e proteínas secretados pela placenta apresentam uma função na manutenção da gestação assim como no desenvolvimento fetal, mas suas funções não têm sido totalmente elucidadas.

Tipos de placenta

Os diferentes tipos de placenta podem ser classificados com relação aos seguintes aspectos:

- **Morfologia:** difusas na égua e na porca, cotiledonária em ruminantes, zonal nos carnívoros, discoidal nos roedores, mulheres e primatas;

- **Estrutura:** dependendo do número de tecidos placentários separando a circulação sanguínea materna da fetal. As camadas completas que separam os sangues materno e fetal são 6:

- a- Endotélio dos vasos sanguíneos do alantocórion
- b- Tecido conectivo do alantocórion
- c- Trofoblasto (córion)
- d- Endométrio
- e- Tecido conectivo uterino
- f- Endotélio dos vasos sanguíneos maternos.

O tipo de placentação pode ser:

- a- Eritélio-corial difusa: espécies que possuem camadas 1 a 6 (égua, porca),
- b- Eritélio-corial cotiledonária ou sindesmo-corial: possuem camadas 1 a 5 (ruminantes),
- c- Endotélio-corial: possuem as camadas 1 a 4 (gata e cadela)
- d- Hemo-corial: possuem as camadas 1 a 3 (primatas).

* Seminário apresentado pelo aluno GIOVANI NORO na disciplina ENDOCRINOLOGIA DA REPRODUÇÃO, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2002. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

- **Perda de tecido materno no momento do parto:**

- a- Decidual, com perda de tecidos, que pode ser moderada ou extensa.

- b- Não decidual, quando não há perdas de tecidos.

O tecido trofoblástico é o mais ativo do ponto de vista metabólico, apesar de representar apenas 10% do peso placentário total. O crescimento placentário envolve um período de divisão celular (em torno de 34 a 36 semanas) durante o qual o conteúdo de DNA aumenta (hiperplasia), seguido de um período de multiplicação celular mínima, enquanto a massa das células se mantém ou aumenta (hipertrofia).

O peso da placenta humana aumenta até o parto, diferentemente dos mamíferos. Por exemplo, na ovelha, o peso placentário atinge um platô após o primeiro terço da gestação e uma marcante placentólise (2/3) é observada durante os últimos dez dias de gestação.

As trocas transplacentárias são essenciais para o desenvolvimento fisiológico do feto. As vilosidades coriônicas desenvolvem uma enorme superfície de troca, alcançando aproximadamente 14m² na placenta humana ao parto. Na mulher, o fluxo de sangue uterino é de 500 a 700 ml/min, dos quais 80% é destinado a suprir a placenta. O sangue materno é conduzido por ramos terminais das artérias espirais que penetram no espaço intervilosos. A oxigenação do sangue fetal e a eliminação do CO₂ ocorre na vilosidade placentária. O oxigênio dissolvido no sangue materno passa diretamente para o sangue fetal, pois a hemoglobina fetal apresenta maior afinidade pelo O₂. Em contraste, o CO₂ se difunde em direção ao sangue materno, pois o sangue materno tem mais afinidade pelo mesmo. O feto recebe o sangue oxigenado que retorna para a placenta via artérias umbilicais.

As trocas placentárias ocorrem por diferentes mecanismos:

- **Por difusão simples:** moléculas de gás e água passam de uma área de alta concentração para uma área de baixa concentração, mantendo as concentrações constantes. O iodo facilmente atravessa a barreira placentária e se liga a glândula tireóide a partir da 12^a semana de gestação na espécie humana.

- **Por transporte ativo:** através das membranas celulares, processo que requer fornecimento de energia. O transporte de Na⁺/K⁺ por um lado e de Ca⁺⁺ por outro, estão acoplados ATPase que hidrolisa ATP para produzir a energia requerida. A Na⁺/K⁺ ATPase faz parte da bomba de Na⁺/K⁺ assim como a Ca⁺⁺ ATPase faz parte da bomba de Ca⁺⁺.

- **Por difusão iônica facilitada:** Este modo de transporte não está diretamente associado com a hidrólise de ATP. O processo de transporte é mediado por fluxo de íons, por exemplo, glicose e íons de sódio se ligam a proteínas específicas para penetrarem juntos. Outro tipo de transporte liga os aminoácidos ao fluxo do íon sódio.

- **Por endocitose:** macro moléculas são capturadas pelas microvilosidades celulares. As substâncias absorvidas estão geralmente sujeitas a degradação enzimática, cujos produtos são usados pela placenta e feto. Receptores específicos para algumas proteínas (imunoglobulina G,

transferrina, lipoproteína) estão localizados na superfície das microvilosidades do tecido trofoblástico permitindo transferência acelerada de ferro e colesterol da mãe para a unidade feto-placentária.

- **Por escape de eritrócitos fetais em direção ao sangue materno:** como se houvessem, em alguns lugares, conexões entre a circulação materna e a fetal. Este tipo de passagem pode ocorrer ao acaso, o que explica a patofisiologia da isoimunização materno-fetal.

Hormônios esteróides da placenta

Progesterona

A progesterona tem uma importante função permitindo a implantação. É necessária para a manutenção do miométrio quiescente que está impregnado com progesterona facilitando o processo de propagação dos locais de inserção placentária. A aplicação de drogas como o RU 38486 para bloquear os receptores de progesterona tem mostrado prevenir ou interromper a implantação.

A progesterona é sempre produzida pelo corpo lúteo na gestação inicial e é essencial para o estabelecimento de qualquer gestação. Em muitas espécies, como os primatas, após o período de transição da função luteal, a placenta surge como a principal fonte de progesterona, desde então a ovariectomia não induz abortamento. A substituição da produção de progesterona pela placenta ocorre ou no início (macaco rhesus: dia 21) ou no final da gestação (bovinos).

O nível de progesterona secretado pela placenta é variável de acordo com a espécie. Ele é alto na mulher (50 a 200 ng/ml), mas muito baixo na ovelha (5 a 10 ng/ml). Na última, igualmente sem ovariectomia, a função da placenta é demonstrada pela alta progesteronemia, a partir do dia 50 de gestação. Nos carnívoros, a placenta não secreta progesterona, com exceção da gata no final da gestação.

Em humanos, a progesterona é secretada pelo citotrofoblasto e sincitiotrofoblasto, enquanto nos bovinos é produzida pelas células coriônicas gigantes binucleadas. Em humanos, a progesterona placentária é derivada do colesterol materno ligado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Não pode ser sintetizada a partir de acetato como no caso de ovário e placenta de outros mamíferos.

Não foram observadas correlações entre o perfil de hCG e a produção de progesterona. A secreção máxima de hCG corresponde ao início da produção de progesterona pela placenta. Entretanto, há relação entre a secreção de progesterona e de lactogênio placentário e o aumento de peso na placenta humana.

Até aproximadamente 10 semanas de gestação, a progesterona no soro materno é proveniente principalmente do corpo lúteo. A determinação da progesterona no sangue e urina e de pregnanediol (seu principal metabólito) pode ser realizado para estimar se a secreção de progesterona está normal. O nível plasmático de progesterona, de aproximadamente 10 ng/ml na

fase luteal, aumenta lentamente na gestação inicial atingindo 25ng/ml entre as semanas 8 a 12. Muitos baixos níveis (2-8ng/ml) correspondem na maioria das vezes a iminente abortamento. Durante o segundo e terceiro trimestres de gestação, o nível de progesterona plasmática não é mais um bom parâmetro da produção placentária devido ao aumento das variações entre e dentro dos indivíduos.

Estrógenos

Os estrógenos placentários têm importantes funções na regulação endócrina da implantação, no desenvolvimento da glândula mamária, assim como na liberação de prolactina na parição e começo da lactação.

No momento da implantação, a atividade transitória da aromatase (citocromo P-450aro) induz a conversão de andrógenos em estrógenos é detectada no trofoblasto de muitas espécies: nos dias 12-18 na porca e 18-27 na égua. Uma atividade estrogênica, muito menor que o padrão também é detectada em ruminantes (dias 16-18 na ovelha, 16-22 na vaca). Posteriormente, os estrógenos não são longamente detectados no sangue ou urina da muitos mamíferos, com exceção dos primatas. Os níveis no soro de estrógenos aumentam lentamente durante a segunda metade da gestação e se elevam rapidamente antes da parição.

A placenta não pode converter pregnenolona e progesterona até andrógenos e estrógenos, devido a falta da 17 α -hidroxilase e 17-20 desmolase, requeridas para eliminar dois carbonos da cadeia lateral destes esteróides no C21 (P 5, P4). A placenta é então dependente das glândulas adrenais da mãe ou do feto para fornecimento de andrógenos (DHA sulfato).

A síntese placentária de 17 β estradiol e estrona a partir do DHA sulfato implica uma prévia hidrólise pela sulfatase placentária para produzir DHA livre, então uma oxidação pela 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase 5-4 isomerase (Δ 5-3 β HSD) para a forma de Δ 4 androstenediona (Δ 4A) e aromatização pela citocromo P-450 aromatase (P-450aro) para produzir estrógenos. Estrona e estradiol são interconvertíveis sob a ação da 17 β desidrogenase placentária.

Na ovelha, a onda pré natal no estrógeno não ocorre em gestações prolongadas por deficiência fetal das glândulas adrenais fetais (anencefalia, hipofisectomia). Entretanto a administração de glicocorticóides sintéticos (8-10 dias antes da parição) induz dentro de 24 horas a elevação nos níveis plasmáticos de estrógenos maternos e no cordeiro. Concomitantemente, as concentrações plasmáticas de progesterona declinam rapidamente. A função dos corticosteróides é estimular a produção de andrógenos fetais e a conversão de progesterona em seus derivados: 17 α , 20 α P4 e 17 β , 20 P4 que podem tornar-se precursores de andrógenos e estrógenos. Simultaneamente, o estradiol aumenta a secreção de PGF2 α que estimula a aromatase placentária e reduz a síntese de P4.

Na ovelha, 75% dos esteróides são eliminados pelas fezes e 25% pela urina. O estriol não é um produto metabólico do 17 β estradiol e de estrona. Os estrógenos urinários principalmente

consistem de 17 α estradiol (60%) que tem uma menor atividade biológica e de estrona conjugada (20%).

Durante o primeiro trimestre de gestação, a quantidade de estrógenos presentes no sangue maternal ou urina não é muito útil para monitorar o risco de abortamento, devido a dispersão dos valores normais. Em contraste, durante o segundo e terceiro trimestres, em torno de 90% do estriol é derivado da cooperação entre o feto e trofoblastos, sendo um bom parâmetro do bem estar e desenvolvimento fetal. O estradiol e estrona sintetizados em proporções similares da dehidroepiandrosterona de origem materna e fetal podem caracterizar principalmente a função placentária.

Pode ser determinado que o número de malformações embriológicas é mais alto (7%) quando a produção de estriol é anormalmente baixa durante a gestação. É mencionado que a mensuração do estriol fornece uma informação específica sobre o desenvolvimento fetal.

Hormônios peptídicos da placenta

Gonadotropinas coriônicas (CG)

Nas mulheres, as gonadotropinas coriônicas são detectadas no sangue periférico dos dias 8-10 de gestação (implantação ocorre nos dias 6-7). A concentração de gonadotropina coriônica humana (hCG) se eleva rapidamente na urina materna e sangue atingindo um valor máximo de 40-60 UI/ml aos 2,5 meses de gestação. Quando os níveis de hCG declinam para 20 UI/ml até o início do 4º mês e permanece neste nível até o parto. O hCG é secretado pelo sincitiotrofoblasto.

A função do hCG, biologicamente similar ao hormônio luteinizante, é manter o corpo lúteo e transformá-lo em um corpo lúteo de gestação. No início da gestação, injeções de hCG podem aumentar a secreção de progesterona pelo corpo lúteo durante um curto período.

A estimulação do corpo lúteo não é possível mais tarde. Em adição, é provável, mas não conclusivamente demonstrado, que o hCG seja responsável pela secreção de testosterona pelos testículos fetais e estimule o córtex adrenal. Uma função na regulação da progesterona placentária e na imunotolerância do conceito também tem sido sugerida. Além disto, o hCG tem um efeito estimulatório sobre a produção de estrógeno placentário (P450aro) a partir dos andrógenos fetais adrenais. Tem sido demonstrado que o aumento na atividade da glicogênio fosforilase pelo hCG é mediada por um aumento no cAMP, fornecendo glicose-6-fosfato requerida para a hidroxilação que é associada com a aromatização.

As principais aplicações clínicas nas quais os títulos de hCG sanguíneo seriam úteis são no diagnóstico precoce de gestação, a predição de abortamento e gestação ectópica e na detecção de tumores trofoblásticos (molas hidatiforme, mola invasiva, coriocarcinoma). Uma baixa concentração de hCG é observada no soro materno quando o feto é anencefálico.

A presença de gonadotropina coriônica tem sido demonstrada em outros mamíferos. Na égua, a gonadotropina coriônica equina (eCG) ou gonadotropina sérica da égua prenhe PMSG é secretada a partir do 35º dia de gestação pelo trofoblasto que envolve os cálices endometriais. Em contraste aos primatas, o eCG não contribui para a manutenção do corpo lúteo na gestação inicial, pois ele começa a ser secretado após a inibição da regressão do corpo lúteo. O eCG está envolvido na imunorregulação da implantação que inicia no dia 35 na égua. Uma gonadotropina coriônica tem sido identificada, mas não purificada, em ruminantes (vacas e ovelhas), em ratas, em camundongos e coelhas.

Lactogênio placentário (PL) ou somatomamotropinas coriônicas (CS)

O PL humano é polipeptídeo de cadeia simples não glicosilada, semelhante ao hormônio do crescimento humano (hGH). A estrutura primária do hPL é notavelmente similar ao do hGH. A sequência de aminoácidos dos dois hormônios é 85% idêntica. O hPL também é estruturalmente similar ao hPRL, mas a sequência de aminoácidos é somente 67% homóloga.

O hPL é sintetizado no sincitiotrofoblasto e é liberado na circulação materna na quinta semana (20ng/ml), onde a concentração aumenta gradualmente até 5-16 µg/ml no parto. O padrão de secreção do hPL pela placenta é muito alto. Estimativas do padrão de produção variam entre 0,3 a 1,0 g/dia próximo ao parto. O aumento na secreção de hPL durante a prenhez é paralela a massa placentária, a quantidade total de mRNA para hPL e do número de núcleos no sincitiotrofoblasto.

Os mecanismos pelos quais o hormônio é secretado não têm sido totalmente elucidados. A dopamina inibe a secreção in vitro assim como prolongados tratamentos com bromocriptina (agonista da dopamina). Os numerosos fatores envolvidos no controle da pituitária na produção de hGH não tem efeito sobre hPL. A citocina CSF1 (fator estimulador de colônias de macrófagos 1) tem mostrado ser capaz de estimular a secreção de hPL em células coriônicas humanas.

Como a meia vida do hPL é muito curta (10-30 min), análises fornecem uma estimativa da atividade placentária no momento da coleta. Baixas concentrações de hPL podem indicar um iminente risco de abortamento. A presença de molas hidatiforme ou invasiva é caracterizada por maiores níveis de hCG, enquanto que o hPL declina, em função da abundante e hiperatividade trofoblástica.

Estes lactógenos placentários tem sido também identificados em outros primatas (macacos, babuínos), em ruminantes (ovelha, cabra, vaca) e em roedores (ratos, camundongos, hamster, cobaias), mas eles não são produzidos pela placenta na égua, porca, carnívoros (cadela, gata) e coelhas. Como o PL dos ruminantes exibe uma alta atividade lactogênica e somatotrófica, eles são frequentemente chamados de somatomamotropinas coriônicas (CS).

Lactogênio placentário ovino (oPL)

O PL ovino tem sido extensamente estudado. O PL ovino é mais estreitamente relacionado com a família da prolactina (49% da sequência é homologa com a oPRL) que com o GH ovino (28%). O PL ruminante tem sido claramente detectado nas células trofoblásticas gigantes mono e binucleadas a partir dos dias 16-17 de gestação e após, mais particularmente, nas células gigantes binucleadas do epitélio coriônico dos cotilédones fetais. Estas células migram para o epitélio endometrial do cotilédone materno para formar um sincício por liberação dos seus produtos de secreção no sangue materno. O oPL pode ser detectado no sangue materno entre os dias 40-50 de gestação. Sua concentração aumenta regularmente a um máximo entre os dias 120 e 140 (aproximadamente 500-1.500 ng/ml). A secreção de oPL é proporcional a massa placentária e os número de fetos. A concentração de oPL pode ser usada para prever gestações gemelares e então prevenir toxemia da prenhez através de melhorias na nutrição do rebanho.

No feto, a concentração sanguínea de ambos hormônios somatotrópicos (oPL + oGH) permanecem constantes do dia 60 até o nascimento em relação ao crescimento fetal, indicando uma relação proporcional entre o ganho de peso fetal e a atividade somatotrófica total. A concentração no soro materno de IGF-I (fator de crescimento semelhante a insulina I) é influenciada pelo oGH pituitário, enquanto que o IGF-II poderia depender do oPL.

Embora a massa dos cotilédones fetais pare de aumentar no meio da gestação (Fig. 3), a concentração de oPL no soro materno continua a aumentar. Somente declina pouco antes do parto, quando os cotilédones regridem.

Tem sido mostrado que nem a glândula pituitária fetal, nem a glândula adrenal fetal, nem os agentes conhecidos na regulação da PRL e GH estão envolvidos na secreção de oPL.

Atividades biológicas dos lactógenos placentários (PLs)

Os lactógenos placentários são capazes de se ligar a ambos receptores específicos da prolactina do coelho e hormônio do crescimento, exceto o rPL ou hPL que praticamente não se ligam aos receptores do hormônio do crescimento (< 1%).

Os PLs estão principalmente envolvidos no crescimento da glândula mamária e fetal e na regulação do metabolismo intermediário materno.

Em condições fisiológicas normais, a principal função dos PLs é estimular a atividade mamogênica da glândula mamária.

O oPL tem mostrado estimular, assim como o oGH, o ganho de peso e desenvolvimento corporal de ratos hipofisectomizados. Sua concentração é alta no feto ovino e se liga especificamente aos receptores do GH. Um distinto receptor do oPL tem sido demonstrado no fígado ovino fetal e maternal.

O oPL pode ser detectado precocemente, após os dias 16-17 de gestação durante a diferenciação embrionária, enquanto o oGH está ausente. Ele poderia então ter uma função no crescimento embrionário e fetal ovino.

Em humanos, as concentrações de hPL são extremamente baixas no feto. A função deste hormônio no crescimento fetal parece ser indireta por causar adaptações no metabolismo intermediário materno que estão envolvidos no fornecimento de nutrientes para o feto. O hormônio do desenvolvimento placentário (hpGH) poderia também completar a ação do hPL no desenvolvimento fetal.

Durante o último trimestre da gestação na mulher, adaptações metabólicas contribuem para o fornecimento de nutrientes para o feto. O hPL estimula a secreção de insulina e tem atividade lipolítica semelhante ao GH. Ele aumenta as concentrações de ácidos graxos não esterificados, cetonas e glicerol em muitos animais monogástricos (macaco, cachorro, rato) in vivo e in vitro. Esta atividade lipolítica poderia envolver a indução da lipase. No estado de jejum, o aumento da razão da lipólise fornece ácidos graxos livres como uma fonte de energia para a mãe, desse modo reservando glicose para o uso do feto. Em contraste, no estado alimentar, como o hPL também aumenta a sensibilidade dos tecidos (tecido adiposo, fígado) para insulina, ele contribui para a formação de estoques de energia. Pode-se concluir que o hPL tem uma função de longa duração nas mudanças metabólicas.

Peptídeos placentários similares a fatores hipotalâmicos

A placenta humana contém um número de peptídeos que também têm sido identificados em outras espécies. Sua estrutura é muitas vezes insignificamente diferente dos peptídeos hipotalâmicos.

O fator liberador de corticotropina (CRF) e β -endorfina tem sido identificados no citotrofoblasto, na decídua e no amnion. Eles estimulam a produção de ACTH pela placenta humana in vitro. Nas mulheres a concentração plasmática de CRF aumenta no final da gestação na circulação materna e fetal, o que poderia indicar que esta envolvida na seqüência de eventos anteriores ao parto por aumento na produção de ACTH.

A atividade de GnRH tem sido demonstrada na placenta e localizada no citotrofoblasto. In vitro, o GnRH estimula a secreção de hCG. Esta resposta, mais marcada no início da gestação, é também obtida com análogos do GnRH.

Proteínas associadas à gestação

Interferon endometrial e trofoblástico (IFN)

Uma família de interferons fisiológicos, diferentes de outros interferons do tipo I (β , α , Omega), designados de semelhantes ao oTP, isto é, não induzidos por uma infecção viral, tem

recentemente sido demonstrados seguindo a identificação do oTP. Todos eles são secretados durante um curto e crítico período da morfogênese embrionária geralmente correspondendo a implantação com exceção do cavalo. São encontrados na vaca, ovelha, porca, égua, humanos, coelha. Estes oTP semelhantes aos IFNs são muito estreitamente relacionados com o IFN Omega, com todavia, significantes diferenças na sequência dos genes e na estrutura primária. Os interferons trofoblásticos estão envolvidos na imunotolerância do conceito. O oTP tem mostrado inibir:

- a multiplicação de linfócitos T humanos, murinos e ovinos induzidos por um mitógeno, a fitohemaglutinina A;
- a proliferação dos linfócitos T citotóxicos em modelos in vitro de rejeição alográfica (reação mista de linfócitos);
- a multiplicação de linfócitos T auxiliares humanos, murinos e ovinos in vitro como in vivo.

Então o oTP poderia ter como função a primeiro estágio de imunotolerância do conceito pela mãe.

Fator inicial de gestação (EPF)

O fator inicial de gestação tem sido detectado no sangue maternal de humanos, ratas, ovinos, bovinos e suínos dentro de 6 a 24 horas após concepção. Entretanto, como o método usado (inibição em roseta) não é totalmente de confiança. Sua função tem sido relacionada com mecanismos imunossupressores.

Proteína Schwangerschafts –1 (SP1)

A SP1 é uma glicoproteína específica da prenhez secretada pelo sincitiotrofoblasto na mulher. É detectada no sangue materno (< 5ng/ml) na implantação. Sua produção pela placenta aumenta até o parto alcançando concentrações no soro de 300 a 400 µg/ml. Devido a ausência de reações imunes cruzadas com LH e hCG, a determinação de SP1 é de interesse na confirmação da gestação de mulheres cuja ovulação foi induzida por hCG.

Esta proteína também é usada no diagnóstico de risco de abortamento e na detecção de tumores trofoblásticos (molas, coriocarcinoma). Estes antígenos estão presentes nas células da superfície e poderiam controlar o crescimento celular. A SP1 poderia estar envolvida, no crescimento do conceito, no desenvolvimento de tumores e nos mecanismos de imunossupressão.

Proteínas específicas da gestação (PSP) em ruminantes

A PSP-B e a PSP 60 são glicoproteínas específicas da gestação detectadas no soro de vacas após o dia 25. Elas são secretadas pelas células gigantes binucleadas da placenta. Sua meia vida é

de aproximadamente 8 dias e sua eliminação após o parto é relativamente lenta (em torno de 70 dias) mas variável de acordo com o manejo dos animais. A determinação da PSp é de particular interesse quando a data de cobertura não é conhecida., quando o corpo lúteo persiste induzindo a um diagnóstico errôneo de gestação, pela determinação da progesterona e, por fim, para prognosticar mortalidade embrionária.

PP12 e PP14

Estas glicoproteínas primeiramente isoladas da placenta humana e deste modo designadas proteínas placentárias (PP), são sintetizadas pelo endométrio, decídua e igualmente, para PP12, pelas células da granulosa. PP12 é de fato uma proteína ligante para IGF-I. A PP14 é sintetizada principalmente pela decídua e altamente dependente da progesterona. Ela pode estar envolvida com o transporte de vitamina A requerida pela diferenciação embrionária.

Uteroglobulina

A uteroglobulina é sintetizada pelo endométrio do coelho já no dia 6 após a ovulação. Está envolvida no transporte de progesterona e, como é encontrada no blastocisto, é também chamada de blastocinina. Devido a sua função na inibição da proliferação dos linfócitos, após estimulação pela fitohemaglutinina A e quimiotaxismo de fagócitos, ela poderia estar envolvida na imunotolerância do conceito pela mãe.

α -fetoproteína (AFP)

A α –fetoproteína é uma glicoproteína grandemente derivada do fígado fetal e parcialmente do saco vitelino. Os níveis no soro materno de AFP estão elevados durante a gestação em numerosas espécies. Esta glicoproteína começa a ser sintetizada muito antes da adesão do conceito e parece ficar seqüestrada em quantidade considerável no lúmen uterino. Frações da AFP tem alta homologia com a albumina e se liga particularmente a ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa na maioria das espécies. (humanos, ratos, bovinos, suíno). Esta propriedade tem sido relacionada a função na maturação do sistema nervoso no embrião e no feto. Em roedores, ela se liga também a estrógenos, principalmente o 17 β estradiol. Na mulher, altos níveis no soro de AFP estão associados com anormalidades no sistema nervoso do feto (anencefalia e espinha bífida). Também tem sido relacionada com efeitos imunossupressores.

Outras proteínas associadas a gestação

A placenta secreta um grande número de proteínas que são detectadas no sangue materno. Na mulher, mais de 40 proteínas placentárias tem sido descritas. Entretanto, algumas destas proteínas associadas a gestação não são somente secretadas pela placenta.

- PAPP-A (Proteína plasmática associada a prenhez A) pode ser detectada na mulher gestante e macacas. É sintetizada no trofoblasto e endométrio e é um potente inibidor da elastase leucócito, protease envolvida na proteólise da interface materno-placentária.

- PP-5 (Proteína placentária 5) é uma glicoproteína secretada no sincitiotrofoblasto humano. E também uma inibidora da protease, mas com largo espectro. Pode restringir a atividade invasiva de trofoblastos (pela secreção de plasminogênico ativador). Graças a sua ação antitrombina, é um inibidor da coagulação durante a prenhez e reduz os casos de embolismo.

- A renina também é secretada pelo córion humano. Ela converte o angiotensinogênio para angiotensina I, precursor da angiotensina II que tem efeito na vasoconstrição e permeabilidade renal do sódio. O sistema renina angiotensina poderia ter função na implantação e mudanças vasculares ocorridas durante a prenhez.

- Um fator inibidor da liberação luteal LH (LH-RIF) tem recentemente sido demonstrado na gestação da ovelha. É detectado a partir do dia 15 de prenhez e seus níveis são elevados até o dia 70 –120 de gestação, e ausentes no corpo lúteo cíclico de gestação. Em contraste a inibinas e ativinas, este LH-RIF não afeta a secreção de FSH mas inibe a pulsatilidade do LH.

- Relaxina é produzida pelo corpo lúteo (mulher, porca, ratas e vaca) e pela placenta (coelhas, égua). Esta presente durante a gestação e inibe as contrações uterinas e tem importante função no parto.

- Prolactina decidual, também chamada de prolactina amniótica, é secretada da decídua e seus níveis altos no fluido amniótico de primatas. Exibe as mesmas propriedades biológicas e bioquímicas da prolactina pituitária. Provavelmente apresenta função nos processos de osmoregulação da unidade feto-placentária.

A placenta é portanto a fonte de muitos hormônios, entre os quais muitos dos hormônios hipotálamo-pituitários e numerosos fatores apresentando funções conhecidas e desconhecidas. A variedade nas espécies e fontes hormonais constituem um quebra-cabeças, cujas peças principais são as mesmas: progesterona, estrógenos, hormônios gonadotrópicos ou fatores antiluteolíticos, hormônios lactogênicos, hormônios do crescimento, fatores do crescimento e citocinas.

Endocrinologia do parto

No parto ocorrem eventos fisiológicos que levam à expulsão do feto e da placenta, após terem atingido o seu completo desenvolvimento. Antes de começar o parto, os fetos tomam a posição característica de cada espécie dentro do útero, de forma a ter a menor dificuldade possível para a sua saída.

O período anterior ao parto, chamado período prodrômico, está caracterizado pelo relaxamento dos ligamentos pélvicos, o que provoca a elevação da raiz da cauda e pelo edema na região perineal, na glândula mamária e as vezes no piso abdominal. O edema e as variações nas fibras de colágeno são devidas aos altos níveis de estrógenos de origem placentária, bem como à relaxina de origem ovariana.

O período prodrômico pode durar até três semanas. Algumas horas antes do parto ocorre a fluidificação do tampão cervical e o animal se torna inquieto e se isola dos demais.

O parto pode ser dividido em três fases

1. Fase de dilatação, na qual o cérvix fica dilatado e começam as contrações uterinas coordenadas e rítmicas pela ação da ocitocina. Este tipo de motilidade uterina substitui as contrações de pequena amplitude que caracterizam um útero grávido. O alantóides sai pela comissura vulvar para depois romper-se; logo depois ocorre a saída e ruptura do âmnios para lubrificar o canal genital. Esta fase pode durar entre 2 a 8 horas. A frequência das contrações uterinas é a cada 15 minutos.

2. Fase de expulsão do feto, quando aumentam a frequência e a intensidade das contrações uterinas, graças a ocitocina. A prensa abdominal também ajuda nas contrações (reflexo de Fergusson), as quais começam a ocorrer a cada minuto. Esta fase pode durar de 30 minutos a 3 horas. Se não houver expulsão do feto após o tempo limite (3 horas) é considerado como parto distócico. A distensão vaginal constitui o estímulo principal para a secreção de ocitocina, a qual é bastante importante nesta fase.

3. Fase de expulsão da placenta, a qual pode durar até 12 horas após a expulsão do feto. Se não ocorre a saída da placenta até 12 horas é considerada retenção placentária.

O início do parto está regulado por uma complexa interação de fatores endócrinos, mecânicos e neurais. Entre os mecanismos mais importantes que desencadeiam o parto estão considerados os seguintes:

1. **Amadurecimento fetal**, que está em relação com o amadurecimento do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal do feto. Em 1965 foi proposta a hipótese de que o ACTH e os glicocorticóides de origem fetal eram os responsáveis pelo desencadeamento do parto.

2. **Fatores mecânicos**, gerados pelo crescimento fetal provocando a distensão do útero, evento que estimula a secreção de PGF uterina, aumenta a irritabilidade do endométrio e favorece as contrações uterinas. Outro fator mecânico é a insinuação do feto no canal do parto, que liberará um reflexo neuro-endócrino que também favorece a secreção de ocitocina.

3. **Mecanismos endócrinos materno-fetais**, que afetam o complexo luteotrófico (LH, prolactina, lactógeno placentário), o qual é responsável pela manutenção da gestação mediante estímulo sobre o corpo lúteo para a produção permanente de progesterona.

Mudanças hormonais no final da gestação

Mudanças na relação progesterona/estradiol (P4/E2) são o início da determinação hormonal do parto devido a seus efeitos na sensibilidade uterina as prostaglandinas, catecolaminas e ocitocina em particular.

A gestação é sempre caracterizada por um estado de dominância da progesterona, com concentrações plasmáticas e uterinas (de origem luteal e ou placentária) sempre mais altas que as de 17β estradiol (bloqueio da progesterona). O lactógeno placentário tem funções similares ao LH e a prolactina, atuando como modulador da ação do LH. No final da gestação, a secreção dos corticóides fetais teria efeito inibitório sobre a biossíntese de lactógeno placentário, diminuindo a secreção de progesterona.

A progesterona durante a gestação está exercendo um efeito inibitório sobre a biossíntese de receptores de estradiol em nível do útero e da placenta. Inibida a secreção de progesterona no corpo lúteo pelo efeito luteolítico dos corticosteróides, ocorre o desbloqueio da inibição que a progesterona exerce sobre a biossíntese de receptores de estradiol no endométrio. O estradiol atua disparando a biossíntese de receptores de ocitocina.

A ocitocina de origem ovariana atua provocando a síntese de $\text{PGF}_2\alpha$ no endométrio, a qual potencializa o efeito luteolítico. A síntese de $\text{PGF}_2\alpha$ é aumentada pelos níveis de estradiol de origem placentária e pelo desbloqueio na biossíntese de receptores de estradiol. Os estrógenos também ajudam na separação da placenta, por provocar o rompimento de lisossomos e a conseqüente liberação de hidrolases.

A $\text{PGF}_2\alpha$ estimula a secreção de relaxina pelo corpo lúteo um dia antes do parto. A $\text{PGF}_2\alpha$ também exerce um feedback positivo sobre a ocitocina. O resultado destas alterações hormonais é um claro decréscimo na relação P4/E3 no plasma e tecidos. Este é o caso, por exemplo em ratos e ovelhas. Então, o miométrio avança de um estado de dominância da progesterona, causando quiescência uterina, para um estado de alta impregnação estrogênica que é mais favorável a contração. Este é um pré requisito para a iniciação e normalidade do parto: administração de progesterona em ratos e ovelhas no fim da gestação bloqueia a atividade uterina, prolongando a prenhez e pode suprimir o parto. Em contraste, a administração de mifepristona, um antiprogestágeno, dado para ratas no dia 21 de gestação, induziu o parto nas 24 horas seguintes.

Mudanças dinâmicas nas concentrações plasmáticas de progesterona e de 17β estradiol são elementos essenciais na iniciação do parto, se bem coordenadas uma com a outra: um precoce aumento nos níveis de estradiol por perfusão enquanto a queda na progesterona ainda não ocorreu ou, diferentemente, um aumento do estradiol muito tarde em relação a queda de progesterona, sempre causam severas anomalias no parto. Uma das principais conseqüências da remoção do bloqueio da progesterona e da diminuição da relação P4/E2 é permitir ou facilitar a ação de estimuladores da contratilidade miometrial.

Efeitos dos hormônios esteróides na atividade contrátil do miométrio

Uma alta impregnação estrogênica em ratos, tanto no final da gestação quanto durante o estro, é associada com uma diminuição do potencial da fibra miometrial em repouso, que diminui de -70mV no dia 15 da gestação para -55mV no término da gestação, isto é expressado por um decréscimo no limiar de excitabilidade do miométrio. Ao mesmo tempo no miométrio de ratos sob impregnação estrogênica, a densidade de canais de cálcio intermembranas aumenta 60% e sua afinidade pode também aumentar. A consequência deste efeito do estradiol é aumentar a captação de Ca^{++} , induzindo a um massivo influxo de íons de Ca^{++} para a fibra miometrial. A formação do complexo cálcio-calmodulina ativa a miosina kinase de cadeia leve (MLCK) que, como resultado, fosforila a miosina de cadeia leve (LC20) necessária para a interação da miosina durante a contração. Este processo pode ser intensificado pela ação do estradiol no aumento da calmodulina miometrial. Esta ação do estradiol é complementar aos efeitos relacionados com a queda na progesterona, pois a progesterona aumenta o seqüestro de íons Ca^{++} na cisterna do retículo sarcoplasmático.

O estradiol induz a síntese de proteínas envolvidas no processo contrátil. Em coelhas gestantes, a concentração de actomiosina aumenta progressivamente, um processo que se acentua repentinamente durante as ultimas 24 horas antes do parto. O estradiol também ativa o sistema actomiosina-ATPase liberando a energia necessária para a contração.

As ligações elétricas e metabólicas das células miometriais são carregadas para fora por junções gap; elas permitem a propagação de sinais elétricos e de sincronização de ondas através do útero. Em todas as espécies estudadas, o número e superfície das junções gap são limitadas durante a prenhez; elas subitamente aumentam com a aproximação do parto. Esta mudança está correlacionada com a inversão da relação P4/E2 próximo ao término da gestação.

Em conclusão, a redução na relação P4/E2, por múltiplas ações sobre todos os parâmetros favorecendo a contração, permite as contrações uterinas rapidamente.

No final da gestação em mulheres, a aplicação local de 17β estradiol acelera a dilatação do cérvix. Também, a administração de sulfato de DHA, um precursor estrogênico de origem materna e fetal, induz um rápido aumento do nível de estradiol no tecido cervical, expressado pelo aparecimento de considerável atividade da collagenase. Entretanto, embora a administração local de estradiol em ratas gestantes modifica as propriedades mecânicas do cérvix, o nível de modificação é sempre menor do que no final da gestação normal. A hipótese mais provável no presente é que o estradiol altera a sensibilidade cervical para a ação da prostaglandina.

Prostaglandinas

As prostaglandinas F (PGF) induzem contrações, ao contrário das prostaglandinas E (PGE) que podem inibi-las. Os efeitos das prostaglandinas são difíceis de interpretar devido a variação

nas espécies estudadas, ao estado fisiológico do útero (grávido ou não), sua via de administração e a área uterina explorada.

A ligação da PGE e prostaciclina (PGI_2) sobre os receptores de membrana induzindo o aumento da concentração de cAMP intracelular, enquanto a $\text{PGF}_2\alpha$ aumenta a concentração de Ca^{++} citosólico. Esta diferença no tipo de acoplamento entre o receptor e o segundo mensageiro intracelular, de acordo com o tipo de prostaglandina, pode explicar por que os efeitos das PGs E e F no miométrio são freqüentemente antagônicos. Há provavelmente um ou mais tipos de receptores específicos de membrana para cada PG. Então, na mulher há dois tipos de receptores de PGE, um com uma fraca afinidade e principalmente localizado no cérvix, e outro com forte afinidade no corpo do útero. Enquanto o número e afinidade de receptores de $\text{PGF}_2\alpha$ não mudam durante a prenhez, o número de receptores para a PGE_2 diminui no término da gestação.

Enquanto a principal fonte é o endométrio, o miométrio, membranas fetais, placenta e decídua também produzem prostaglandinas e seus metabólitos. Na mulher, o amnion é quase o exclusivo local de produção de PGE_2 . Deste local de produção, a PGE_2 se difunde através do miométrio e inicia contrações. A $\text{PGF}_2\alpha$ sintetizada é carregada preferencialmente para o miométrio e decídua. Somente o miométrio sintetiza PGI_2 .

A secreção de PGs, qualquer que seja sua origem, aumenta repentinamente a medida que o término da gestação se aproxima.

Este aumento na secreção de prostaglandina depende do efeito estimulatório do estradiol sobre a atividade da fosfolipase A2, induzindo a liberação do ácido araquidônico, um precursor comum de todas as prostaglandinas e de ciclo-oxigenases permitindo a síntese em série dos dois componentes.

A ocitocina também ativa a produção de prostaglandinas no final da gestação: em ratas gestantes, o tratamento com ocitocina aumenta a amplitude de liberação da $\text{PGF}_2\alpha$ em 35% no dia 22 de gestação. Também in vitro, a ocitocina estimula (+ 60% em média) a produção de PGE_2 e $\text{PGF}_2\alpha$ em amostras decídua humana no início do trabalho de parto ou durante o trabalho de parto. O efeito deste hormônio provavelmente resulta da sua ação sobre a mobilização de Ca^{++} intracelular ativando as fosfolipases C e A2.

A produção de PG, estimulada pela queda na relação P4/E2 no final da prenhez e pela ocitocina, conduz sobre importante feedback que é necessário para a organização dos eventos que conduzirão ao parto: de um lado, a contribuição da $\text{PGF}_2\alpha$ em acelerar a luteólise causando um progressivo declínio da progesterona e o aumento do bloqueio pela progesterona, e por outro lado, aumento na sensibilidade uterina para ocitocina. Então no término da gestação, há um duplo processo de auto amplificação que está sob controle esteróide.

O miométrio da rata é sensível a prostaglandina durante a gestação, mas esta sensibilidade aumenta significativamente a medida que o parto se aproxima. No término da gestação, ocorrem aumentos no tônus basal da $\text{PGF}_2\alpha$ e na freqüência das contrações fásicas, e seu efeito é abolido

pela D600, um inibidor dos canais de cálcio. Isto sugere que a $\text{PGF}_2\alpha$ favorece o influxo de cálcio via canais de cálcio nas membranas.

Além disto, a $\text{PGF}_2\alpha$ diminui a captação de cálcio dos locais de depósito intracelulares. Ela também inibe, de maneira dose dependente, a atividade nas membranas da ATPase $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ dependente, então reduzindo a saída de Ca^{++} para fora da fibra uterina. Todos estes efeitos, resultando no aumento da concentração de Ca^{++} citosólico, favorecem o aparecimento das contrações uterinas.

Na mulher, há uma boa harmonia temporal entre a dilatação progressiva do cérvix e o aumento da concentração de PG no fluido amniótico. In vitro, a consistência do tecido cervical é reduzida após incubação com $\text{PGF}_2\alpha$ e PGE_2 . Além disto na mulher, mudanças características na maturação fisiológica do cérvix (aumenta a hidratação do tecido conectivo e elevação da concentração de ácido hialurônico), sob o efeito da PGE_2 , administrada intracervicalmente, permitem diretamente o controle da PGE_2 sobre o processo de maturação cervical. Este processo atua independentemente da contratilidade uterina, como mostrado experimentalmente em ratos após desconexão cirúrgica do cérvix. Nas mesmas condições, a $\text{PGF}_2\alpha$ não tem os mesmos efeitos. Resultados similares tem sido reportados em ovelhas onde a administração de ácido meclofenâmico, um inibidor da PG-sintetase, preveniu o amolecimento do cérvix.

Ocitocina

A ocitocina tem sido conhecida como um estimulador da musculatura uterina no parto. A dilatação do cérvix é o ponto de partida de um reflexo neuroendócrino chamado reflexo de Fergusson, que causa a liberação de ocitocina hipotalâmica e rapidamente aumenta seu nível no plasma. Os altos níveis circulantes são registrados durante a fase de expulsão fetal; a hipófise fetal e talvez a placenta, também contribuem com a elevação de ocitocinemia no parto.

A concentração de ocitocina na hipófise de fetos humanos aumenta com o avanço da gestação mas se eleva mais rapidamente a medida que o parto se aproxima. A injeção de anticorpos anti-ocitocina em fetos de ratos no dia 21 da gestação prolonga a gestação (nascimento no dia 24 vs. dia 23).

Em ratos a concentração de receptores para ocitocina miométriais aumenta durante as últimas horas de gestação. Em ratas ovariectomizadas, o estradiol favorece o aparecimento de receptores para ocitocina, enquanto progesterona claramente antagoniza este efeito. O último aumento no número de receptores para ocitocina poderia ser resultado da queda da relação P4/E2 no miométrio. Outro controle envolve prostaglandinas: em ratas prenhes o aumento nas concentrações de receptores de ocitocina no parto é cancelado pelo naproxene, um inibidor da síntese de prostaglandinas, e restaurado por $\text{PGF}_2\alpha$. Então o desenvolvimento da reatividade a ocitocina no miométrio é devido ao aumento na síntese de receptores induzidos pela elevação do

estradiol e $\text{PGF}_2\alpha$. Este processo ocorre tardiamente e estritamente falando após o trabalho de parto ter começado.

Sobre fragmentos de miométrio in vitro coletados de ratas gestantes no término do período de gestação, a ocitocina aumentou a frequência e duração das contrações assim como sua amplitude. O resultado é um aumento da força e frequência das contrações fásicas do útero. Este efeito da ocitocina é inibido por bloqueio dos canais de cálcio, que mostram novamente o envolvimento do Ca^{++} na ação hormonal.

Como para $\text{PGF}_2\alpha$, a ocitocina causa um aumento de cálcio nas células miométriais de três modos:

- aumento da captação de cálcio extracelular, sendo que este efeito desaparece na presença de Ca^{++} , é causado pela entrada de Ca^{++} via canais de cálcio;
- indução da liberação de cálcio depositado intracelularmente, via produção de IP_3 ;
- inibição da atividade de membrana da ATPase $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ -dependente que regula a remoção ativa do cálcio da célula;

Em conclusão, toda a ação da ocitocina acentua o aumento na concentração de Ca^{++} livre citosólico e sua contração. Durante o parto, a alta concentração de ocitocina circulante, associada com um aumento no número de receptores miométriais, pode ser considerada como o principal fator no aumento da força uterina de contração.

Relaxina

A relaxina é um hormônio polipeptídico composto de duas subunidades ligadas por pontes dissulfídicas. A relaxina é sintetizada e secretada pelo corpo lúteo ovariano durante a prenhez (ruminantes, porcas, ratas, mulheres) e pelo endométrio (coelhos, cavalos) e placenta (cobaias, mulher).

O hormônio relaxa as fibras do músculo liso do útero via produção associada de cAMP com uma diminuição da fosforilação das cadeias de miosina leves. Na mulher, os níveis plasmáticos de relaxina permanecem sempre constantes durante a segunda metade da gestação. Já nas ratas, porcas, gatas e cadelas, ocorre o contrário, a concentração plasmática de relaxina se eleva durante os primeiros dois terços da gestação e então baixa até o parto.

A relaxina pode interagir com PGs: em ratas, a indometacina bloqueia o efeito da relaxina; a injeção de $\text{PGF}_2\alpha$ causa uma elevação na relaxina plasmática nas porcas..

A relaxina tem a propriedade de relaxamento da substância colágena do tecido conectivo do cérvix. Na incubação de células das membranas fetais humanas (amnion e corion), a relaxina estimulou a secreção de duas enzimas colagenolíticas: collagenase e ativador do plasminogênio.

Além do mais, o afrouxamento do ligamento sinfísial, assim como a afrouxamento do cérvix, estão correlacionados com a elevação nas concentrações de relaxina no final da gestação. A

despeito de muitos estudos clínicos mostrando a aceleração do afrouxamento e dilatação do cérvix após administração intra cervical de 2mg de relaxina, não tem sido ainda encontrado provas em mulheres que o hormônio tem função na maturação cervical.

O eixo hipotálamo-hipofisário-adrenocortical fetal no parto

Em ovelhas a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenocortical do feto determina o comprimento da gestação e o momento do parto. Envenenamento por *Veratrum californicum*, que destrói a glândula pituitária fetal, ou hipofisectomia fetal, prolongam a gestação. A adrenalectomia fetal tem o mesmo efeito. Em contraste, cordeiros prematuros podem ser induzidos pela estimulação do córtex adrenal do feto por administração de ACTH ou por perfusão do feto com cortisol ou com dexametasona, um glicocorticóide sintético.

Os níveis de ACTH e cortisol aumentam consideravelmente no plasma fetal vários dias antes do nascimento. O cortisol fetal estimula a atividade da esteróide 17 α -hidroxilase e provavelmente a aromatase e a esteróide sulfatase, causando uma diminuição na secreção de progesterona e aumento da síntese placentária de estradiol. A ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenocortical do feto poderia ser devido ao progressivo aumento na produção de PGE₂ pelo trofoblasto fetal.

Em fetos adrenalectomizados, os níveis de ACTH se elevam três dias antes do parto. Em fetos normais, a elevação plasmática de ACTH não precede a do cortisol, e a secreção do cortisol pode igualmente aumentar sem nenhuma mudança nos níveis plasmáticos do ACTH imunoreativo; isto pode ser explicado por controle por feedback dos esteróides adrenais. A ativação adrenal eminente com a aproximação do parto é o resultado de um processo de auto amplificação: no fim da gestação, o cortisol fetal atua sobre a pituitária pro feedback positivo, amplificando o efeito estimulatório sobre a secreção do CRF (fator liberador de corticotropina) ou AVP (vasopressina) e modificando o balanço entre as formas secretadas de ACTH imunoreativo e ACTH biologicamente ativo, em favor deste último.

Além disso, o cortisol atua sobre células adrenocorticais por aumento da sua sensibilidade para ACTH (indução da síntese de receptores para ACTH) e por sua proveitosa ligação com a adenilato ciclase.

Então, estas mudanças na atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenocortical no feto de ovelhas próximas a parição, por seus efeitos sobre a secreção de cortisol e na atividade esteróide placentária, representam o principal elemento na iniciação das alterações na relação P4/E2, preparando a ação dos agentes estimulatórios da atividade miometrial. Os mesmos determinantes do parto são verdade para cabras, vacas, éguas, porcas e coelhas.

O cortisol está envolvido nos mecanismos fisiológicos controladores do desenvolvimento normal do feto (crescimento e diferenciação de órgãos), assim como na síntese de surfactante pulmonar.

Fotoperíodo e melatonina

Muitas espécies são sensíveis às condições do fotoperíodo no parto. O parto raramente ocorre à noite em ratas, cabras ou alpacas; de outro lado, quase sempre ocorre à noite nas espécies como coelhos, camundongos e cavalos. Entretanto, vacas parem de acordo com a distribuição uniforme através do ciclo luz-escurecimento. Em ratos a mudança súbita no ciclo luz-escurecimento desloca o momento do parto.

A manipulação do fotoperíodo tem sido usada para determinar os aspectos cronológicos e circadianos das secreções de progesterona e relaxina e suas consequências sobre a contratilidade uterina e dilatação do cérvix. A administração de pentobarbital ou lesão do núcleo supraquiasmático inibe os efeitos desta manipulação do fotoperíodo sobre a diminuição da secreção de progesterona e do momento de partição, sugerindo um controle do sistema nervoso central sobre o ritmo circadiano endógeno de luteólise no final da gestação. A mais alta secreção de melatonina ocorre durante a fase noturna; em ratos mantidos sob condições de luz débil, os efeitos do tratamento do fotoperíodo foram minimizados por administração de melatonina, a efetividade do qual dependeu do momento de administração.

Qualquer agressão ativa a inervação opióide da glândula adrenal que exerce uma forte inibição sobre a secreção de ocitocina. Isto também é relatado no fato de que, nas mulheres, um prolongado trabalho de parto é associado com altas concentrações de β -endorfina no líquido cefalorraquidiano e ou, do contrário, espontâneo trabalho de parto sem complicações é acompanhado por um baixo nível circulante de β -endorfina.

Referências bibliográficas

- BECKERS, J.F., et al. Endocrinology of pregnancy: chorionic somatomammotropins e pregnancy-associated glycoproteins: review. *Acta Veterinaria Hungarica* 46, pp 175-189. 1998
- BURCHARD, J.F. Reprodução Avançada de Bovinos. Apostila da Especialização em Bovinocultura Leiteira. Passo Fundo. UPF, 1999.
- FLOOD, P.F. The development of the conceptus and its relationship to the uterus. In: KNOBIL, E.; NEILL, J.D. *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, 1988.
- GONZÁLEZ, F.H.D., DA SILVA, S.C. Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária. Versão preliminar 99.2.
- MALTIER, J.P.; LEGRAND, C.; BREUILLER, M. Parturition. In: CUPPS, P.T., *Reproduction in Domestic Animals*. Davis, Academic Press Inc, 1991 p 481-502.
- MARTAL, J.; CÉDARD, L. Endocrine Functions of the Placenta. In: CUPPS, P.T., *Reproduction in Domestic Animals*. Davis, Academic Press Inc, 1991 p 435-459.
- MORRIS, Jr. F.H., BYRD, R.D.H. Placental Transport. In: KNOBIL, E.; NEILL, J.D. *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, 1988.