



UDESC

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC
CENTRO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO OESTE – CEO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
USO DE PROSTAGLANDINA
VEICULADA A UMA MATRIZ DE
DEGRADAÇÃO LENTA SOBRE A
INCIDÊNCIA DE ENDOMETRITE
CLÍNICA EM VACAS LEITEIRAS

SCHERLON LUIZ SOARES SEVERO

CHAPECÓ, 2018

SCHERLON LUIZ SOARES SEVERO

**USO DE PROSTAGLANDINA VEICULADA A UMA MATRIZ DE
DEGRADAÇÃO LENTA SOBRE A INCIDÊNCIA DE METRITE
CLÍNICA EM VACAS LEITEIRAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Área de Concentração Ciência e Produção Animal, da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), como requisito parcial para obtenção de grau de **Mestre em Zootecnia**
Orientador (a): Rogério Ferreira
Co-orientadora: Aline Zampar

Chapecó, SC, Brasil

2018

**Ficha catalográfica elaborada pelo programa de geração automática da
Biblioteca Setorial do CEO/UEDESC,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Severo, Scherlon Luiz

Uso de prostaglandina veiculada a uma matriz de degradação lenta sobre a incidência de endometrite clínica em vacas leiteiras / Scherlon Luiz Severo. -- 2018.

47 p.

Orientador: Rogério Ferreira

Coorientadora: Aline Zampar

Dissertação (mestrado) -- Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Educação Superior do Oeste, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Chapecó, 2018.

1. Metrite puerperal. 2. Prostaglandina. 3. Vaca leiteira. I. Ferreira, Rogério. II. Zampar, Aline. III. Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Educação Superior do Oeste, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia. IV. Título.

Programa de Pós-Graduação em Zootecnia

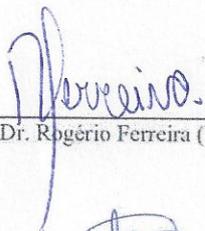
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**USO DE PROSTAGLANDINA VEICULADA A UMA MATRIZ DE
DEGRADAÇÃO LENTA SOBRE A INCIDÊNCIA DE ENDOMETRITE
CLÍNICA EM VACAS LEITEIRAS**

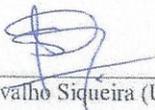
Elaborada por
Scherton Luiz Soares Severo

Como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Zootecnia

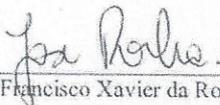
Comissão Examinadora:



Dr. Rogério Ferreira (UDESC)



Dr. Lucas Carvalho Siqueira (UNICRUZ)



Dr. José Francisco Xavier da Rocha (JR Solupec)

Chapecó, 24 de julho de 2018.

AGRADECIMENTOS

Gostaria primeiramente de agradecer a Deus por estar sempre ao meu lado ajudando a vencer as dificuldades e obstáculos na vida.

A minha família, por todo amor concebido, confiança e paciência. Sempre me motivaram e são a minha base estrutural, eu amo vocês.

Aos amigos e irmão Leonardo, Vinicius, Ricardo e William que sem sombra de dúvidas são exemplo de pessoas e amizade verdadeira. Lidiane pelo carinho e paciência sempre buscando me motivar e não desistir dos meus objetivos.

Aos amigos e colegas de trabalho, prof. Rocha, Paulo, Sergio, Alexandre e Juca, verdadeiros pais que a medicina veterinária me proporcionou.

Agradecer também aos produtores, os quais concederam os animais para o trabalho de pesquisa.

A Universidade do Estado de Santa Catarina, por prover todos os recursos necessários para aquisição do título de mestrado e ao professor Rogério por aceitar o convite de orientador e auxiliar durante esta caminhada.

Por fim a todos que contribuíram de alguma forma para conclusão desta etapa.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Zootecnia
Universidade do Estado de Santa Catarina

**USO DE PROSTAGLANDINA VEICULADA A UMA MATRIZ DE
DEGRADAÇÃO LENTA SOBRE A INCIDÊNCIA DE ENDOMETRITE
CLÍNICA EM VACAS LEITEIRAS**

AUTOR: SCHERLON LUIZ SOARES SEVERO

ORIENTADOR: ROGÉRIO FERREIRA

Chapecó, 24 de julho de 2018

O objetivo da pesquisa foi avaliar o efeito da administração de prostaglandina veiculada a uma matriz de degradação lenta sobre a quimiotaxia de células inflamatórias no lúmen uterino e a sua eficiência no tratamento de endometrites clínicas. No experimento I, foram utilizados 14 animais os quais foram separados em 3 grupos de acordo com o tratamento, sendo eles, solução salina (CON), prostaglandina (PGF) e prostaglandina + matriz polimérica (PGFM). Após o início dos tratamentos no tempo 45 minutos, os animais foram submetidos a técnica de citologia endometrial para avaliação de migração de células inflamatórias para o lúmen uterino. Os animais do grupo CON apresentaram na citologia endometrial percentual de $2,75 \pm 0,85$, do grupo PGF $2,88 \pm 1,20$ e do grupo PGFM $4,50 \pm 0,68$). Os tratamentos com prostaglandina e prostaglandina veiculada a matriz de liberação lenta não influenciaram ($P < 0,05$) a infiltração de células inflamatórias para o ambiente uterino. No experimento II, foram utilizados 42 animais que apresentaram a enfermidade, sendo, animais de diferentes rebanhos e no final do período puerperal. O diagnóstico e classificação das endometrites clínicas foram baseados na característica da descarga vaginal por vaginoscopia. A mesma técnica foi utilizada para avaliação da evolução do processo e eficiência do tratamento. Após o diagnóstico, de acordo com o grau de infecção, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos que receberam os seguintes tratamentos: o grupo controle ($n=19$) recebeu administração por via IM cloridrato de ceftiofur ($2,2\text{mg/kg}$) por dia durante 5 dias; o grupo tratamento ($n=23$) recebeu administração por via SC cloprostenol sódico na dose de $0,530\text{mg}/2\text{ml}$ associado a uma matriz de degradação lenta em dose única. As vacas foram novamente avaliadas pelas mesmas técnicas de diagnóstico após 25 a 30 dias. Dos 102 animais avaliados, $41,18\%$ dos animais apresentaram endometrite clínica mostrando que esta enfermidade é de elevada ocorrência, sendo que o grau da infecção não afetou o intervalo parto-concepção (IPC; $P > 0,05$), sendo $142,04 \pm 12,33$, $146,60 \pm 19,10$ e $195,25 \pm 21,36$ dias, para Grau 1, Grau 2 e Grau 3 respectivamente. O IPC do grupo controle foi de $161,35 \pm 14,40$ dias e o grupo tratado de $146,61 \pm 14,08$ dias não tendo efeito do tratamento ($P > 0,05$). O grau da infecção uterina teve efeitos sobre o número de doses de sêmen por concepção ($P < 0,05$), sendo $1,88 \pm 0,20$, $2,30 \pm 0,31$ e $3,25 \pm 0,34$ para Grau 1, Grau 2 e Grau 3 respectivamente. O tratamento não afetou o número de doses de sêmen por concepção, sendo $2,08 \pm 0,22$ e $2,42 \pm 0,25$ doses para o grupo tratado e controle, respectivamente. Quando avaliada a cura clínica da doença, $94,74\%$ apresentaram cura ou melhora clínica. Dos animais do grupo tratado com $\text{PGF}_2\alpha$ associada a matriz de degradação lenta, $78,26\%$ obtiveram cura ou melhora clínica. O tratamento não afetou a taxa de cura dos animais com endometrite clínica quando comparado com o grupo controle ($P < 0,05$). A prostaglandina veiculada a matriz polimérica de degradação lenta se mostrou mais uma estratégia de tratamento para esta patologia, de fácil aplicação e sem trazer riscos de resistência.

Palavras-chave: Metrite puerperal, prostaglandina, vaca leiteira

ABSTRACT

Master's Dissertation
Programa de Pós-Graduação em Zootecnia
Universidade do Estado de Santa Catarina

**USE OF PROSTAGLANDIN VEICULATED TO A SLOW
DEGRADING MATRIX ON THE INCIDENCE OF CLINICAL
ENDOMETRITIS IN DAIRY COWS**

AUTHOR: SCHERLON LUIZ SOARES SEVERO

ADVISER: ROGÉRIO FERREIRA

Chapecó, July 24, 2018

The aim of the study was to evaluate the effect of prostaglandin administration in a slow degradation vehicle on inflammatory cells chemotaxis in the uterine lumen and its efficiency on clinical endometritis treatment. In the experiment I, 14 animals were allocated into 3 experimental groups: saline (CON), prostaglandin (PGF) and prostaglandin + polymeric matrix (PGFM). Forty-five minutes after treatments, the animals were submitted to an endometrial cytology technique to evaluate the migration of inflammatory cells to the uterine lumen. The percentage of polymorphonuclear cells was 2.75 ± 0.85 , 2.88 ± 1.20 and 4.50 ± 0.68 in endometrial cytology, respectively for the groups CON, PGF and PGFM. The treatments with prostaglandin and prostaglandin conveyed the slow release matrix did not influence the infiltration of inflammatory cells into the uterine environment ($P < 0.05$). In the experiment II, 42 cows with clinical endometritis were used, being, animals from different herds and at the end of the puerperal period. The diagnosis and classification of clinical endometritis were based on vaginal discharge characteristics by vaginoscopy. The same technique was used to evaluate the evolution of the process and treatment efficiency. After the diagnosis, according to the degree of infection, the animals were randomly assigned to two groups that received the following treatments: the control group ($n = 19$) received ceftiofur hydrochloride (2.2 mg / kg) IM day for 5 days; and the treatment group ($n = 23$) received a cloprostenol sodium dose of 0.530mg / 2ml SC associated with a single dose of slow degradation matrix. The cows were again evaluated by the same diagnostic techniques after 25 to 30 days. From the 102 animals evaluated, 41.18% of the animals presented clinical endometritis showing that this disease is of high occurrence, and the degree of infection did not affect the childbirth interval (CPI; $P > 0.05$), of which 142.04 ± 12.33 , 146.60 ± 19.10 and 195.25 ± 21.36 days, were Grade 1, Grade 2 and Grade 3 respectively. The CPI of the control group was 161.35 ± 14.40 days and the treated group was 146.61 ± 14.08 days without treatment effect ($P > 0.05$). The degree of uterine infection affected the number of semen doses per conception ($P < 0.05$), being 1.88 ± 0.20 , 2.30 ± 0.31 and 3.25 ± 0.34 for Grade 1, Grade 2 and Grade 3 respectively. The treatment did not affect the number of semen doses per conception, being 2.08 ± 0.22 and 2.42 ± 0.25 doses for the treated and control group, respectively. When evaluated the clinical cure of the disease, 94.74% presented cure or clinical improvement. From animals treated with $PGF_{2\alpha}$ associated with the slow degradation matrix, 78.26% obtained cure or clinical improvement. The treatment did not affect the cure rate of the animals with clinical endometritis when compared to the control group ($P < 0.05$). The prostaglandin vehiculated to polymer matrix of slow degradation was shown to be a treatment strategy for this pathology, easy to apply and without risk of resistance.

Keywords: Puerperal metritis, prostaglandin, dairy cow

SUMÁRIO

1.	CAPÍTULO	11
1.1	FISIOLOGIA DA REPRODUÇÃO EM BOVINOS	11
1.2	INFECCÕES UTERINAS	12
1.2.1	Metrite	12
1.2.2	Endometrite	13
1.2.3	Endometrite subclínica	13
1.3	DIAGNÓSTICO DAS INFECCÕES UTERINAS.....	14
1.4	MECANISMO DE DEFESA UTERINO NO PÓS-PARTO	15
1.4.1	Interação entre hormônios	15
1.4.2	Prostaglandina F2 α	16
1.4.3	Efeito da prostaglandina F2 α na imunidade uterina	17
1.5	MATRIZ POLIMÉRICA DE DEGRADAÇÃO LENTA	18
2	CAPÍTULO	19
	MANUSCRITO.....	19
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
4	REFERÊNCIAS	39
5	CARTA DE APROVAÇÃO DO CETEA.....	44

1. CAPÍTULO

REVISÃO DE LITERATURA

1.1 FISIOLOGIA DA REPRODUÇÃO EM BOVINOS

1.1.1 Período pós-parto

O período pós-parto é a fase em que o trato reprodutivo feminino se recupera do parto e retorna ao seu estado normal, onde se encontra apto a uma nova gestação (SHELDON; BARRET; BOYD, 2008). O puerpério é um processo fisiológico que ocorre no trato genital da vaca através de várias modificações, que têm por função fazer a recuperação dos órgãos que sofreram transformações durante a gestação e o parto, até que estes estejam com tamanho, volume e posição anatômica normais, e apto para a próxima gestação (GRUNERT e BIRGEL, 1982). Alguns eventos como, involução uterina, eliminação de lóquio e a provável contaminação bacteriana, regeneração do epitélio do útero e o retorno das atividades cíclicas ovarianas, compreendem o período puerperal. O estímulo inicial para que ocorra todas essas alterações é o parto, juntamente com a expulsão das membranas e fluídos fetais (SHELDON; BARRET; BOYD, 2008).

O periparto na vaca de leite tende a ser um desafio. A elevação nos níveis plasmático de hormônios esteroides imunodepressivos tais como, estrógeno e cortisol diminuem a atividade funcional dos polimorfonucleares (PMN), fator este de grande importância para o estabelecimento de infecções uterinas após o parto (KÖNIG et al., 2006). De acordo com Leblanc, Osawa e Dubuc (2011), a incidência de metrite puerperal chega a 20%, endometrite clínica com corrimento vaginal purulento a 15% e de endometrite subclínica 15% até os 60 dias pós-parto, sendo doenças com alta prevalência e importância na atividade leiteira.

Gautam et al. (2009), avaliaram a prevalência de endometrite em diferentes períodos pós-parto em 135 animais, onde, a prevalência da doença foi de 67,8%, 40,5% e 14,3% entre 15-20, 21-28 e 29-60 dias após o parto respectivamente. Os autores concluíram que vacas com endometrite clínica até os dois meses após o parto apresentaram menor taxa (61%) de prenhez e levaram 205 dias a mais para conceber que vacas sem endometrite clínica.

1.2 INFECCÕES UTERINAS

1.2.1 Metrite

Definida como inflamação da parede uterina, a metrite tem como característica o comprometimento das camadas do miométrio, endométrio e serosa. Esta patologia se difere da endometrite tanto histologicamente, quanto clinicamente (PALMER, 2014). A metrite puerperal é caracterizada clinicamente por apresentar secreção vulvar fétida e de coloração marrom-avermelhada, podendo apresentar hipertermia quadro sistêmico, tais como, anorexia, taquicardia, taquipneia e queda na produção de leite (PALHANO, 2008; SHELDON et al., 2006).

Os animais que apresentam o útero anormalmente aumentado, secreção uterina purulenta, e ausência de sinais sistêmicos, antes dos 21 dias após o parto, podem ser classificados como tendo metrite clínica (SHELDON et al., 2006). A metrite é dividida em três graus de severidade, sendo eles, grau 1 ou metrite clínica, grau 2 ou metrite puerperal e grau 3 ou metrite puerperal séptica/tóxica (SHELDON et al., 2009).

Para (SHELDON et al., 2009), a metrite de grau 1 (clínica) é representado por animais com útero aumentado, descarga uterina purulenta e sem sinais sistêmicos, o grau 2 (puerperal) consiste em animais com o útero aumentado, com secreção uterina aquosa e fétida e apresentando sinais sistêmicos, já no grau 3 (puerperal séptica) se encontram os animais que apresentam sinais relacionados à toxemia como, depressão e anorexia, além dos sinais presentes na metrite clínica e puerperal. De maneira geral a metrite resulta em perdas na produção de leite, custos com tratamentos, queda no desempenho reprodutivos e aumento no risco de descarte.

Existem vários fatores de riscos para o desenvolvimento de metrite em vacas de leite, dentre eles podemos citar, partos distócicos, retenção de placenta, natimorto, parto gemelar e hipocalcemia. Em estudo realizado por Martins (2010) 41,2% dos animais apresentaram metrite puerperal aguda, que pode ser justificado pela alta incidência de fatores predisponentes como retenção de placenta e partos gêmeares ou auxiliados.

1.2.2 Endometrite

A endometrite é definida como a inflamação limitada do endométrio (PALMER, 2014). Histologicamente não se estende do estrato esponjoso, clinicamente se caracteriza através da presença de descarga purulenta, ou mucopurulenta, depois de 21 ou 26 dias pós-parto, podendo ser subdividida em endometrite clínica e subclínica (SHELDON et al., 2006). Leblanc et al. (2002), caracterizam endometrite clínica pela presença de descarga vaginal mucopurulenta, contendo menos de 50% de pus, ou purulenta, com mais de 50% de pus, a partir dos 21 dias após o parto, com a ausência de sinais sistêmicos.

Dentre os critérios para diagnóstico de endometrite clínica em vacas leiteiras estão a presença de muco na vagina e diâmetro da cérvix aumentado $> 7,5$ cm, 21 dias ou mais após o parto. Utilizando estes critérios Leblanc et al. (2002), levantaram incidência de 16,9% desta enfermidade em 1865 vacas examinadas.

Gautam et al. (2010), avaliaram 441 vacas em momentos distintos no puerpério, sendo o primeiro momento entre o 21º e 28º dia após o parto e o segundo entre 29º a 60º dia após o parto. A prevalência de endometrite no primeiro período foi de 25,4% e no segundo período 14,7%. A endometrite clínica causa queda na eficiência reprodutiva, animais com esta patologia têm menores chances de prenhes na primeira inseminação, aos 120 dias (LEBLANC et al., 2002). As infecções uterinas predisõem um crescimento mais lento do folículo dominante, tendendo a atrasar a primeira ovulação após o parto (SHELDON et al., 2009).

1.2.3 Endometrite subclínica

Endometrite subclínica ou não aparente é a inflamação endometrial com a ausência de secreções uterinas purulentas ou mucopurulentas identificadas através da vaginoscopia. A enfermidade é diagnosticada pela mensuração da proporção de polimorfonucleares (PMN) presentes em um esfregaço de células endometriais coletadas por lavado uterino ou pelo uso de escova citológica (SHELDON et al., 2006). Está presente em vacas que contém, em uma amostra citológica do endométrio, 18% ou mais de PMN entre os 21 e 33 dias do pós-parto, e 10% ou mais, entre o 34º e o 47º dia após o parto (KASIMANICKAM et al., 2004).

Polimorfonucleares são as células predominantes nos líquidos intrauterinos e a proporção destes, com as outras células, se tornou um meio de diagnóstico para o desempenho reprodutivos de vacas no pós-parto (GILBERT et al., 2005; SHELDON et al., 2006). A endometrite subclínica tem efeito negativo sobre o desempenho reprodutivo, reduzindo a taxa de prenhez e aumentando o intervalo entre parto (BARLUND et al., 2008). Vacas com endometrite subclínica têm maior expressão genica de medidores inflamatórios, o que pode afetar o estabelecimento e manutenção da gestação (SANTOS, 2010).

1.3 DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES UTERINAS

Grunert et al., (2005) estipularam que o exame ginecológico tem 4 objetivos claros: comprovação ou exclusão de gestação fisiológica ou patológica; avaliação das fases do ciclo estral; determinação dos transtornos do ciclo estral; diagnóstico de anomalias e enfermidades do sistema genital das fêmeas. Para tanto os autores propuseram um sistema de avaliação que consiste da elaboração de uma ficha clínica para anamnese; exame geral, consistindo de inspeção geral dos animais partindo para o exame específico externo dos órgãos genitais femininos; exame interno dos órgão genitais, consistindo do exame por palpação retal, inspeção indireta da cérvix por vaginoscopia e exames complementares a seres escolhidos de acordo com a necessidade do técnico, como, a ultrassonografia; microbiologia; citologia e histopatologia.

A avaliação por vaginoscopia, é uma técnica rápida, simples e de baixo custo para detectar secreções anormais provenientes do útero, devendo ser empregada na rotina do médico veterinário, principalmente se a palpação retal for o outro método de diagnóstico, devido a sua especificidade e sensibilidade (LEBLANC et al., 2002). A vaginoscopia tem como vantagem em relação à inspeção externa e à palpação vaginal eliminar diagnósticos falso positivos gerados pela manifestação de secreções purulentas oriundas de vaginites, cervicites, cistites e pielonefrites (SHELDON et al., 2006).

Leblanc et al., (2002) relataram ter encontrado para a vaginoscopia uma sensibilidade de 20% e uma especificidade de 88%. Drillich et al. (2005), relatam ter encontrado para vaginoscopia uma sensibilidade de 12% e uma especificidade de 92% quando se utilizando da citologia endometrial como referência. Barlund et al. (2008)

encontraram uma sensibilidade de 54% e uma especificidade de 95% tendo também a citologia endometrial como padrão ouro.

A citologia endometrial, por cytobrush, é uma técnica muito útil, sendo considerada como método de diagnóstico mais confiável, no entanto não é um teste tão prático a ser aplicado a campo, quando comparado a ultrassonografia (BARLUND et al., 2008). A citologia por lavagem uterina é menos consistente do que a feita por cytobrush, que se mostrou o método mais confiável para citologia endometrial, pois a primeira teve 17% de falha na recuperação do líquido, e causou distorção das células, prejudicando a leitura do material (KASIMANICKAM et al., 2005a).

1.4 MECANISMO DE DEFESA UTERINO NO PÓS-PARTO

1.4.1 Interação entre hormônios

Levkut et al. (2002), relatam que animais com involução uterina prolongada mostram uma queda significativa na atividade metabólica de fagocitose de células imunitárias quando comparado com vacas com involução uterina normal. Essas modificações aumentam a susceptibilidade da instalação de quadros infecciosos.

Como descrito acima, o pós-parto em bovinos aumenta a susceptibilidade a infecções uterinas, sendo que a primeira linha de defesa constituída pelo útero são os PMN. Os mesmos são afetados por altas concentrações de progesterona (P4), fato este que pode estar relacionado por proteínas imunossupressoras que estão presentes no lúmen uterino ou medidores inflamatórios que podem modificar a atividade funcional dos neutrófilos (DHALIWAL; MURRAY; WOLDEHIWET, 2001). Em estudo sobre citologia nas quatro fases do ciclo estral, Ahmadi, Nazifi e Ghaisari (2006), verificaram que houve aumento da migração de neutrófilos para o lúmen uterino quando os níveis de P4 caíram no pró-estro.

Já foi demonstrado que mudanças nos níveis de estrógeno e progesterona regulam a função imune do útero. Altas concentrações circulantes de hormônios, inclusive estrógeno, progesterona e glicocorticoides no momento do parto podem promover depressão do sistema imune (LEVKUT et al., 2002).

A prostaglandina (PGF 2α) exerce função luteolítica, baixando os níveis de progesterona, tornando seu uso em vacas com infecção uterina algo rotineiro (WAITE; HOLTAN; STORMSHAK, 2005). Porém seu uso em vacas não cíclicas, não é claro, podendo estar relacionado com o aumento de contrações miométricas ou aumento da fagocitose por parte dos PMN (DHALIWAL; MURRAY; WOLDEHIWET, 2001).

Considerada uma molécula pró-inflamatória, a prostaglandina, estimula a produção de citocinas que levam a fagocitose e as funções dos linfócitos. O aumento das secreções de PGF 2α pode ser um importante componente de mecanismo de defesa uterino (AZAWI, 2008). Em estudo Lewis (2004), verificou que vacas resistem às infecções uterinas quando existem pequenas concentrações de progesterona e são susceptíveis quando as concentrações estão elevadas.

Segundo Ahmadi, Nazifi e Ghaisari (2006), quedas nos níveis de progesterona promovem aumento do aporte sanguíneo ao útero causaram o aumento da migração de neutrófilos para o lúmen do trato reprodutivo. Em outro trabalho Ahmadi, Nazifi e Ghaisari (2006b), verificaram que entre 25 a 30 e 55 a 60 dias pós-parto, vacas com níveis de progesterona maior que 1ng/mL tiveram menor número de neutrófilos na citologia da mucosa cervical do útero do que as vacas com valor menos que 1ng/mL. O estudo comprova que a P4 parece influenciar na migração dos neutrófilos para o lúmen uterino.

A progesterona tende a suprimir as defesas uterinas, se tornando um regulador da capacidade do útero a resistir infecções uterinas. A prostaglandina estimula as defesas imunológicas do útero a combater as infecções uterinas e atenuar os efeitos imunossupressores da progesterona (LEWIS, 2004). Kasimanickam et al. (2005), observaram efeitos benéficos no uso de prostaglandina em uma única dose de 500 mg entre 20 e 33 dias pós-parto, sobre o tratamento de endometrite subclínica, melhorando o desempenho reprodutivo.

1.4.2 Prostaglandina F 2α

As prostaglandinas exercem papel fundamental na reprodução animal, dentre estas funções podemos citar sua ação luteolítica e ovulatória. Waite, Holtan e Stormshak (2005), obtiveram quedas nos níveis de P4 aproximadamente uma hora após a aplicação de PGF 2α em vacas leiteiras, demonstrando seu efeito luteolítico. De acordo com Hussain e Daniel (1991), o corpo lúteo possui receptores específicos para prostaglandina, sendo

que, a maior responsividade ocorre entre os dias 13 a 20 do ciclo estral. E pouca ou nenhuma responsividade antes do 5 dia do ciclo estral (HENRICKS et al., 1974).

Em baixas concentrações de P4 ou ausência de corpo lúteo, a prostaglandina tende a provocar contrações miométriais (DEL VECCHIO et al., 1994). Esta é uma característica importante da prostaglandina, podendo ser utilizada de forma terapêutica visando acelerar o processo de involução uterina e forçar fisicamente a infecção a sair através de movimentos peristálticos (DEL VECCHIO et al., 1994; LEWIS, 2004). Segundo Lewis (2004) a prostaglandina parece ter efeito pró-inflamatório podendo modular as defesas imunológicas do útero. Esses efeitos foram observados por Hendricks et al. (2006), que administraram prostaglandina entre o 7º e 35º dia pós-parto e diminuíram a incidência de endometrite clínica durante o puerpério, demonstrando os efeitos benéficos da prostaglandina sobre a saúde uterina.

De acordo com Kindahl (1980) a prostaglandina uma vez que é absorvida após sua aplicação, cai na corrente sanguínea sendo rapidamente oxidada em sua primeira passagem pelos pulmões, tendo assim uma meia-vida muito curta. Stellflug et al. (1975), em estudo administrando diferentes doses de prostaglandina atingiram o pico de suas concentrações plasmáticas 10 min após as aplicações tendo queda as concentrações iniciais 90, minutos após a administração.

1.4.3 Efeito da prostaglandina F2 α na imunidade uterina

Oliveira et al. (2007), distribuíram 105 animais com infecção uterina pós- puerperal em quatro grupos recebendo por via intramuscular (IM) os respectivos tratamento: T1: 2ml de solução salina; T2: dose única de 0,530mg de Cloprostenol; 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. Os animais foram novamente submetidos a avaliação ginecológica dentro de 12 a 18 dias após os tratamentos. A eficácia do tratamento com duas doses de Cloprostenol com intervalo de 24 horas foi superior à dos demais grupos. Animais que receberam duas doses com intervalo de 48 horas tiveram melhores índices reprodutivos quando comparados ao grupo controle e que receberam apenas uma dose.

Ferreira et al. (1987), avaliando a eficiência do uso de prostaglandina no

tratamento de infecções uterinas em vacas com corpo lúteo, obtendo 60% na taxa de cura com apenas uma dose de prostaglandina e 76,7% com duas doses, melhorando a eficiência reprodutiva.

Lewis (2004) afirma que, os análogos da PGF 2α podem agir de duas maneiras, efeito luteolítico: reduzindo o efeito imunossupressor da progesterona e/ou efeito quimiotáxico: estimulando diretamente a imunidade uterina. Estes resultados demonstram que os análogos da PGF 2α podem ser utilizados no tratamento das infecções pós-puerperais, sendo uma excelente alternativa, devido à ausência de resíduos no leite.

No entanto, em uma meta-análise Haimerl, Heuwieser e Arlt (2013), fizeram levantamento de trabalhos que utilizaram a PGF 2α como terapia para tratamento de endometrite em bovinos. Um total de 4.393 publicações foram levantadas, após a exclusão dos trabalhos duplicados, restaram 2.307 publicações. Após a análise puderam concluir que a meta-análise não revelou desempenho reprodutivo de vacas com endometrite após o tratamento com PGF 2α . Porém concluíram que, existe uma escassez de estudos compatíveis e de alta qualidade que investigam o desempenho reprodutivo após o tratamento de vacas com endometrite crônica usando PGF 2α , sendo necessário estudos adicionais para elucidar os resultados contraditórios publicados, avaliar os valores práticos do tratamento e identificar as fontes de heterogeneidade.

De acordo com Sheldon et al. (2009), a resposta do útero diante de infecções uterinas depende de hormônios esteroides, somatotróficos e proteínas reguladoras. É necessário avanços no conhecimento sobre infecções uterinas e o sistema imunológico visando novos tratamentos e estratégias de prevenção diante de tal patologia.

1.5 MATRIZ POLIMÉRICA DE DEGRADAÇÃO LENTA

Vários tipos de adsorventes para macromoléculas foram desenvolvidos com o objetivo de alcançar um poder de liberação sustentada de compostos *in vivo* (KIMURA et al., 2007). Testes *in vitro* e *in vivo* utilizando o hormônio FSH a dispositivos de liberação lenta na técnica de superovulação, tem se demonstrado eficaz, reduzindo a quantidade de aplicações do hormônio nesta técnica (KIMURA et al., 2007).

2 CAPÍTULO

MANUSCRITO

Os resultados desta dissertação são apresentados na forma de um manuscrito, com sua formatação de acordo com as orientações da revista ao qual será submetido:

2.1 ARTIGO

Uso de prostaglandina veiculada a uma matriz de degradação lenta sobre a incidência de endometrite clínica em vacas leiteiras

S. L. S. Severo, R. Ferreira

De acordo com normas para publicação em:

Acta Scientiae Veterinariae

Uso de prostaglandina veiculada a uma matriz de degradação lenta sobre a incidência de endometrite clínica em vacas leiteiras

S. L. S. Severo^a, R. Ferreira^{a*}

^aUniversidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Chapecó, SC, Brazil.

* Corresponding author. Tel.: +55(49) 2049-9556; Fax: +55(49) 2049-9553. E-mail address: rogerio.ferreira@udesc.br.

Uso de prostaglandina veiculada a uma matriz de degradação lenta sobre a incidência de endometrite clínica em vacas leiteiras

S. L. S. Severo^a, R. Ferreira^{a*}

^aUniversidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Chapecó, SC, Brazil.

* Corresponding author. Tel.: +55(49) 2049-9556; Fax: +55(49) 2049-9553. E-mail address: rogerio.ferreira@udesc.br.

ABSTRACT

Background: Clinical endometritis is a pathology that affects the reproductive performance of the animals, with high prevalence in dairy herds, with high correlation with the challenges triggered by the childbirth. Among the treatments of choice, we can mention treatments based on antibiotic therapy and hormones. Antibiotic treatments have some drawbacks, such as waste milk, high costs and risks of future bacterial resistance. Based on these concepts the hormonal treatments end up becoming a contrarian alternative of the antibiotics. The objective of this research was to evaluate the efficiency of PGF2 α conveyed to a slow degradation matrix on the treatment of this disease

Materials, Methods & Results: A total of 102 dairy cows were used, 42 of which had uterine infection. The diagnosis and classification of clinical endometrites were based on the characteristic of vaginal discharge by vaginoscopy. The same technique was used to evaluate the evolution of the process and treatment efficiency. After the diagnosis, according to the degree of infection, the animals were randomly assigned to two groups that received the following treatments: the control group (n = 19) received IM administration of ceftiofur hydrochloride (2.2 mg / kg) per day for 5 days; the treatment group (n = 23) received SC cloprostenol sodium administration at a dose of 0.530mg /

2ml associated with a slow degradation matrix in a single dose. The cows were again evaluated by the same diagnostic techniques after 25 to 30 days. Of the 102 animals evaluated, 41.18% of the animals presented clinical endometritis showing that this disease is of high occurrence, and the degree of infection did not affect the CPI ($P > 0.05$), being 142.04 ± 12.33 , 146.60 ± 19.10 and 195.25 ± 21.36 days, for Grade 1, Grade 2 and Grade 3 respectively. The CPI of the control group was 161.35 ± 14.40 days and the treated group was 146.61 ± 14.08 days without treatment effect ($P < 0.05$). The degree of uterine infection had effects on the number of semen doses per conception ($P < 0.05$), being 1.88 ± 0.20 , 2.30 ± 0.31 and 3.25 ± 0.34 for Grade 1, Grade 2 and Grade 3 respectively. The treatment did not affect the number of doses of semen per conception. Being 2.08 ± 0.22 and 2.42 ± 0.25 doses for the treated and control group, respectively. When the clinical cure of the disease was evaluated, 94.74% presented cure or clinical improvement (with effect) and 5.26% presented no effect. Of the animals treated with PGF 2α associated with slow degradation matrix, 21.74% presented no effect and 78.26% obtained cure or clinical improvement. The treatment did not affect the cure rate of the animals with clinical endometritis when compared to the control group ($P < 0.05$). The prostaglandin conveyed to the polymer matrix of slow degradation was shown to be a treatment strategy for this pathology, easy to apply and without risk of resistance.

Discussion: Uterine infections tend to increase the interval between births, the period of service, the number of semen doses per conception, as well as the high cost of treatment and disposal of animals due to reproductive failures. The 41.18% of animals diagnosed with clinical endometritis in the present study show that this is a disease with a high incidence in dairy herds. The highest percentage of animals diagnosed with this disease presented Grade 1, being that milder infection, but not less important. Many papers are confronted aiming at the efficacy of the use of prostaglandin in the treatment of this pathology. In the present study Prostaglandin, the slow degradation matrix, was shown to be an interesting treatment alternative, as it did not present problems with milk discharge, bacterial resistance risks and easy application.

INTRODUÇÃO

As drogas mais utilizadas no tratamento de infecções uterinas são os antibióticos, trazendo consigo alguns inconvenientes, dentre eles, a sensibilidade variada dos microorganismos e problemas relacionados diretamente com a saúde pública, devido aos resíduos de antibióticos que são eliminados no leite, se tornando impróprio para consumo humano acarretando em perda expressiva de produção [30]. A partir disso, vemos uma excelente oportunidade para estabelecer uma nova tecnologia de tratamento das afecções uterinas, pois, os análogos da prostaglandina F2 alfa (PGF-2a) como o cloprostenol tem atividade sobre a produção de eicosanoides no útero, exercendo função pró-inflamatória, melhorando a ação de neutrófilos sobre quadros infecciosos [27].

Se eficiente, apresenta características de grande importância: não se relaciona com problemas de sensibilidade microbiana, é de fácil aplicação e não apresenta problemas de resíduos no leite, reduzindo as perdas com o descarte do produto e diminuindo os riscos à saúde humana. Haimerl, Heuwieser e Arlt [15], em uma meta-análise, buscaram trabalhos utilizando a prostaglandina como tratamento para infecções uterinas, sendo que ao final do levantamento puderam concluir que a mesma não teve efeitos positivos sobre o desempenho reprodutivo. Os resultados negativos obtidos pelos autores citados, podem estar associados a meia-vida curta da prostaglandina [34].

Os objetivos deste trabalho foram caracterizar a ocorrência de endometrite clínica em vacas leiteiras e avaliar a eficiência do uso de cloprostenol sódico associado a uma matriz de liberação lenta no tratamento desta enfermidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Experimento 1

O trabalho foi conduzido em uma propriedade rural, produtora de leite, localizada na região Oeste de Santa Catarina. Foram selecionadas para o estudo vacas da raça holandesa, não sendo de uma única paridade e que apresentavam escore de condição corporal de 2,75 a 3,5 manejadas em sistema de semi-confinamento.

Previamente ao início do estudo, os animais foram submetidos a exame ginecológico, através das técnicas de palpação retal, ultrassonografia, vaginoscopia e citologia endometrial, respectivamente, para avaliação de distúrbios ou patologias reprodutivas. Os animais que apresentaram alguma anormalidade, tais como, endometrite (clínica e subclínica), vaginite, cervicite, entre outras, foram descartados do experimento.

Foram utilizados 12 animais, os quais foram separados em 3 grupos de 4 animais cada, aleatoriamente, sendo grupo controle (CON), grupo prostaglandina (PGF) e grupo prostaglandina + matriz de liberação lenta (PGFM). Após classificação e separação dos grupos, os animais foram submetidos a protocolo de sincronização de ciclo estral. No dia 0 (zero) as 08:00 horas, todos os grupos receberam o mesmo tratamento, aplicação de 2ml (IM) de benzoato de estradiol (Sincrodiol® - Ouro Fino, Cravinhos, SP-Brasil) e implante de progesterona (Sincrogest® - Ouro Fino, Cravinhos, SP-Brasil), no dia 7 (sete) foi retirado o implante de progesterona, e o grupo CON recebeu 2ml (SC) de solução salina, o grupo PGF recebeu 2ml (SC) de prostaglandina (Sincrocio® - Ouro Fino, Cravinhos, SP-Brasil) e o grupo PGFM recebeu 2ml (SC) de prostaglandina veiculada a matriz de liberação lenta.

Após a aplicação dos distintos tratamentos, foi aguardado 45 minutos e todos os grupos foram submetidos a técnica de citologia endometrial para avaliar se ocorreu quimiotaxia de polimorfonucleares para o ambiente uterino.

Experimento 2

Foi conduzido em dez propriedades rurais, produtoras de leite, localizadas na região Oeste do estado de Santa Catarina, durante os meses de janeiro a dezembro de 2017. As vacas selecionadas para o estudo eram da raça holandesa e mestiças, não sendo de uma única paridade e apresentavam escore de condição corporal de 2,75 a 3,5 manejadas em regime de semiconfinamento. A alimentação básica consistiu em silagem de milho, casquinha de soja, feno de gramíneas, mineral e ração concentrada.

Durante o período experimental as propriedades foram visitadas regularmente, com intervalos de 30 dias para exames ginecológicos. Os animais foram avaliados na fase puerperal, sendo que as fêmeas a partir de 30 dias pós-parto foram submetidas à seguinte sequência de exames: palpação transretal para constatação de involução uterina e atividades ovarianas; ultrassonografia (KX5200 VET –OXSON Technology®) para avaliação de conteúdo uterino e estrutura ovariana; e vaginoscopia para verificação da presença de corrimento anormal de origem uterina.

Após o diagnóstico, de acordo com o grau de infecção, os animais foram distribuídos por sorteio de acordo com a Tabela 1. Para o tratamento foi utilizado o cloprostenol sódico na dose de 0,530mg/2ml (Sincrocio® - Ouro Fino, Cravinhos, SP-

Brasil) associado a matriz polimérica de degradação lenta por via subcutânea (SC). O grupo controle recebeu Cloridrato Cefotiofur (Bioxell®-Vallée, Montes Claros, MG-Brasil) na dose de 2,2mg/kg intramuscular (IM) por 6 dias.

Todos os animais foram reavaliados entre 25 a 30 dias após os tratamentos utilizando as mesmas técnicas de diagnóstico. O aspecto da secreção uterina neste momento foi utilizado para se estabelecer o resultado do tratamento, sendo considerado: com efeito, onde os animais apresentaram cura ou melhora clínica; e sem efeito, não apresentaram cura e nem melhora clínica.

Citologia endometrial

Escovas citológicas da medicina humana foram adaptadas para serem utilizadas nos animais neste estudo. Foi utilizada uma pipeta de inseminação envolta por bacia estéril, para auxiliar a passagem pela cérvix, quando introduzida a bacia e pipeta no útero, foi removida a pipeta de aço inoxidável, permanecendo apenas a bacia estéril, a escovinha adaptada em outra bacia de plástico, para que o seu cabo ficasse mais comprido, foi inserida através da bacia estéril até o interior do útero, onde foi realizada meia volta no sentido horário, fez-se a retração do mesmo para dentro da bacia novamente, e foi retirado todo o conjunto. Foi realizado o esfregaço em lâmina de vidro, girando a escova, agora no sentido anti-horário, até completar uma volta.

A lâmina foi corada com panótico e a visualização foi através de microscópio ótico em aumento de 100 X, sendo contadas 200 células, células vermelhas, células epiteliais, e células brancas.

Exame por palpação retal

Com o braço protegido com luva, através do reto realizava-se a palpação da cérvix, dos cornos uterinos, ovários, evidenciando formações que caracterizassem sua função, como folículos ou corpo lúteo e as formações anatômicas anexas aos órgãos genitais, ligamentos, artérias e veias.

Para a avaliação da cérvix procurava-se avaliar a presença de algumas alterações morfológicas. Ao examinar o útero procurava-se verificar a posição do útero dentro da cavidade, o seu tamanho, a simetria de seus cornos e a consistência do órgão.

Exame por vaginoscopia

Para a realização do exame por vaginoscopia foi utilizado espéculo vaginal tubular de aço inox. O instrumento era previamente lavado com água em solução desinfetante a base de Cloreto de Alquil Dimetil Benzil Amônio (CB-30 TA). A higienização da fêmea era realizada com a utilização de papel toalha.

Avaliou-se através desta técnica a projeção da cérvix, a coloração da mucosa e a presença de conteúdo. A descarga uterina foi classificada de acordo com Sheldon et al. (2006), sendo: Grau 0, muco translucido; Grau 1, muco contendo flocos de pus, ou turvo; Grau 2, descarga mucopurulenta ($\leq 50\%$ de material purulento); e de Grau 3, descarga purulenta ($\geq 50\%$ de material purulento). Foi caracterizada como infecção uterina, a fêmea que apresentava alteração na característica da secreção uterina (grau 1, 2 e 3). A avaliação da descarga uterina foi importante para classificar a gravidade da afecção e eficácia do tratamento.

Exame por ultrassonografia

As vacas foram submetidas ao exame ultrassonográfico do trato reprodutivo por via transretal, com aparelho da OXSON Technology®, modelo KX5200 VET®. Sendo avaliados os diâmetros cervical e dos cornos uterinos, a presença e as características de acúmulo de fluido intrauterino anormal e as características funcionais e anatômicas do endométrio e mesométrio.

Matriz de liberação lenta

Para a formação da matriz polimérica de degradação lenta utilizou-se o Pluronic F127 (Sigma-Aldrich Chemical Co, Estados Unidos) em uma relação de 3% no cloprostenol sódico (Sincrocio® - Ouro Fino, Cravinhos, SP-Brasil) e estocado na geladeira (4- 6°C) por 24 horas para sua diluição total. Uma vez misturado, permaneceu refrigerado até o momento da sua administração por via subcutânea.

Análise estatística

Os dados em porcentagem foram comparados entre grupos pelo método do qui-quadrado. As variáveis contínuas e os resíduos de cada modelo foram testados para normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. A comparação entre grupos das variáveis contínuas

foi realizada pelo Teste F-Snedecor. As análises foram realizadas no pacote estatístico JMP (SAS Institute Inc., Cary, USA). O nível de $P < 0,05$ foi adotado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

No Experimento 1, os animais do grupo CON apresentaram na citologia endometrial percentual de $2,75 \pm 0,85$, do grupo PGF $2,88 \pm 1,20$ e do grupo PGFM $4,50 \pm 0,68$. Os tratamentos com prostaglandina e prostaglandina veiculada a matriz de liberação lenta não tiveram efeito ($P < 0,05$) sobre maior atração de células inflamatórias para o ambiente uterino (Figura 1).

No experimento 2, foram avaliadas 102 vacas leiteiras durante o período experimental, das quais 42 foram diagnosticadas com endometrite clínica, através de vaginoscopia no exame ginecológico. Este número representa 41,18% dos animais. Estes valores mostram que esta enfermidade é de elevada ocorrência e o percentual do tipo de infecção estão presentes na Tabela 2.

O maior percentual de animais diagnosticados com endometrite clínica, apresentaram grau 1, aquela infecção mais branda. O grau da infecção não afetou o intervalo entre parto-concepção (IPC) ($P < 0,05$), sendo que os IPC obtidos neste trabalho foram 142,04 ($\pm 12,33$), 146,60 ($\pm 19,10$) e 195,25 ($\pm 21,36$) dias, para Grau 1, Grau 2 e Grau 3 respectivamente. No presente estudo não houve diferença entre o IPC quando comparados o grupo controle e tratado ($P < 0,05$). Sendo que, o IPC para o grupo controle foi de 161,35 ($\pm 14,40$) dias e o grupo tratado de 146,61 ($\pm 14,08$) dias.

O tratamento não afetou o número de doses de sêmen por concepção. Sendo que no presente estudo o número de doses de sêmen por concepção foi de 2,08 ($\pm 0,22$) e 2,42 ($\pm 0,25$) doses para o grupo tratado e controle, respectivamente. O grau da infecção teve efeito sobre o número de doses de sêmen por concepção (Tabela 3). Os resultados obtidos neste trabalho foram de, 1,88 ($\pm 0,20$), 2,30 ($\pm 0,31$) e 3,25 ($\pm 0,34$) para Grau 1, Grau 2 e Grau 3 respectivamente.

Quando avaliada a cura clínica da doença, dos 19 animais utilizados no grupo controle, 18 (94,74%) apresentaram cura ou melhora clínica (com efeito) e 1 (5,26%) se

apresentou sem efeito. Dos 23 animais do grupo tratado com PGF 2α associada a matriz de degradação lenta, 5 (21,74%) se apresentaram sem efeito e 18 (78,26%) obtiveram cura ou melhora clínica. O tratamento não afetou a taxa de cura dos animais com endometrite clínica quando comparado com o grupo controle ($P < 0,05$).

DISCUSSÃO

No presente trabalho o tratamento com prostaglandina e prostaglandina associada com a matriz de liberação lenta não afetou a quimiotaxia de células inflamatórias no ambiente uterino. Lewis [27] afirma que a prostaglandina pode atuar de duas formas sobre infecções uterinas em vacas de leite, efeito quimiotáxico de células inflamatórias para o útero e/ou queda nos níveis plasmáticos de progesterona, devido ao seu efeito luteolítico, diminuindo assim imunossupressão causada pela progesterona.

Quedas nos níveis de progesterona promovem aumento do aporte sanguíneo ao útero causaram o aumento da migração de neutrófilos para o lúmen do trato reprodutivo [1]. Sendo que vacas com níveis de progesterona maior que 1ng/mL tem menor número de neutrófilos na citologia da mucosa cervical do útero do que as vacas com valor menos que 1ng/mL [2]. O estudo comprova que a P4 parece influenciar na migração dos neutrófilos para o lúmen uterino.

No segundo experimento, 41,18% dos animais apresentaram endometrite clínica, percentual este superior ao encontrado por Vieira et al. [35], de 24%; e inferior aos 61,1% encontrado por Leblanc et al. [24]. Estes valores podem ser justificados pois 28,8% destes casos foram considerados positivos para endometrite devido ao aumento no tamanho do útero, o que não ocorreu neste trabalho. Valor similar foi encontrado por Martins [28], em que 41,2% dos animais apresentaram metrite puerperal aguda, que pode ser justificada pela alta incidência de fatores predisponentes como retenção de placenta e partos gemelares ou auxiliados. Estes valores mostram que esta enfermidade é de elevada ocorrência.

Como podemos observar no presente estudo, o maior percentual de animais diagnosticados com endometrite clínica, se apresentaram com grau 1, aquela infecção mais branda. De acordo com Willians et al. [37], as infecções uterinas mais leves são as

mais frequentes, no entanto, não menos importantes. Essas patologias além de trazerem efeitos deletérios para o trato reprodutivo do animal, geram grandes perdas econômicas na atividade leiteira [29].

Não houve diferença entre o grau da infecção e o IPC, no entanto este teve efeito sobre o número de dose de sêmen por concepção. Estes resultados corroboram com Leblanc et al. [24], os quais afirmam que, animais com endometrite têm menor chances de prenhes na primeira inseminação, e aos 120 dias, bem como mais dias em lactação (DEL), dias do parto até a concepção e maior número de inseminações.

Kasimanickam et al. [21] avaliaram a eficiência de uma dose de cloprostenol sobre o desempenho reprodutivo de vacas leiteiras com endometrite subclínica, não observando diferenças entre o grupo PGF2 e o grupo CON. Os resultados encontrados por Kasimanickam et al. [21] corroboram com os do presente estudo, onde o tratamento não afetou o IPC e número de doses de sêmen por concepção.

Neste estudo, encontramos 94,74% de taxa de cura utilizando cloridrato de ceftiofur. Resultado este superior aos resultados encontrados por Drillich et al. [8] que avaliaram a eficácia de diferentes terapias para metrite puerperal, e obtiveram como resultado 82,9% de eficácia em um total de 70 animais, e os 77% encontrados por Chenault et al. [5], administrando cloridrato de ceftiofur uma vez ao dia durante 5 dias na dose de 2,2 mg/kg.

Hendricks et al. [16], estudando o efeito da administração de PGF2 α durante o período puerperal imediato na prevalência de endometrite clínica, descreveram que a prevalência dessa enfermidade no grupo não tratado (65%) não foi diferente da encontrada no grupo tratado com uma dose de PGF2 α no dia sete e outra no dia 14 pós-parto (62%). Resultados estes inferiores aos encontrados no presente estudo, onde, 78,26% dos animais obtiveram cura ou melhora clínica e 21,74% se apresentaram sem efeito.

O tratamento não afetou a taxa de cura dos animais que apresentaram endometrite clínica, se mostrando uma alternativa de tratamento. Ferreira et al. [11] obtiveram 60% de taxa de cura com uma dose de 0,500mg de cloprostenol e 76,7% com até duas doses, recomendando o uso de cloprostenol no tratamento de infecções uterinas. Elsheikh e Ahmed [10], destacam efeitos benéficos da aplicação de prostaglandina no pós-parto em

vacas de leite. A administração de 500mg de cloprostenol entre a 1^a e a 3^a semana após o parto melhorou o número de serviço por concepção, dias em aberto e intervalo entre partos.

CONCLUSÕES

As endometrites clínicas são de elevada ocorrência em vacas leiteiras, principalmente aquelas de grau 1, sendo considerada mais branda, no entanto não menos importantes, levando a problemas de fertilidade e perdas econômicas. A prostaglandina veiculada a matriz polimérica de degradação lenta se mostrou uma estratégia de tratamento, podendo reduzir ou substituir os tratamentos convencionais que utilizam antibiótico.

Diante dos resultados obtidos neste trabalho podemos concluir que o uso da prostaglandina visando efeito direto de realizar quimiotaxia de células inflamatórias para o lúmen uterino é algo contraditório. Seu benefício para a imunidade uterina está diretamente ligado ao seu efeito sobre a queda nos níveis plasmáticos de progesterona sendo hormônio imunossupressor, aumento das contrações miométriais tendo efeito físico na expulsão de conteúdo do lúmen uterino e aumento do fluxo sanguíneo para o útero aumentando assim, maior chegada de células de defesa neste órgão.

REFERENCIAS

- 1 **Ahmadi, M. R.; Nazifi, S.; Ghaisari, H. R. 2016a.** Comparison of hormonal changes of estrous cycle with cytology of cervical mucosa and hematological parameters in dairy heifers. *Comparative Clinical Pathology*, v. 15, n. 2, p. 94–97.
- 2 **Ahmadi, M. R.; Nazifi, S.; Ghaisari, H. R. 2006b.** Comparative cervical cytology and conception rate in postpartum dairy cows. *Veterinarski arhiv*, v. 76, n. 4, p. 323–332.
- 3 **Azawi, O. I. 2008.** Postpartum uterine infection in cattle. *Animal Reproduction Science*, v. 105, n. 3–4, p. 187–208.
- 4 **Barlund, C. S.; Carruthers, T. D.; Waldner, C. L.; Palmer, C. W. 2008.** A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology*, v. 69, n. 6, p. 714–723.
- 5 **Chenault, J. R.; Mcallister, J. F.; Chester, S. T.; Dame, K. J.; Kaushe, F. M. 2004.** Efficacy of ceftiofur hydrochloride administered parenterally for five consecutive days for treatment of acute postpartum metritis in dairy cows *J Am Vet Med Assoc.* 5;224(10).
- 6 **Del Vecchio, R. P.; Matsas, D. J.; Fortin, S.; Sponenberg, D. P.; Lewis, G. S. 1994.** Spontaneous uterine infections are associated with elevated prostaglandin F₂ α metabolite concentrations in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, v. 41, n. 2, p. 413–421.
- 7 **Dhaliwal, G. S.; Murray, R. D.; Woldehiwet, Z. 2001.** Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. *Animal Reproduction Science*, v. 67, n. 3–4, p. 135–152.
- 8 **Drillich, M.; Beetz, O.; Pfützner, A.; Sabin, M.; Sabin, H.-J.; Kutzer, P.; Nattermann, H.; Heuwieser, W. 2001.** Evaluation of a Systemic Antibiotic Treatment of Toxic Puerperal Metritis in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, v. 84, n. 9, p. 2010–2017.
- 9 **Drillich, M.; Raab, D.; Wittke, M.; Heuwieser, W. 2005.** Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes: A field trial. *Theriogenology*, v. 63, n. 7, p. 1811–1823.
- 10 **Elsheikh, A. S.; Ahmed, F. O. 2005.** Backing up postpartum dairy cows with PGF₂ α . *Journal of Animal and Veterinary Advances*, v. 5, p. 506–509.
- 11 **Ferreira, A. De M.; Vetromila, M. A. M.; Pires, M. De F. A. 1998.** Eficiência do cloprostenol no tratamento das infecções uterinas de vacas com atividade ovariana cíclica 1 efficiency of cloprostenoltreatment for uterine infections in cycling cows. *Pesquisa Agropecuaria Brasileira*, v. 4, n. Roberts 1971, p. 423–426.
- 12 **Gautam, G.; Nakao, T.; Koike, K.; Long, S. T.; Yusuf, M.; Ranasinghe, R. M. S. B. K.; Hayashi, A. 2010.** Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows. *Theriogenology*, v. 73, n. 2, p. 168–179.

- 13 **Gautam, G.; Nakao, T.; Yusuf, M.; Koike, K. 2009.** Prevalence of endometritis during the postpartum period and its impact on subsequent reproductive performance in two Japanese dairy herds. *Animal Reproduction Science*, v. 116, n. 3–4, p. 175–187.
- 14 **Gilbert, R. O.; Shin, S. T.; Guard, C. L.; Erb, H. N.; Frajblat, M. 2005.** Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, v. 64, n. 9, p. 1879–1888.
- 15 **Haimerl, P.; Heuwieser, W.; Arlt, S. 2013.** Therapy of bovine endometritis with prostaglandin F2 α : a meta-analysis. *Journal of dairy science*, v. 96, n. 5, p. 2973–87.
- 16 **Hendricks, K. E. M.; Bartolome, J. A.; Melendez, P.; Risco, C.; Archbald, L. F. 2006.** Effect of repeated administration of PGF2 α in the early post partum period on the prevalence of clinical endometritis and probability of pregnancy at first insemination in lactating dairy cows. *Theriogenology*, v. 65, n. 8, p. 1454–1464.
- 17 **Henricks, D. M.; Long, J. T.; Hill, J. R.; Dickey, J. F. 1974.** The effect of prostaglandin F2A during various stages of the oestrous cycle of beef heifers. *Journal of Reproduction and fertility*, v. 41, n. 1143, p. 113–120.
- 18 **Hussain, A. M.; Daniel, R. C. W. 1991.** Bovine Normal and Abnormal Reproductive and Endocrine Functions during the Postpartum Period: A Review. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 26, n. 3, p. 101–111.
- 19 **Kasimanickam, R.; Duffield, T. F.; Foster, R. A.; Gartley, C. J.; Leslie, K. E.; Walton, J. S.; Johnson, W. H. 2004.** Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, v. 62, n. 1–2, p. 9–23.
- 20 **Kasimanickam, R.; Duffield, T. F.; Foster, R. A.; Gartley, C. J.; Leslie, K. E.; Walton, J. S.; Johnson, W. H. 2005a.** A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Canadian Veterinary Journal*, v. 46, n. 3, p. 255–259.
- 21 **Kasimanickam, R.; Duffield, T. F.; Foster, R. A.; Gartley, C. J.; Leslie, K. E.; Walton, J. S.; Johnson, W. H. 2005b.** The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology*, v. 63, n. 3, p. 818–830.
- 22 **Kimura, K.; Hirako, M.; Iwata, H.; Aoki, M.; Kawaguchi, M.; Seki, M. 2007.** Successful superovulation of cattle by a single administration of FSH in aluminum hydroxide gel. *Theriogenology*, v. 68, n. 4, p. 633–639.
- 23 **König, T.; Schuberth, H. J.; Leibold, W.; Zerbe, H. 2006.** Dexamethasone depresses the expression of L-selectin but not the in vivo migration of bovine neutrophils into the uterus. *Theriogenology*, v. 65, n. 7, p. 1227–1241.
- 24 **Leblanc, S. J.; Duffield, T. F.; Leslie, K. E.; Bateman, K. G.; Keefe, G. P.; Walton, J. S.; Johnson, W. H. 2002.** Defining and Diagnosing Postpartum Clinical Endometritis and its Impact on Reproductive Performance in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, v. 85, n. 9, p. 2223–2236.
- 25 **Leblanc, S. J.; Osawa, T.; Dubuc, J. 2011.** Reproductive tract defense and disease

in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, v. 76, n. 9, p. 1610–1618.

- 26 Levkut, M.; Pistl, J.; Revajová, V.; Choma, J.; Levkutová, M.; Dávid, V. 2002.** Comparison of immune parameters in cows with normal and prolonged involution time of uterus. *Veterinarni Medicina*, v. 47, n. 10–11, p. 277–282.
- 27 Lewis, G. S. 2004.** Steroidal regulation of uterine immune defenses. *Animal Reproduction Science*, v. 82–83, n. 2004, p. 281–294.
- 28 Martins, T. M. 2010.** Aspectos reprodutivos e produtivos de vacas da raça holandesa e expressão gênica endometrial de receptores tipo toll e β -defensina 5 após o parto. p. 136.
- 29 Nobre, M. M.; Azevedo, R. A.; Campos, E. F.; Lage, C. F. A.; Glória, J. R.; Saturnino, H. M.; Coelho, S. G. 2018.** Impacto econômico da retenção de placenta em vacas leiteiras. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 38, n. 3, p. 450–455.
- 30 Oliver, S. P.; Maki, J. L.; Dowlen, H. H. 1990.** Antibiotic Residues in Milk Following Antimicrobial Therapy During Lactation. v. 53, n. 8, p. 693–696.
- 31 Palmer, C. 2014.** Postpartum Uterine Infection. *Bovine Reproduction*, p. 440–448.
- 32 Sheldon, I. M.; Cronin, J.; Goetze, L.; Donofrio, G.; Schuberth, H.-J. 2009.** Defining Postpartum Uterine Disease and the Mechanisms of Infection and Immunity in the Female Reproductive Tract in Cattle. *Biology of Reproduction*, v. 81, n. 6, p. 1025–1032.
- 33 Sheldon, I. M.; Lewis, G. S.; Leblanc, S.; Gilbert, R. O. 2006.** Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, v. 65, n. 8, p. 1516–1530.
- 34 Stellflug, J. N.; Louis, T. M.; Hafs, H. D.; Seguin, B. E. 1975.** Luteolysis, estrus and ovulation, and blood prostaglandin F after intramuscular administration of 15, 30 OR 60 mg prostaglandin f2a. F2a. Department of Dairy Science, Michigan State University East Lansing, Michigan, v. 9, n. 4, p. 609–615.
- 35 Vieira, C.; Smaniotto, L. F.; Montagner, M. M.; Silveira, A.; Soares, E.; Balistieri, F.; Tecnológica, U.; Branco, C. P.; Mestrado, P. 2010.** Incidência De Endometrites Em Rebanhos Leiteiros Na Região Sudoeste Do Paraná. p. 4–6.
- 36 Waite, A. L.; Holtan, D. W.; Stormshak, F. 2005.** Changes in bovine luteal progesterone metabolism in response to exogenous prostaglandin F2 α . *Domestic Animal Endocrinology*, v. 28, n. 2, p. 162–171.
- 37 Williams, E. J., Fischer, D. P., Pfeiffer, D. U., England, G. C. W., Noakes, D. E., Dobson, H., & Sheldon, I. M. 2005.** Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, 63(1), 102–117.

Figura 1: Porcentagem de polimorfonucleares (PMN) obtidos na citologia endometrial aos 45 minutos após o início dos tratamentos.

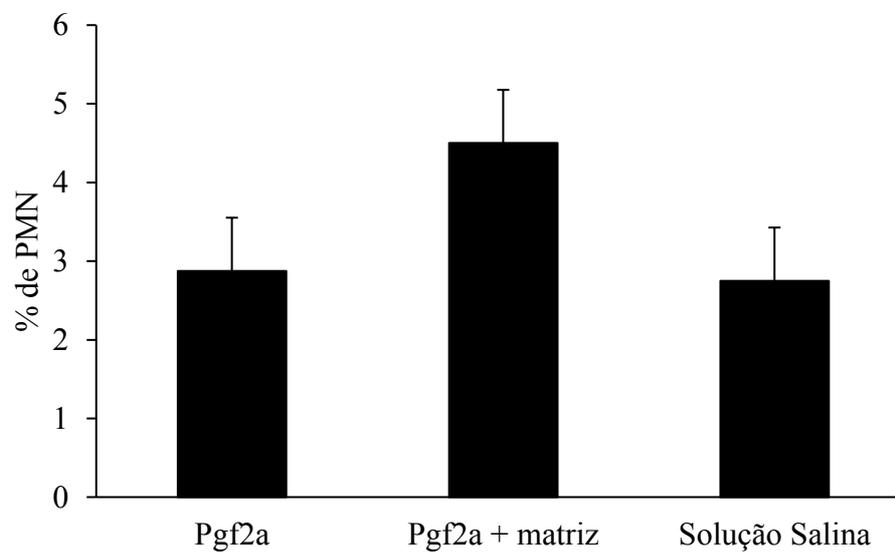


Tabela 1: Protocolo de tratamento de vacas de acordo com a classificação da infecção.

Grupos experimentais	Animais N	Tipo de Infecção		
		Grau 1	Grau 2	Grau 3
Controle	19	10	5	4
Tratamento	23	14	5	4
Total	42	24	10	8

Tabela 2. Ocorrência média e percentual dos diferentes tipos de infecções uterinas de acordo com a característica do exsudato uterino avaliado por vaginoscopia

Grau de infecção	Nº de animais	%
Grau 1	24	57,14
Grau 2	10	23,81
Grau 3	8	19,05
Total	42	100

Tabela 3. Efeito do grau de infecção uterina sobre o número de doses de sêmen por concepção.

Grau de infecção	Nº doses de Sêmen	Desvio Padrão
Grau 1	1,88 ^a	±0,20
Grau 2	2,30 ^a	±0,31
Grau 3	3,25 ^b	±0,34

Letras diferentes na coluna diferem estatisticamente (P<0,05)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reprodução é um dos pilares dentro da atividade leiteira. Neste sentido, as infecções uterinas acabam se tornando um desafio dentro de um sistema de produção, gerando prejuízos com falhas reprodutivas, altos custos com tratamentos e até mesmo o descarte de animais. Os tratamentos com antibiótico estão entre as opções mais utilizadas no campo diante desta patologia, no entanto trazem consigo algumas características que desfavorecem seu uso. As prostaglandinas sempre foram uma opção de tratamento devido sua ação pró-inflamatória, no entanto a mesma possui uma meia vida muito curta, trazendo desconfiança sobre sua eficiência. A prostaglandina veiculada a matriz polimérica de degradação lenta, mostrou-se capaz de combater quadros de endometrite clínica, se tornando uma alternativa a mais no tratamento desta afecção.

4 REFERÊNCIAS

AHMADI, M. R.; NAZIFI, S.; GHASARI, H. R. Comparison of hormonal changes of estrous cycle with cytology of cervical mucosa and hematological parameters in dairy heifers. **Comparative Clinical Pathology**, v. 15, n. 2, p. 94–97, 2006a.

AHMADI, M. R.; NAZIFI, S.; GHASARI, H. R. Comparative cervical cytology and conception rate in postpartum dairy cows. **Veterinarski arhiv**, v. 76, n. 4, p. 323–332, 2006b. Disponível em: <<http://hrcak.srce.hr/5141>>.

AZAWI, O. I. Postpartum uterine infection in cattle. **Animal Reproduction Science**, v. 105, n. 3–4, p. 187–208, 2008.

BARLUND, C. S.; CARRUTHERS, T. D.; WALDNER, C. L.; PALMER, C. W. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. **Theriogenology**, v. 69, n. 6, p. 714–723, 2008.

CHENAULT, J. R.; MCALLISTER, J. F.; CHESTER, S. T.; DAME, K. J.; KAUSHE, F. M. Efficacy of ceftiofur hydrochloride administered parenterally for five consecutive days for treatment of acute postpartum metritis in dairy cows **J Am Vet Med Assoc**. 5;224(10), 2004.

DEL VECCHIO, R. P.; MATSAS, D. J.; FORTIN, S.; SPONENBERG, D. P.; LEWIS, G. S. Spontaneous uterine infections are associated with elevated prostaglandin F_{2α} metabolite concentrations in postpartum dairy cows. **Theriogenology**, v. 41, n. 2, p. 413–421, 1994.

DHALIWAL, G. S.; MURRAY, R. D.; WOLDEHIWET, Z. Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. **Animal Reproduction Science**, v. 67, n. 3–4, p. 135–152, 2001.

DRILLICH, M.; BEETZ, O.; PFÜTZNER, A.; SABIN, M.; SABIN, H.-J.; KUTZER, P.; NATTERMANN, H.; HEUWIESER, W. Evaluation of a Systemic Antibiotic Treatment of Toxic Puerperal Metritis in Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 84, n. 9, p. 2010–2017, 2001. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030201746449>>.

DRILLICH, M.; RAAB, D.; WITTKE, M.; HEUWIESER, W. Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes: A field trial. **Theriogenology**, v. 63, n. 7, p. 1811–1823, 2005.

ELSHEIKH, A. S.; AHMED, F. O. Backing up postpartum dairy cows with PGF₂ α . **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 5, p. 506–509, 2005.

FERREIRA, A. de M.; VETROMILA, M. A. M.; PIRES, M. de F. A. Eficiência do cloprostenol no tratamento das infecções uterinas de vacas com atividade ovariana cíclica 1 efficiency of cloprostenoltreatment for uterine infections in cycling cows. **Pesquisa Agropecuaria Brasileira**, v. 4, n. Roberts 1971, p. 423–426, 1988.

GAUTAM, G.; NAKAO, T.; KOIKE, K.; LONG, S. T.; YUSUF, M.; RANASINGHE, R. M. S. B. K.; HAYASHI, A. Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows. **Theriogenology**, v. 73, n. 2, p. 168–179, 2010.

GAUTAM, G.; NAKAO, T.; YUSUF, M.; KOIKE, K. Prevalence of endometritis during the postpartum period and its impact on subsequent reproductive performance in two Japanese dairy herds. **Animal Reproduction Science**, v. 116, n. 3–4, p. 175–187, 2009.

GILBERT, R. O.; SHIN, S. T.; GUARD, C. L.; ERB, H. N.; FRAJBLAT, M. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. **Theriogenology**, v. 64, n. 9, p. 1879–1888, 2005.

HAIMERL, P.; HEUWIESER, W.; ARLT, S. Therapy of bovine endometritis with prostaglandin F₂ α : a meta-analysis. **Journal of dairy science**, v. 96, n. 5, p. 2973–87, 2013.

HENDRICKS, K. E. M.; BARTOLOME, J. A.; MELENDEZ, P.; RISCO, C.; ARCHBALD, L. F. Effect of repeated administration of PGF₂ α in the early post partum period on the prevalence of clinical endometritis and probability of pregnancy at first insemination in lactating dairy cows. **Theriogenology**, v. 65, n. 8, p. 1454–1464, 2006.

HENRICKS, D. M.; LONG, J. T.; HILL, J. R.; DICKEY, J. F. The effect of prostaglandin F₂A during various stages of the oestrous cycle of beef heifers. **Journal of Reproduction and fertility**, v. 41, n. 1143, p. 113–120, 1974.

HUSSAIN, A. M.; DANIEL, R. C. W. Bovine Normal and Abnormal Reproductive and Endocrine Functions during the Postpartum Period: A Review. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 26, n. 3, p. 101–111, 1991.

KASIMANICKAM, R.; DUFFIELD, T. F.; FOSTER, R. A.; GARTLEY, C. J.; LESLIE, K. E.; WALTON, J. S.; JOHNSON, W. H. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. **Theriogenology**, v. 62, n. 1–2, p. 9–23, 2004.

KASIMANICKAM, R.; DUFFIELD, T. F.; FOSTER, R. A.; GARTLEY, C. J.; LESLIE, K. E.; WALTON, J. S.; JOHNSON, W. H. A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. **Canadian Veterinary Journal**, v. 46, n. 3, p. 255–259, 2005a.

KASIMANICKAM, R.; DUFFIELD, T. F.; FOSTER, R. A.; GARTLEY, C. J.; LESLIE, K. E.; WALTON, J. S.; JOHNSON, W. H. The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. **Theriogenology**, v. 63, n. 3, p. 818–830, 2005b.

KIMURA, K.; HIRAKO, M.; IWATA, H.; AOKI, M.; KAWAGUCHI, M.; SEKI, M. Successful superovulation of cattle by a single administration of FSH in aluminum hydroxide gel. **Theriogenology**, v. 68, n. 4, p. 633–639, 2007.

KÖNIG, T.; SCHUBERTH, H. J.; LEIBOLD, W.; ZERBE, H. Dexamethasone depresses the expression of L-selectin but not the in vivo migration of bovine neutrophils into the uterus. **Theriogenology**, v. 65, n. 7, p. 1227–1241, 2006.

LEBLANC, S. J.; DUFFIELD, T. F.; LESLIE, K. E.; BATEMAN, K. G.; KEEFE, G. P.; WALTON, J. S.; JOHNSON, W. H. Defining and Diagnosing Postpartum Clinical Endometritis and its Impact on Reproductive Performance in Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 9, p. 2223–2236, 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030202743026>>.

LEBLANC, S. J.; OSAWA, T.; DUBUC, J. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. **Theriogenology**, v. 76, n. 9, p. 1610–1618, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.07.017>>.

LEVKUT, M.; PISTL, J.; REVAJOVÁ, V.; CHOMA, J.; LEVKUTOVÁ, M.; DÁVID,

V. Comparison of immune parameters in cows with normal and prolonged involution time of uterus. **Veterinarni Medicina**, v. 47, n. 10–11, p. 277–282, 2002.

LEWIS, G. S. Steroidal regulation of uterine immune defenses. **Animal Reproduction Science**, v. 82–83, n. 2004, p. 281–294, 2004.

MARTINS, T. da M. Aspectos reprodutivos e produtivos de vacas da raça holandesa e expressão gênica endometrial de receptores tipo toll e β -defensina 5 após o parto. p. 136, 2010.

NOBRE, M. M.; AZEVEDO, R. A.; CAMPOS, E. F.; LAGE, C. F. A.; GLÓRIA, J. R.; SATURNINO, H. M.; COELHO, S. G. Impacto econômico da retenção de placenta em vacas leiteiras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 3, p. 450–455, 2018.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2018000300450&lng=pt&tlng=pt>.

OLIVER, S. P.; MAKI, J. L.; DOWLEN, H. H. Antibiotic Residues in Milk Following Antimicrobial Therapy During Lactation. v. 53, n. 8, p. 693–696, 1990.

PALMER, C. Postpartum Uterine Infection. **Bovine Reproduction**, p. 440–448, 2014.

SHELDON, I. M.; CRONIN, J.; GOETZE, L.; DONOFRIO, G.; SCHUBERTH, H.-J. Defining Postpartum Uterine Disease and the Mechanisms of Infection and Immunity in the Female Reproductive Tract in Cattle1. **Biology of Reproduction**, v. 81, n. 6, p. 1025–1032, 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.109.077370>>.

SHELDON, I. M.; LEWIS, G. S.; LEBLANC, S.; GILBERT, R. O. Defining postpartum uterine disease in cattle. **Theriogenology**, v. 65, n. 8, p. 1516–1530, 2006.

STELLFLUG, J. N.; LOUIS, T. M.; HAFS, H. D.; SEGUIN, B. E. Luteolysis, estrus and ovulation, and blood prostaglandin F after intramuscular administration of 15, 30 OR 60 mg prostaglandin f2a. F2a. **Department of Dairy Science, Michigan State University East Lansing, Michigan**, v. 9, n. 4, p. 609–615, 1975.

VIEIRA, C.; SMANIOTTO, L. F.; MONTAGNER, M. M.; SILVEIRA, A.; SOARES, E.; BALISTIERI, F.; TECNOLÓGICA, U.; BRANCO, C. P.; MESTRADO, P. Incidência De Endometrites Em Rebanhos Leiteiros Na Região Sudoeste Do Paraná. p.

4–6, 2010.

WAITE, A. L.; HOLTAN, D. W.; STORMSHAK, F. Changes in bovine luteal progesterone metabolism in response to exogenous prostaglandin F_{2α}. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 28, n. 2, p. 162–171, 2005.

5 CARTA DE APROVAÇÃO DO CETEA



UDESC
UNIVERSIDADE
DO ESTADO DE
SANTA CATARINA

LAGES
CENTRO DE CIÊNCIAS
AGROVETERINÁRIAS

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Administração de PGF2a veiculada em uma matriz polimérica biodegradável de liberação controlada em aplicação única e avaliação das suas concentrações plasmáticas e ambiente uterino", protocolada sob o CEUA nº 5743290517, sob a responsabilidade de **Rogério Ferreira** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade do Estado de Santa Catarina (CEUA/UDESC) na reunião de 19/06/2017.

We certify that the proposal "Single PGF2a administration in a controlled release biodegradable polymer matrix on their plasma concentrations and uterine environment", utilizing 50 Bovines (50 females), protocol number CEUA 5743290517, under the responsibility of **Rogério Ferreira** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the University of Santa Catarina State (CEUA/UDESC) in the meeting of 06/19/2017.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **07/2017** a **12/2017** Área: **Zootecnia**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Bovinos**

sexo: **Fêmeas**

idade: **2 a 7 anos**

N: **50**

Linhagem: **Holandês**

Peso: **250 a 750 kg**

Resumo: A prostaglandina F2? (PGF2?) é um composto natural que, dentre diversas funções, promove morte de um corpo lúteo. A meia-vida plasmática da prostaglandina é muito curta e sua degradação ocorre na primeira passagem pelos pulmões formando o metabólico inativo 13,14-dihidro-15-ceto-PGF2?. O presente trabalho tem por objetivo verificar se a prostaglandina, veiculada em uma matriz polimérica e administrada por via subcutânea (SC), mantém por maior tempo os níveis circulantes de prostaglandina. Adicionalmente serão avaliadas características reprodutivas, tais como contração e citologia uterina. Para o experimento 1, serão utilizadas 12 novilhas holandesas as quais serão sincronizadas para que possam se encontrar na mesma fase do ciclo estral. Após a sincronização, os animais serão aleatoriamente alocados em 3 grupos: grupo T1 receberá 2 ml de solução salina por via subcutânea (SC); o T2 receberá 25mg de PGF2? por via SC em dose única e o T3 receberá 25mg de PGF2? veiculada a matriz polimérica de liberação lenta em uma única dose também por via SC. Serão coletadas amostras de sangue antes do início das aplicações dos tratamentos e 15, 30, 45, 60, 120, 240 e 360 minutos após para dosagem de PGF2?. Após as coletas a contração uterina será avaliada por palpação retal, em uma classificação de 1 a 3, sendo, que 1 indicaria um útero flácido e 3 contraído. Antes e após o término dos tratamentos será realizada coleta de material para citologia uterina. Para o experimento 2, serão incluídas vacas que passarão por algum desafio no momento do parto. Os tratamentos terão início no 7º dia após o parto, as vacas serão aleatoriamente separadas em dois grupos de 18 animais cada, onde, um grupo receberá por 6 dias o tratamento ALCC (Ácido Livre Cristalino de Ceftiofur) em dose de 6,6mg/kg IM e o grupo PVMP (Prostaglandina Veiculada a Matriz Polimérica), receberá 25mg de PGF2?, no 7º e 13º dia após o parto. Será realizada a técnica de citologia uterina no 30º dia após o parto. Se espera com o presente estudo que os animais do grupo tratado apresentem elevados níveis de prostaglandina circulante por maior tempo, além de uma maior contratilidade de útero e migração de células inflamatórias. Com os resultados do presente estudo será possível indicar um novo método de terapia para infecções uterinas, sem o uso de antibióticos.

Local do experimento: Propriedades do Oeste Catarinense no entorno das cidades de Xanxerê, Xaxim e Abelardo Luz com média de 30 animais em lactação, e atividade principal a bovinocultura leiteira. A atividade é semi intensiva sendo realizadas duas ordenhas por dia. As análises serão realizadas no laboratório de reprodução animal da UDESC em parceria com a Universidade Federal de Santa Maria.

Lages, 11 de julho de 2017



***Comissão de Ética no
Uso de Animais***



Marcia Regina Pfuetzenreiter
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade do Estado de Santa Catarina

Prof. Dr. Ubirajara Maciel da Costa
Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade do Estado de Santa Catarina