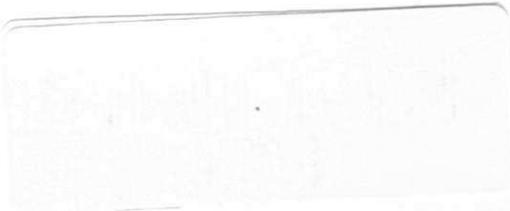


UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CAMPUS DE PATOS

MONOGRAFIA

MECANISMO DE DEFESA UTERINA NA VACA E NA ÉGUA  
(Revisão de literatura)

MARIA DOS AFLITOS PEREIRA DA SILVA



Patos - PB  
2007



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CAMPUS DE PATOS

**MONOGRAFIA**

**MECANISMO DE DEFESA UTERINA NA VACA E NA ÉGUA**  
(Revisão de Literatura)

**MARIA DOS AFLITOS PEREIRA DA SILVA**

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Norma Lúcia de Souza Araújo  
ORIENTADORA

Patos – PB  
2007



Biblioteca Setorial do CDSA. Maio de 2022.

Sumé - PB



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
LABORATÓRIO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CAMPUS DE PATOS

MONOGRAFIA

MECANISMO DE DEFESA UTERINA NA VACA E NA ÉGUA  
MARIAS DOS AFLITOS PEREIRA

FICHA CATALOGADA NA BIBLIOTECA SETORIAL DO  
**CAMPUS DE PATOS - UFCG**

S586m  
2007

Silva, Maria dos Aflitos Pereira.

Mecanismo de defesa uterina na vaca e na égua. / Maria dos Aflitos Pereira da Silva – Patos: CSTR/UFCG, 2007.

29 p.: il.

Inclui bibliografia.

Orientadora: Norma Lúcia de Souza Araújo.

Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande.

1 – Reprodução Animal – Monografia. I - Título

CDU: 636.082.4

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CAMPUS DE PATOS

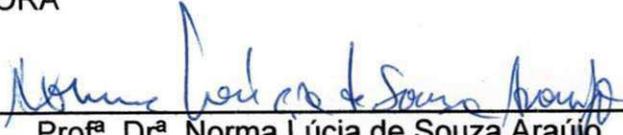
MARIA DOS AFLITOS PEREIRA DA SILVA  
Graduanda

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial  
para obtenção do grau de Médico Veterinário.

ENTREGUE EM ...../...../.....

MÉDIA: \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

  
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Norma Lúcia de Souza Araújo  
ORIENTADORA

9,5 (nove e cinco)  
Nota

  
Prof. Dr. Carlos Henrique Peña Alfaro  
EXAMINADOR

9,5 (nove e cinco)  
Nota

Prof. Msc. Gildenor Xavier Medeiros  
EXAMINADOR

Nota

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CAMPUS DE PATOS

MARIA DOS AFLITOS PEREIRA DA SILVA  
Graduanda

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial  
para obtenção do grau de Médico Veterinário.

APROVADO EM ...../...../.....

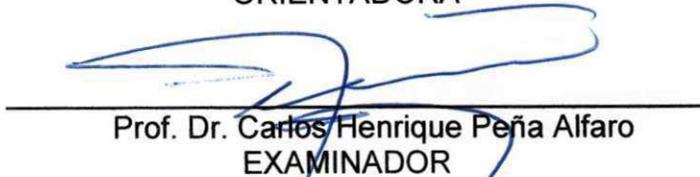
MÉDIA: \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

  
Prof. Dr.ª Norma Lúcia de Souza Araújo

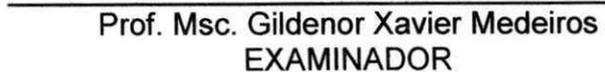
ORIENTADORA

8,5 (norma lucia) meos  
Nota

  
Prof. Dr. Carlos Henrique Peña Alfaro

EXAMINADOR

9,0 (carlos henrique) meos  
Nota

  
Prof. Msc. Gildenor Xavier Medeiros

EXAMINADOR

9,0  
Nota

***“Dedico não só este trabalho, mas toda a minha vida, aos meus pais, Antônio Pereira da Silva e Norma Lúcia Gonçalves de Souza, por todo amor, apoio e exemplo de personalidade que sempre me deram, e, principalmente, por nunca ter medido esforços para que eu pudesse alcançar os meus sonhos.”***

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço a **Deus**, pois foi Ele que abriu todas as portas para a minha realização profissional, sendo Ele o responsável por tudo que aconteceu e que acontecerá na minha vida.

Aos meus pais **Antônio Pereira da Silva e Norma Lúcia G. de Souza**, que me colocaram no mundo, que me deram toda a educação, conforto, incentivo, oportunidade de crescer e, nos momentos mais difíceis, estavam prontos para me levantar, pois se não fossem por eles, não estaria concluindo meu curso.

Às minhas irmãs que as amo muito **Naucha G. da Silva e Verônica Pereira da Silva**, que sempre torceram por mim, não esquecendo meu filhote **Rashid**, que o amo muito.

Aos meus **amigos e amigas acadêmicas**, que nas horas de alegria e tristeza, sempre estavam ali, prontos para escutar-me e, aconselhar quando necessário, em especial às minhas inesquecíveis amigas que sempre torceram por mim, **Marta, Fabiana, Mellina e Islaine**

À **Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)**, que durante todo o curso, deu-me a oportunidade de adquirir e aprender novos conhecimentos com a ajuda de todo o conjunto de professores, coordenadores e funcionários.

À minha orientadora **Profª. Drª. Norma Lúcia de Souza Araújo**, que me orientou com muita tranquilidade dedicação.

Ao meu namorado **Ydney**, que é uma pessoa maravilhosa e muito especial em minha vida, meu grande amor.

Aos que não citei que estão guardados para sempre em meu coração, obrigado pelo apoio.

**Muito obrigado!!!**

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO.....   | 11 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA.....                                | 13 |
| 2.1 Mecanismo de defesa uterina .....                       | 13 |
| 2.1.1 Mecanismo celular.....                                | 15 |
| 2.1.2 Mecanismo humoral.....                                | 17 |
| 2.1.3 Mecanismo físico.....                                 | 19 |
| 2.1.4 Mecanismo de defesa uterina no puerpério .....        | 21 |
| 2.2 Influência do ciclo estral e da atividade ovariana..... | 22 |
| 2.3 Progesterona.....                                       | 23 |
| 2.4 Estrógeno.....  | 24 |
| 2.5 Prostaglandina .....                                    | 25 |
| 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                                 | 27 |
| 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                           | 28 |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Processo de fagocitose.....     | 16 |
| Figura 2 – Células polimorfonucleares..... | 17 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Interpretação dos achados citológicos nas endometrites agudas..... | 14 |
|---|----|

**SILVA, MARIA DOS AFLITOS PEREIRA. Mecanismo de defesa uterina na vaca e na égua. 2007. 29p. (Trabalho de conclusão de curso em Medicina Veterinária) – UFCG, Patos, 2007.**

## **RESUMO**

O útero é um órgão central para a reprodução, permitindo e favorecendo o acesso do espermatozóide até o oviduto, sendo capaz de reagir à presença do sêmen e à contaminação causada pela cobertura e garantindo um ambiente capaz de manter o desenvolvimento do embrião e do feto, durante o longo período da gestação. O ambiente uterino pode ser facilmente alterado por processos inflamatórios subseqüentes à invasão bacteriana, provocadas por coberturas, inseminação artificiais, partos ou exames ginecológicos. A maioria dessas desordens tem efeito deletério sobre a atividade ovariana, taxa de concepção, números de serviços por concepção e sobrevivência embrionária, provocando aumento no intervalo entre partos, além de aumentar os gastos com tratamentos muitas vezes insatisfatórios, com risco de descarte de animais de alta produção. O mecanismo pelo qual o útero responde as agressões envolve uma interação entre os componentes da resposta imunológica celular, representada pela fagocitose e morte pelos leucócitos uterinos, resposta humoral representadas pelas imunoglobulinas, mecanismos físicos e relações hormonais entre estrógeno, progesterona e prostaglandina. O conhecimento dos fatores que atuam neste complexo mecanismo é muito importante para o estabelecimento de estratégias de controle e tratamento das infecções uterinas.

**Palavras-chaves:** Vaca. Égua. Defesa uterina.

**SILVA, MARIA DOS AFLITOS PEREIRA. Uterine defense mechanism in the cow in mare. 2007. 29p. (Work of course conclusion in Veterinary Medicine) - UFCG, Patos, 2007.**

### **ABSTRACT**

The uterus is the centric for the reproduction, allowing and favoring the access of the spermatozoon until oviduct, being capable to react to the presence of the semen and the contamination caused for the covering and ensure an environment capable to keep the development of the embryo and it embryo, during the long period of the gestation. The uterine environment can easily be modified by subsequent inflammatory processes to the bacterial invasion, induced for matting, forced insemination, calving or examinations. The majority of these disorders has deleterious effect on the ovarian activity, conception index, numbers of services for conception and embryonic survival, increase in the interval between calving, beyond increasing the expenses with treatments, with risk of discarding of animals of high production. The mechanism for which the uterus answers the aggressions involves an interaction between the components of the cellular immunologic reply, represented for phagocytosis and death for the uterine leukocytes, humoral reply represented by the immunoglobulin, physical mechanisms and hormonal relations between oestrogen, progesterone and prostaglandin. The knowledge of the factors that act in this complex mechanism is very important for the establishment of strategies of control and treatment of the uterine infections.

**Word-keys:** Cow. Mare. Uterine defense

## 1 INTRODUÇÃO

A eficiência reprodutiva de qualquer sistema de produção animal está diretamente relacionada com a habilidade do útero em manter um ambiente compatível com o desenvolvimento do embrião e o crescimento fetal. Este ambiente pode ser facilmente alterado por processos inflamatórios subseqüentes à invasão bacteriana. A contaminação uterina pode ocorrer durante as coberturas, inseminação artificiais, partos ou exames ginecológicos. Bryans (1962), demonstrou que coberturas ou inseminação artificial são seguidas por inflamação e infecção transitórias, sendo que esta inflamação é determinada mais por espermatozóides do que por bactérias.

Apesar de toda evolução ocorrida na Reprodução Animal, as desordens uterinas continuam trazendo grandes prejuízos, pois, o tratamento é um assunto controverso. A maioria dessas desordens tem efeito deletério sobre a atividade ovariana, taxa de concepção, números de serviços por concepção e sobrevivência embrionária, provocando aumento no intervalo entre partos, além de aumentar os gastos com tratamentos muitas vezes insatisfatórios, com risco de descarte de animais de alta produção (GALINDO, 2003).

Os problemas uterinos após o parto são relativamente comuns, principalmente quando ocorre algum distúrbio com a parturiente, como retenção dos anexos fetais, capaz de elevar consideravelmente a incidência de infecções uterinas após o parto. Além dos problemas ao parto, como distocias, retenção de placenta e outros, a incidência de infecção uterina está relacionada com variáveis ambientais, principalmente a temperatura e umidade relativa elevadas, tipo de manejo e produção média de leite dos animais, prevalência de doenças infecto-contagiosas, aspectos nutricionais, ou quando a monta natural ou inseminação artificial não se processam com a adequada higiene (FERNANDES e FIGUEIREDO, 2007).

Os mecanismos de defesa naturais são essenciais e eficientes na remoção e neutralização dos agentes contaminantes desde que as barreiras anatômicas estejam intactas.

A espécie eqüina foi considerada por muito tempo como a de menor fertilidade entre as espécies domésticas, o que foi atribuído a características de

seleção e problemas relacionados ao manejo reprodutivo. Apesar da melhora em termos de desempenho reprodutivo, através da aplicação de novas técnicas de manejo, geradas a partir da intensa pesquisa nas últimas décadas, uma atenção especial é necessária, a fim de garantir um bom resultado (GINTHER, 1992).

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

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sobre mecanismo de defesa uterino na vaca e na égua.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Mecanismo de defesa uterino

As infecções uterinas são as maiores causas de perdas econômicas na exploração de vacas, éguas e de outras espécies de animais domésticos. Dentre as causas, atenção especial será dada ao período pós-parto e às suas complicações. O mecanismo pelo qual o útero responde as agressões envolve uma interação entre os componentes da resposta imunológica celular, representada pela fagocitose e morte pelos leucócitos uterinos, resposta humoral representadas pelas imunoglobulinas, mecanismos físicos e relações hormonais entre estrógeno, progesterona e prostaglandina (GALINDO, 2003).

A inflamação do endométrio por causas sépticas (infecções) pode ser causada por uma série de agentes oportunistas encontrados no solo, na pele ou nas fezes, ou ainda por bactérias relativamente comuns no trato reprodutivo de bovinos. Qualquer que seja o agente, as lesões encontradas, segundo a literatura são semelhantes, variando de intensidade de acordo com o grau de infecção (MILLER e DORN, 1990). A intensidade destas alterações indica a gravidade do processo, por retratarem o grau de lesão endometrial, segundo exame citológico mostra pela quantidade encontrada de células polimorfonucleares (Tabela 1). E essa inflamação constitui a causa mais comum de infertilidade tanto na vaca como na égua, as chamadas endometrites inespecíficas, que ocorrem quando a falhas no mecanismo de defesa uterina. Ocasionalmente, fungos e leveduras são responsáveis pelo processo inflamatório e podem aparecer devido à quebra de equilíbrio do ambiente uterino, após tratamentos prolongados com antibióticos. Essa patologia acarreta grandes prejuízos econômicos, porque atrasa a involução uterina, e o retorno do útero e ovário à cavidade pélvica, que se dá por volta dos 45 dias após o parto na vaca, e de 9 a 25 dias na égua. (MIES FILHO, 1977).

Embora em animais ciclando a eliminação da infecção uterina seja mais eficiente, pelas variações nos padrões de vascularização e secreção uterina, que auxiliam na remoção dos agentes patogênicos, um número significativo de animais, mesmo após vários ciclos, ainda apresentam sinais de infecção, necessitando de tratamento adequado. O diagnóstico da infecção uterina deve ser

realizado o mais precocemente possível e o tratamento precisa ser eficiente, para limitar as lesões uterinas e permitir ao animal uma rápida melhora da condição uterina para o estabelecimento e manutenção de uma nova gestação (NORELL e PACKHAM, 1992).

O processo de involução envolve modificações na camada interna e também na atividade contrátil do miométrio, para expulsão do conteúdo remanescente pós-parto e também redução do tamanho do útero.

Evans *et al.*, (1987) observaram que a fagocitose de bactérias por leucócitos polimorfonucleares no lúmen uterino, principalmente os neutrófilos, constituem um processo através de três fases: o reconhecimento e adesão, ingestão e destruição, englobando e digerindo os corpos estranhos presentes no organismo, e sua evacuação mecânica pelo lúmen uterino. Esses componentes constituem os primeiros elementos de defesa e a falha ou a incompetência destes mecanismos de defesa natural são fatores para a infertilidade das espécies.

O útero normal, no período pós-parto, pode controlar rapidamente as infecções por meio de aumento do afluxo sangüíneo, da infiltração de leucócitos e do relaxamento da cérvix, nos casos em que a patogenicidade do agente agressor não seja severa o suficiente a ponto de quebrar esta linha de defesa (GALINDO, 2003).

**Tabela 1** Interpretação dos achados citológicos nas endometrites agudas na égua

| Leucócitos polimorfonucleares |               |
|-------------------------------|---------------|
| PMNs(%)                       | Interpretação |
| 0                             | Negativo      |
| < 0.5                         | Suspeito      |
| 0.5 – 5                       | Positivo      |
| 5.0 – 30                      | Positivo ++   |
| > 30                          | Positivo +++  |

Ricketts ( 1987).

### 2.1.1 Mecanismo celular

O mecanismo celular é representado principalmente pelos neutrófilos, que são células sanguíneas leucocitárias que fazem parte do sistema imunológico. A presença dessas células é a característica mais importante num processo inflamatório agudo, constituindo a primeira linha de defesa do organismo (GALINDO, 2003).

Imediatamente após a introdução de bactéria ou outro agente contaminante no útero ocorre uma intensa migração de neutrófilos e proteínas séricas para o lúmen uterino. O útero reage rapidamente à presença do sêmen através de um aporte de neutrófilos, que são identificados 30 minutos após a cobertura, e em 12 horas atingem o pico inflamatório (KOTILAINEN *et al.*, 1994). Esta resposta objetiva a eliminação do excesso de espermatozóides e daqueles defeituosos ou mortos. Quando as coberturas, ou inseminações artificiais são realizadas com intervalos inferiores a 36 horas, a fertilidade será beneficiada se os espermatozóides viáveis estiverem protegidos da fagocitose no útero, enquanto a eficiência do mecanismo responsável pela eliminação das células inviáveis é mantida (TROEDSSON *et al.*, 2005).

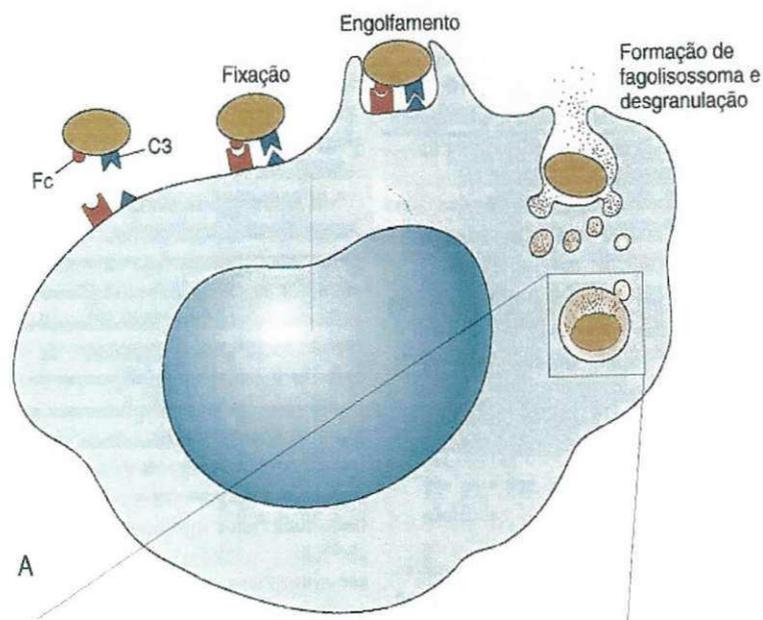
Os neutrófilos presentes nos tecidos atuam, na maior parte, englobando os agentes invasores pelo processo de fagocitose (Figura 1), o linfócito T<sub>4</sub>, produz e libera moléculas que funcionam como mediadores químicos, estimulando linfócitos B, T<sub>8</sub> e macrófagos em repouso. Uma vez iniciado o processo inflamatório, uma série de mediadores pró-inflamatórios são liberados pelos neutrófilos realizando fagocitose, pelas células do endotélio vascular, por células endometriais lesadas e pelos macrófagos ativados pela inflamação. As principais funções desses mediadores são atrair mais células de defesa para o local da inflamação, facilitar o acesso dessas células e melhorando a eficiência da eliminação do agente agressor. As prostaglandinas aumentam a permeabilidade vascular e também tem o poder da quimiotaxia, atraindo células polimorfonucleares (Figura 2), estas por sua vez fagocitam os elementos que estão na origem da inflamação e produzem histamina e mais prostaglandinas, as citocinas, mantendo a inflamação ativa e as colagenases, elastases e gelatinases, que favorecem o aporte de células e iniciam imediatamente o processo de

reparação. O óxido nítrico (ON), por sua vez, é responsável pela lise de bactérias no interior do neutrófilo (MALSCHITZKY *et al.*, 2007).

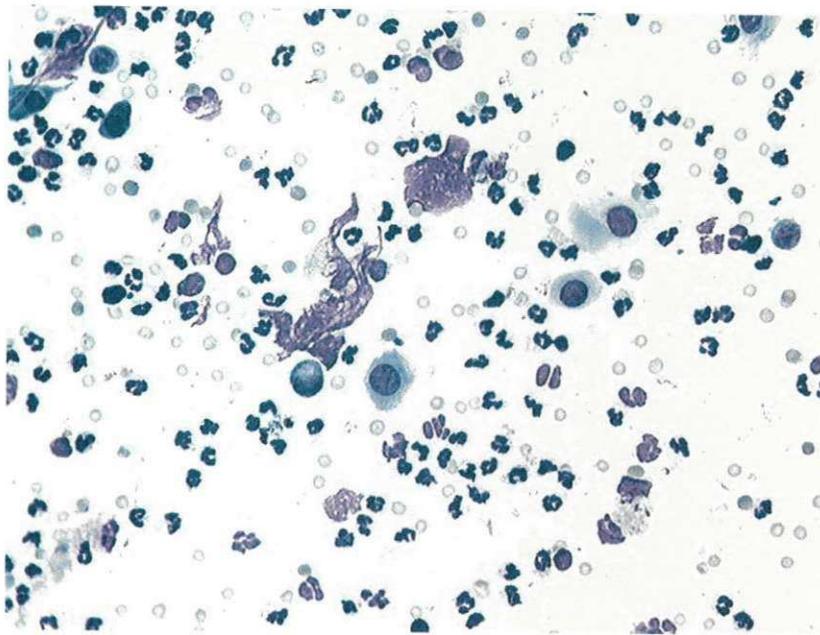
O acúmulo de fluido dificulta a fagocitose por neutrófilos, devido ao ambiente uterino hostil, levando ao acúmulo de óxido nítrico (ON) liberado pelos neutrófilos degenerados. Nessas condições o ON atuaria reduzindo a contratilidade da musculatura lisa uterina, gerando assim um ciclo vicioso.

O útero, portanto, parece ser altamente capaz de responder a uma infecção com liberação de mediadores quimiotáticos, resultando numa rápida migração dos neutrófilos no lúmen uterino. Produtos bactericidas específicos, além de vários mediadores inflamatórios, também são considerados fatores quimiotáticos para os neutrófilos (GALINDO, 2003).

Segundo Holt *et al.* (1989) os neutrófilos são as primeiras células que migram para a área de infecção e os linfócitos aparecem mais tarde, onde a presença destes é indicativo de condição crônica.



**Figura 1-** Processo de fagocitose.



**Figura 2** – Células polimorfonucleares (Fonte Galindo, 2003).

### **2.1.2 Mecanismo humoral**

Os animais apresentam mecanismos imunológico, (processos que permitem reconhecer agentes externos ou anormais, neutralizá-los e eliminá-los) que os defendem do ataque de agentes estranhos, químicos ou biológicos (vírus, fungos, bactérias, etc.) que entram no corpo juntamente com o ar, a água, os alimentos ou por lesões no tegumento. Em vertebrados existem dois tipos de mecanismos de defesa imunológicos, os não específicos e os específicos. Estes mecanismos de defesa baseiam-se na capacidade do corpo reconhecer os seus próprios componentes, e, conseqüentemente, os que não lhe pertencem, pois cada ser é bioquimicamente único. Os marcadores dessa diferença são glicoproteínas da superfície da membrana celular, diferentes dos presentes nas células de outro ser e mesmo dos presentes numa célula do mesmo corpo em que tenha ocorrido uma mutação (SIMBIOTICA, 2007).

Os processos de defesa não específicos constituem a imunidade inata ou natural, impedindo a entrada de agentes patogênicos em geral, ou destruindo-os se estes chegam a penetrar no corpo. Devido ao seu caráter geral, são sempre iguais, independentemente do agente infeccioso. Enquanto os mecanismos de

defesa não específicos atuam destruindo os agentes patogênicos e impedindo uma infecção generalizada, os mecanismos de defesa específico são mobilizados ao longo de vários dias. No entanto, apesar de mais demorada, esta resposta é extremamente eficaz, pois é muito específica (SIMBIOTICA, 2007).

O mecanismo humoral da resposta imune contribui na defesa uterina através dos anticorpos que são glicoproteínas específicas com a designação geral de imunoglobulinas (Ig), que se combinam quimicamente com o antígeno específico que estimulou a sua produção (GALINDO, 2003).

A primeira função do sistema imunológico é reconhecer os antígenos. Esta função é realizada pelos linfócitos B, capazes de reconhecer uma enorme variedade de antígenos específicos, nomeadamente bactérias, toxinas bacterianas, vírus e moléculas solúveis. Os anticorpos, portanto, apenas são produzidos após um primeiro contacto com o antígeno. Esta molécula é libertada no sangue e na linfa, circulando até ao local da infecção. Os anticorpos não reconhecem o antígeno como um todo, identificam apenas determinadas regiões da superfície do antígeno designadas determinantes antigénicos. Por esse motivo, um único antígeno pode estimular a produção de diversos anticorpos, cada um específico para uma certa zona da sua superfície (SIMBIOTICA, 2007).

Apesar dos mecanismos imunológicos não estarem completamente esclarecidos, como mostra Paisley *et al.*, (1986) resumindo informações de vários autores, essa função das imunoglobulinas na defesa contra infecções não específica não tem sido muito investigada. As defesas primárias são locais e não específicas como, por exemplo, a fagocitose de bactérias por leucócitos polimorfonucleares no lúmen uterino, a ligação de imunoglobulinas com microorganismos da superfície epitelial uterina e a presença de fatores antimicrobianos na superfície epitelial uterina, que promovem ação não específica sobre a inibição bacteriana (RICKETTS, 1987).

A fagocitose também é importante na limpeza dos detritos celulares após infecção ou outro processo que leve a morte celular nos tecidos. Os fagócitos são elementos essenciais na proteção uterina, e a presença de opsoninas como imunoglobulinas específicas e sistema complemento aumenta a eficiência do processo de fagocitose, por facilitar a aderência das membranas dos

organismos contaminantes aos fagócitos. O processo de opsonização das partículas torna a fagocitose mais rápida e eficiente (WATSON, 1988).

No início do processo inflamatório, a permeabilidade do endotélio da circulação local está alterada, pois a inflamação é detectada por fatores libertados pelas células danificadas, mesmo se por danos mecânicos, permitindo a saída de fluídos do sistema vascular para os tecidos e cavidades. As imunoglobulinas são anticorpos produzidos a partir de determinados antígenos e são constituídas basicamente de proteínas, as globulinas. O fluido uterino é composto basicamente de imunoglobulinas, proteínas plasmáticas e células inflamatórias (GALINDO, 2003).

### **2.1.3 Mecanismo físico**

A remoção física do fluido e partículas do útero têm papel muito importante no mecanismo de defesa uterino. As barreiras físicas que impedem o acesso de microorganismos ao útero são a vulva, a prega vestibulo-vaginal e a cérvix. A dilatação cervical adequada, associada às contrações miométriais e uma eficiente drenagem linfática são requisitos para uma perfeita saúde uterina. Na espécie eqüina, independentemente do método de cobertura, o sêmen é depositado na luz uterina. Portanto, neste momento, as barreiras físicas são ultrapassadas, sendo o espermatozóide, proteínas do plasma seminal e bactérias do sêmen e do pênis do garanhão, responsáveis pela indução de uma resposta inflamatória aguda (MALSCHITZKY *et al.*, 2007).

A contratilidade miométrial, é importante mecanismo para a eliminação rápida do agente agressor e dos componentes e subprodutos inflamatórios, sendo portanto, imprescindível para a limpeza física da luz uterina (EVANS *et al.*, 1987). Durante o estro, ocorrem períodos de atividade contrátil de aproximadamente 5 minutos, alternados com períodos equivalentes de repouso. O desempenho deste mecanismo requer o funcionamento da cérvix. A resposta à agressão ocorre rapidamente, com um aumento da intensidade das contrações.

Nikolakopoulos e Watson (2000) observaram que, apesar do acúmulo de fluido uterino e da presença marcada de neutrófilos ao exame citológico, 60% das espécies não apresentou crescimento bacteriano 48 horas após a cobertura.

Os autores concluíram que, mesmo quando a contratilidade está prejudicada, os demais mecanismos de defesa são capazes de eliminar a infecção bacteriana.

Embora haja o reconhecimento de que existem animais resistentes e susceptíveis à infecção uterina, falhas no mecanismo de defesa ainda não estão completamente esclarecidas. Diferenças na drenagem mecânica do útero podem explicar a susceptibilidade a infecções. Troedson *et al.*, (1991) observaram em estudos que mecanismos físicos de eliminação de bactérias são mais eficientes em animais resistentes do que em susceptíveis a infecções bacterianas. Após a ovulação e o fechamento da cérvix o sistema linfático torna-se responsável pela drenagem de subprodutos do processo inflamatório. Entretanto, para que a drenagem linfática exerça sua função é de fundamental importância uma boa contratilidade miometrial.

A perfeita drenagem desse líquido através da cérvix é essencial para a manutenção do ambiente uterino propício à gestação e a demora na drenagem uterina contribui na susceptibilidade a endometrite nas espécies, no entanto nem todos os animais susceptíveis apresentarão essa alteração se houver uma adequada dilatação da cérvix.

Durante o pós-parto o endométrio apresenta grandes modificações, nesta fase de involução, caracterizadas por diminuição de sua superfície, formação de inúmeras pregas e secreção intensa de lóquio que é eliminado pela cérvix através da contratilidade uterina. A manutenção das contrações uterinas após a expulsão fetal favorece a eliminação do conteúdo, reduzindo a proliferação de microorganismos inespecíficos, pois nesta fase poderá ocorrer comprometimento da cavidade uterina e, conseqüentemente, da vida reprodutiva destas fêmeas (OLIVEIRA FILHO, 1996).

Há fatores como tipo de parto e retenção dos envoltórios fetais que atrasam a involução uterina e favorecem o crescimento bacteriano. Em fêmeas idosas e recém paridas é observada a presença de dilatações uterinas, facilitando o acúmulo de fluídos, além de alterações na posição anatômica do útero, que por se localizar na cavidade pélvica, está abaixo do nível da cérvix dificultando assim, o fluxo do líquido do útero para a cérvix. A diminuição do tônus e da motilidade uterina em éguas múltiparas é outro fator que irá prejudicar a drenagem do útero (NEWCOMBRE, 1998).

O estímulo da mamada atua benéficamente neste processo, promovendo a liberação de ocitocina pela neuro-hipófise, sendo que esta promove contrações da musculatura lisa, ajudando na remoção física de fluido e partículas do útero, atuando como um componente do mecanismo de defesa uterino (GALINDO, 2003).

As contrações uterinas são mais intensas nos primeiros cinco dias, devido à ação do estímulo da ocitocina nas fibras musculares lisas. Com o recomeço dos ciclos estrais e a síntese de estrógenos pelos folículos, o útero readquire a capacidade de se contrair, sendo este um dos mecanismos que justifica o uso de estrógenos no tratamento de animais com retenção dos envoltórios fetais. Os estrógenos atuam capacitando as fibras musculares uterinas a receber o estímulo da ocitocina, causando aumento da motilidade uterina, auxiliando, conseqüentemente, na eliminação do conteúdo uterino anormal (GALINDO, 2003).

#### **2.1.4 Mecanismo de defesa uterino no puerpério**

O puerpério é definido como o período que vai do parto até o aparecimento do primeiro estro no qual nova gestação possa ser estabelecida, o que implica em completa involução uterina e retorno da atividade endócrina, com plena reativação e sincronia do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, que permita crescimento folicular, estro, ovulação, concepção, desenvolvimento do corpo lúteo e gestação (FERNANDES e FIGUEIREDO, 2007).

Um puerpério é considerado normal quando o animal libera os anexos em período correto para a espécie considerada e volta a ciclar no período previsto. Neste período o útero constitui um ambiente extremamente favorável ao crescimento bacteriano devido à decomposição de restos das membranas fetais e presença do lóquio, tornando este local um excelente meio de cultura (HAFEZ, 1988).

Paisley *et al.*, (1986) relata que apesar das condições ideais para o crescimento bacteriano no útero pós-parto, sob circunstâncias normais, as bactérias são removidas em poucos dias ou semanas. As mesmas serão removidas pelas contrações do miométrio que forçam o lóquio através da cérvix e

também pela atividade fagocítica dos leucócitos nos fluídos uterinos e no endométrio. As infecções uterinas podem estar associadas a diversos fatores, onde houve evidências de que alterações na função imune uterina predis põem as infecções, justificando a necessidade de cuidados especiais que devem ser tomados principalmente no puerpério. Em animais com puerpério normal, tal infecção é eliminada no 1º ou 2º estro pós-parto, devido à ação estrogênica no trato genital (HAFEZ, 1988).

A tendência de redução no número de bactérias no decorrer do puerpério pode ser devido a alguns fatores: a) eliminação espontânea dos microorganismos devido à limpeza pelas contrações miométriais e secreções glandulares; b) atividade fagocitária devido ao aumento de leucócitos no fluido uterino; c) aumento das concentrações de enzimas lisossomais no fluido uterino, as quais possuem efeito bactericida; d) contínua involução uterina e fechamento da cérvix (GALINDO, 2003).

Embora a atividade neutrofílica esteja diminuída logo após o parto, a alta capacidade dos placentomas em favorecer a migração celular (quimiotaxia) promove a elevação do número de neutrófilos no útero nos dias subseqüentes ao parto, ativando, de alguma forma, os mecanismos naturais de defesa uterina. É importante também ressaltar que o aumento do aporte sangüíneo local em decorrência das concentrações elevadas de estrógenos totais durante o parto, favorecem também o aumento do número de neutrófilos uterinos (HOLT *et al.*, 1989).

## **2.2 Influência do ciclo estral e da atividade ovariana**

Segundo Washburn *et al.*, (1982) a fagocitose uterina é mais eficiente durante o estro, quando o útero está sob influência do estrogênio, e na presença de progesterona ocorre uma diminuição da resposta uterina à infecção. As alterações hormonais ocorridas durante a gestação e puerpério possuem uma estreita relação com a atividade leucocitária. Esses hormônios esteróides influenciam os mecanismos de defesa uterina. Assim, sob o domínio estrogênico característico do estro, o útero apresenta-se edemaciado e com aumento da produção de muco. A hiperemia favorece o aporte de neutrófilos e as contrações

miometriais ocorrem de forma rítmica, favorecendo a evacuação do conteúdo uterino através da cérvix, que nesta fase encontra-se aberta. Por outro lado, com altas concentrações de progesterona, a cérvix encontra-se fechada e a contratilidade miometrial passa a apresentar longos períodos de contração, com baixa amplitude, o que caracteriza o tônus uterino típico dessas espécies nesta fase.

Todos estes fatores fazem com que esses animais em diestro apresentem uma menor capacidade de eliminação, de uma possível contaminação e inflamação uterina (EVANS *et al.*, 1987).

### 2.3 Progesterona

É um hormônio esteróide, lipossolúvel e termoestável produzido principalmente pelo corpo lúteo do ovário e pela placenta durante a prenhez (NALBANDOV, 1969). Possui a função de estimular as células do endométrio a se proliferarem e garante que o embrião se fixe no endométrio para a formação da placenta. Também é o hormônio responsável pela continuidade da prenhez, pois evita a descamação do endométrio, que ocasionaria um aborto.

Quando o útero está sob a ação deste hormônio, o mesmo encontra-se mais susceptível à instalação de processos infecciosos, pois esta fase secretora favorece o crescimento de microorganismos. A progesterona pode funcionar como fator predisponente para o início das infecções uterinas. Segundo Lewis (2004) este esteróide produz substâncias que inibem os mecanismos de defesa do útero. Além disto, bloqueiam parcialmente a produção de eicosanóides, que em descobertas recentes sobre os mecanismos de defesa uterina, colocam os mesmos como as principais substâncias que modulam esta atividade (FERNANDES e FIGUEIREDO, 2007).

Segundo Paisley *et al.*, (1986) o mecanismo de defesa uterino é baixo na fase progesterônica porque:

- O pH uterino é baixo, sendo favorável ao crescimento bacteriano;
- O epitélio uterino é menos permeável para as bactérias, o que resulta em estimulação mais tardia do sistema leucocitário;
- O aparecimento dos leucócitos na luz uterina é atrasado;

- Para o útero resistir ou eliminar as infecções bacterianas é mais importante que, aja baixos níveis de progesterona do que altos níveis de estrógenos, uma vez que baixos níveis de estrógenos em vacas com ovários inativos no período pós-parto, são menos prejudiciais para a função dos polimorfonucleares do que altos níveis de progesterona associados com a função do corpo lúteo.

Kennedy e Miller (1993) afirmaram a partir de seus estudos que o útero gestante, por sua alta concentração de progesterona associada à inibição leucocitária por substâncias imunodepressivas, é mais susceptível a contrair infecções, ao contrário do útero não gestante que tem uma grande resistência às infecções inespecíficas.

## 2.4 Estrógenos

Os estrógenos, também esteróides, lipossolúveis e termoestáveis, são hormônios responsáveis pela fase proliferativa do útero. Este hormônio tem sido associado à elevação da resposta de defesa do útero e demais órgãos adjacentes por promover aumento da circulação na musculatura uterina e espessura das fibras musculares, causando aumento na motilidade uterina, capacidade de resposta a ocitocina e favorecendo a migração leucocitária (GALINDO, 2003).

Durante o estro, com a ação do estrógeno, a cérvix está aberta facilitando a drenagem da secreção uterina, porém, com o fim do estro, há um aumento da concentração de progesterona e o fechamento do canal cervical (DAELES e HUGHES, 1993), podendo acarretar em endometrite caso a drenagem não tenha sido satisfatória, neste estágio, também com o favorecimento dos mecanismos de defesa pelo efeito estrogênico, o processo inflamatório está completamente resolvido em 36-48 horas após a cobertura.

Nas últimas três semanas antes do parto ocorre elevação dos níveis estrogênicos até a expulsão do feto, quando os níveis são máximos. O efeito esperado quando as concentrações de estrógeno prevalecem sobre a concentração de progesterona é a ativação da quimiotaxia local pelo aumento de afluxo sanguíneo uterino, tornando mais eficiente a resposta miometrial à ação da ocitocina (GALINDO, 2003).

## 2.5 Prostaglandinas

A prostaglandina ( $\text{PGF}_2\alpha$ ) é uma substância derivada do ácido araquidônico, hormônio tecidual que é metabolizado muito rapidamente. É sintetizado pelo endométrio, sendo considerado o hormônio de maior responsabilidade na redução do corpo lúteo e possui atividade bastante ampla, mas seu efeito fisiológico predominante é provocar contrações ou relaxamento das células musculares lisas em diversos órgãos (GALINDO, 2003).

A participação da prostaglandina no processo de involução uterina na vaca levou ao desenvolvimento da utilização de seus análogos no pós-parto, objetivando aceleração do mecanismo de involução uterina, inicialmente em animais onde este processo foi atrasado por algum distúrbio. Recentemente tem sido mostrado que mesmo em animais com parto normal, a involução pode ser acelerada pela aplicação destas substâncias, levando a melhorias no desempenho reprodutivo. Descobertas recentes sobre os mecanismos de defesa uterina colocam os eicosanóides como as principais substâncias que modulam esta atividade (LEWIS, 2004).

Segundo Lewis (2004) a aplicação de análogos da prostaglandina tem capacidade de estimular diretamente a produção da mesma e outras substâncias relacionadas, como o Leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) que ativa várias funções leucocitárias, principalmente dos neutrófilos, a célula mais importante no mecanismo de defesa do útero.

Estes mecanismos de ação das prostaglandinas, ocorrem mesmo na ausência de progesterona, ou seja, a estimulação das células de defesa pode ocorrer mesmo em animais sem corpo lúteo. Em um trabalho com animais em fase puerperal, portanto na ausência de corpo lúteo e progesterona, Fernandes *et al.*, (2002) encontraram redução na ocorrência de infecção uterina em vacas que receberam duas doses de Cloprostenol, que é um análogo da  $\text{PGF}_2\alpha$  natural. Isto mostra o efeito desta substância nos mecanismos de defesa do útero. Em um trabalho em animais com retenção de placenta, constatou efeitos benéficos da aplicação do cloprostenol sódico, nestes animais. As vacas tratadas exibiram involução uterina mais rápida e também um menor intervalo entre parto-estro, em relação àquelas apresentando a mesma condição, porém não tratadas com esta

droga. Zaiem *et al.*, (1997) mostram que vacas que receberam um análogo sintético da prostaglandina no pós-parto apresentaram involução uterina mais rápida que animais do grupo controle.

A utilização rotineira do cloprostenol sódico no pós-parto de vacas leiteiras se tornou uma realidade, uma vez que, além da aceleração da involução uterina, reduz-se a incidência de infecções, o número de serviços por concepção e o período de serviços.

A possível forma de ação, neste caso, é a aceleração da involução uterina, portanto, trata-se de uma estratégia de tratamento, que pode reduzir ou mesmo substituir os tratamentos convencionais que utilizam antibióticos. Uma perspectiva muito interessante para a bovinocultura, especialmente a leiteira.

Nas vacas com parto normal, o aumento da concentração de  $PGF_{2\alpha}$  coincide com a redução dos níveis séricos de progesterona e aumento nos valores sanguíneos de estrógenos. Após o parto e a expulsão dos envoltórios fetais, essas concentrações vão reduzindo rapidamente, a menos que ocorram complicações decorrentes de retenção de placenta ou de instalações de processos infecciosos (GALINDO, 2003).

As concentrações da  $PGF_{2\alpha}$  durante os primeiros dias pós-parto são elevadas. A maior concentração ocorre logo após o parto e decai com o decorrer do período, até dez dias após o parto.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um bom manejo reprodutivo é indispensável para se obter um intervalo de partos próximo ao desejado, com o qual se maximiza a produção de leite e de bezerros no rebanho. Esse aspecto é favorecido em animais com boa condição corporal, principalmente no período que antecede ao parto. Dessa forma, ocorrerá pouca perda de peso no pós-parto e início da lactação, período esse onde aumenta consideravelmente a demanda nutricional da fêmea em questão. Fêmeas bem nutridas no período pré-parto tendem a ter uma involução uterina mais rápida e manifestam cio mais cedo e, com isso, há uma redução na incidência de infecções uterinas.

O mecanismo pelo qual o útero responde aos agentes agressores envolve uma interação entre componentes da resposta imunológica celular e humoral, mecanismos físicos e relações hormonais entre estrógeno, progesterona e prostaglandina.

O conhecimento exato das modificações fisiológicas e patológicas, é de fundamental importância para adoção de procedimentos corretos que visem o restabelecimento da função reprodutiva, por meio de medidas sanitárias ou medicamentosa, cujo objetivo final deve ser o de possibilitar o retorno da ciclicidade ovariana, em menor tempo possível, bem como o estabelecimento de uma nova gestação, alcançando intervalos de parto-concepção e de partos dentro de parâmetros zootécnicos adequados.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRYANS, J.T. **Research on bacterial diseases of horses. Lectures for Stud Managers Course**, Lexington, Kentucky, p.155-156, 1962.
- DAELES, P.F.; HUGHES, J.P. The normal estrus cycle. **Equine Reproduction**. Philadelphia, p.121-132, 1993.
- EVANS, M.J.; HAMER, J.M.; GASON, L.M.; IRVINE, A.C.; Factors affecting uterine clearance of inoculated materials in mares. **Journal Reproduction Fertil Suppl**, v.35, p.327-342, 1987.
- FERNANDES, C.A.C.; FIGUEIREDO, S.C.A; Avanços na utilização de prostaglandinas na reprodução de bovinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. v.31. p.406-414. 2007.
- FERNANDES, C.A.C.; VIANA, J.H.M.; FERREIRA, A.M.; Efeito do cloprostenol sódico no pós-parto de vacas leiteiras e retorno á atividade reprodutiva. **Hora Veterinária**. n.126. p.13-17. 2002.
- GALINDO, A.S.; Mecanismo de defesa uterina na fêmea bovina. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, n.30, p.49-58, 2003.
- GINTHER, O.J.; Reproductive biology of the mare: basics and applied aspects. 2ed. Cross Plains: **Equiservices Publishing**, 1992. 642p.
- HAFEZ, E.S. **Reprodução Animal**. 4ed. São Paulo. Manole, 1988. 720p.
- HOLT, L.C.; WHITTIER, W.D.; GWAZDAUSKAS, F.C.; VINSON, W.E.; SPONENBERG, P.S. Involution, pathology and histology of the uterus in dairy cattle with retained placenta and uterine discharge following GnRH. **Animal Reproduction Science**. v.21, p.11-23, 1989.
- KENNEDY, P.C.; MILLER, R.B.; The female genital system. **Pathology of domestic animals**. 4ed., v.3, New York. Academic Press, p.349-469, 1993.
- KOTILAINEN, T.; HUHTINEN, M.; KATILA, T.; Sperm-induced leucocytosis in the equine uterus. **Theriogenology**, v.41, p.629-636, 1994.
- LEWIS, G. S.; Steroidal regulation of immune defenses. **Animal Reproduction Science**, v.82, p.281-294, 2004.
- MALSCHITZKY, E.; JOBIM, M.I.M.; GREGORY, M.R.; MATTOS, C.R.; Endometrite na égua, novos conceitos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**.v.31.p.17-26. 2007.
- MIES FILHO, A. **Reprodução dos animais e inseminação artificial**. 4ed. Porto Alegre. Sulina, v.1, 652p, 1977.

MILLER, G.Y.; DORN, C.R.; Costs of dairy cattle diseases to producers in Ohio. **Prevecon Veterinary Medical**, v.8, p.171-182, 1990.

NALBANDOV, A.V.; **Fisiologia de la reproduccion- comparada de los animales domésticos, animales de laboratório y el hombre**. Acribia, 1969. 303p.

NEWCOMBE, J.R.; Understanding the causes significance and treatment of intra-luminal uterine fluid. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.18, n.2, p.74-78, 1998.

NIKOLAKOPOULOS, E.; WATSON, E.D.; Effect of infusion volume and sperm numbers on persistence of uterine inflammation in mares. **Equine Veterinary Journal**, v.32, p.164-166, 2000.

NORELL, R.J.; PACKHAM, J.H.; **Antibiotic residues in milk following intrauterine therapy with oxytetracycline**. **Journal Dairy Science**, v.75, n.1, 1992.158p.

OLIVEIRA FILHO, B.D.; **Involução uterina na vaca**. Jaboticabal, 1996. 25p.

PAISLEY, L.G.; MICKELSEN, W.D.; ANDERSON, P.B.; Mechanisms and therapy for fetal membranes retention and uterine infections in the cow: **A review**. *Theriogenology*, n.3, v.25, 1986.

RICKETTS, S.W.; **Vaginal discharge in the mare**. *In Practice*, v.9, p.117-123, 1987.

SIMBIOTICA. **Defesa imunitária do organismo**. Disponível em [www.simbiotica\\_org.com.br](http://www.simbiotica_org.com.br). Acesso em:13/07/07.

TROEDSON, M.H.T.; LIU, I.K.M.; Uterine clearance of non-antigenic markers (51 Cr) in response to a bacterial change in mares potentially susceptible and resistant to chronic uterine infection. **Journal of Reproduction and Fertility, Supplement**, v.44, p.283-288, 1991.

TROEDSSON, M.H.T.; DESVOUGES, A.; ALGHAMDI, A.S.; DAHMS, B.; DOW, C.A.; HAYNA, J.; VALESCO, R.; COLLAHAN, P.T.; MACPHERSON, M.L.; POZOR, M.; Components in seminal plasma regulating sperm transport and elimination. **Animal Reproduction Science**, v.89, p.171-186, 2005.

WASHBURN, S.M.; KLESIVS, P.H.; GANJAM, V.K.; BROWN, B.G.; Effect of estrogen and progesterone on the phagocytic response of ovariectomized mares infected in utero with  $\beta$ -hemolytic streptococci. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, n.8, p.1367-1370, 1982.

WATSON, E.D.; Uterine defense mechanisms in mares resistant and susceptible to persistent endometritis. **Equine Veterinary Journal**, v.20, p.397-400, 1988.

ZAIEM, I.; TAINTURIER, D.; OTHMEN, H.B.; BECKERS, J.F.; CHEMLI, J.; Retained placenta and infertility: etiproston treatment and pregnancy associated glucoprotein. **Review Medical Veterinary**, v.148, p.725-732, 1997.