UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO – UNIFENAS

MOISÉS SOARES

ANTIBIÓTICOS ASSOCIADOS OU NÃO AO CLOPROSTENOL SÓDICO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES UTERINAS PUERPERAIS EM VACAS LEITEIRAS

Alfenas - MG

2015

MOISÉS SOARES

ANTIBIÓTICOS ASSOCIADOS OU NÃO AO CLOPROSTENOL SÓDICO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES UTERINAS PUERPERAIS EM VACAS LEITEIRAS

Dissertação apresentada à Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Reprodução Sanidade e Bem Estar Animal.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Antônio de Carvalho Fernandes
Coordenadora Orientadora: Marilú Martins Gioso

Alfenas - MG
2015

Soares, Moisés
Antibióticos associados ou não ao cloprostenol sódico para tratamento de infecções uterinas puerperais em vacas leiteiras— Moisés Soares — Alfenas, 2015.
49 f.

Orientadora: Prof. Dr. Carlos Antônio de Carvalho Fernandes
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Reprodução, Sanidade e Bem Estar Animal)- Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, 2015.

1.Antibioticoterapia 2. Cefquinoma 3. Cloprostenol sódico 4. Retenção de placenta I.Universidade José do Rosário Vellano II. Título

CDU : 618.2:636.2(043)

UNIFENAS
Pesquisa e Pós-graduação

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: "ANTIBIÓTICOS ASSOCIADOS OU NÃO AO CLOPROSTENOL SÓDICO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES UTERINAS PUERPERAIS EM VACAS LEITEIRAS".

Autor: **Moises Soares**

Orientador: Prof. Dr. Carlos Antonio de Carvalho Fernandes

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de **MESTRE EM REPRODUÇÃO, SANIDADE E BEM-ESTAR ANIMAL** pela Comissão Examinadora.

Prof. Dr. Carlos Antonio de Carvalho Fernandes
Orientador

Profa. Dra. Marilu Martins Gioso

Profa. Dra. Maria Cristina Costa Resck

Alfenas, 29 de Abril de 2015.

Prof. Dr. Jairo Pereira Neves
Coordenador do Mestrado em
Reprodução, Sanidade e Bem-estar Animal

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela força e conforto, além da grande bênção de ter concluído mais essa etapa em minha vida.

Ao meu pai Dirceu, pelo amor e companheirismo que sempre teve comigo, meu eterno agradecimento por estar sempre ao meu lado me apoiando e me fazendo acreditar que essa conquista seria possível.

À minha mãe Mercês, pela amizade e dedicação, pelo incentivo em todos os momentos da minha vida, não me deixando desistir em nenhum deles e pelas orações a meu favor torcendo para que meus objetivos fossem alcançados.

Aos amigos que fiz ao longo dessa jornada e que realmente compareceram, pela amizade verdadeira e por terem me ajudado a tornar a caminhada muito mais prazerosa.

Aos colegas, companheiros e amigos do mestrado, André, Marcos, Josiane, Sávio, Alexandre, Graziela, Luiz Guilherme, Daniel e Adriana pelos momentos de felicidades, tristezas, desespero, companheirismo que marcaram nossas vidas por este período.

Ao meu professor e orientador Carlos Fernandes, pela paciência nos momentos de ansiedade, pela sabedoria nas orientações, por sempre estar presente e pelos ensinamentos deixados ao longo desses anos.

A todos os professores pela dedicação e esforços, em especial a Marilú Gioso, por sempre darem o melhor de si e contribuindo, cada um a sua maneira, para nossa formação acadêmica.

À minha noiva Isabela Antunes por ser companheira e entender os momentos de dificuldades para a conclusão deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos os amigos, em especial àqueles que trabalham comigo, pelo carinho e compreensão nos momentos de ausência, e ainda, a todos que contribuíram de alguma forma para que esse sonho se concretizasse, meu eterno reconhecimento.

RESUMO

Objetivou-se avaliar a eficácia de dois antibióticos, associados ou não ao cloprostenol sódico, no tratamento de retenção da placenta de vacas. Os animais foram aleatoriamente divididos nos seguintes tratamentos: Tratamento 1: cefquinoma (n=25) 1ml/25kg PV (25 mg/ML) – Intramuscular – 1x dia, durante 3 dias. Tratamento 2: cefquinoma 1ml/25kg PV (25 mg/ML) – Intramuscular – 1x dia, durante 3 dias, acrescido de 2ml de cloprostenol sódico (0,250 mg/ML). No 1º e 3º dias de tratamento (n=25) animais. Tratamento 3: oxitetraciclina (n=25), 20 mg/kg PV de cloridrato de oxitretraciclina – Intramuscular – durante dois dias com intervalo de 48h. Tratamento 4: oxitetraciclina associada ao cloprostenol sódico (n=25), 20 mg/kg PV de cloridrato de oxitretraciclina – Intramuscular – durante dois dias com intervalo de 48h, acrescido de 2ml de cloprostenol sódico (0,250 mg/ML). No 1º e 3º dias de tratamento. Após os tratamentos, os animais foram avaliados em relação ao aumento de temperatura (acima de 39,0 ºC) e a necessidade de tratamento de suporte dentro da 1ª semana após o parto. Os animais foram reavaliados entre a 3ª e 5ª semanas pós-parto por meio de palpação transretal, ultrassonografia e vaginoscopia para avaliar a presença e grau da infecção uterina. Avaliou-se a taxa de concepção à 1ª inseminação, o número de animais gestantes aos 60, 90, 120 e 180 dias pós-parto, o número médio de serviços/concepções e período de serviços. Os experimentos foram organizados em DIC. As variáveis foram submetidas a teste de normalidade e as médias foram comparadas por Qui-Quadrado ou testes de Tuckey. Os tratamentos com cefquinoma, associada ou não ao cloprostenol sódico, apresentaram melhores resultados ($P<0,05$) em relação ao aumento de temperatura. A necessidade de tratamentos adicionais e presença de infecção uterina foram

maiores nos animais que receberam apenas oxitetraciclina (P<0,05). Para um mesmo antibiótico a associação com o cloprostenol não interferiu nestas variáveis (P>0,05). Não houve efeito de tratamento na porcentagem de animais gestantes na 1ª IA e no número de serviços por concepção (P>0,05). Os animais tratados apenas com oxitetraciclina apresentaram pior período de serviços (P<0,05). Conclui-se que o tratamento com cefquinoma é mais eficiente. A oxitetraciclina, aplicada sozinha, não associada ao cloprostenol, fornece os piores resultados.

Termos para indexação: Antibioticoterapia, Cefquinoma, Cloprostenol Sódico, Infecção Uterina, Retenção de Placenta.

ABSTRACT

It aimed to evaluate, the effectiveness of two antibiotics, associated or not to the sodium cloprostenol in treatment of retention of cows' placenta. The animals have been randomly divided into the following treatments: Treat. 1: cefquinoma (n=25) 1ml/25kg PV (25 mg/ml) – Intramuscular – once a day, during three days; Treat. 2: cefquinoma (n=25) 1ml/25kg PV (25 mg/ml) – Intramuscular – once a day, during three days, plus 2ml of sodium cloprostenol (0,250 mg/ml) in the 1st and 3rd day of treatment (n=25) animals; Treat. 3: oxytetracycline (n=25), 20mg/kg PV of oxytetracycline hydrochloride – Intramuscular – during two days with a gap of 48h; and Treat. 4: oxytetracycline associated to the sodium cloprostenol (n=25), 20 mg/kg PV of oxytetracycline hydrochloride – Intramuscular – during two days with a gap of 48h, plus 2ml of sodium cloprostenol (0,250 mg/ml). In the 1st and 3rd day of treatment. After the treatments, the animals have been evaluated relating to the increase of temperature (over 39,0 ºC) and the need of supportive care through the 1st week after the birth. The animals were re-evaluated between the 3rd and 5th postpartum weeks, by the rectal palpation, ultrasonography and vaginoscopy, to measure the presence and level of the uterine infection. It has evaluated the rate of conception at the 1st insemination, the number of pregnant animals on the 60, 90, 120 and 180 postpartum days, the average number of labors/conceptions and labor periods. The experiments were organized in DIC. The variables were submitted to a normality test and the averages were compared by Chi-square or Tuckey's tests. The treatments with cefquinoma associated or not to the sodium cloprostenol presented better results (P<0,05) relating to the increase of temperature. The need of additional treatments and presence of uterine infection were bigger in the animals that received only oxytetracycline (P<0,05). For the same antibiotic, the association with

cloprostenol has not interfered into these variables (P>0,05). There was not effect of treatments in the % of pregnant animals in the 1st IA and into the numbers of births by conception (P>0,05). The animals treated only with oxytetracycline presented worst period of births (P<0,05). It concludes that the treatment with cefquinoma is more efficient. The oxytetracycline applied alone, not associated to the cloprostenol gives the worst results.

Indexing terms: Antibiotic Therapy, Cefquinoma, Sodium Cloprostenol, Uterine Infection, Retained Placenta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA 11

2 REVISÃO DE LITERATURA 12

2.1 Puerpério 12

2.2 Involução Uterina 13

2.3 Classificação e Diagnóstico das Infecções Uterinas 14

2.4 Métodos de diagnóstico 15

2.5 Infecções Puerperais 16

2.5.1 Mecanismo de Contaminação 16

2.5.2 Fatores de Risco á Infecção Uterina 16

2.5.3 Mecanismos de defesa uterina frente às infecções pueperais 18

2.5.3.1 Defesa Física 18

2.5.3.2 Imunidade Inata 19

2.5.3.3 Defesa Humoral 20

2.5.3.4 Mecanismos Endócrinos 21

2.6 Tratamentos 24

3 OBJETIVOS 26

4 REFERÊNCIAS 26

2 Capítulo 1 – Artigo a ser submetido à Revista Pesquisa Agropecuária Brasileira 34

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Com aproximadamente 211 milhões de bovinos, segundo o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA 2013), o Brasil possui o segundo maior rebanho do mundo.

À medida que as necessidades da população e a competitividade entre mercados aumentam, a produtividade dos sistemas de produção animais tem também necessidade de ser melhorada para continuar a perseguir critérios econômicos de viabilidade e alimentar uma população em crescimento. Além disso, a fertilidade em bovinos de leite vem diminuindo ao longo dos últimos anos, relacionado com o aumento da produção leiteira (LUCY, 2001).

A fertilidade decrescente em rebanhos leiteiros está diretamente relacionada à gestão do período periparto. A principal abordagem para o sucesso na criação de gado leiteiro é a gestão do período periparto. Aspectos sobre a saúde uterina, a retomada da ciclicidade ovariana após a parição, assim como condições de nutrição e ambiente estão no foco deste interesse (PLÖNTZKE et al., 2011).

Uma das principais causas da baixa eficiência reprodutiva em fêmeas bovinas de aptidão leiteira são as infecções uterinas provocadas por agentes bacterianos durante o período pós-parto. Embora muitas fêmeas possuam defesa contra tais agentes, a contaminação do trato genital nesse período pode ser considerada normal. Alguns animais, no entanto, apresentam os mecanismos de defesa alterados, podendo ocorrer a multiplicação desses agentes no trato genital e, em decorrência disso, instalarem-se as infecções clínicas e subclínicas (BOUTERS; VANDESPLASSCHE, 1977).

Além disso, estudos comprovaram que as infecções uterinas causam importantes perdas econômicas para o sistema de exploração agropecuária, posto que provocam aumento do intervalo de parto, do número de serviços por concepção, da taxa de descartes e diminuição da produção (ANDRADE et al., 2005).

Segundo Ferreira *et al.*(2002), fisiologicamente a placenta é expulsa em média até cerca de cinco a oito horas após o parto. A condição é considerada patológica quando parte ou totalidade dos anexos fetais permanece no lúmen uterino por um período de tempo superior a 12 horas após o parto.

Dessa maneira, a incidência das infecções uterinas dentro de uma população varia entre 10% a 20%, de endometrite clínica ou secreção vaginal purulenta é de aproximadamente 15% e de endometrite subclínica ou citológica de 15% (LEBLANC et al., 2011). Sendo que essas enfermidades apresentam um padrão enzoótico em grandes rebanhos leiteiros, com taxas de infecção variando de 24,8% a 51,3% (SANTOS, 2010).

O presente estudo baseou-se em duas hipóteses: 1- Cefquinoma seria mais eficiente que oxitetraciclina; 2 - Que a associação do cloprostenol sódico ao antibiótico no tratamento da retenção de placenta acelera o processo de involução uterina, reduz a incidência de infecção uterina pós-puerperal e melhora os indicadores de eficiência reprodutiva de animais com RP.

2 **REVISÃO DE LITERATURA**

2.1 **Puerpério**

O puerpério compreende o período entre o parto e o aparecimento do primeiro estro compatível com o estabelecimento de uma nova gestação (MARQUES JÚNIOR, 1993; HORTA, 1995). De acordo com Deaver (1997), o puerpério constitui-se no período necessário para que ocorram alguns ajustes fisiológicos, dos quais depende a redução do intervalo entre sucessivas gestações, permitindo a otimização da vida produtiva das fêmeas bovinas.

Olson *et al.* (1986) dividiram esse período em três partes distintas: período puerperal, que se inicia na época da parição e vai até a hipófise tornar-se sensível ao GnRH, período que varia de sete a 14 dias pós-parto; período intermediário, que se inicia com o aumento da sensibilidade hipofisária ao GnRH e continua até a primeira ovulação pós-parto e período pós-ovulatório, que tem início na época da primeira ovulação e continua até a completa involução do útero, por volta de 45 dias pós-parto em vacas com parto normal.

Segundo Oliveira (1995), a microbiota presente na vagina, em especial na porção cérvico-vaginal, durante o período imediatamente posterior ao parto, pode refletir o grau de contaminação uterino, pois com a abertura cervical a constituição do conteúdo torna-se muito semelhante para o útero, a cérvix e a vagina.

Escherichia coli, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Actynomices pyogenes* são considerados habitantes da vulva, vagina, pele e trato gastrointestinal, mas possuem propriedades invasivas.

A tendência de queda no número de isolamentos positivos no decorrer do puerpério ocorre pela eliminação espontânea dos microrganismos pelas contrações uterinas e secreções glandulares, atividade fagocitária, aumento nos níveis de enzimas lisossomais com efeito bactericida no fluido uterino, contínua involução uterina e fechamento da cérvix (HUSSAIN et al., 1990; KUNZ, 2002).

2.2 **Involução Uterina**

De acordo com Deaver (1997), entende-se por involução uterina o retorno do útero ao tamanho anterior à gestação com recuperação de suas funções, próprias de cada espécie e/ou raça. O conhecimento do processo de involução uterina normal é essencial para diferenciar e avaliar possíveis alterações patológicas no útero após o parto. Entre os animais domésticos, a involução uterina das vacas é a mais estudada (MCENTEE, 1990).

Olson *et al.* (1986) descreve que o processo de involução uterina envolve:

• A redução do tamanho, que se dá por vasoconstrição e contração muscular até que o útero se aproxime do tamanho anterior à gestação;

• Perda de tecido uterino, que ocorre por descamação, desintegração e dissolução de tecido decidual, redução da vascularização endometrial, redução das glândulas endometriais e do volume das células miometriais;

•Reparação do tecido residual (epitelização);

•Diminuição do fluido tissular, pois os fluidos uterinos são expelidos muito rapidamente durante os primeiros 15 dias após o parto. Entretanto, algumas vacas podem continuar a expelir fluidos anormais durante 20 a 30 dias pós-parto.

Macroscopicamente, o útero permanece na cavidade abdominal na primeira semana após o parto. Os cornos uterinos encontram-se assimétricos, com paredes espessadas e presença de conteúdo remanescente da gestação. Ao final da segunda semana, o útero apresenta acentuada redução de volume e pode retornar à cavidade pélvica. Entre 30 e 40 dias, geralmente, o útero encontra-se completamente involuído (LARA, 1985; ZAIN et al., 1995; SANCHÉZ, 1999, 2008).

Logo após o parto ocorre a diminuição do peso do útero, passando de 13 kg imediatamente após o nascimento para 1 kg passadas três semanas (SHELDON et al., 2008).

Portanto, a involução uterina completa é caracterizada pela ocorrência simultânea de redução do tamanho dos cornos, perda tecidual, reepitelização, ausência de conteúdo uterino e contração do tecido muscular da cérvix (MCENTEE, 1990), sendo que em geral, os animais *Bos taurus taurus* apresentam involução uterina mais lenta que os *Bos taurus indicus* (NOGUEIRA; PINHEIRO; NORTE, 1993).

2.3 **Classificação e Diagnóstico das Infecções Uterinas**

Gilbert (2004), em artigo sobre doenças uterinas em vacas leiteiras, afirmou que: “A metrite puerperal aguda, a piometra e a endometrite clínica e subclínica são patologias clínicas distintas, que podem compartilhar uma mesma evolução patogênica, mas representam desafios diferentes quanto ao diagnóstico e ao tratamento”.

Concordando com essas afirmações Sheldon *et al.* (2006) fizeram um extenso trabalho com o intuito de padronizar as definições das principais doenças uterinas, visando facilitar comparações entre os diversos artigos disponíveis na literatura especializada. Segundo esses autores, a ausência de definições padronizadas talvez seja a causa das grandes variações entre resultados de diferentes pesquisas. Diante disso, sugeriram as seguintes definições:

- **Metrite Puerperal:** definida como a patologia de um animal com o útero anormalmente aumentado e com descarga de líquido fétido, marrom avermelhado, associado com sinais de doença sistêmica (redução na produção de leite, apatia ou outros sinais de toxemia) e febre (acima de 39.5 °C) até 21 dias após o parto. Animais que não manifestam doença sistêmica, mas apresentam o útero anormalmente aumentado e descarga uterina purulenta detectada na vagina até 21 dias após o parto também podem ser classificados como tendo metrite clínica.
- **Endometrite Subclínica:** definida como uma inflamação do endométrio determinada pela citologia, na ausência de material purulento na vagina. Em animais sem sinais clínicos de endometrite, a doença subclínica pode ser diagnosticada pela

mensuração da proporção de neutrófilos presentes em uma amostra de conteúdo uterino colhida por escova ginecológica. A endometrite subclínica foi determinada em um estudo (KASIMANICKAM et al., 2004) e citada por Lopes (2007) pela presença de mais de 18% de neutrófilos nas amostras de citologia uterina colhidas 20 a 33 dias após o parto ou mais que 10% de neutrófilos aos 34 a 47 dias pós-parto.

- **Endometrite Clínica:** caracterizada pela presença de descarga uterina purulenta (mais que 50% de pus) detectada na vagina 21 dias ou mais após o parto, ou descarga mucopurulenta (aproximadamente 50% pus e 50% muco) detectada na vagina após o 26° dia pós-parto. Não é acompanhada por sinais sistêmicos.
- **Piometra:** caracterizada pelo acúmulo de material purulento ou mucopurulento dentro do lúmen uterino e distensão do útero, na presença de um corpo lúteo persistente e ativo.

Como já informado, a ocorrência de retenção de placenta, distocias, partos gemelares, abortos e curtos períodos de gestação estão entre os principais fatores de risco associados ao estabelecimento de infecções uterinas (SHELDON et al., 2006;). A acurácia e o tempo ocorrido do início ao diagnóstico da infecção uterina são essenciais para a tomada de decisão quanto ao manejo dos animais (AZAWI, 2008).

2.4 **Métodos de diagnóstico**

A realização de exames ginecológicos no puerpério é uma das medidas mais recomendadas e utilizadas para a identificação de infecções uterinas, visando aumentar a eficiência reprodutiva de um rebanho (MARQUES JÚNIOR, 1993).

Por meio da palpação transretal, avaliam-se o tamanho, a simetria e a consistência dos cornos uterinos, mas, como é um método subjetivo, muitas vezes não possibilita distinguir a involução uterina normal da anormal (LEWIS, 1997).

Já a vaginoscopia é uma das técnicas mais importantes para o diagnóstico de endometrites, porém é pouco utilizada na prática (SHELDON, 2007;). É importante que o exame através do espéculo vaginal seja realizado durante o período de cio, pois a cérvice encontra-se aberta e pode-se melhor avaliar a qualidade do muco que flui do útero através desta (PIMENTEL, 2001).

A ultrassonografia é outro método muito útil no diagnóstico de endometrites, pois possibilita verificar a presença de diferentes quantidades de conteúdo no lúmen uterino, as características desse conteúdo, além do aspecto do endométrio (KASIMANICKAM et al., 2004).

A citologia é outro método que pode ser utilizado para diagnosticar quadros de endometrite subclínica. A presença de polimorfonucleares, principalmente neutrófilos, é a base dos exames citológicos do útero (LEBLANC et al., 2002a). A endometrite pode ser diagnosticada macroscopicamente por toque retal por caracterizar espessamentos discretos do endométrio, focais ou difusos. Porém, para um diagnóstico mais específico e preciso, a melhor opção é realizar um exame histológico, onde se caracteriza microscopicamente por achados de neutrófilos (desde alguns poucos até numerosos) no estroma e nas glândulas. As alterações da superfície variam de descamação de algumas células epiteliais de revestimento até necrose celular externa. A perda de endométrio pode causar a perda na capacidade de sintetizar PGF2α, resultando na persistência do corpo amarelo, especialmente em égua e vacas (CARLTON; MCGAVIN, 1998).

2.5 **Infecções Puerperais**

2.5.1 ***Mecanismo de Contaminação***

Durante o parto, a abertura das barreiras anatômicas constituídas pela vulva, vagina e cérvix possibilita a invasão do útero por bactérias ambientais, presentes nas fezes e na pele dos animais. Alterações nos mecanismos de defesa contribuem para a persistência de bactérias patogênicas e favorecem o estabelecimento de doenças (SHELDON; DOBSON, 2004). Assim sendo, na sua quase totalidade o mecanismo de contaminação ocorre de forma ascendente.

2.5.2 ***Fatores de Risco á Infecção Uterina***

Muitos fatores de manejo afetam a incidência de endometrite. Destaca-se particularmente o manejo nutricional, onde parece existir uma associação entre superalimentação e ocorrência de endometrite, assim, animais mais obesos seriam

mais predispostos à doença, especialmente quando os animais desenvolvem cetose e a síndrome do fígado gordo (NOAKS et al., 2001).

Dificuldades de parto também predispõem à ocorrência de endometrite por diversas razões. Primeiramente, porque ocorre uma incidência acima do normal de retenção de membranas fetais em animais que sofreram distocia. Em segundo lugar, porque frequentemente ocorre dano material aos tecidos causando desvitalização. Por último, as intervenções obstétricas para a correção de distocia aumentam a carga de patógenos no útero (NOAKS et al., 2001).

Existe uma estreita associação entre a retenção placentária e as metrites puerperais. Muitos casos de retenção placentária são consequentes infecções inespecíficas instaladas durante a fase de dilatação antes do parto que, originando placentites, impedem a separação da placenta (HORTA, 1995).

Analisando o impacto da retenção de placenta sobre o desempenho reprodutivo de vacas de leite da região sul do estado de Minas Gerais, observou-se maior incidência de infecção uterina nos animais com retenção (45,29%) em relação aos animais que expulsaram a placenta até doze horas após o parto (10,71%) (FERNANDES; COSTA; VIANA, 2001).

De acordo com Prestes e Landim-Alvarenga (2006), as causas de retenção placentária são amplas para todas as espécies, e portanto, as consequências sobre o útero e o estado geral do animal não devem ser esquecidas. Atualmente o uso de antibióticos, hormônios e antissépticos tornam os procedimentos rotineiros, porém há perdas econômicas pelo custo dos produtos, pelo descarte do leite e pelas implicações reprodutivas. Daí a importância de se conhecer o mecanismo de defesa uterina e aproveitar sua capacidade restauradora.

Geralmente, observam-se membranas descoloridas em degeneração sendo expulsas pela vulva após 24h. Ocasionalmente, elas podem persistir dentro do trato e causar uma descarga de odor fétido. Frequentemente, não há enfermidade sistêmica, mas a produção de leite e o apetite podem ser reduzidos. Pode ocorrer um envolvimento sistêmico quando o útero fica atônico ou traumatizado. O fechamento da cérvix antes da expulsão das membranas pode precipitar uma metrite severa com sinais sistêmicos (SMITH, 2003).

O acúmulo de lóquio, retido na cavidade uterina funciona como meio de cultura favorável ao crescimento de *Escherichia coli* e outros coliformes, o que

resulta em extensa liberação de endotoxinas. Grandes quantidades de endotoxinas no lóquio de vacas com distocia e/ou retenção de placenta, favorecem o desenvolvimento de bactérias Gram-negativas e de *Arcanobacterium pyogenes*, resultando em infecção uterina (FÖLDI et al., 2006).

Santos e Marques Jr (1995), relataram que nas vacas com retenção placentária, o número de linfócitos T e B e a atividade quimiotática e fagocítica dos leucócitos estão diminuídos no placentoma. O cotilédone de vacas com retenção de placenta não tem atividade quimiotática, pela presença de inibidores da quimiotaxia, além disso, os leucócitos são menos ativos em resposta ao estímulo quimiotático.

Até 40% dos animais, principalmente os de alta produção, podem apresentar sinais clínicos de infecção uterina até três semanas pós-parto (SHELDON; DOBSON, 2004; SHELDON et al., 2008, 2009).

2.5.3 **Mecanismos de defesa uterina frente às infecções puerperais**

Os principais mecanismos de defesa do útero após o parto são as defesas físicas, respostas fisiológicas e imunitárias, sendo esta última a principal responsável pelo controle bacteriano no útero dos animais. (SHELDON; DOBSON, 2004; AZAWI, 2008).

2.5.3.1 Defesa Física

Dentro do mecanismo de defesa física existem as barreiras anatômicas que possuem como objetivo impedir a entrada de bactérias no interior do útero, sendo formada pela vulva, vestíbulo, vagina, e cérvix.

A defesa física se caracteriza como um importante mecanismo de defesa pós-parto. Ela atua promovendo a contratilidade do miométrio, assim eliminando o conteúdo uterino, o que desfavorece a multiplicação bacteriana. Vacas com puerpério normal apresentam rápida involução do útero e da cérvix, com consequente eliminação da contaminação bacteriana por meio de descargas uterinas promovidas por contrações do miométrio (AZAWI, 2008).

2.5.3.2 Imunidade Inata

Em condições fisiológicas normais, os mecanismos de defesa do útero são capazes de neutralizar a infecção (FÖLDI et al., 2006; FÖLDI 2008). Quando isso não acontece, o animal desenvolve uma serie de infecções, prejudicando assim os seus índices reprodutivos.

A principal barreira fagocítica é composta por neutrófilos que migram do sangue para o lúmen uterino em resposta à infecção uterina, apesar de saber que a capacidade funcional dos neutrófilos está reduzida neste momento (SHELDON; DOBSON, 2004). Mais tarde a importância dos macrófagos aumenta, no entanto, a fagocitose por parte dos polimorfo-nuclear neutrófilos (PMN) é a primeira e mais importante linha de defesa inespecífica frente à contaminação bacteriana (SHELDON; DOBSON, 2004; LEWIS, 1997; DHALIWAL; MURRAY; WOLDEHIWET, 2001).

Com a alteração da permeabilidade vascular, a saída do fluido reduz a pressão osmótica dos vasos. Este fato impulsiona as células brancas de defesa para a periferia do endotélio vascular. A partir dessa posição as células podem migrar para os tecidos. A migração é composta, cronologicamente, por marginação vascular, adesão à superfície endotelial e diapedese, que representa a transposição da parede capilar e a mobilização dos neutrófilos para o local da lesão (FIG. 1). A migração dos neutrófilos é direcionada pela quimiotaxia, locomoção orientada através de um gradiente químico (TIZARD, 1985).

Os macrófagos teciduais residentes que reconhecem microorganismos secretam as citocinas (TNF, IL-1). Essas citocinas atuam nas células endoteliais dos vasos adjacentes à infecção e induzem a expressão de moléculas de adesão (selectina e integrina). Os leucócitos expressam na sua superfície carboidratos ligantes para as selectinas e integrinas. As selectinas se ligam primeiro, porém essa ligação é de baixa afinidade e se dissocia rapidamente, fazendo com que os leucócitos rolem ao longo da superfície endotelial. As integrinas também se ligam com baixa afinidade, porém as quimiocinas produzidas no local da infecção entram no vaso sanguíneo e atuam nos leucócitos “rolantes”, fazendo com que as ligações das integrinas se tornem de alta afinidade, resultando na ligação firme do leucócito ao endotélio do vaso. O leucócito para de rolar e se espalha na superfície. As

quimiocinas estimulam as células a migrarem através dos espaços interendoteliais na direção do local de infecção (ABBAS; LICHTMAN, 2005; LOPES 2007;).

A seguir, o antígeno é decomposto através da liberação de grânulos presentes no citoplasma do neutrófilo e seus subprodutos são apresentados aos linfócitos T, responsável pelo reconhecimento e pela intensificação da resposta imunológica, que produz e libera moléculas que funcionam como mediadores químicos, estimulando linfócitos B, T8 e macrófagos em repouso (SONCINI, 1988; LOPES 2007;).

Segundo Horta (1995), outro fator a ser considerado é o fato de que parece haver uma deficiência imunitária associada à retenção placentária antes e depois do parto, o que contribui para o aumento de casos de metrite nestes animais.

De acordo com Sheldon e Dobson (2004), o *Arcanobacterium pyogenes* produz, entre seus afeitos, um fator de crescimento para o *F. necrophorum*e e este produz uma leucotoxina que prejudica a ação dos neutrófilos, enquanto o *Prevotellame laninogenicus* produz uma substância que inibe a fagocitose, favorecendo a proliferação do *A. pyogenes.*

O número médio de bactérias fagocitadas e neutrófilos ativos no fluido uterino apresenta um pico ao 5º dia e baixa até ao 20º dia pós-parto (HUSSAIN; DANIEL, 1992). As alterações no leucograma de bovinos durante o parto são típicas de uma resposta leucocitária a um quadro de estresse (ESIEVO; MOORE, 1979).

2.5.3.3 Defesa Humoral

No início do processo inflamatório, a permeabilidade do endotélio encontra-se alterada permitindo a saída de fluidos do sistema vascular para os tecidos e cavidades. As imunoglobulinas são anticorpos produzidos a partir de determinados antígenos, sendo constituídas basicamente por proteínas plasmáticas (BARROS, 1997; LOPES 2007;).

A IgA, encontrada principalmente no muco vaginal, é a principal imunoglobulina que atua na proteção contra os agentes patogênicos na porção caudal do trato reprodutivo. A IgG, encontrada no conteúdo uterino, tem como função proteger esse órgão contra a ação de bactérias e toxinas (WATSON; DIEHL; EVANS, 1990).

Slama *et al.* (1991) observaram diminuição nas concentrações de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) em secreções uterinas no pós-parto, com aumento na incidência e severidade das infecções uterinas, especialmente naquelas causadas pelo *Arcanobacterium pyogenes*.

A dosagem de imunoglobulinas (Ig) nas secreções uterina e vaginal de animais infectados experimentalmente por meio da infusão intrauterina de *A. pyogenes* revelou aumento dos títulos de IgM, IgG e IgA após o estabelecimento de endometrites, sem alteração dos títulos na circulação sanguínea, indicando que há produção de imunoglobulinas no útero e na vagina (WATSON; DIEHL; EVANS, 1990; DHALIWAl; MURRAY; WOLDEHIWET, 2001).

Embora as imunoglobulinas sejam componentes essenciais na defesa, ainda não está bem claro se sua deficiência estaria implicada com a susceptibilidade às infecções uterinas (BARROS, 1997).

2.5.3.4 Mecanismos Endócrinos

Dentro de controles endócrinos, a progesterona acaba por ocasionar a imunossupressão predispondo o útero a infecções uterinas e consequente baixa nos índices reprodutivos dos animais (ARTHUR; NOAKES; PEARL, 1989; LEWIS, 1997). Estas infecções uterinas são, frequentemente, ocasionadas por agentes infecciosos, sendo eles o *Arcanobacterium Pyogenis* e a *Escherichia coli* (DHALIWAl; MURRAY; WOLDEHIWET, 2001).

Dentre as infecções acima descritas, a piometria é a mais comumente retratada como infecção uterina (LEWIS, 1997). Animais que possuem a retenção das membranas fetais retidas no pós-parto imediato são, comumente, mais vulneráveis por causa da perda da inocuidade do útero e ascensão das bactérias.

Concomitantemente a estes fatos, a alta da progesterona inibindo a função lútea suprime as defesas imunitárias e, consequentemente, favorece a infecção uterina (LEWIS, 1997). Apesar de Black *et al.* (1953) e Rowson *et al.* (1953) terem relatado os efeitos imunossupressores da progesterona há mais de cinquenta anos, não se conhece por completo o seu mecanismo.

Segundo Del Vecchio *et al.* 1994, ao se implantar bactérias *A. Pyogenes* e *Escherichia coli* no útero de vacas de corte, no pós-parto imediato, nenhuma

manifestou sinais de infecções sem que os níveis de progesterona começassem a subir.

Lewis (2004) define como período protegido como o período no pós-parto imediato em que a vaca não possui níveis elevados basais de progesterona e a carga de contaminação não é suficientemente alta para promover a imunossupressão e a contaminação bacteriana não é grave o suficiente. Lewis (2004) associa a susceptibilidade das infecções uterinas ao aumento das concentrações de progesterona, a baixa produção de PGF2α e a reduzida proliferação de linfócitos in vitro. Já a resistência do útero a infecções uterinas foi associada a níveis basais de progesterona e aumento de PGF2α e proliferação de linfócitos in vitro.

As prostaglândinas e seus mais diversos análogos são utilizados cotidianamente para resolver problemas de infecções uterinas na pecuária de leite, apesar de seu verdadeiro mecanismo de ação não ser conhecido (LEWIS, 2004). As prostaglândinas e os leucotrienos fazem parte de um grupo chamado de eicosanóides, que são oriundos das do ácido araquidônico para que pelas vias da cicloxigenases, e lipoxigenases (PACE-ASCIAK; GRANSTROM, 1983; MÜLLER-PERDDINGHASUS; KAST, 1996).

Ao se mensurar as concentrações de 13,14-di-hidro-15-ceto-PGF2A (PGFM), que é um metabolito da PGF2α com meia vida de 15 Nakao *et al*., (1997); Seals, Matamoros e Lewis (2002) relataram que vacas leiteiras que no pós-parto desenvolveram infecções uterinas tiveram menores concentrações em comparação com concentrações PGFM nas vacas que não desenvolveram infecções uterinas. As concentrações aumentadas PGFM foram, provavelmente, devido à inflamação do útero em resposta ao crescimento de bactérias e de libertação de endotoxina (ROITT; BROSTOFF; MALE, 1998; LEUNG et al., 2001).

Como é amplamente conhecido, a PGF2α exógena induz a luteólise, o que reduz as concentrações circulantes de progesterona e permite que o útero possua uma melhor resposta contra as infecções uterinas. No entanto, a PGF2α exógena tem ajudado a resolver infecções uterinas em vacas sem função lútea (DEL VECCHIO et al., 1994).

Hirsbrunner *et al*.(2003) relata que o cloprostenol após ser injetado em vacas de leite aumenta as contrações uterinas e consequentemente a pressão intra-uterina, o que pode reduzir o volume de liquido no interior do útero.

Lewis (2004) relata que desenvolveu estudos para saber se a PGF2α exógena melhora as defesas imunitárias porque atenua os efeitos da progesterona ou se a PGF2α é eficaz porque diminui as concentrações de progesterona. Em um primeiro estudo conclui-se que a PGF2α exógena aumenta as defesas imunológicas permitindo assim que o útero comece a resolver as infecções apesar das concentrações de progesterona serem basais. Em um segundo estudo, onde se avaliou a hipótese de que a PGF2α possua efeitos sobre as defesas imunitárias independentes das concentrações de progesterona, conclui-se que a PGF2α exógena melhora a capacidade de resposta uterina independente das concentrações de progesterona.

O entendimento entre as ações da progesterona e dos eicosanóides é importante, pois a progesterona é tipicamente imunossupressora. Na medida em que o útero se desenvolve e as concentrações de progesterona começam a aumentar e ocorrem a consequente diminuição da PGF2α uterina e baixa da produção dos linfócitos B4, o útero em poucos dias se torna suscetível às infecções uterinas. (KINDAHL et al., 1984;. ZARCO et al., 1988; SLAMA; VAILLANCOURT; GOFF, 1993; VAGNONI et al., 2001).

Mas, para além de efeitos diretos sobre os neutrófilos, a PGF2α é uma molécula pró-inflamatória que pode estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias que aumentam a fagocitose e funções dos linfócitos (KELLY; KING; CRITCHLEY, 2001;. SEALS; WULSTER-RADCLIFFE; LEWIS, 2003). Além disso, um estudo com vacas indica que o LTB4 promove involução uterina e reduz o risco de infecções uterinas (SLAMA; VAILLANCOURT; GOFF, 1993). Injeções de PGF2α provavelmente aumentam a produção de fosfolipase A2 uterino (PLA2) e atividades ciclo-oxigenase 2, que produzem ácido araquidônico livre e, em seguida, convertem o araquidônico ácido para PGF2A (BINELLI et al., 2000; DIAZ et al., 2002;. NARAYANSINGH; SENCHYNA; CARLSON, 2002).

2.6 **Tratamentos**

Diferentes protocolos para o tratamento de retenção dos anexos fetais são descritos, porém existem inúmeras controvérsias sobre a eficácia desses.

É extremamente importante o tratamento imediato com antibiótico sistêmico em vacas com retenção de placenta (DRILLICH et al., 2006). É indicado o uso de antiinflamatórios não esteróides e, se necessário, recomenda-se a utilização de uma terapia de suporte mais agressiva, inclusive fluido terapia intravenosa ou oral. A drenagem do conteúdo uterino fétido não é recomendada, pois o útero está friável e pode ser facilmente perfurado. A manipulação do útero pode provocar bacteremia e outras complicações (SANTOS; VASCONCELOS, 2006a).

Sheldon e Dobson (2006) descreveram a administração de antibióticos via parenteral como sendo a conduta terapêutica mais utilizada em casos de metrite. E ainda que a oxitetraciclina é largamente utilizada, mas destacam evidências de resistência bacteriana a este medicamento, além de serem exigidas altas concentrações do mesmo para inibir o crescimento bacteriano.

Dubuc et al. (2011) e Fernandes (1999) relatam que o tratamento de retenção de placenta com antibióticos poderia reduzir significativamente a ocorrência de infecções uterinas, sendo o cloridrato de oxitetraciclina uma droga de utilização rotineira, além de eficiente. Este antibiótico possui baixo custo, é facilmente disponível no mercado e possui apresentações com veículos de liberação lenta, o que facilitaria o tratamento pela comodidade posológica.

Földi (2008) descreve o uso intra-uterino de oxitetraciclina para o tratamento de metrite puerperal, quando não há evidência de comprometimento sistêmico da doença (nesses casos, é necessária a aplicação parenteral de antibióticos), sendo o método mais tradicional de terapia antimicrobiana. Porém destaca que a concentração inibitória mínima deste medicamento vem aumentando ao longo dos anos, havendo necessidade de administração de doses mais altas (2 a 4g por dia, durante três a cinco dias).

No entanto, Santos e Vasconcelos (2006b) questionam a validade terapêutica da infusão clínica. Segundo esses autores, o uso de antibióticos intra-uterinos nos casos de metrite pós-parto não tem nenhuma eficácia comprovada. A justificativa apresentada é que os tratamentos intra-uterinos não são recomendados no pós-

parto imediato, pois a manipulação uterina nesta fase pode agravar o quadro (septicemia, ruptura, aderências).

Segundo Hafez (2004), as prostaglandinas não se encaixam perfeitamente como hormônios, no entanto essas efetuam a regularização fisiológica e farmacológicas de vários fenômenos, como a lise de corpo lúteos, contração da musculatura lisa dentre outros.

De acordo com Lewis,(2004) e Kasimanickam *et al*.,(2004), existe uma ação direta no estimulo das células de defesas quando se utiliza as prostaglandinas e também seus análogos.

A partir dos trabalhos inicialmente publicados por Fernandes *et al.* (2012,) a utilização rotineira do cloprostenol sódico no pós-parto de vacas leiteiras se tornou uma realidade. Esses 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.

Segundo Fernandes (2007), a utilização de análogos da PGF2α no pós-parto de vacas leiteiras poderia acelerar o processo de involução e reduzir a incidência de infecções uterinas, auxiliando na expulsão dos lóquios e material contaminado.

Portanto, descobertas recentes sobre os mecanismos de defesa uterina colocam os eicosanóides como as principais substâncias que modulam esta atividade. Com isso, vislumbra-se uma excelente oportunidade para estabelecimento de uma nova tecnologia de tratamento desta patologia, pois os análogos da PGF2α, como o cloprostenol, têm atividade sobre a produção destas substâncias no útero (FERNANDES, 2007).

Estudos têm demonstrado uma atuação benéfica da associação de antibióticos ao cloprostenol sódico no tratamento de retenção de placenta, auxiliando na redução de patologias puerperais e no desempenho reprodutivo futuro (FERNANDES; FIGUEIREDO, 2007; KASIMANICHAM et al., 2004; LEWIS, 2004).

De acordo com Lewis,(2004) e Kasimanickam *et al.*,(2004), existe uma ação direta no estimulo das células de defesas quando se utilizam as prostaglandinas e também seus análogos.

Segundo Castro *et al.* (2014), o efeito do antibiótico sulfato de cefquinoma foi suficiente para controlar a proliferação bacteriana em vacas com retenção de

placenta, evitando assim sinais sistêmicos de infecção e dando condições para que a involução uterina se processasse sem maiores anormalidades.

Castro *et al.*(2014) ainda descreve que o sulfato de cefquinoma, quando associado ao cloprostenol sódico, apresentou melhores taxas de concepção que quando comparado ao uso exclusivo do sulfato de cefquinoma.

A oxitetraciclina é um antibiótico de amplo espectro, indicado para o tratamento e controle de infecções uterinas causadas por agentes Gram-positivos e Gram-negativos, podendo ser utilizada por infusão uterina (AZAWI, 2008).

3 **OBJETIVOS**

Comparar e eficiência de dois antibióticos, associados ou não a um análogo da prostaglandina para o tratamento de problemas uterinos puerperais em vacas leiteiras.

4 **REFERÊNCIAS**

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrewa H. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

ALBUQUERQUE F. T. et al. Efeito do cloprostenol sobre a involução uterina em vacas mestiças Holandes-Zebu. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia***,* Belo Horizonte, v.49, n. 2, p.181-187, jan.1997.

ANDRADE, J. R. A.; et al.; Estudo epidemiológico de problemas reprodutivos em rebanhos bovinos na bacia leiteira de Goiânia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 57, n. 06, p720-725, dez. 2005

ARTHUR, G. H.; NOAKES, D. E.; PEARSON, H. **Veterinary Reproduction and bstetrics.** 6. ed. Philadelphia: Baillière Tindall, 1989.

AZAWI Osama Ibrahim. Postpartum uterine infection in cattle. **Animal Reproduction Science**, Mosul, v.105, n3-4 p.187-208, maio 2008.

BARROS, C. M. Q. **Avaliação da capacidade functional dos neutrófilos pela técnica da quimiotaxia em éguas susceptíveis e resistentes às endometriais.** 1997. 114f. Dissertação (Mestrado).-Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Paulista “Julio Mesquita”, Botucatu, 1997

BINELLI, M., et al. Interferon-(modulates phorbol ester-induced production of prostaglandin and expression of cyclooxygenase-2 and phospholipase-A(2) from bovine endometrial cells. **Biology of Reproduction**, Olsztyn, v. 63, n.2, p. 417–424, jan.2000

BLACK, W. G. et al. Inflammatory response of the bovine endometrium. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 14, 51, p. 179–183, abr.1953.

BOUTERS, R.; VANDEPLASSCHE, M. Postpartum infection in cattle: diagnosis,preventive andcurative treatment. **Journal of South Africa Veterinary Association**, Petroria, v. 48, n. 4, p. 237-239, fev.1977.

CASTRO, D.A.M; RIZONNI L.B. Sulfato de cefquinoma e cloprostenol sódico no tratamento de retenção de placenta de vacas leiteiras. **Revista cientifica de medicina veterinária**, Garça, v.12, n.23, jul. 2014

CARLTON, W. W.; MCGAVIN. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. Tradução de Claudio Severo Lombardo de Barros. 2. ed. Porto Alegre : ArtMed, 1998.

COLES, E. H. **Patologia clínica veterinária**. 3.ed. São Paulo: Manole, 1984

DEAVER, D. R. The postpartum period. **Penn State publication**, Penn State , v. 413, n.12., p. 1-5, jan.1997.

DEL VECCHIO, R. P. et al. Spontaneous uterine infections are associated with elevated prostaglandin F2_ metabolite concentrations in postpartum dairy cows. **Theriogenology,** Los Altos, v. 41, n.2, p. 413–421, fev.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**, Reino Unido v.67, n.3-4, p.135-152, set .2001.

DIAZ, F. J. et al. Regulation of progesterone and prostaglandin F2_ production in the CL. **Molecular and Cellular Endocrinology,** Madison, v. 191, n.1 p. 65–80, maio 2002

DOHMEN, M. J. W. et al. The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis.**Theriogenology**, Loa Altos, v. 43, n. 8, p. 1379-88, jun. 1995.

DRILLICH, M. et al. Strategies to improve the therapy of retained fetal membranes in dairy cows. **Journal Dairy Science,** Logan, v. 89, n2 p. 627-635, fev.2006.

DUBUC, J. et al., **Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance dairy cows**,. v. 94, p.1325- 1338, 2011. Disponível em: <http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(11)00087-7/>. Acesso em 20 jan.2012.

ESIEVO, K. A.; MOORE, W. E. Effects of dietary protein and stage of lactation on the hematology and erythrocyte enzymes activities of high-producing dairy cattle. **Research in Veterinary Science**, Oxford,v. 26, n. 1, p. 53-58, fev.1979.

ESSLEMONT, D.; KOSSAIBATI, M. A. **The cost of poor fertility and disease in UK dairy herds**. 5. ed. Milton Keynes: BPR Publishers, 2006

FERNANDES, C. A. C. Alternativas para tratamento de retenção de placenta em gado de leite. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 23, p. 442-444, 1999.

FERNANDES, C. A. C.; COSTA, D. S.; VIANA, J. H. M. Impacto da retenção de placenta sobre a performance reprodutiva de vacas leiteiras. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 25, n.1, p. 26-30, jan/mar. 2001.

FERNANDES, C. A. C. et al. Associação entre oxitetraciclina e cloprostenol no tratamento de vacas leiteiras com retenção de placenta **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, Niteroi, v. 19, n. 3, p. 178-182,set./dez. 2012

FERNANDES, C. A. C.; FIGUEIREDO, A. C. S. Avanços na utilização de prostaglandinas na reprodução de bovinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 31, n. 1/2, p.108-113, jul/set.2007.

FERREIRA, N. et al. Efeito da aplicação de prostaglandina dois alfa no pósparto imediato sobre a incidência de retenção de placenta em vacas de leite. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 54, n. 1, p. 1 – 6, fev.2002.

FÖLDI, J. The pathogens and cause of uterine diseases. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON ANIMAL REPRODUCTION, 16., 2008, Budapest **Workshop abstracts…** Budapest: ICAR, 2008. p.5.

FÖLDI, J. et al. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. **Animal Reproduction Science**, Amsterdan, v.96, n3-4, p.265-281, dec.2006.

GILBERT, R. O. Doenças uterinas do pós-parto de vacas leiteiras. In: CURSO NOVOS ENFOQUES NA PRODUÇÃO E REPRODUÇÃO DE BOVINOS, 8, 2004. Uberlândia (MG). **Resumos ...** Botucatu: UNESP, 2004. p. 329-38.

GRUNERT, E.; BIRGEL, E. H. **Obstetrícia Veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Sulina, 1989.

HIRSBRUNNER, G. et al. Effect of prostaglandin E2, DL-cloprostenol, and prostaglandin E2 in combination with d-cloprostenol on uterine motility during diestrus in experimental cows. **Animal Reproduction Science,** Bremgartenstr, v. 79, n.1 p. 17–32, nov. 2003

HORTA A. E. M. Fisiologia do puerpério na vaca. In: JORNADAS INTERNACIONALES DE REPRODUCCIÓN ANIMAL, 8., 1995, Santander. **Anais...** Santander : AERA, 1995. p.73-84.

HUSSAIN, A. M. et al. Postpartum uterine flora following normal and abnormal puerparium in cows. **Theriogenology**, Australia, v. 34, n. 2, p. 291-302, fev.1990.

HUSSAIN, A.; DANIEL, R. .Phagocytosis by uterine fluid and blood neutrophilsand hematological changes in postpartum cows following normal and abnormal parturition.**Theriogenology**, Los Altos, v. 37, n6, 1253-1267, jun.1992

KASIMANICKAM, R. et al. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. **Theriogenology**, Los Altos, v.62, n.1, p.9-23, jul. 2004.

KELLY, R. W., KING, A. E., CRITCHLEY, H. O. Cytokine control in human endometrium. **Reproduction**, Cambridge, v. 121, n1, p.3–19, jan.2001

KIMURA, K. et al. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. **American Dairy Science Association**, Champaing, v 85, n.3., p. 544 – 550, mar.2002.

KINDAHL, H. et al. Levels of prostaglandins F2_ metabolites in blood and urine during early pregnancy. **Animal Reproduction Science**., Amsterdan, v. 7, p. 133–148, 1984.

KUNZ, T. L. Mortalidade embrionária em bovinos: inter-relações embrião–patógenos. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, Brasília, v.26, n. 8, p. 28-36, maio/ago.2002.

LARA, J. R. L. **Alguns aspectos reprodutivos de um rebanho leiteiro no período pós-parto**. 1985. 58f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte- MG, 1985.

LAVEN, R. A; PETERS, A. R. Bovine retained placenta: aetiology, pathogenesis and economic loss. **Veterinary Record** , Londres, v. 139, n.12, p. 465-471, nov.1996

LEBLANC, S. J. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review. **The Veterinary Journal**, London, v.176, n.1, p.102-114, abr. 2008.

LEBLANC, S. J. et al. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. **Theriogenology**, Los Altos, v. 76, n. 9, p. 1610-1618, dec. 2011

LEBLANC, S. J. et al. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.85, n.9, p.2223-2236, 2002a

LEBLANC S. J. et al. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.85, n9, p.2237-2249, 2002b

LEUNG, S. T., et al. The effects of lipopolysaccharide and interleukins-1alpha, -2 and -6 on oxytocin receptor expression and prostaglandin production in bovine endometrium. **Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 168, n3, p. 497–508, mar. 2001.

LEWIS G. S..Uterine health and disorders. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.80, n5, p.984-994, maio 1997.

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

LOPES, D. T. **Efeitos da utilização de prostaglandina F2α durante o puerpério precoce sobre a eficiência reprodutiva de vacas leiteiras .** 2007. 73f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, 2007.

LUCY, M. C. Reproductive loss in high-producing dairy cattle:where will it end? **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.84, n.6, p. 1277-1293, jun .2001.

MARQUES JÚNIOR A. P. Fisiologia do puerpério na vaca. **Revista Brasileira de Reprodução Animal ,** Belo Horizonte, n.4, p.58-69, jul.1993.Suplemento.

MARTINS T. 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**. 2010. 137f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, Belo Horizonte, MG, 2010.

MCENTEE K. **Reproductive pathology of domestic mammals.** Philadelphia: Lea &Febiger , 1990.

MÜLLER-PEDDINGHAUS, R.; KAST, R. Leukotriene synthesis (flap) inhibition: biochemistry and pharmacology of bay x 105. In: FOLCO, G.C. et al (Eds.), **Eicosanoids:** from Biotechnology to Therapeutic Applications. New York: Plenum Press, 1996. 198 p.

NAKAO, T., et al. Postpartum plasma PGF metabolite profile in cows with dystocia and/or retained placenta, and effect of fenprostalene on uterine involution and reproductive performance. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 59, n9, p. 791–794, set.1997.

NARAYANSINGH, R. M.; SENCHYNA, M.; CARLSON, J. C. Treatment with prostaglandin F2_ increases expression of prostaglandin synthase-2 in the rat corpus luteum. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, Leiden, v. 70, n.1-2, p. 145–160, set. 2002.

NOAKS, E. N. et al. **Arthur's veterinary reproduction and obstetrics**. Rio de Janeiro : Elsevier, 2001.

NOGUEIRA L. A. G.; PINHEIRO L. E. L.; NORTE A. I. Involução uterina e retorno à atividade cíclica ovariana em vacas Bostaurusindicus. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.17, n.1, p.49-56, set.1993.

OLIVEIRA, S. J. **Guia bacteriológico prático**. Canoas: Ulbra, 1995.

OLSON, J. D. et al. **The metritispyometracomplex. Current Therapy in Theriogenology:** diagnosis, treatment and prevention of reproductive diseases in small and large animal. 2. ed. Philadelphia: Saunders Company, 1986. p.227-236.

PACE-ASCIAK, C.; GRANSTRÖM, E. **Prostaglandins and Related Substances**. New York : Elsevier, 1983.

PALHANO, H. B. et al. **Reprodução em Bovinos:** fisiopatologia, terapêutica, manejo e biotécnicas. Rio de Janeiro: A Hora Veterinária, 2003.

PIMENTEL, C. A. Infertilidade na fêmea bovina. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e eqüinos**. 2 ed. São Paulo: Varela, 2001.v.2.

PLÖNTZKE J. et al. Prevalence of Clinical Endometritis and its Impact on Reproductive Performance in Grazing Dairy Cattle in Argentina. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v.46, n.3, p.520-526, jun.2011.

PRESTES, Nereu Carlos; LANDIM-ALVARENGA, Fernanda da Cruz. **Obstetricia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.25-35.

RICKETTS, S. W. Bacteriological examinations of mares cervix: techniques andinterpretation of results. **Veterinary Record**, Londres, v. 17, n.108. p.46-51, jan.1981.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Immunology**. 5. ed. London: Mosby, 1998.

ROWSON, L. E. A.; LAMMING, G. E.; FRY, R. M. The relationship between ovarian hormones and uterine infection. **Veterinary Records**., v. 65, p. 335, 1953.

SANCHÉZ, J. P. G. Involução uterina em um rebanho Gir leiteiro segundo o período pós-parto e o número de parições. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.51, n4, p.345-351, Aug.1999.

SANCHÉZ, J. P. G. Posição do útero e calibre da artéria uterina no puerpério em vacas Gir leiteiras relacionadas com metrites e anestro. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia**, Maringá, v.2, n33, p.1-9, Ago.2008.

SANTOS, J. E. P. Doenças uterinas em vacas de leite. In: XIV CURSO NOVOS ENFOQUES NA PRODUÇÃO E REPRODUÇÃO DE BOVINOS, 14., 2004, Uberlandia. **Anais...** Uberlândia, 2010. p. 393-410

SANTOS, R. L.; MARQUES JUNIOR., A.P. Retenção de placenta em bovinos. **Caderno Técnico da Escola Veterinária UFMG**, Belo Horizonte, v2, n. 15, p. 37 – 52, maio1995.

SANTOS, R. M.; VASCONCELOS, J. L. M. Classificação das infecções uterinas das vacas leiteiras. **Milk Point** (on line), ago./2006a. Disponível em: <http://www.milkpoint.com.br/?noticiaID=30546&actA=7&areaID=61&secaoID=182>. Acesso em: 20 ago. 2011.

SANTOS, R. M.; VASCONCELOS, J. L. M. Saúde uterina no pós-parto: dilemas e decisões. **Milk Point** (on line), ago./2006b. Disponível em: <http://www.milkpoint.com.br/?noticiaID=30215&actA=7&areaID=61&secaoID=182>. Acesso em: 19 ago. 2011.

SANTOS, R. M.; VASCONCELOS, J. L. M. Escore de condição corporal x balanço energético negativo. **Milk Point** (on_line), ago./2007 Disponível em: <http://www.milkpoint.com.br/?noticiaID=35732&actA=7&areaID=61&secaoID=182>. Acesso em: 21 ago. 2011.

SANTOS, T. M. et al. Antimicrobial resistance and presence of virulence factor genes in Arcanobacterium pyogenes isolated from the uterus of postpartum dairy cows. **Veterinary Microbiology**, Oxford, v.28, 145(1-2) p.84-89, mar.2010.

SEALS, R. C.; MATAMOROS, I.; LEWIS, G. S. Relationship between postpartum changes in 13,14- dihydro-15-keto-PGF2_ concentrations in Holstein cows and their susceptibility to endometritis. **Journal Animal Science**, Logan, v .80, n. 4, p1068-1073, abr. 2002.

SEALS, R. C.; WULSTER-RADCLIFFE, M. C.; LEWIS, G. S. **American Journal of Reproductive Immunology**, Dubois, v. 49, n.5 p. 269–278, maio 2003

SHELDON I. M. Endometritis in cattle: pathogenesis, consequences for fertility, diagnosis and therapeutic recommendations. **Partners Reprod**, Londres, v.2, n 1, p.1-5, jul.2007.

SHELDON I. M.; DOBSON H. Postpartum uterine health in cattle. **Animal Reproduction Science**, Londres, v.82-83, n.04-06 p.295-306, jul .2004.

SHELDON I. M. et al. Defining postpartum uterine disease in dairy cattle. **Theriogenology**, Londres, v. 65, n8, p.1516-1530, maio 2006.

SHELDON, I. M. et al. Uterine diseases in cattle after parturition. **The Veterinary Journal,** Londres v. 176, n1 p. 115-121, abr. 2008

SHELDON I. M. et al. Mechanisms of infertility associated with clinical and subclinical endometritis in high producing dairy cattle. **Reproduction In Domestic Animals**, Swansea, v.44, n.3 p.1-9, set.2009.

SLAMA, H.; VAILLANCOURT, D.; GOFF, A. K. Leukotriene B4 in cows with normal calving, and in cows with retained fetal membranes and/or uterine subinvolution. **Canadian Journal Veterinary Research**, Montereal v. 57, n.4, p. 293–299, out.1993.

SMITH, B. P. **Tratado de medicina interna de grandes animais**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2003. p.1303-1305.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNADI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária.** 2. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1999.

SONCINI, M. I. Imunologia. **Revista de Ensino de Ciência**, São Paulo, v.2, n. 20, p.21-28, out.1988.

WATSON E. D.; DIEHL N.K.; EVANS J.F. Antibody response in the bovine genital tract to intrauterine infusion of Apyogenes. **Research in Veterinary Science**, Filadélfia , v.48, n.1, p.70-75, jan.1990.

TORRES, C. L. A.; CORDEIRO, J. L. F. Incidência de problemas reprodutivos em bovinos no estado de Santa Catarina. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 13, p. 167 – 168, 1989. Suplemento.

TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca, 1985.

TIZARD, I. R. **Veterinary immunology:** an introduction. 6 .ed. London: Saunders Company, 2000

VAGNONI, K.E. et al. The influence of the phase of the estrous cycle on sheep endometrial tissue response to lipopolysaccharide. **Journal Animal Science**, Logan, v. 79, n.2, p. 463–469, out.2001

VIVEIROS, A. T. M. **Fisiologia da reprodução de bovinos**. Lavras: UFLA, 1997. 62p.

ZAIN A. E. D. et al. Factors in the resumption of ovarian activity and uterine involution in postpartum dairy cows. **Animal Reproduction Science**, v.38, n.3 p.203-214, abr.1995.

ZAIEM, I. et al., Retained placenta and infertility: etiproston treatment and pregnancy associated glucoprotein I. **Revue de Medecine Veterinaire**, v.148, n.8-9, p.725-732,1997.

ZARCO, L. et al. Release of prostaglandin F2_ and the timing of events associated with luteolysis in ewes with oestrous cycles of different lengths. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 83, p. 517–526,1988

2 **Capítulo 1 –** Artigo a ser submetido à Revista Pesquisa Agropecuária Brasileira.

Antibioticos associados ou não ao cloprostenol sodico no tratamento de infecções uterinas puerperais em vacas de leiteiras

Soares[1,2], Andrade[1], A.O.; Gioso[1,2], M.M. M.; Fernandes[1,2], C.A.C.*;

Resumo – Objetivou-se avaliar a eficácia de dois antibióticos, associados ou não ao cloprostenol sódico no tratamento de retenção da placenta de vacas leiteiras. Os animais foram aleatoriamente divididos e receberam, por via intramuscular na região glútea, com agulhas hipodérmicas descartáveis 40x12, os seguintes tratamentos: T1: cefquinoma (n=25) 1ml/25kg peso vivo (PV) (25 mg/ml) – Intramuscular – 1x dia, durante 3 dias; T2: cefquinoma 1ml/25kg PV (25 mg/ml) – Intramuscular – 1x dia, durante 3 dias, acrescido de 2ml de cloprostenol sódico (0,250 mg/ml). No 1º e 3º dia de tratamento (n=25) animais; T3: oxitetraciclina (n=25), 20 mg/kg PV de cloridrato de oxitretraciclina – Intramuscular – durante dois dias com intervalo de 48 horas; T4: oxitetraciclina associada ao cloprostenol sódico (n=25), 20 mg/kg PV de cloridrato de oxitretraciclina – Intramuscular – durante dois dias com intervalo de 48h, acrescido de 2ml de Cloprostenol sódico (0,250 mg/ml) no 1º e 3º dia de tratamento. Após os tratamentos, os animais foram avaliados em relação ao aumento de temperatura (acima de 39,0 ºC) e a necessidade de tratamento de suporte dentro da 1ª semana após o parto. Os animais foram reavaliados entre a 3ª e 5ª semanas pós-parto por meio de palpação transretal, ultrassonografia e vaginoscopia para avaliar a presença e grau da infecção uterina. Avaliou-se a taxa de concepção relacionada à 1ª inseminação, o número de animais gestantes aos 60, 90, 120 e 180 dias pós-parto, o número médio de

[1] Universidade José do Rosário Vellano, Dpto de Reprodução Animal, Rod. MG 179, Km 0 – Trevo 37130-000, Alfenas-MG - Brasil.
* carlos@biotran.com.br
[2] Biotran LTDA – Alfenas-MG - Brasil.

serviços/concepções e o período de serviços. Os experimentos foram organizados em DIC. As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade e as médias foram comparadas por Qui-Quadrado ou testes de Tuckey. Os tratamentos com cefquinoma, associada ou não ao cloprostenol sódico, apresentaram melhores resultados (P<0,05) em relação à involução uterina. A necessidade de tratamentos adicionais e presença de infecção uterina foi maior nos animais que receberam apenas oxitetraciclina (P<0,05). Para um mesmo antibiótico, a associação com o cloprostenol não interferiu nestas variáveis (P>0,05). Não houve efeito de tratamento na porcentagem de animais gestantes na 1ª IA e no número de serviços por concepção (P>0,05). Os animais tratados apenas com oxitetraciclina apresentaram pior período de serviços (P<0,05). Conclui-se que o tratamento com cefquinoma é mais eficiente. A associação com o cloprostenol sódico é benéfica ao desempenho reprodutivo ou ao uso dos antibióticos.

Termos para indexação: Antibioticoterapia, Cefquinoma, Cloprostenol Sódico, Infecção Uterina, Retenção de Placenta.

Different antibiotics associated or not to the sodium cloprostenol for treatment of puerperal problems in dairy cows

Abstract – It aimed to evaluate, the effectiveness of two antibiotics, associated or not to the sodium cloprostenol in treatment of retention of cows' placenta. The animals have been randomly divided into the following treatments: Treat. 1: cefquinoma (n=25) 1ml/25kg PV (25 mg/ml) – Intramuscular – once a day, during three days; Treat. 2: cefquinoma (n=25) 1ml/25kg PV (25 mg/ml) – Intramuscular – once a day, during three days, plus 2ml of sodium cloprostenol (0,250 mg/ml) in the 1st and 3rd day of treatment (n=25) animals; Treat. 3: oxytetracycline (n=25), 20mg/kg PV of oxytetracycline hydrochloride – Intramuscular – during two days with a gap of 48h; and Treat. 4: oxytetracycline associated to the sodium

cloprostenol (n=25), 20 mg/kg PV of oxytetracycline hydrochloride – Intramuscular – during two days with a gap of 48h, plus 2ml of sodium cloprostenol (0,250 mg/ml). In the 1st and 3rd day of treatment. After the treatments, the animals have been evaluated relating to the increase of temperature (over 39,0 ºC) and the need of supportive care through the 1st week after the birth. The animals were re-evaluated between the 3rd and 5th postpartum weeks, by the rectal palpation, ultrasonography and vaginoscopy, to measure the presence and level of the uterine infection. It has evaluated the rate of conception at the 1st insemination, the number of pregnant animals on the 60, 90, 120 and 180 postpartum days, the average number of labors/conceptions and labor periods. The experiments were organized in DIC. The variables were submitted to a normality test and the averages were compared by Chi-square or Tuckey's tests. The treatments with cefquinoma associated or not to the sodium cloprostenol presented better results (P<0,05) relating to the increase of temperature. The need of additional treatments and presence of uterine infection were bigger in the animals that received only oxytetracycline (P<0,05). For the same antibiotic, the association with cloprostenol has not interfered into these variables (P>0,05). There was not effect of treatments in the % of pregnant animals in the 1st IA and into the numbers of births by conception (P>0,05). The animals treated only with oxytetracycline presented worst period of births (P<0,05). It concludes that the treatment with cefquinoma is more efficient. The oxytetracycline applied alone, not associated to the cloprostenol gives the worst results.

Indexing terms: Antibiotic Therapy, Cefquinoma, Sodium Cloprostenol, Uterine Infection, Retained Placenta

Introdução

Com aproximadamente 211 milhões de bovinos, segundo o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA 2013), o Brasil possui o segundo maior rebanho do mundo.

À medida que as necessidades da população e a competitividade entre mercados aumentam, a produtividade dos sistemas de produção de animais tem também necessidade de ser melhorada para continuar a perseguir critérios econômicos de viabilidade e alimentar uma população em crescimento. Além disso, a fertilidade em bovinos de leite vem diminuindo ao longo dos últimos anos, relacionado com o aumento da produção leiteira (LUCY, 2001).

A fertilidade decrescente em rebanhos leiteiros está diretamente relacionada à gestão do período periparto. A principal abordagem para o sucesso na criação de gado leiteiro é a gestão desse período. Aspectos sobre a saúde uterina, a retomada da ciclicidade ovariana após a parição, assim como condições de nutrição e ambiente, estão no foco desse interesse (PLÖNTZKE et al., 2011).

Além disso, estudos comprovaram que as infecções uterinas causam importantes perdas econômicas para o sistema de exploração agropecuária, posto que provocam aumento do intervalo de parto, do número de serviços por concepção, da taxa de descartes e diminuição da produção (ANDRADE et al., 2005).

Segundo Ferreira *et al.*(2002), fisiologicamente a placenta é expulsa em média até cerca de cinco a oito horas após o parto. A condição é considerada patológica quando parte ou a totalidade dos anexos fetais permanece no lúmen uterino por um período de tempo superior a 12 horas após o parto.

Dessa maneira, a incidência das infecções uterinas dentro de uma população varia entre 10% a 20%, a endometrite clínica ou secreção vaginal purulenta chega a

aproximadamente 15% e a endometrite subclínica ou citológica é de 15% (LEBLANC et al., 2011). Sendo que estas enfermidades apresentam um padrão enzoótico em grandes rebanhos leiteiros, com taxas de infecção variando de 24,8% a 51,3% (SANTOS, 2010).

O presente estudo baseou-se em dois objetivos: Cefquinoma seria mais eficiente do que oxitetraciclina e que a associação do cloprostenol sódico ao antibiótico no tratamento da retenção de placenta acelera o processo de involução uterina, reduz a incidência de infecção uterina pós-puerperal e melhora os indicadores de eficiência reprodutiva de animais com RP.

Material e Métodos

O estudo foi realizado em quatro propriedades nas regiões sul e centro-oeste do estado de Minas Gerais. O clima local possui característica mesotérmica, com índices pluviométricos que variam de 1.200mm a 1.700mm anuais. Foram utilizados 100 fêmeas, das raças Holandesa e Girolando (Holandês/Gir), com retenção dos anexos fetais (não liberação da placenta em até 12 a 16 horas pós-parto. Os referidos animais foram tratados no momento da identificação do problema. Todas as aplicações foram por via intramuscular na região glútea com agulhas hipodérmicas descartáveis 40x12. Foram considerados, além do tipo de problema de parto, a ordem de parto e condição corporal para divisão dos animais nos grupos de tratamento. Os animais com retenção de placenta foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos de tratamento, sendo eles: **Tratamento 1: Grupo Cefquinoma (25 mg/ml):** 25 animais: 1ml/25kg PV de Cefquinoma (25 mg/ml) – Intramuscular – 1x dia, durante 3 dias. **Tratamento 2: Grupo Cefquinoma (25 mg/ml) + Cloprostenol sódico (0,250 mg/ml)**: 25 animais: 1ml/25kg PV de Cefquinoma (25 mg/ml) – Intramuscular – 1x dia, durante 3 dias, acrescido de 2ml de Cloprostenol sódico (0,250 mg/ml) no 1º e 3º dia de tratamento. **Tratamento 3: Grupo Oxitetraciclina**: 25 animais: 20 mg/kg PV de cloridrato de oxitretraciclina – Intramuscular – durante dois dias com intervalo de 48h. **Tratamento 4:**

Grupo Oxitetra + Cloprostenol sódico (0,250 mg/ml): 25 animais. 20 mg/kg PV de cloridrato de oxitretraciclina – Intramuscular – durante dois dias com intervalo de 48h, acrescido de 2ml de Cloprostenol sódico (0,250 mg/ml) no 1º e 3º dia de tratamento

O manejo das propriedades era o semiconfinamento, com suplementação à base de silagem de milho, soja, polpa de citrus, gramínea e ração concentrada, distribuída de acordo com a produção de leite. O período experimental foi de 11 meses. Os exames ginecológicos por palpação retal, vaginoscopia e ultrassonografia (Scanner Falco – Esaote – Transdutor Transretal - 6MHz) foram realizados, uma única vez, entre a 3ª e a 5ª semana pós parto, para avaliar a involução uterina, o grau de infecção uterina, respectivamente. O quadro de infecção uterina foi avaliado por vaginoscopia de acordo com a presença de secreções anormais de origem uterina, sendo classificadas (Tabela 1) de acordo com o proposto por Sheldon & Dobson (2004).

Tabela 1: Escore de classificação da infecção uterina considerando o aspecto da secreção.

Características da Secreção	**Escore**
Limpo ou translúcido	0
Limpo ou translúcido contendo pequenas estrias de pus	1
Muco misturado ao pus	2
Pus liquefeito	3

Adaptado de Sheldon e Dobson, 2004.

O desempenho reprodutivo dos animais experimentais nos quatro grupos foi avaliado em função da ausência de sinais clínicos sistêmicos na 1ª semana pós-parto (febre, anorexia ou depressão); percentual de cura clínica (sem necessidade de outros tratamentos); vacas com infecção clínica e subclínica 3 a 5 semanas pós-parto; percentual de fêmeas gestantes no 1º serviço; número de serviços/concepção; percentual de fêmeas gestantes aos 30, 60 e 90 dias pós-tratamento; período médio de serviços.

O delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado (DIC), distribuindo os animais nos grupos considerando as variáveis indicadas. Na análise das variáveis discretas foram encontrados escores de infecção uterina, taxa de gestação e o número de serviços por concepção. Utilizou-se a estatística de Kruskal-Wallis para comparar os grupos. As diferenças entre as médias dos grupos foram comparadas pelo teste de Tukey. Probabilidades menores que 5% foram consideradas significativas. Todas as análises foram realizadas no programa SAS.

Resultados e Discussão

Quando se comparam os antibioticos utilizados sozinhos, a eficiencia da cefquinoma (T1) foi superior à oxitetraciclina (T3) para previnir a ocorrência de temperatura elevada .A associação de qualquer um dos antibióticos ao cloprostenol não apresentou diferenças quanto à ocorrência de hipertermia quando comparado ao mesmo antibiótico aplicado sem a associação (P>0,05), o que mostra que o análogo da prostaglandina não teve efeito em relação a esta variável (tabela 2).

Tabela 2: Ocorrência (Número e Percentual) de animais com temperatura aumentada (acima de 39,0^{o}C) e necessidade de tratamento adicional na 1ª semana pós-parto.

Tratamentos	N	Temp Aumentada	
		N	%
CEFQ	25	3	12,0[a]
CEFQ+CLOP	25	2	8,0[a]
OXIT	25	10	40,0[b]
OXIT + CLOP	25	6	24,0[ab]
TOTAL	100	21	21,0

Letras iguais na coluna não diferem a 5% de probabilidade

Ao avaliar os resultados do experimento da Tabela 2, os antibioticos associados ao cloprostenol sódico não apresentaram melhores respostas do que sua utilização em separado nessas duas variáveis. Hendrickis et al. (2006) relataram que a aplicação de prostaglandina exógena em animais com retenção de placenta no pós-parto imediato aumentou a contração uterina e evacuação da contaminação bacteriana. Neste trabalho em questão isso não foi observado comprando-se um mesmo antibiótico, embora tenha havido uma pequena tendência. Provavelmente o efeito de eliminação mecânica, atribuído aos análogos da prostaglandina, não foi eficaz em curto prazo para afetar esta variável, mensurado nos primeiros dias pós-parto.

Santos (2010) relata que vacas com retenção de placenta que manifestam febre, mesmo sem outros sintomas clínicos, têm o dobro do risco de desenvolverem endometrite subclínica nos 30 dias pós-parto. Bateman et al.(2002) preconiza a antibioticoterapia sistêmica, antitérmicos e fluidoterapia oral para o tratamento de metrite puerperal e Martins (2010) define a presença de febre como sendo o critério mais utilizado para averiguar a eficácia dos tratamentos. Seguindo estas definições, os Tratamentos 1 e 2 foram mais eficientes que o Tratamento 3. Esse, por sua vez, não foi mais eficiente que o Tratamento 4.

Ao avaliar os dados da Tabela 3 no momento da reavaliação dos animais entre a 3ª e a 5ª semanas pós-parto, os animais apresentaram uma taxa de infecção de 36% no grupo tratado com cefquinoma e 24% no grupo tratado com cefquinoma associada ao cloprostenol, não diferindo estatisticamente ($P>0,05$).

Os animais tratados com oxitetracicilina tiveram uma taxa de infecção uterina de 64%, o que ocasionou a diferença estatistica ($P<0,05$) na comparação com os Tratamentos 1 e 2. O Tratamento 4 é equivalente ao tratamento de cefquinoma associada ao cloprostenol, apresentando uma taxa de infecção uterina de 48%, no momento da avaliação. Costa et al. (2001) relatam que os animais com retenção de placenta, mesmo tratados com antibiótico no

pós-parto imediato, apresentaram incidência de infecção uterina de 45% nos 30 dias após o parto, o que nesse estudo se aproximou da média dos tratamentos (42,0%), ficando acima desse dado os animais tratados com oxitetraciclina, associada ou não ao cloprostenol e abaixo à cefquinoma associada ou não ao cloprostenol.

Tabela 3: Número e Percentual de animais com infecção pós-puerperal e tipo de infeção, entre a 3 e 5ª semana pós-parto, nos diferentes tratamentos.

Tratamento	N	Infecção Uterina		Tipo de infecção		
		N	%	Grau 1	Grau 2	Grau 3
CEFQ	25	9	36,0 [a]	5	3	1
CEFQ+CLOP	25	6	24,0 [a]	4	1	1
OXIT	25	16	64,0[b]	6	5	5
OXIT+CLOP	25	12	48,0[ab]	5	4	3
TOTAL	100	43	42,0	20	13	10

Letras iguais na coluna não diferem a 5% de probabilidade

Ao se analisar o tipo de infecção uterina utilizando o modelo definido por Sheldon & Dobson (2004) fica evidente que, após os Tratamentos 1 e 2, o grau de infecção do aparelho reprodutivo dos animais desses grupos eram, na sua grande maioria, classificados de moderados a leve, enquanto os animais com retenção dos anexos fetais e tratados dentro dos grupos 3 e 4 apresentaram maior comprometimento do trato reprodutivo, apesar dos baixos números estatísticos. A alta taxa de infecção uterina relacionada ao tratamento apenas com oxitetraciclina pode estar diretamente relacionada com a resistência bacteriana ao medicamento. Santos (2010) demonstrou que a oxitetraciclina apresentou alta resistência (54,2%) contra isolados de *A. pyogenes*, considerada a principal bactéria envolvida em metrites no pós-parto. Sheldon et al. (2004) relata que, apesar da oxitetraciclina ser

amplamente utilizada para o tratamento de infecções uterinas, no estudo houve resistência de cepas de *A. pyogenes* e *E.coli* isoladas de útero com endometrite e metrite e as cefalosporinas testadas (Ceftiofur e cefquinoma) foram mais eficazes (menor concentração inibitória mínima) que a oxitetraciclina em todas as cepas testadas de *A. pyogenenes* e *E.coli*, o que se assemelha muito ao presente estudo. Segundo Foster (1983) o mecanismo de resistência a oxitetraciclina está diretamente relacionado à herança genética dos plasmídeos.

A oxitetraciclina, quando associada ao cloprostenol sódico, apresentou melhores resultados. Albuquerque et al. (1997) demonstra efeito benéfico, semelhante ao encontrado neste estudo, na involução uterina de animais tratados no pós-parto com cloprostenol sódico associado ao antibiótico. Fernandes (1999), em um trabalho envolvendo retenção de placenta, relata também efeitos benéficos em animais com retenção de placenta tratados no pós-parto imediato com cloprostenol sódico. Estes animais tiveram uma melhor involução uterina além de um menor intervalo parto-1º estro, em relação aos animais apresentando a mesma condição e que não foram tratados. Fernandes (1999) e Beckers et al. (1997) ainda demonstram que uma involução uterina mais rápida é importante para o desempenho reprodutivo, haja visto que assim o animal volta a ciclar mais rápido e consequentemente reduz a ocorrência de infecções uterinas. Costa et al. (2012) relatam que as fêmeas com retenção de placenta que receberam o antibiótico associado ao cloprostenol sódico tiveram uma involução uterina mais rápida, além de uma menor ocorrência de infecção da mesma, sendo que, quando esta ocorreu foi menos intensa, além de animais cíclicos mais precocemente.

As taxas de animais gestantes na 1ª inseminação (Tabela 4) não diferiram estatisticamente ($P>0,05$) entre os grupos, o que pode ser explicado pelo fato de que apenas os animais que tiveram suas condições uterinas completamente recuperadas manifestaram estro, sendo assim inseminados. Apesar da não diferença estatística, existiu uma tendência a isso

quando comparadas as taxas de gestações dos grupos de animais tratados com cefquinoma mais o cloprostenol com o grupo de animais de oxitetraciclina.

Tabela 4: Número e Percentual de animais gestantes na 1ª inseminação e animais gestantes em diferentes períodos pós-parto.

Tratamento	N	Gestantes 1ª IA		Animais Gestantes (dias Pos-parto)			
		N	**%**	**60**	**90**	**120**	**180**
CEFQ	25	6	24,0	2	7	13	19
CEFQ+CLOP	25	8	32,0	3	9	16	22
OXIT	25	4	16,0	0	4	9	14
OXIT + CLOP	25	5	20,0	2	6	11	17
TOTAL	100	23	23,0				

NS

Ao se comparar o número total das taxas de serviços/concepção e período de serviço (Tabela 5), estes não diferiram estatisticamente (P>0,05) entre os animais tratados com cefquinoma (3,6 $\pm$ 2,2) (158,5 $\pm$ 86,4^{b}), e oxitetraciclina associada ao cloprostenol (3,5 $\pm$ 2,4) (161,3 $\pm$ 81,2^{b}). A cefquinoma, associada ao cloprostenol sódico (3,2 $\pm$ 1,8) (144,6 $\pm$ 72,0^{a}), diferiu de todos os demais tratamentos (P<0,05). Os tratamentos de cefquinoma, cefquinoma associada ao cloprostenol e oxitetraciclina associada ao cloprostenol diferiram estatisticamente (P<0,05) quando comparadas ao tratamento de oxitetraciclina. Os animais tratados com oxitetracicilina tiveram um período de serviço de 179,8 $\pm$ 96,2^{b} e uma taxa de serviços/concepção de 3,9 $\pm$ 2,6. Os animais tratados com oxitetraciclina associado ao cloprostenol sodico tiveram uma taxa de serviços/concepção de 3,5 $\pm$ 2,4 e um periodo de serviço de 161,3 $\pm$ 81,2^{b}. Vacas em início de lactação convertem, com maior eficiência, os alimentos ingeridos em leite. Portanto, produzem mais leite com menor custo por litro quando temos mais vacas em início de lactação.

Para atingirmos essa situação é necessário atingir melhores índices de período de serviço, que é o intervalo entre o parto e a concepção. Ao se avaliar o efeito da cefquinoma sem a associação do cloprostenol sódico, este por si só foi capaz de ceder o desenvolvimento da infecção uterina sem maiores anormalidade, bem como quando associada. A oxitetraciclina associada ao cloprostenol conseguiu o mesmo resultado aumentando as taxas de concepção em relação ao grupo tratado somente com oxitetraciclina.

Entretanto, existem motivos que justifiquem a utilização do cloprostenol sódico, como o seu efeito luteolitico em corpo lúteo, favorecendo a diminuição da progesterona e favorecendo as defesas imunológicas do animal bem como a vaso dilatação na região uterina, consequentemente uma maior chegada de células de defesa no lúmen uterino, para assim combater a infecção uterina. Ao comparar o tratamento de oxitetraciclina com o tratamento de cefquinoma associada ao cloprostenol sódico, a diferença média foi de 35,2 dias de período de serviço para menos.

Fernandes et al., (2002) relatam que, com a aplicação de 2 doses de cloprostenol sódico, o número de partos e crias será maior, assim como a produção leiteira geral do rebanho. Zanchet (2005) concluiu que a aplicação de duas doses de cloprostenol no pós-parto melhora o índice de concepção à primeira inseminação artificial e diminui o número de doses de sêmen gastas por prenhez, além de reduzir o intervalo de partos. Figueiredo et al. (2000) obtiveram uma redução de 20 dias no período de serviço, além de melhorar o índice de concepção dos animais tratados com duas doses de PGF2α. Na pecuária leiteira, a lucratividade dos sistemas de produção está diretamente relacionada com o período de serviço (PS) e intervalo de partos (ID), visto que o aumento desses índices reprodutivos implica em redução no número de crias, na produção média de leite e em quilogramas de bezerros por dia de vida útil (Nascimento, 2009), ou seja, a eficiência reprodutiva de um rebanho é um dos

componentes mais importantes na performance econômica de uma propriedade de produção de leite.

A diminuição do Intervalo Entre Partos (IEP), principalmente em vacas mestiças, é uma necessidade fundamental para a sustentabilidade da propriedade, considerando-se que estas vacas têm uma persistência de lactação mais curta (275 dias; OLIVEIRA et al. 2004) quando comparadas a vacas taurinas (> 305 dias). Segundo ESSLEMONT, um período de serviço ideal seria entre 75 e 85 dias para que o IEP alcançado seja de 12 meses.

Tabela 5: Número total de fêmeas gestantes (até 250 dias pós-parto), número médio de serviços/concepção e período de serviços nos diferentes tratamentos.

Tratamento	N	Serviços/Concepção	Período de Serviços
CEFQ	22	3,6 ± 2,2	158,5 ± 86,4[b]
CEFQ+CLOP	23	3,2 ± 1,8	144,6 ± 72,0[a]
OXIT	19	3,9 ± 2,6	179,8 ± 96,2[c]
OXIT + CLOP	22	3,5 ± 2,4	161,3 ± 81,2[b]
TOTAL	100	3,7 ± 2,2	169,3 ± 85,7

Letras iguais na coluna não diferem a 5% de probabilidade

Os resultados apresentados na Tabela 5 mostram que, em média, as fêmeas que receberam o tratamento associando a cefquinoma e o cloprostenol foram as que apresentaram melhor desempenho reprodutivo, caracterizado pelo menor período de serviços ($P<0,05$). A associação do análogo da prostaglandina à oxitetraciclina melhorou os resultados desse antibiótico, sendo semelhante ($P>0,05$) ao uso da Cefquinoma sozinha.

Segundo GAINES (1994), o ganho potencial resultante do incremento na taxa reprodutiva é cinco vezes maior que o esperado pelo aumento da qualidade do leite e três vezes maior que o esperado pelo melhoramento genético, sendo apenas inferior aos ganhos que podem ser obtidos pela melhoria na nutrição.

Conclusões

A cefquinoma é mais eficiente que a oxitetraciclina no tratamento de problemas puerperais em vacas leiteiras. A associação de ambos os antibióticos com o cloprostenol pode reduzir o período de serviços e, consequentemente, melhorar a eficiência reprodutiva

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE F. T.; CHOW L. A.; SÄ W. F.; JACOB J. C. F.; TRES J. E.; Efeito do cloprostenol sobre a involução uterina em vacas mestiças Holandes-Zebu. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária Zootecnia**, v.49, p.181-187, 1997.

ANDRADE, J. R. A.; SILVA, N.; SILVEIRA, W.;TEIXEIRA, M. C. C. Estudo epidemiológico de problemas reprodutivos em rebanhos bovinos na bacia leiteira de Goiânia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 06, p720-725, 2005.

BATEMAN, K. G.; DUFFIELD, T. F.; JOHNSON, W. H; KEEFE, G. P.; LEBLANC, S. J.; LESLIE, K. E.; WALTON, J. S. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.85, p.2237-2249, 2002.

BECKERS, J. F.; BENOTHMEN, H.; CHEMLI, J; TAINTURIER, D ; ZAIEM, I . Retained placenta and infertility: etiproston treatment and pregnancy associated glucoprotein I. **Revue de Medecine Veterinaire**, v.148, n.8-9, p.725-732, 1997.

BOUTERS, R.; VANDEPLASSCHE, M. Postpartum infection in cattle: diagnosis,preventive andcurative treatment. **Journal of South AfricaVeterinary Association**, v. 48, n. 4, p. 237-239, 1977.

CAMPOS, E. **Monitorando a eficiência reprodutiva.** Artigos Técnicos, 2007. Disponível em: < http://www.rehagro.com.br/siterehagro/publicacao.do? cdnoticia=1405>. Acesso em: 20 jan. 2015

COSTA, D. S.; FERNANDES, C. A. C; FIGUEIREDO, A. C. S.; GIOSO, M. M.; RIBEIRO, J. R.; OBA, E.; PALHÃO, M. P.; VIANA, J. H. M. Associação entre oxitetraciclina e cloprostenol no tratamento de vacas leiteiras com retenção de placenta. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 19, n. 3, p. 178-182, 2012.

COSTA, D. S.; FERNANDES, C. A. C.; VIANA, J. H. M. Impacto da retenção de placenta sobre a performance reprodutiva de vacas leiteiras. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 25, n.1, p. 26-30, 2001.

DE LA SOTA, R.L.; DRILLICH, M. HEUWIESER, W.; MADOZ, L.V.; PLÖNTZKE, J. Prevalence of Clinical Endometritis and its Impact on Reproductive Performance in Grazing Dairy Cattle in Argentina. **Reproduction in Domestic Animals**, v.46, n.3, p.520-526, 2011.

DOBSON, H.; SHELDON I.M.; Postpartum uterine health in cattle. **Animal Reproduction Science**, v.82/83, p.295-306, 2004.

DUBUC, J.; LEBLANC, S. J.; OSAWA, T. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. **Theriogenology**, v. 76, n. 9, p. 1610-1618, 2011.

ESSLEMONT, R.J. Relationship between herd calving to conception interval and culling rate for failure to conceive. **Vet Record,** v.133, p.163-164, 1993.

FERNANDES, C.A.C. Alternativas para tratamento de retenção de placenta em gado de leite. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 23, p. 442-444, 1999.

FERNANDES, C.A.C.; FERREIRA, A.M.; VIANA, J.H.M. Efeito do cloprostenol sódico no pós-parto de vacas leiteiras sobre o retorno da atividade reprodutiva. **A H. Vet**., v. 126, p. 19-22, 2002.

FERREIRA , N.; MENEGHETI, M.; SANTOS, R. M.; SOUZA, A. H.; VASCONCELOS, J. L. M. Efeito da aplicação de prostaglandina dois alfa no pósparto imediato sobre a incidência de retenção de placenta em vacas de leite. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 1, p. 1-6, 2002.

FIGUEIREDO, M.M.N.; FONSECA, F.A.; TORRES, C.A.A.; GALIMBERTI, A.M.; ALMEIDA, C.D. Dinâmica folicular ovariana de vacas leiteiras no pós-parto após tratamentos com Buserelina (GnRH) e Cloprostenol (PGF2α). **R. Bras. Zootec**., Viçosa, v. 29, n. 3, p. 57-61, 2000.

FOSTER,T. J. Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria. **Microbiological Reviews**, v.47, p.361-409, 1983.

GAINES, J.D. Analysis of reproductive efficiency of dairy herds **.** In: **Proceedings for annual meeting.** Kansas City : Society for Theriogenology, 1991. p.86-107.

HENDRICKS K.E.M., BARTOLOME J.A., MELENDEZ, P., RISCO, C., ARCHBALD, L.F. Effect of repeated administration of PGF2a 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. 63, p.67-81, 2005.

LUCY, M. C.. Reproductive loss in high-producing dairy cattle:where will it end? **Journal of Dairy Science,** v. 84, n. 6, p. 1277-1293, 2001.

MARTINS, T.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.** 2010. 137p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, Belo Horizonte.

NASCIMENTO, V A. **Inseminação artificial em tempo fixo e transferência de embriões na eficiência reprodutiva de fêmeas bovinas**. 2009. 160p. Tese (Doutorado), Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

OLIVEIRA, H.T.V; REIS, R.B; RIBEIRO DA GLÓRIA, J. Comportamento da lactação de vacas mestiças F1 Holandês x Zebu. **Informativo Agropecuário**, v.25, p.73-79, 2004.

SANTOS, J. E. P. Doenças uterinas em vacas de leite. In: CURSO NOVOS ENFOQUES NA PRODUÇÃO E REPRODUÇÃO DE BOVINOS,14., 2004, Uberlandia. **Anais**… Uberlândia ,2010, p. 393-410.

SHELDON, M. Minimum inhibitory concentrations of some antimicrobial drugs against bacteria causing uterine infections in cattl. **Veterinary Record**, v. 155, p.383-387, 2004.

VIANA, J. H. M. **Avaliação ultrassonográfica de estruturas ovarianas em doadoras e receptoras de embrião**. 1996. 120 p. Dissertação (Mestrado) –Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

ZANCHET E. Efeito de duas injeções de prostaglandina F2α após o parto na performance reprodutiva de vacas leiteiras e eficiência reprodutiva entre raças Holandesa e Jersey. **A H. Vet.,** v. 143, p. 33-35, 2005.