

*Artículo de Revisión:*

## **AVANÇOS NA TERAPIA DE PROBLEMAS REPRODUTIVOS NA ÉGUA: ENFOQUE NA ENDOMETRITE**

**News on therapy apply to mares reproductive problems: with a focus on  
Endometritis**

**M.A. Alvarenga, C. Ramires Neto, M. M. B. Castro - Chaves**  
*Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária,  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, Botucatu-Brasil.  
E-mail (Marco Alvarenga): malvarenga@fmvz.unesp.br*

### **RESUMO**

Distúrbios do processo inflamatório que ocorre após o contato do sêmen com o endométrio são uma das principais causas de queda de fertilidade em éguas. O processo inflamatório do endométrio é uma condição fisiológica que pode ser patológico quando é precoce ou persistente. Existem fatores anatômicos e fisiológicos que desequilibram os mecanismos de instalação e eliminação do processo inflamatório após contato do espermatozoide com o endométrio. Diferentes protocolos profiláticos e terapêuticos têm sido relatados na literatura. Desta maneira, este trabalho objetivou sumarizar novas abordagens para o entendimento do mecanismo de instalação da endometrite persistente pós cobertura em éguas doadoras de embrião, bem como novas condutas terapêuticas.

Palavras-chave: *éguas, endometrio, fertilidade*

### **ABSTRACT**

Disturbs of the inflammatory post breeding process is an important factor related with the decrease of mare fertility. The post breeding endometritis is a physiological condition that can be pathological when is precocious or persistent. Several factors can induce a mis balance on the mechanisms of installation and elimination of the inflammatory process after the contact with the spermatozoa. Several treatments have being studied recently aiming to control this disturb on the post breeding inflammatory process of mares. The objective of the preset paper was to review new data and protocols concerning the treatment of post breeding endometritis in mare.

Keywords: *mare, endometritis, fertility*



## INTRODUÇÃO

A endometrite é o processo inflamatório do endométrio uterino e está relacionada à redução da eficiência reprodutiva e sub-fertilidade de éguas (Card, 1997, Nikolakopoulos & Watson, 1999, Troedsson, 1999). O útero apresenta resposta imune contra bactérias, fungos, sêmen, fezes e urina e por isso os mecanismos celulares, humorais e físicos agem na limpeza uterina e consequente remoção destes agentes externos. Quando existe incompetência de qualquer um desses mecanismos naturais de defesa uterina, a endometrite se instala de forma persistente (Asbury, 1986, Asbury, 1987, Leblanc, 2003).

Troedsson (1999) relatou ser a endometrite a terceira patologia mais frequente em equinos, sendo considerada a principal causa da redução de fertilidade nesta espécie. A inflamação persistente do endométrio uterino pode resultar em luteólise prematura, uma vez que esta agressão resulta em produção de prostaglandina F<sub>2</sub>, predispondo a ocorrência de perda embrionária. Além disso, a inflamação torna o útero um ambiente desfavorável para o crescimento e sobrevivência do embrião. Poucos estudos investigam a instalação precoce do processo inflamatório após deposição do sêmen no lúmen uterino, o que pode predispor a distúrbios na função espermiática levando a queda da fertilidade.

## REVISÃO DE LITERATURA

### *Mecanismos de instalação da endometrite*

A presença do espermatozoide no útero induz a uma resposta inflamatória local que resulta em uma inflamação fisiológica e transitória, conhecida como endometrite pós-cobertura, que se faz necessária para eliminar o excesso de espermatozoides mortos e outros contaminantes que acompanham o sêmen. (Card, 2005, Troedsson *et al.*, 1998, Troedsson, 1999). A presença de células espermáticas no útero estimula o mecanismo de quimiotaxia que resulta em migração maciça de células polimorfa nucleadas de dentro dos vasos sanguíneos para a luz uterina. Estas células de defesa realizam a fagocitose dos agentes estranhos. Um produto resultante do processo inflamatório é a prostaglandina F<sub>2</sub>, que age sobre o miométrio auxiliando nas contrações e consequente limpeza uterina.

Normalmente, a inflamação causada pela presença do sêmen no útero inicia após duas horas de contato e deve ser debelada dentro de 24 a 36 horas. Entretanto este processo inflamatório pode se instalar antes levando a danos nos espermatozoides que estão migrando na luz uterina. Ou mesmo persistir, o que torna o ambiente inadequado para o desenvolvimento embrionário. As éguas que possuem maior predisposição ao desenvolvimento deste tipo de endometrite são classificadas como susceptíveis (Leblanc, 2003).

A endometrite se instala de forma exacerbada quando há falha em algum dos mecanismos naturais de defesa uterina (Leblanc, 2003). As éguas acometidas pela endometrite persistente pós-cobertura, adicionalmente, podem apresentar alta quantidade de leucócitos no útero, aumento do fluxo sanguíneo uterino, edema uterino exacerbado com acúmulo de fluido, útero distendido e flácido, ciclo estral com menor duração, histórico de repetição de cio e cultura endometrial positiva (Bucca *et al.*, 2008).

Vários fatores podem predispor à susceptibilidade a endometrite, entre eles destaca-se a conformação perineal alterada, idade avançada, cervicites por excesso de manipulações durante o procedimento de coleta de embriões, localização uterina fora dos padrões anatômicos ou falha na limpeza uterina devido à contração miométrial deficiente (Card, 2005).

Dentre estes fatores predisponentes para a endometrite na égua, se destaca a idade avançada associada à excessivas coletas de embrião ao longo de anos, por existir um grande interesse na espécie equina na utilização de animais idosos (> 18 anos). O excesso de lavados uterinos para coletas de embriões ao longo dos anos predis põem a alterações na cérvix, que dificultam seu relaxamento e consequentemente a limpeza do útero. Além disso, éguas com idade avançada apresentam maior chance de contaminação uterina devido a alta manipulação do útero na fase de diestro. Em função da idade avançada estas também apresentam alterações na conformação vulvar bem como maior relaxamento dos ligamentos largos do útero, resultando no deslocamento crânio-ventral deste para o abdômen, dificultando consequentemente a drenagem do fluido existente no lúmen uterino em direção à cérvix (Leblanc, 2003).

### *Tratamento de éguas susceptíveis a endometrite*

É importante a princípio diferenciar as éguas em dois grupos: as que são matrizes, que estão gestando, e as doadoras de embrião. Vamos nos focar neste artigo na abordagem terapêutica de doadoras de embrião onde tratamento da endometrite persistente pós cobertura é baseado na minimização dos fatores que desencadeiam ou agravam este quadro. No primeiro momento as intervenções visam melhorar as condições uterinas para receber os espermatozoides e num momento mais tardio preparar o útero para que o ambiente uterino seja adequado para o embrião.

Em éguas com acúmulo de fluido nos primeiros dias do estro o uso de Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) como firocoxibe e meloxicam é indicado. Deve-se ter o cuidado de descontinuar o tratamento no dia da indução da ovulação para se evitar distúrbios como folículos anovulatórios hemorrágicos.

A lavagem uterina com solução de ringer com lactato de sódio imediatamente antes da cobertura é um procedimento também interessante para éguas que apresentem neste momento acúmulo de fluido intra-uterino. Este tratamento pode vir associado com a administração de ocitocina. No caso do uso da ocitocina a cobertura deve ser realizada após uma hora da aplicação.

Reduzir o número de espermatozoides totais que são depositados no trato reprodutivo da fêmea, utilizar meios diluidores de sêmen com antibiótico, diminuir o número de inseminações por ciclo, bem como utilizar sêmen com alta taxa de fertilidade são condutas que devem ser adotadas. A utilização de drogas ecbólicas estimula a contração uterina e ajudam a promover uma drenagem no útero em animais que apresentam deficiência na limpeza uterina. Dentre estas drogas, a ocitocina é eficaz para promover estas contrações (Allen, 1991). Os análogos da prostaglandina também podem ser utilizados. E destes o cloprostenol se demonstrou o mais eficiente, devendo-se evitar o uso da prostaglandina após

ovulação, pois esta pode levar a distúrbios na formação e função do corpo lúteo. Em nossa rotina utilizamos com bastante sucesso a Carbetocina (Decomoton, Laboratório Hertape Calier- Brasil) que é uma ocitocina que atua provocando contrações uterinas mais brandas e prolongadas.

Nas éguas que apresentam predisposição a endometrite ocasionada por falhas de dilatação da cérvix pode-se realizar dilatação manual desta cérvix ou administração local de um análogo sintético da Prostaglandina E1 (Misoprostol). Nestes casos pode-se deixar fixo um cateter de foley para auxiliar a drenagem uterina.

Drogas como os corticosteroides que modulam a resposta imune têm se mostrado eficiente para debelar a inflamação uterina pós-cobertura e aumentar os índices de prenhez em éguas com acúmulo de fluido ou inflamação uterina (Bucca *et al.*, 2008). Dell'aqua Jr *et al.* (2006) utilizando acetato de prednisolona a cada 12 horas obtiveram melhores taxas de fertilidade e redução do fluido uterino de éguas susceptíveis a endometrite. Bucca *et al.* (2008) observaram aumento da fertilidade com a aplicação de dexametasona imediatamente antes da cobertura em éguas susceptíveis à EPPC. Fioratti *et al.* (2012) observaram que a utilização de dexametasona juntamente ao meio diluidor de sêmen não interfere na qualidade seminal e ainda reduz os sinais da endometrite pós-cobertura. Forshey *et al.* (2011) ao inseminar éguas com 2 mg/mL de lactoferrina, que também é um imunomodulador, no meio diluidor observaram redução das interleucinas uterinas após a inseminação artificial.

Outro modulador da resposta inflamatória que vem sendo largamente utilizado em medicina veterinária ortopédica é o plasma rico em plaquetas (PRP). Este concentrado de plaquetas contém diversos fatores de crescimento importantes na reparação tecidual, devido à sua ação mitogênica, quimiotática e neovascular. (Gonshor, 2002, Kevy & Jacobson, 2004). Em trabalho realizado recentemente por nosso grupo de pesquisa observamos que a infusão de PRP no útero 4 horas após a inseminação artificial foi capaz de reduzir a porcentagem de neutrófilos no fluido uterino, apresentando assim efeitos na modulação da resposta inflamatória uterina (Reghini, 2012). Estudo de Metcalf (2014) demonstrou que a infusão de PRP no momento da indução da ovulação aumentou a taxa de prenhez de éguas subfêrteis de 20% para 80% após tratamento com PRP. Também temos utilizado experimentalmente com sucesso as células tronco (madre) mesenquimais injetadas no útero de éguas com alterações fibróticas do endométrio. Em nosso primeiro experimento 30% das éguas tiveram uma redução expressiva da fibrose instalada no útero (Carmo *et al.*, 2012). Sendo tanto o tratamento com células tronco mesenquimais quanto PRP duas novas terapias bastante promissoras.

## REFERÊNCIAS

- Asbury AC. Endometritis in the mare. In: Morrow, DA *Current Therapy In Theriogenology*. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 718-722.
- Asbury AC. Failure of uterine defense mechanisms. In: Robinson, NE *Current Therapy In Equine Medicine*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 508-511.
- Bucca S, Carli A, Buckley, T, Dolci, G, Fogarty, U. The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology*, 2008 (70):1093-1100.
- Brinsko, SP, Varner, DD, Blanchard, TL, Meyers, SA The effect of post-breeding uterine lavage on pregnancy rates in mares. *Theriogenology*, 199, 33: 465-475.
- Bucca, S, Carli, A, Buckley, T, Dolci, G, Fogarty, U. The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology*, 2008,70:1093-1100.
- Card, C Post-breeding inflammation and endometrial cytology in mares. *Theriogenology*, 2005, 64:580-588.
- Dell'aqua Junior, JA, Papa, FO, Lopes, MD, Alvarenga, MA, Macedo, LP, Melo, CM. Modulation of acute uterine inflammatory response after insemination with equine frozen semen. *Animal Reprod. Science*, 2006, 94:270- 273.
- Fioratti, E G, Villaverde, A I, Melo, C M, Tsunemi, M H, Papa, F O, Alvarenga, M A .Influence of steroidal anti-inflammatory drugs on viability and fertility of equine semen. *Journal of Equine Veterinary Science (Print)*, 2012, 32: 771-775.
- Gonshor, A Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2002, 22: 547-557.
- Leblanc, MM. Persistent mating-induced endometritis. In: Robinson, NE *Current therapy in equine medicine*. 5. ed. St. Louis: Elsevier Science, 2003. p. 234-237.
- Katila, T. Onset and duration of uterine inflammatory response of mares after insemination with fresh semen. *Biol. Reprod. Monogr.*, 1995, 515-517.
- Kevy, SV, Jacobson, MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *The Journal of Extra Corporal Technology*, 2004, 36:28-35.
- Metcalf, ES. The effect of Platelet-Rich Plasma (PRP) on intraluminal fluid and pregnancy rates in mares susceptible to Persistent Mating-Induced Endometritis (PMIE). *Journal of Equine Veterinary Science*, 2014:32, 128.
- Nikolakopoulos, E, Watson, ED. Uterine contractility is necessary for the clearance of intrauterine fluid but not bacteria after bacterial infusion in the mare. *Theriogenology*, 1999. 52:413-423.
- Reghini, MFS. Estudo dos Moduladores da Inflamação e do Tratamento com Plasma Rico em Plaquetas em Éguas Normais e Susceptíveis à Endometrite. Botucatu, 2012. 98p. *Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”*.
- Troedsson, MHT, Liu, IKM, Crabo, BG. Sperm transport and survival in the mare: a review. *Theriogenology*, v.50. p. 807-818, 1998.
- Troedsson, MHT. Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, 1999, 52:461-471.

