



## Avanços na utilização de prostaglandinas na reprodução de bovinos<sup>1</sup> *Advances in the use of prostaglandins in bovine reproduction*

Carlos Antônio de Carvalho *Fernandes*, Ana Cristina Silva de *Figueiredo*

Prof. Unifenas e Biotran LTDA, CEP 37130-000, Alfenas, MG, Brasil  
cacf@biotran.com.br

### Resumo

As prostaglandinas possuem atividades bastante amplas. Para a Medicina Veterinária a propriedade terapêutica mais antiga é a capacidade de algumas da série F provocar a luteólise. Porém, além desta que ainda é a principal aplicação rotineira, outros usos já estão estabelecidos e existem novas perspectivas de utilização dos análogos sintéticos destas substâncias. Em relação ao efeito luteolítico, estudos mostram as variações na sensibilidade do tecido luteal nos diferentes dias após a formação do corpo lúteo. Com isto, estratégias de indução da luteólise visando uso de doses menores que as convencionais, sem redução na eficiência, são possíveis. A participação das prostaglandinas no processo de involução uterina na vaca levou ao desenvolvimento da utilização dos análogos no pós-parto, objetivando aceleração do mecanismo de involução uterina, inicialmente em animais onde este processo foi atrasado por algum distúrbio. Mais recentemente têm 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. Com isto vislumbra-se uma excelente oportunidade para estabelecimento de uma nova tecnologia de tratamento de patologias do puerpério, pois os análogos da PGF2 $\alpha$  como o cloprostenol tem atividade sobre a produção destas substâncias no útero. Alguns trabalhos mostram que mesmo em animais sem a presença de corpo lúteo, as prostaglandinas podem ser utilizadas no tratamento de infecções uterinas, demonstrando o efeito direto destas no útero. Pesquisas recentes mostram que estes produtos têm muito a contribuir com a melhoria da eficiência reprodutiva dos bovinos. Certamente, este é um vasto campo de pesquisa, que se torna ainda maior com novos conhecimentos sobre mecanismos de ação das prostaglandinas endógenas.

**Palavras-chave:** bovinos, prostaglandinas, reprodução.

### Abstract

*The prostaglandins have ample applications. For the Veterinary Medicine the first known therapeutic property was the capacity of some of F-series to cause luteolysis. Although this is still the main routine use, other possibilities are already established and there are new perspectives for the use of the synthetic analogous of these substances. In relation to the luteolytic effect, studies show a variation in the sensitivity of the corpus luteum according to the days of the estrus cycle. New luteolytic strategies, aiming the use of doses lower than the conventional with no reduction in efficiency, are possible. The role of the prostaglandins in the cow uterine involution process led to the development of the use of analogous in the post-partum, aiming to accelerate the mechanism of uterine involution, first in animals where this process was delayed by any condition. More recently it was shown that even in animals with normal partum the involution process can be improved by the application of these substances, leading to an increase in reproductive performance. Recent discovery on the mechanisms of local uterine defense shows the eicosanoids as the main substances in the modulation of this activity. These new knowledge create an excellent opportunity for establishment of new technologies for the treatment of post-partum pathologies, once PGF analogous as the cloprostenol affect the production of these substances in the uterus. Some studies show that in animals presenting no corpora lutea, prostaglandins can be used in uterine infections treatment, demonstrating a direct effect in the uterus. Recent research shows that these products have much to contribute to the improvement of reproductive efficiency in bovines. Certainly this is a vast field of research, which can becomes greater with new knowledge on mechanisms of action of the endogenous prostaglandins.*

**Keywords:** bovine, prostaglandins, reproduction.

### Introdução

A situação atual da pecuária de corte no Brasil coloca nosso País em destaque neste setor no contexto mundial. Além de possuir o maior rebanho comercial de bovinos do mundo, alcançou-se a posição de maior exportador mundial de carne. Uma análise mais ampla dos mercados interno e externo parece apontar em situações opostas. De um lado temos uma demanda crescente do mercado externo. Porém aqui a pecuária de

<sup>1</sup>Palestra apresentada no XVII Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, 31 de maio a 02 de junho de 2007, Curitiba, PR.

corde é pressionada em sentido contrário. Com valorização e demanda crescente para a produção de grãos, cana e outros, é inevitável a perda de áreas de pastagens para a agricultura. Estima-se que nos próximos 5 anos, mais de 15 milhões de hectares de áreas de pastagens se tornarão áreas de cultivo de soja, milho, algodão, cana e outros.

Em resumo: o Brasil terá que produzir mais carne numa área menor. Estas forças aparentemente opostas apontam para uma mesma direção: Aumento de produtividade. A eficiência reprodutiva tem um papel primordial neste contexto.

Qualquer protocolo que seja economicamente viável e eficiente visando melhorar a performance reprodutiva dos rebanhos tem importância crescente neste setor, pois apontaria no sentido da maior produtividade, o que realmente se mostra como principal desafio do setor neste momento. A utilização dos análogos das prostaglandinas não é recente, principalmente para indução de luteólise, porém com os novos conhecimentos relacionados a fisiologia dos processos reprodutivos, novas perspectivas existem na utilização terapêutica destas substâncias.

### Prostaglandinas

As prostaglandinas são substâncias orgânicas extremamente potentes que aparecem numa grande variedade de tecidos e situações biológicas. Seu nome surgiu quando Von Euler em 1934, supôs que eram substâncias originadas na próstata, portanto prostaglandinas. Alguns anos mais tarde Eliasson (1959) provou que quase todas as prostaglandinas seminais eram originadas nas vesículas seminais e não na próstata, mas o nome permaneceu. São derivadas do ácido prostanóico, um ácido graxo hidroxilado, de 20 átomos de carbono com um núcleo ciclopentano. São divididas de acordo com sua estrutura e função, produzindo efeitos biológicos diferentes. Possuem quatro grandes grupos: A, B, E, F.

As prostaglandinas endógenas possuem atividade bastante amplas, mas seu efeito fisiológico predominante é provocar contrações ou relaxamento dos células musculares lisas em diversos órgãos. Para a Medicina Veterinária a propriedade terapêutica mais antiga é a capacidade de algumas da série F provocarem a luteólise (Tsai e Wiltbank, 1997). Portanto, pode-se dizer que a PGF<sub>2α</sub> é responsável pelo tempo de vida do CL, causando sua regressão morfológica e funcional Kotwica *et al.* (2002), sendo que a regressão funcional precede a regressão morfológica Viana *et al.*, (1999). Recentemente outras aplicações terapêuticas tem sido propostas como aceleração da involução uterina (Fernandes *et al.*, 2002a, b) e modulação da defesa uterina (Lewis, 2004).

Na década de setenta vários compostos análogos à PGF<sub>2α</sub> natural foram sintetizados, como o Cloprostenol ou Racemato – DL – Cloprostenol (Cooper e Furr, 1974). O Cloprostenol é um líquido altamente viscoso de coloração marrom, parcialmente solúvel em água e solúvel em solventes orgânicos. Possuem vida média de 1 hora e 37 minutos.

### Efeito luteolítico

A sincronização do estro, através da aplicação de agentes luteolíticos, como a prostaglandina-F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), ou seus análogos, tem sido amplamente utilizada, principalmente em regimes de inseminação artificial, como na técnica de transferência de embriões (TE), para qual é imprescindível. Trata-se de um método prático e que induz um estro de fertilidade comparada ao natural (Fernandes *et al.*, 1994). Recentemente, com a implementação dos protocolos de inseminação artificial em tempo fixo (IATF), aumentou-se a demanda para a utilização destas substâncias.

O Corpo Lúteo (CL) participa da maioria dos processos reprodutivos. Ele é um órgão endócrino transiente, formado da ruptura do folículo ovulatório e sua função primária é a produção de progesterona, a qual prepara o endométrio para implantação e manutenção da gestação inicial. Se a prenhez não ocorrer, o CL regride para permitir o início de um novo ciclo estral (Wiltbank, 1994; Sakamoto *et al.*, 1995; Milvae *et al.*, 1996; Milvae, 2000; Webb *et al.*, 2002).

O CL contém populações de células heterólogas que incluem as grandes células esteroideogênicas luteais (LLC) e as pequenas células esteroideogênicas (SLC) que são células luteinizadas da granulosa e teca folicular, respectivamente Fields e Fields, (1996). Estes dois tipos celulares perfazem aproximadamente 70% do volume do CL (O'Shea *et al.*, 1989). As SLC compreendem 26% (em número) das células luteais; perfazem aproximadamente 28% do volume do CL, e são conhecidas pela produção de progesterona quando estimuladas pelo LH. Já as LLCs compreendem apenas 3% (em número) das células luteais, mas perfazem aproximadamente 40% do volume (Fields e Fields, 1996) e não são dependentes do LH para secretar progesterona, embora apresentem receptores para tal (Chegini *et al.*, 1991).

Em ruminantes domésticos, somente uma pequena quantidade da PGF<sub>2α</sub> uterina alcança o ovário, por difusão da veia uterina para a artéria ovariana (mecanismo denominado de contra corrente), com mais de 95% da PGF<sub>2α</sub> sendo metabolizada a componentes inativados como a 15-ceto-13, 14-diidroprostaglandina F<sub>2α</sub>, por uma única passagem pelos pulmões Ferreira e Vane, (1967). Um pulso inicial de prostaglandina, mesmo sendo de baixa magnitude, pode iniciar os mecanismos para que as grandes células luteínicas produzam localmente

PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (Tsai e Wiltbank, 1997). Isto pode explicar porque uma pequena quantidade de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  uterina é capaz de iniciar a regressão luteal.

Ao alcançar o CL, o efeito luteolítico da PGF<sub>2</sub> $\alpha$  resultará na associação com os receptores presentes na membrana plasmática das LLCs, iniciando a cascata de rotas intracelulares que resultam na luteólise e consequentemente levando a inibição da síntese de progesterona Anderson *et al.* (2001).

O decréscimo da concentração de progesterona é mais comumente devido à diminuição da capacidade esteroidogênica das células luteais individuais e do fluxo sanguíneo luteal Milvae *et al.*, (1996). Embora a PGF<sub>2</sub> $\alpha$  possa iniciar a luteólise funcional, mecanismos adicionais parecem ser necessários para a luteólise completa. A luteólise é um evento contínuo, e a distinção entre mudanças funcionais e estruturais faz-se necessário para entender o processo como um todo. As grandes células luteínicas provavelmente respondem inicialmente ao sinal luteolítico, mas as comunicações entre grandes e pequenas células, bem como entre células luteais e não luteais, parecem ser requeridas para a regressão completa se proceder (Pate, 1994).

Recentes estudos têm demonstrado que as células endoteliais e seus produtos, como a Endotelina-1 (ET-1), são requeridos para a manifestação dos efeitos luteolíticos da PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (Milvae, 2000; Pate e Keyes, 2001). Esta proteína atua como um potente vasoconstritor, inibe a atividade esteroidogênica, reduz o fluxo sanguíneo durante a luteólise inicial pela constrição arteriolar, leva à hipóxia, e por conseguinte a apoptose das células (Milvae *et al.*, 1996; Milvae, 2000; Pate e Keyes, 2001). A ET-1, que é produzida pelas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, apresenta receptores específicos nas LLCs e SLCs Milvae, (2000) e desempenha um papel crucial durante a luteólise induzida pela PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (Levy *et al.*, 2000), agindo como um mediador/promotor luteolítico local na regressão do CL. Estas condições sugerem que a PGF<sub>2</sub> $\alpha$  e a ET-1 são importantes na rápida cascata funcional da luteólise “in vivo” com uma possível interação entre as células endoteliais e luteais durante a luteólise (Milvae, 2000; Meidan e Levy, 2002).

A regressão luteal causada pela PGF<sub>2</sub> $\alpha$  apresenta primariamente sua ação através dos receptores específicos presentes na membrana plasmática das grandes células luteínicas Sakamoto *et al.*, (1995) onde o mRNA destes receptores de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  é altamente expressado e acumulado nas grandes células em estágios não específicos do ciclo estral (Sakamoto *et al.*, 1994, 1995; Wiltbank *et al.*, 1995 e Tsai e Wiltbank, 1998), mas a responsividade do CL à PGF<sub>2</sub> $\alpha$  aumenta com o tempo, sendo que a afinidade de adesão da prostaglandina aos receptores aumentam 203 vezes dos dias 13 ao 20 do ciclo estral Rao *et al.*, (1979) apresentando sensibilidade máxima no final da fase luteal (Colazo *et al.*, 2002). Portanto, a PGF<sub>2</sub> $\alpha$  não irá induzir a luteólise nos primeiros cinco dias do ciclo estral, quando o CL está em fase inicial de desenvolvimento, embora apresentem mRNA dos receptores para tal. Em adição, a inabilidade de resposta nesta fase também parece ser devido a uma carência de expressão de outros mediadores que levam a esta luteólise (Tsai e Wiltbank, 1998; Levy *et al.*, 2000).

Portanto, a carência de responsividade do CL inicial não é atribuída a uma deficiência de receptores de alta afinidade à PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (Wiltbank *et al.*, 1995) e uma possível explanação para a ausência da regressão de CLs iniciais após a injeção de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  seria a incompleta vascularização do CL ou incompleta diferenciação dos mecanismos degenerativos nas células luteais. Pode-se sugerir que o tipo de célula que media as ações luteolíticas da PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , possivelmente o endotélio, pode ser não responsivo durante a fase luteal inicial (Levy *et al.*, 2000).

Concordando com tais afirmações, Meidan e Levy (2002) comentam em sua revisão que a administração da PGF<sub>2</sub> $\alpha$  no dia 4 do ciclo estral não é capaz de provocar a luteólise, pois o CL inicial apresenta falha em aumentar a expressão do gene da ET-1 e seus receptores. Em contraste, ambos os genes são induzidos em CLs mais velhos, quando expostos à PGF<sub>2</sub> $\alpha$ .

Fernandes *et al.* (2006) mostram os efeitos de diferentes doses de um análogo da prostaglandinas (Cloprostenol) em animais selecionados para luteólise de acordo com o dia do ciclo estral (Fig. 1). Estes autores concluíram que o corpo lúteo apresenta diferença de sensibilidade aos análogos da prostaglandina, de acordo com o dia do ciclo estral em que estes produtos são aplicados. Doses menores de luteolíticos são menos eficientes no início do ciclo, corroborando com Levy *et al.* (2000) que indicam menor sensibilidade do Corpo lúteo neste período.

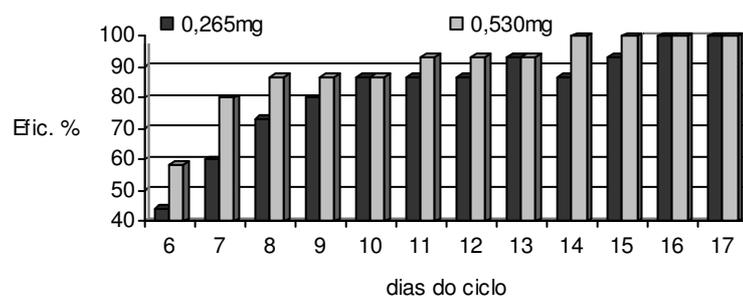


Figura 1. Eficiência de luteólise, induzida por duas doses de cloprostenol sódico, aplicado via intramuscular, em diferentes dias do ciclo estral.

### Utilização no pós-parto

O período que vai do parto ao reinício da atividade reprodutiva é dependente basicamente de dois processos fisiológicos. Relaciona-se com o período de involução uterina e também com o tempo necessário para o reinício da atividade ovariana cíclica. Para a vaca, puerpério tem sido 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 (Marques Jr, 1993).

A involução uterina parece estar completa em torno de 45 dias após o mesmo (Noakes, 1988; McEntee, 1990). Alguns autores relatam que para o retorno à atividade reprodutiva, é importante uma involução uterina rápida. Segundo Sheldon *et al.* (2000) existe uma grande correlação entre a involução uterina e o retorno à atividade ovariana pós parto. Estes autores afirmam que o retardo na involução uterina pode atrasar a presença de atividade funcional nos ovários, retardando o início do 1º cio pós-parto.

A vaca tem um tipo de involução do útero bastante complexa, em parte devido ao tipo de placenta presente nesta espécie (Kindahl *et al.*, 1999). As carúnculas e o restante da parede uterina sofrem um processo semelhante a um processo inflamatório. A massa uterina logo após o parto normal pesa aproximadamente 10kg, caindo para 0,7-0,8 kg até a 6ª semana após o parto, quando ocorre uma involução total. Assim, no período logo após o parto observa-se uma mudança na massa do tecido uterino de mais de 10 vezes o seu tamanho (Kask *et al.*, 1998).

O processo de involução envolve modificações na camada interna de revestimento e também a atividade contrátil do miométrio, para expulsão do conteúdo remanescente pós-parto e também redução do tamanho do útero (Hafez, 1996). A involução uterina pode ser comparada a um processo de reação inflamatória. Chagas *et al.* (1998) num trabalho de avaliação histológica do útero de vacas no pós-parto, mostra que aquelas que apresentaram achados mais evidentes de processo inflamatório, tiveram involução mais rápida.

Como nos casos de inflamação, na involução uterina, as prostaglandinas exercem importante função (Bencharif *et al.*, 2000). Além de acelerar o processo de involução, a prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) estimula a atividade da camada muscular uterina (miométrio) após o parto. Esta substância é normalmente produzida pelo útero sendo responsável pela correta involução uterina pós-parto, em tempo normal.

Os análogos sintéticos da PGF2 $\alpha$  têm sido amplamente utilizados para controlar a atividade funcional do corpo lúteo, porém sua aplicação no pós-parto em bovinos também é descrita como benéfica (Zaiem *et al.*, 1997; Dagli *et al.*, 1998; Bencharif *et al.*, 2000). Albuquerque *et al.* (1997) citam efeito benéfico na involução uterina de vacas tratadas com o mesmo análogo sintético. Fernandes (1999), num 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 parto-1º 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 partir dos trabalhos inicialmente publicados por Fernandes *et al.* (2002a, b) a utilização rotineira do cloprostenol sódico no pós-parto de vacas leiteiras se tornou uma realidade. Estes trabalhos mostraram que além da aceleração da involução uterina, reduziu-se a incidência de infecções, o número de serviços por concepção e o período de serviços. Vários outros trabalhos, em diferentes sistemas de manejo corroboraram posteriormente estes achados (Fig. 2).

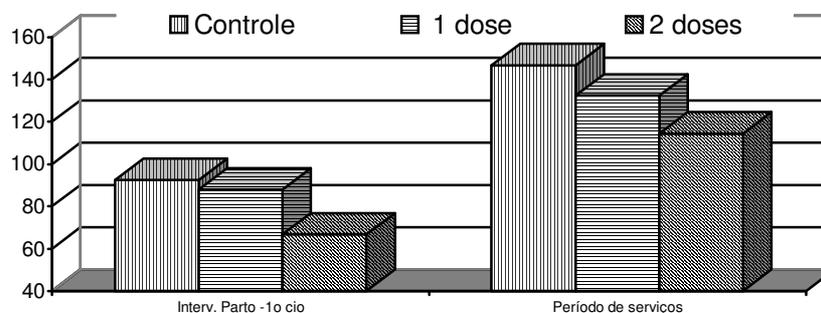


Figura 2. Performance reprodutiva de vacas leiteiras recebendo uma ou duas doses de cloprostenol sódico (0,530mg) após o parto.

Fonte: Fernandes *et al.*, 2002a.

Embora o efeito citado por Fernandes *et al.* (2002a, b) em vacas leiteiras também ocorra em gado de corte a indicação do protocolo de mais de uma aplicação do Cloprostenol em vacas de corte não é exequível, devido o manejo da maioria dos rebanhos de corte no Brasil. Em gado de corte (Fernandes *et al.*, 2004, 2005) a utilização de análogos de prostaglandina no pós-parto se mostrou ser um protocolo muito eficiente e viável (Tab. 1 e 2).

Tabela 1. Índices reprodutivos em primíparas da raça nelore recebendo uma ou duas doses de um análogo prostaglandina no pós-parto.

Tratamento	N	Índice reprodutivo		
		Intervalo parto-inseminação	Serviços/concepção	Intervalo parto-concepção
Controle	36	88,51±20,39 <sup>a</sup>	1,63±0,23 <sup>a</sup>	105,22±22,35 <sup>a</sup>
1 dose de Ciosin <sup>®</sup>	38	81,48±20,02 <sup>ab</sup>	1,61±0,19 <sup>a</sup>	98,18±25,17 <sup>ab</sup>
2 doses de Ciosin <sup>®</sup>	39	73,41±17,40 <sup>b</sup>	1,58±0,21 <sup>a</sup>	91,25±19,38 <sup>b</sup>

Médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si a 5% de probabilidade (teste de Tuckey)

Tabela 2. Índices reprodutivos em múltíparas da raça nelore recebendo uma ou duas doses de um análogo prostaglandina no pós-parto.

Tratamento	N	Índice reprodutivo		
		Intervalo parto-inseminação	Serviços/concepção	Intervalo Parto-concepção
Controle	38	77,68±19,62 <sup>a</sup>	1,56±0,20 <sup>a</sup>	91,87±24,08 <sup>a</sup>
1 dose de Ciosin <sup>®</sup>	41	72,59±20,55 <sup>a</sup>	1,51±0,23 <sup>a</sup>	86,18±22,78 <sup>a</sup>
2 doses de Ciosin <sup>®</sup>	40	69,56±18,39 <sup>a</sup>	1,54±0,19 <sup>a</sup>	84,25±19,94 <sup>a</sup>

Médias seguidas pela mesma letra na coluna não diferem entre si a 5% de probabilidade (teste de Tuckey)

Além simples, esta tecnologia apresenta uma ótima relação custo benefício. Este tipo de protocolo porém têm encontrado resistência para utilização em gado de corte, pelas dificuldades de manejo referentes a duas aplicações. Uma alternativa para tornar viável a utilização deste protocolo num esquema de manejo normalmente existente em gado de corte, seria a utilização de doses maiores numa única aplicação. Fernandes *et al.* (2007) testaram doses maiores, numa única aplicação (Tab. 3). Novamente o trabalho demonstra que os análogos da prostaglandina são eficientes em reduzir o intervalo do parto á atividade ovariana pós-parto, e com isto melhorar a eficiência reprodutiva dos planteis, também em gado de corte, porém doses mais elevadas em aplicação única não foram mais eficientes.

Tabela 3. Efeitos de diferentes doses de Cloprostenol Sódico no pós-parto de vacas de corte sobre o intervalo parto-1<sup>a</sup> inseminação.

Grupo	N	Intervalo Parto 1 <sup>a</sup> IA (dias)
Controle	65	73,38 ± 15,56 <sup>a</sup>
T1 (0,530mg Cloprostenol)	62	64,42 ± 17,05 <sup>b</sup>
T2 (1,060mg Cloprostenol)	64	65,34 ± 18,31 <sup>b</sup>

Médias seguidas por letras diferentes na coluna diferem a 5% de probabilidade

### Efeitos na imunidade uterina

As descobertas recentes ocorridas em relação aos aspectos da fisiologia da reprodução e aspectos imunológicos do útero em bovinos aumentaram as expectativas e possibilidades sobre o tratamento das infecções uterinas. Com estes conhecimentos, novos protocolos podem ter sua utilização viabilizada na prática, tanto econômica quando na forma de aplicação.

Descobertas recentes sobre os mecanismos de defesa uterina colocam os eicosanóides como as principais substâncias que modulam esta atividade. Com isto vislumbra-se uma excelente oportunidade para estabelecimento de uma nova Tecnologia de tratamento desta patologia, pois os análogos da PGF2 $\alpha$  como o cloprostenol tem atividade sobre a produção destas substâncias no útero.

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 (Fernandes *et al.*, 1998, 2001; Fernandes, 1999; Mitev *et al.*, 2000). 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 (Fernandes, 2001), tipo de manejo e produção média de leite dos animais (Waltner *et al.*, 1993), prevalência de doenças infecto-contagiosas (Lewis, 1997), aspectos nutricionais (Loeffler, *et al.*, 1999), ou quando a monta natural ou inseminação artificial não se processa com a adequada higiene (Noakes *et al.*, 1991).

As infecções uterinas são citadas geralmente como causas de baixa performance reprodutiva em rebanhos leiteiros, nos quais a ocorrência desta patologia é elevada: 32,3% (Miller e Dorn, 1990), 20,3% (Fernandes *et al.*, 1998), 16,7% (Fernandes, 1999), 25,3% (Loeffler *et al.*, 1999), 18,8% (Fernandes *et al.*, 2000). Por ser de alta prevalência, esta patologia ganha em importância pelos efeitos danosos na performance reprodutiva e na produção de leite.

Miller e Dorn (1990), num trabalho de avaliação dos prejuízos ocasionados pela infecção uterina em vacas leiteiras, estimaram uma perda média de US\$67,00 por animal afetado, consequência de redução de fertilidade, gastos com medicamentos, queda na produção e descarte de leite dos animais tratados. Não existem trabalhos que apresentem informações neste sentido nas condições do Brasil.

A inflamação do endométrio por causas sépticas (infecções) pode ser causada por uma série de agentes oportunistas ou 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.

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 (Fernandes, 2001). 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 condição uterina para o estabelecimento e manutenção de uma nova gestação (Norell e Packham, 1992). Nestes casos, o emprego do vaginoscópio é o método de diagnóstico mais eficiente (Fernandes *et al.*, 1998).

As drogas mais utilizadas no tratamento são os antibióticos. A despeito da via de aplicação e do tipo de fármaco, existem sempre alguns inconvenientes. Dentre eles pode-se incluir a sensibilidade variada dos microorganismos as diferentes bases e os problemas de resíduos, principalmente no leite. A pecuária moderna caminha em sentido contrário a utilização indiscriminada deste tipo de substância. O tratamento com antibióticos deve seguir, além de testes de sensibilidade, a indicação farmacológica usual da droga, na frequência certa e pelo período necessário, que varia de 3 a 7 dias (Fernandes, 2001). O cálculo da relação custo-benefício destes tratamentos deveria incluir, além da eficiência e custo de cada medicamento, o total de leite descartado, decorrente do tempo de eliminação de resíduos destas drogas, em cada esquema ou via de aplicação.

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 uterinos. Além disto, bloqueiam parcialmente a produção de eicosanoides, grupo de substâncias das quais a Prostaglandina faz parte. Este autor ainda relata que a aplicação de análogos da prostaglandina tem capacidade de estimular diretamente a produção de PGF2 $\alpha$  e outras substâncias relacionadas, como o Leucotrieno B4 (LTB4) que ativa várias funções leucocitárias, principalmente no neutrófilo, a célula mais importante no mecanismo de defesa do útero. Estes mecanismos de ação das prostaglandinas, descobertos recentemente, ocorrem mesmo na ausência de progesterona, ou seja, a estimulação das células de defesa pode ocorrer mesmo em animais sem CL (Kasimanickam *et al.*, 2005). Num trabalho com animais em fase puerperal, portanto na ausência de CL e progesterona, Fernandes *et al.* (2002a) mostram redução na ocorrência de infecção uterina em vacas que receberam duas doses de Cloprostenol na primeira semana pós-parto. Isto mostra um possível efeito desta substância nos mecanismos de defesa do útero. Outra possível forma de ação, neste caso, seria pela aceleração da involução. A habilidade que os análogos da PGF2 $\alpha$  possuem em estimular os mecanismos de defesa uterina pode ser utilizado no tratamento de infecções uterinas (Lewis, 2004; Kasimanickam *et al.*, 2005). Trata-se de uma nova 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.

Oliveira *et al.* (2007) utilizaram 105 vacas leiteiras de seis rebanhos, com mais de 30 dias pós-parto, apresentando infecção uterina pós-puerperal (útero totalmente involuído). O diagnóstico e classificação da infecção foram feitos por vaginoscopia. De acordo com o grau de infecção os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, e receberam via IM, os seguintes tratamentos: T1: 2ml de solução salina; T2: dose única de 0,530mg de Cloprostenol (2ml Ciosin<sup>®</sup>); T3: 2 doses 0,530mg de Cloprostenol com intervalo de 24 horas e T4: 2 doses 0,530mg de Cloprostenol com intervalo de 48 horas (Tab 4)em. Os animais foram novamente avaliados por vaginoscopia 12 a 18 dias mais tarde.. O tratamento que mostrou melhor eficiência foi T3, utilizando duas doses de cloprostenol com intervalo de 24horas (P<0,05). Em relação ao grupo controle T1 (não tratado) e T2 (apenas uma dose), T4 também foi mais eficiente (P<0,05). Segundo Lewis (2004) os

análogos podem agir de duas formas, reduzindo o efeito imunossupressor da P4, neste caso em animais ciclando, e também de forma direta, neste caso mesmo em animais sem corpo lúteo, ao estimular diretamente a imunidade uterina. Estes resultados demonstram que os análogos da prostaglandina podem ser utilizados no tratamento das infecções pós-puerperais e principalmente em gado de leite, pela ausência de resíduos, é uma excelente alternativa.

Tabela 4. Eficiência do tratamento infecção uterina pós-puerperal em vacas leiteiras utilizando Cloprostenol Sódico (Ciosin<sup>®</sup>) em diferentes protocolos.

Grupo (tratamento)	Total N	Cura	
		N	Efic.(%)
T1: Controle - 2ml Salina	15	4	26,7 <sup>a</sup>
T2: 1 dose (0,530mg)	30	12	40,0 <sup>a</sup>
T3: 2 doses (0,530mg) - 24h intervalo	30	24	80,0 <sup>b</sup>
T4: 2 doses (0,530mg) 48h intervalo	30	17	56,7 <sup>c</sup>

Médias seguidas por letras diferentes na coluna diferem a 5% de probabilidade

### Conclusões

As possibilidades de utilização terapêutica dos análogos sintéticos da prostaglandina vão muito além da capacidade destas substâncias em provocar luteólise, forma mais rotineira de uso. Pesquisas recentes mostram que estes produtos têm muito a contribuir com a melhoria da eficiência reprodutiva dos bovinos. Além da utilização no pós-parto, que se trata de procedimento estabelecido, novas perspectivas surgem na modulação dos mecanismos de defesa uterina. Certamente, um vasto campo de pesquisa que se torna ainda maior com novos conhecimentos sobre mecanismos de ação das prostaglandinas endógenas.

### Referências

- Albuquerque FT, Chow LA, Sä WF, Tres JE, Jacob JCF.** Efeito do cloprostenol sobre a involução uterina em vacas mestiças Holandes-Zebu. *Arq Bras Méd Vet Zootec*, v.49, p.181-187, 1997.
- Anderson LE, Wu Y, Tsai S, Wiltbank MC.** Prostaglandin F2Alpha receptor in the Corpus Luteum: recent information on the gene, messenger ribonucleic acid, and protein. *Biol Reprod*, v.64, p.1041-1047, 2001.
- Bencharif D, Tainturier D, Slama H, Battut I, Fieni F.** Prostaglandins and post-partum period in the cow. *Rev Med Vet*, v.151, p.401-408, 2000.
- Chagas WN, Nogueira LAG, Benevides Filho IM.** Avaliação histológica da involução uterina em vacas da raça. Nelore. *Rev Bras Reprod Anim*, v.22, p.164-168, 1998.
- Chagini N, Lei M, Rao CV, Hansel W.** Cellular distribution and cycle phase dependence of gonadotropin and eicosanoid binding sites in bovine corpora lútea. *Biol Reprod*, v.45, p.506-513, 1991.
- Colazo MG, Martinez MF, Kastelic JP, Mapletoft RJ.** Effects of dose and route of administration of cloprostenol on luteolysis, estrus and ovulation in beef heifers. *Anim Reprod Sci*, v.72, p.47-62, 2002.
- Cooper MJ, Furr BJ.** Control of oestrus cycle of heifers with synthetic prostaglandin analogue. *Vet Rec*, v.94, p.61, 1974.
- Dagli NR, Deopurkar VL, Bakshi SA, Gulavane SU.** Efficacy of oxytocin and prostaglandin in hastening uterine involution in Gir and its crossbreds. *Indian J Anim Reprod*, v.19, p.117-119, 1998.
- Eliasson R.** The origem of male prostaglandins *Acta Physiol Scand*, v.46, suppl.158, p.1-73, 1959.
- Fernandes CAC.** Alternativas para tratamento de retenção de placenta em gado de leite. *Rev Bras Reprod Anim*, v.23, p.442-444, 1999.
- Fernandes CAC.** Infecções uterinas em bovinos. *Hora Vet*, v.21, n.22, p.27-35, 2001.
- Fernandes CAC, Costa DS, Viana JHM.** Impacto da retenção de placenta sobre a performance reprodutiva de vacas leiteiras. *Rev Bras Reprod Anim*, v.25, p.26-30, 2001.
- Fernandes CAC, Oliveira ER, Gioso MM, Ludgero BFL, Viana JHM.** Eficiência de duas doses de Cloprostenol (Ciosin<sup>®</sup>) no pós-parto de vacas de corte. In: Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, 17, 2007, Curitiba, PR. *Anais ...* Belo Horizonte: CBRA, 2007. Disponível no site: [www.cbra.org.br](http://www.cbra.org.br). No prelo.
- Fernandes CAC, Figueiredo ACS, Nunuera CM.** Efeitos do clima sobre os índices reprodutivos de rebanhos leiteiros no Sul do Estado de Minas Gerais. *Rev Univ Alfenas*, v.3, p.145-149, 1998.
- Fernandes CAC, Figueiredo ACS, Oliveira ER, Oba E, Vasconcelos TD.** Efficiency of different pgf2a analogues in the postpartum period of dairy cows. In: World Buiatrics Congress, 2006, Nice, France. Nice: WBC, 2006. p.17.
- Fernandes CAC, Figueiredo ACS, Oliveira ER, Vasconcelos TD, Viana JHM.** Melhoria da eficiência reprodutiva em gado de corte com aplicação de cloprostenol sódico no pós-parto. *Hora Vet*, n.142, p.35-39, 2004.



- Fernandes CAC, Granja Jr PF, Canella Filho C, Figueiredo ACS.** Eficiência da Florfenicol para tratamento sistêmico de infecções uterinas agudas em bovinos. *Hora Vet*, n.118, p.112-115, 2000.
- Fernandes, CAC, Oliveira, ER, Vasconcelos, TD.** Efeitos do cloprostenol sódico no pós-parto de vacas de corte. In: Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, 16, 2005, Goiânia. *Anais ...* Belo Horizonte: CBRA, 2005. p.351. CD-ROM.
- Fernandes CAC, Torres CAA, Costa, EP.** Comparação entre doses e vias de aplicação de cloprostenol para sincronização de estro em bovinos. *Rev Bras Reprod Animal*, v.18, p.105-109, 1994.
- Fernandes CAC, Viana JHM, Ferreira AM.** Efeito do cloprostenol sódico no pós-parto de vacas leiteiras e retorno à atividade reprodutiva. *Hora Vet*, n.126, p.13-17, 2002a.
- Fernandes CAC, Vieira MR, Valle MAG.** Efeito do cloprostenol sódico no pós-parto de vacas leiteiras sobre a incidência de infecções uterina e fertilidade. *Hora Vet*, n.127, p.41-45, 2002b.
- Ferreira S.A., Vane, J.R.;** Prostaglandins: their disappearance from and release into the circulation. *Nature*, v.216, p.868-873, 1967.
- Fields MJ, Fields PA.** Morphological characteristics of the bovine corpus luteum during the estrous and pregnancy. *Theriogenology*, v.45, p.1295-1325, 1996.
- Hafez ESE.** *Reprodução dos animais domésticos*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 762p.
- Kask K, Kindahl H, Gustafsson H.** Bacteriological and histological investigation of the postpartum bovine uterus in two Estonian dairv herds. *Acta Vet Scand*, v.39, p.423-432, 1998.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster CJ, Lewis GS.** The effect of a single administration of cephafrin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometrits. *Theriogenology*, v.63, p.818-830, 2005.
- Kindahl H, Bekana M, Kask K, Liu E.** Endocrine aspects of uterine involution in the cow. *Reprod Dom Anim*, v.34, p.261-268, 1999.
- Kotwica J, Bogacki M, Rekawiecki R.** Neural regulation of the bovine corpus luteum. *Dom Ani Endocrinol*, v.5341, p.1-10, 2002.
- Levy N, Kobayashi S, Roth Z, Miyamoto A, Meidan R.** Administration of prostaglandinF2 $\alpha$  during the early bovine luteal phase does not alter the expression of ET-1 and its type A receptor: a possible cause for corpus luteum refractoriness. *Biol Reprod*, v.63, p.377-382, 2000.
- Lewis GS.** Steroidal regulation of immune defenses. *Anim Reprod Sci*, v.82, p.281-294, 2004.
- Lewis GS.** Uterine health and disorders. *J Dairy Sci*, v.80, p.984-994, 1997.
- Loeffler SH, Schukken YH, DE Vries MJ.** The effects of time of disease occurrence, milk yield, and body condition on fertility of dairy cows. *J Dairy Sci*, v.82, p.2589-2604, 1999.
- Marques Jr AP.** Fisiologia do puerpério na vaca. In: Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, 10, 1993, Belo Horizonte, MG. *Anais ...* Belo Horizonte: CBRA, 1993. p.58-69.
- McEntee K.** *Reproductive pathology of domestic mammals*. New York: Academic Press, 1990.
- Meidan R, Levy N.** Endothelin-1 receptors and biosynthesis in the corpus luteum: molecular and physiological implications. *Dom Anim Endocrinol*, v.23, p.287-298, 2002.
- Miller GY, Dorn CR.** Costs of dairy cattle diseases to producers in Ohio. *Prev Vet Med*, v.8, p.171-182, 1990.
- Milvae RA.** Inter-relationships between endothelin and prostaglandinF2 $\alpha$  in corpus luteum function. *Rev Reprod*, v.5, p.1-5, 2000.
- Milvae RA, Hinckley ST, Carlon JC.** Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bovine corpus luteum. *Theriogenology*, v.45, p.1327-1349, 1996.
- Mitev J, Gergovska Z, Todorov N, Zaien I.** The relationship between calving difficulty and post partum disorders and their influence on milk production in the early lactation of dairy cows. *Bulg J Vet Med*, v.3, p.41-52, 2000.
- Noakes DE.** The normal genital organs. In: Laing JA, Brinley Morgan WJ, Wagner WC (Ed.). *Fertility and infertility in veterinary practice*. 4<sup>th</sup> ed. London: Bailliere Tindal, 1988. 256p.
- Noakes DE, Wallace L, Smith GR.** Bacterial flora of the uterus of cows after calving on two hygienically contrasting farms. *Vet Rec*, v.128, p.440-442, 1991.
- Norell RJ, Packham JH.** Antibiotic residues in milk following intrauterine therapy with oxytetracycline. *J Dairy Sci*, v.75, suppl.1, p.158, 1992.
- Oliveira ER, Fernandes CAC, Gioso MM, Ludgero BFL, Viana JHM.** Eficiência de duas doses de Cloprostenol (Ciosin<sup>®</sup>) em diferentes dias do ciclo. In: Congresso Brasileiro de Reprodução Animal, 17, 2007, Curitiba, PR. *Anais ...* Belo Horizonte: CBRA, 2007. Disponível no site: [www.cbra.org.br](http://www.cbra.org.br). No prelo.
- O'Shea JD, Rodgers RJ, D'Occhio MJ.** Cellular composition of the cyclic corpus luteum of the cow. *J Reprod Fertil*, v.85, p.483-487, 1989.
- Pate JL.** Cellular components involved in luteolysis. *J Anim Sci*, v.72, p.1.884-1890, 1994.
- Pate JL, Keyes PL.** Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? *Reproduction*, v.122, p.665-676, 2001.
- Rao CV, Estergreen FR, Carman JR, Moss GE.** Receptors for gonadotrophin and prostaglandin f2 $\alpha$  in bovine

corpora lutea of early, mid and late luteal phase. *Acta Endocrinol*, v.91, p.529, 1979.

**Sakamoto K, Ezashi T, Okuda-Ashitaka E, Houtani T, Sugimoto T, Ito S, Hayaishi O.** O Molecular cloning and expression of a DNAC of the bovine Prostaglandin F2 $\alpha$  receptor. *J Biol Chem*, v.269, p.3881-3886, 1994.

**Sakamoto K, Miwa K, Ezashi T, Sugimoto T, Ito S, Hayaishi O.** Expression of mRNA encoding the prostaglandinF2 $\alpha$  receptor in bovine corpora lutea throughout the oestrous cycle and pregnancy. *J Reprod Fertil*, v.103, p.99-105, 1995.

**Sheldon IM, Noakes DE, Dobson H.** The influence of ovarian activity and uterine involution determined by ultrasonography on subsequent reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, v.54, p.409-419, 2000.

**Tsai S, Wiltbank MC.** ProstaglandinF2 $\alpha$  induces expression of prostaglandin G/H Synthase-2 in the ovine corpus luteum: a potential positive feedback loop during luteolysis. *Biol Reprod*, v.57, p.1016-1022, 1997.

**Tsai S, Wiltbank MC.** Prostaglandin F2 $\alpha$  regulate.s distinct physiological changes in early and mid-cycle bovine corpora lutea. *Biol Reprod*, v.58, p.346-352, 1998.

**Viana JHM, Ferreira AM, Sá WF, Fernandes CAC.** Regressão luteal e dinâmica folicular após luteólise natural ou induzida por cloprostenol em vacas da raça. *Gir. Arq Bras Méd Vet Zootec*, v.51, p.257-262, 1999.

**Webb R, Woad DG, Armstrong DG.** Corpus luteum (CL) function: local control mecanismos. *Dom Ani Endocrinol*, v.5339, p.1-9, 2002.

**Wiltbank MC.** Cell types and hormonal mechanisms associated with mid-cycle corpus luteum function. *J Anim Sci*, v.72, p.1873-1883, 1994.

**Wiltbank MC, Shiao DR, Ginther OJ.** ProstaglandinF2 $\alpha$  Receptors in the early bovine corpus luteum. *Biol Reprod*, v.52, p.74-78, 1995.

**Waltner SS, McNamara JP, Hillers JK.** Relationships of body condition score to production variables in high producing Holstein dairy cattle. *J Dairy Sci*, v.76, p.3410-3419, 1993.

**Zaiem I, Tainturier D, Othmen HB, Beckers JF, Chemli J.** Retained placenta and infertility: etiproston treatment and pregnancy associated glucoprotein. *Rev Med Vet*, v.148, p.725-732; 1997.

---