ENOCH BRANDÃO DE SOUZA MEIRA JUNIOR

**Estudo comparativo entre tratamentos para as
endometrites dos graus II e III em bovinos**

**São Paulo
2014**

ENOCK BRANDÃO DE SOUZA MEIRA JUNIOR

**Estudo comparativo entre tratamentos para as
endometrites dos graus II e III em bovinos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Lilian Gregory

São Paulo

2014

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.3028
FMVZ

Meira Jr., Enoch Brandão de Souza
Estudo comparativo entre tratamentos para as endometrites dos graus II e III em bovinos
/ Enoch Brandão de Souza Meira Junior. -- 2014.
101 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia. Departamento Clínica Médica, São Paulo, 2014.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Prof.^a Dr^a. Lilian Gregory.

1. Bovinos. 2. Endometrite. 3. Histeroscopia. 4. Tratamento. 5. Antibiótico. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Estudo comparativo entre tratamentos para catarros genitais dos graus II e III em bovinos", protocolado sob o nº 1977/2010, utilizando 150 (cento e cinquenta) bovinos, sob a responsabilidade do(a) Profa. Dra. Lilian Gregory, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 15/2/2012.

We certify that the Research "Comparative study on bovine genital catarrh, degrees II and III, treatment", protocol number 1977/2010, utilizing 150 (one hundred fifty) cattle, under the responsibility Profa. Dra. Lilian Gregory, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 2/15/2012.

São Paulo, 16 de fevereiro de 2012.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: Meira Junior, Enoch Brandão de Souza

Título: Estudo comparativo entre tratamentos para as endometrites dos graus II e III em bovinos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/ ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Ao meu pai por sua sabedoria e carinho.

À minha mãe por todo seu carinho e apoio.

Aos meus irmãos Daniela e Luis pelo carinho e apoio.

Aos meus sobrinhos minha Gabriela, Letícia e Eduardo por serem encantadores.

À minha querida esposa Cinthya pelo seu carinho, dedicação e paciência.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Lilian Gregory, pelos ensinamentos passados e por me dar a oportunidade de participar de sua equipe durante a graduação, residência médica e pós-graduação.

Aos meus grandes amigos Bruno Leonardo e Mário Reyes, sem os quais não teria concluído esse trabalho.

Aos meus colegas da equipe da Profa. Dra. Lilian Gregory: Marjorie e Eduardo pela boa convivência, bons conselhos e ajuda fundamental para a realização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, pela concessão de bolsa de Doutorado, de Bolsa BEPE e Auxílio pesquisa, imprescindíveis ao desenvolvimento desta pesquisa.

Aos colegas André e Fernando da Zoetis por sua ajuda fundamental e pela amizade valiosa.

Ao Prof. Paulo Mazza pela ajuda indispensável.

Ao Prof. Rodrigo Carvalho Bicalho da Cornell University, pela hospitalidade, pelos ensinamentos e pela ajuda fundamental para a realização deste trabalho.

Aos bons amigos feitos na Cornell University Georgios, André, Vinicius, Erica, Luciano, Carla, Daniel, Marcela, Rafael e Richard pela agradável convivência.

A colega de pós-graduação Gabriela pela ajuda dispensada durante a realização do trabalho.

A todos os proprietários que me permitiram estudar seus animais e aos tratadores que alteraram suas rotinas para que eu colhesse o material desta pesquisa.

Aos professores do Departamento de Clínica Médica da FMVZ-USP: Alice Maria Meilville Paiva Della Libera, Fernando José Benesi, Enrico Lippi Ortolani, Maria Claudia Araripe Sucupira, Fábio Pogliani, Vviani Gomes, Wilson Roberto Fernandes, Carlos Eduardo Larsson, Marcia Mery Kogika, Maria Helena

Matiko Akao Larsson, Raquel Yvonne Arantes Baccarin, Sílvia Regina Ricci Lucas, Mitika Kuribayashi Hagiwara, Archivaldo Reche Júnior, Carla Bargi Belli e Denise Saretta Schwartz. Pela convivência harmoniosa, conhecimentos transmitidos e pela amizade.

Aos funcionários do Hospital de ruminantes: Luizinho, Francisco, Édison e Duque pela amizade e convivência harmoniosa.

Aos residentes do Hospital de ruminantes dos anos de 2013 e 2014, pela amizade e convivência harmoniosa durante a realização deste trabalho.

Ao corpo de estagiários do Hospital de ruminantes que sempre me rendeu valorosos auxiliares.

À equipe do Prof. Enrico Ortolani, Fred, Carol, Frasson, Barreira, Rejane e Humberto que sempre foram valiosos amigos.

À secretária de pós-graduação Adelaide Borges, e secretarias do departamento: Cida e Silvana por toda atenção e solicitude.

As funcionárias Carmen e Dinha, pela alegria com que exercem sua atividade, sempre colaborando da melhor maneira possível.

Aos meus irmãos de longa data Tomaz, Caio, Peu, Rê, Gordo, Biel, Silvio, Borsa e Ale. Obrigado por permanecerem este tempo todo comigo. Este elo perdurará para sempre.

Aos meus familiares separados pela distância, mas que sempre me apoiaram.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP que possibilitou a execução desta pesquisa e pela minha formação sou muito agradecido.

A todos que de alguma maneira contribuíram para execução deste trabalho.

E principalmente a todos os bovinos, por possibilitarem a obtenção dos resultados apresentados neste trabalho e por terem servido de aprendizagem e ensinamentos, devo meu respeito.

**“... to boldly go where no
man has gone before!”**

Gene Roddenberry 1966

**E vós mais do que
As nossas pobres
Vestimentas de hístriões
Deveis considerar
As nossas almas,
Pois somos homens
De carne e osso,
Que neste mundo órfão
Respiramos convosco
O mesmo ar!
Já vos expus o conceito;
Escutai agora
Como ele se desenvolve.
Vamos! Começai!**

**Tonio – prólogo de *I Pagliacci*
de Ruggero Leoncavallo.**

RESUMO

MEIRA JR.,E.B. S. **Estudo comparativo entre tratamentos para as endometrites dos graus II e III em bovinos.** [Comparative study on treatments to bovine endometritis degrees II and III]. 2014. 101 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

As endometrites representam um entrave à produção de bovinos leiteiros, à medida que a enfermidade diminui a fertilidade dos rebanhos e causa muitos prejuízos ligados ao custo de tratamento e perda produtiva. Este trabalho avaliou a validade e a eficiência do tratamento com Cefapirina, Ceftiofur e Oxitetraciclina. Para isso 120 animais diagnosticados com endometrite graus II e III pela técnica de histeroscopia fluida foram divididos em 4 grupos de 30 animais, sendo grupo controle (não tratado), um grupo tratado com 500 mg i.u. de Cefapirina, um grupo tratado com 6,6 mg/Kg de Ceftiofur e um grupo recebeu uma infusão de 4g de Oxitetraciclina i.u.. Os animais foram avaliados 4 vezes ou até alcançarem a cura. Avaliou-se o escore de condição corporal, a involução uterina por meio da mensuração dos diâmetros de cérvix e cornos uterinos, a presença e a característica do conteúdo uterino, o padrão hemodinâmico do útero, a resposta de citologia endometrial e a saúde endometrial por meio da histeroscopia. Os animais tratados com Cefapirina e Ceftiofur apresentaram diminuição da proporção de polimorfonucleares nas células recuperadas para citologia endometrial ($P = 0,028$). Todos os tratamentos apresentaram taxas de cura superior a do grupo controle, os tratamentos apresentaram taxa de cura pelo menos 23% superior a do controle ($P = 0,042$), porém não houve diferença entre os grupos. Não houve diferença na velocidade de cura entre os tratamentos. Em conclusão o emprego de tratamentos para endometrite é uma conduta aconselhável. Todos os tratamentos testados neste estudo obtiveram eficiência semelhante.

Palavras-chave: Bovinos. Endometrite. Histeroscopia. Tratamento. Antibiótico.

ABSTRACT

MEIRA JR., E. B. S. **Comparative study on treatments to bovine endometritis degrees II and III.** [Estudo comparativo entre tratamentos para as endometrites dos graus II e III em bovinos]. 2014. 101 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Endometritis is a great barrier to the dairy production, as it diminishes fertility and causes economical losses with treatment costs and lowering production. This work has evaluated the value and the efficacy of the use of Cephapirin, Ceftiofur, and Oxitetracyclin for endometritis treatment. 120 animals were diagnosed with grade II and III endometrites through hysteroscopic examination, and were allocated in four groups of 30 animals, control group (no treatment), Cephapirin, that received i.u. Infusion of 500 mg of Cephapirin, Ceftiofur, received s.c. 6.6 mg/kg of Ceftiofur, and Oxitetracyclin, that got treated with i.u. Infusion of 4g of Oxitetracyclin. The animals were evaluated for four times or until they reached cure. Body condition score, Uterine involution assessed by ultrasound measurement of cervix and uterine horns, presence and the characteristic of uterine content, uterine hemodynamic patterns, cytology response, and uterine health response to treatment assessed by hysteroscopy were evaluated at each examination. Cows treated with Cephapirin and Ceftiofur presented a drop on the proportion of PMN retrieved at endometrial cytology examination ($P = 0,028$). All the treatments presented a bigger rate of cure than control group, at least 23% higher ($P = 0,042$); however, there was no difference among treatments. There was no difference on cure time among treatments. In conclusion, treating endometritis is an advisable conduct. All the treatments tested in this trial were equally efficient.

Keywords: Bovines. Endometritis. Hysteroscopy. Treatment. Antibiotic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de observação endoscópica da projeção vaginal da cérvix	42
Figura 2 - Mensuração em centímetros do diâmetro cervical por ultrassonografia	47
Figura 3 - Mensuração em centímetros do diâmetro dos cornos uterinos por ultrassonografia	48
Figura 4 - Caracterização da presença de fluido Intrauterino em quantidade anormal, evidenciada pela coleção de material anecóico no lúmen de ambos os cornos uterinos, causando uma expansão de 0,43 cm na luz do corno uterino esquerdo (C)	49
Figura 5 - Caracterização de conteúdo hiperecogênico intrauterino (CHIU)	50
Figura 6 - Caracterização de escore 0 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio (M) e 0 para endométrio (círculos vermelhos) pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler	51
Figura 7 - Caracterização de escore 1 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio 0 para endométrio pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler.....	52
Figura 8 - Caracterização de escore 2 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio e escore 0 para endométrio pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler	53
Figura 9 - Caracterização de escore 3 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio (m) e escore 1 para endométrio (e) pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler.....	54
Figura 10 - Caracterização de escore 4 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio (m) e escore 2 para endométrio (e) pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler	55
Figura 11 - Histeroscopia fluida. Caracterização de escore 0 de endoscopia, mucosa saudável sem presença de pus.....	56
Figura 12 - Histeroscopia fluida. Caracterização de escore 1 de endoscopia, mucosa com lesões aparentes, marcadas por regiões hiperêmicas	

sem presença de acúmulo de maiores quantidades de pus, compatível com observações feitas em animais em processo de convalescência.....	57
Figura 13 - Histeroscopia fluida. Caracterização de escore 2 de endoscopia, mucosa edemaciada com lesões aparentes, marcadas por regiões hiperêmicas podendo haver presença de acúmulo de pus	57
Figura 14 - Histeroscopia fluida. Caracterização de escore 3 de endoscopia, mucosa edemaciada com lesões aparentes, marcadas por hiperemia disseminada, com presença de grande acúmulo de pus, podendo estar a mucosa coberta por pus e fibrina.....	58
Figura 15 - Lâmina de citologia endometrial. Avaliação consiste na determinação da porcentagem de células polimorfonucleares neutrófilos	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Comportamento do número amostral dos grupos experimentais ao longo o experimento	63
Gráfico 2 - Comportamento das medidas em cm do diâmetro cervical ao longo do experimento.....	66
Gráfico 3 - Comportamento dos escores de avaliação uterina por histeroscopia ao longo do experimento.....	73
Gráfico 4 - Efeito de tratamento sobre a porcentagem de PMN no exame de citologia endometrial ao tempo 4.	75
Gráfico 5 - Comportamento da porcentagem de PMN no exame de citologia endometrial ao longo do experimento	75
Gráfico 6 - Proporção de animais positivos para isolamentos por microrganismo	76
Gráfico 7 - Efeito de tratamento sobre a porcentagem de cura diagnosticada por histeroscopia fluida.....	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Graduação referente ao tamanho do útero à palpação retal	41
Quadro 2 - Graus de abertura e características do óstio cervical.....	43
Quadro 3 - Coloração da mucosa vaginal e da projeção vaginal da cérvix e características	44
Quadro 4 - Coloração da mucosa vaginal e da projeção vaginal da cérvix e características	45
Quadro 5 - Característica e aspecto da secreção vaginal.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Grupos experimentais e desenho do estudo.....	38
Tabela 2 - Número amostral dos grupos experimentais nos 4 tempos	62
Tabela 3 - Correlação entre a histeroscopia e os demais métodos diagnósticos ..	64
Tabela 4 - Análise do efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre o ECC ao longo do experimento	65
Tabela 5 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a medida em cm do diâmetro cervical ao longo do experimento	66
Tabela 6 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a medida em cm do diâmetro corno uterino esquerdo ao longo do experimento	67
Tabela 7 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a medida em cm do diâmetro do corno uterino direito ao longo do experimento	68
Tabela 8 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a proporção expressada em porcentagem de animais identificados com presença de fluido intrauterino em quantidades anormais ao longo do experimento	69
Tabela 9 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a proporção expressada em porcentagem de animais identificados com presença de conteúdo hiperecogênico intrauterino ao longo do experimento	70
Tabela 10 - Efeito de tratamento sobre a avaliação do padrão vascular de endométrio	71
Tabela 11 - Efeito de tratamento sobre a avaliação do padrão vascular de mesométrio	72
Tabela 12 - Efeito de tratamento e tempo sobre a avaliação uterina por histeroscopia	73
Tabela 12 - Efeito de tratamento e tempo sobre a porcentagem de PMN no exame de citologia endometrial	74
Tabela 13 - Efeito de tratamento e tempo sobre a proporção em porcentagem de cura diagnosticada por histeroscopia	77

**Tabela 14 - Efeito de tratamento sobre a quantidade de aplicações de
tratamento necessárias para atingir a cura diagnosticada por
histeroscopia79**

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	Porcentagem
®	Marca registrada
Kg	Quilogramas
mg	Miligrama
cm	Centímetros
ml	Mililitros
µl	Microlitros
PMN	Polimorfonucleares
X	Veze
ECC	Escore de condição corporal
FIU	Presença de fluido intrauterino
CHIU	Conteúdo hipercogênico intrauterino
i.u.	Intrauterino
s.c.	Subcutâneo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1 CONTEXTO DAS DOENÇAS DA REPRODUÇÃO NO MERCADO DE LEITE.....	23
2.2 TRATO GENITAL FEMININO BOVINO	24
2.3 PUERPÉRIO	25
2.4 ENDOMETRITE	26
2.5 EXAME GINECOLÓGICO.....	28
2.5.1 Vaginoscopia	28
2.5.2 Exame ultrassonográfico	30
2.5.3 Exame citológico.....	32
2.5.4 Histeroscopia.....	33
2.6 TRATAMENTO.....	34
3 OBJETIVOS.....	36
4 MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1 PROPRIEDADES VISITADAS	37
4.2 BOVINOS FÊMEAS DA RAÇA HOLANDESA SUBMETIDAS AO EXAME CLÍNICO E EXAME ESPECÍFICO DO TRATO REPRODUTIVO.....	37
4.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	38
4.4 AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO.....	39
4.5 EXAME GINECOLÓGICO.....	39
4.5.1 Inspeção	39
4.5.2 Exploração Clínica da cérvix e Útero por Palpação Retal.....	40
4.5.3 Inspeção Indireta da Vagina.....	41
4.5.4 Exame Ultrassonográfico	46
4.5.5 Avaliação histeroscópica	55
4.5.6 Citologia Endometrial	58
4.5.7 Exame microbiológico	59
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
5 RESULTADOS.....	62
5.1 GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	62
5.2 CORRELAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE UTERINA ..	63
5.3 ESCORE DE CONDIÇÃO CORPORAL (ECC).....	64

5.4 EXAME ULTRASSONOGRÁFICO.....	65
5.4.1 Mensuração do diâmetro cervical	65
5.4.2 Mensuração do diâmetro de corno uterino esquerdo	67
5.4.3 Mensuração do diâmetro de corno uterino direito	67
5.4.4 Presença de fluido intrauterino (FIU)	68
5.4.5 Presença de conteúdo hiperecogênico intrauterino (CHIU)	69
5.4.6 Avaliação subjetiva da vascularização do endométrio pelo método colorimétrico (modo color doppler)	70
5.4.7 Avaliação subjetiva da vascularização do mesométrio pelo método colorimétrico (modo color doppler)	71
5.5 HISTEROSCOPIA FLUIDA	72
5.6 CITOLOGIA ENDOMETRIAL	74
5.7 EXAME MICROBIOLÓGICO	76
5.8 DIAGNÓSTICO DE CURA POR HISTEROSCOPIA.....	77
5.9 APLICAÇÕES DE MEDICAMENTOS	78
6 DISCUSSÃO	80
6.1 GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	80
6.2 CORRELAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE UTERINA ..	81
6.3 ESCORE DE CONDIÇÃO CORPORAL (ECC).....	82
6.4 EXAME GINECOLÓGICO.....	83
6.4.1 Ultrassonografia.....	83
6.4.2 Histeroscopia.....	86
6.4.3 Citologia endometrial.....	86
6.4.4 Microbiologia	88
6.5 DIAGNÓSTICO DE CURA E EFICIÊNCIA	89
7 CONCLUSÕES	92
REFERÊNCIAS.....	93

1 INTRODUÇÃO

A cadeia produtiva do leite pode ser encontrada, mesmo que em diferentes aspectos, em todas as regiões brasileiras atuando como uma atividade geradora de renda, tributos e empregos (LOPES; REIS; YAMAGUCHI, 2007). Estimou-se em 2012 uma população de aproximadamente 211 milhões de bovinos no Brasil e uma produção leiteira de aproximadamente 32 bilhões de litros (IBGE, 2012). Com o passar das décadas a capacidade produtiva das vacas aumentou marcadamente. O impacto deste aumento foi uma redução na fertilidade destes animais, refletida pelo aumento de dias abertos, mais serviços por concepção e maior incidência de problemas reprodutivos (DHALIWAL; MURRAY; DOBSON, 1996).

Fisiologicamente uma “função de luxo” a reprodução é também um indicador de bem estar animal (DARWASH; LAMMING; WOOLLIAMS, 1997; WESTWOOD; LEAN; GARVIN, 2002; BUTLER et al., 2003). O desempenho reprodutivo insatisfatório é um importante entrave produtivo (GRÖHN; RAJALA-SCHULTZ, 2000), essa condição afeta a lucratividade do rebanho com a diminuição da produção leiteira e do número de bezerros produzidos, aumento da taxa de descarte e aumento do número de dias abertos (FOURICHON; SEEGER; MALHER, 2000; GRÖHN; RAJALA-SCHULTZ, 2000; DRILLICH et al., 2004; LEBLANC, 2007). Rajala e Gröhn (1998) estimaram que animais que apresentassem distocia, retenção de placenta e infecções com sede no útero nas primeiras 2 semanas após o parto teriam respectivamente perdas produtivas de 2,2, 1,4 e 1,3 Kg de leite por dia. LeBlanc (2007) estimou custar no Canadá cerca de US\$1 a US\$3 por animal os dias abertos em função de problemas reprodutivos.

A infecção uterina é uma das importantes causas de perdas econômicas nos rebanhos leiteiros (LEBLANC, et al., 2002a; KASIMANICKAM et al., 2004; SHELDON, 2004). Durante o puerpério ocorre a maior incidência da doença acarretando aumento do intervalo entre partos, bem como uma taxa de concepção 20% menor (LEBLANC, et al., 2002a).

A endometrite é um processo inflamatório superficial do endométrio, que não atinge camada mais profunda que o estrato esponjoso do tecido. Histologicamente a endometrite é caracterizada por dano epitelial, infiltração de células inflamatórias, congestão vascular, edema e por variados graus de acúmulo de linfócitos e plasmócitos nas camadas superficiais do tecido (KENNEDY; MILLER, 1993; BONDURANT, 1999).

Embora seja bem conhecido o montante de prejuízos ocasionados pela enfermidade na indústria leiteira, o tratamento desta doença é alvo de considerável controvérsia entre médicos veterinários, particularmente a respeito de que terapia utilizar, que vacas tratar ou mesmo a respeito da validade do tratamento (GILBERT, 1992). Uma grande variedade de tratamentos para endometrites já foram relatados, incluindo infusões uterinas de antissépticos, uso de antibióticos locais ou sistêmicos, prostaglandinas $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), estradiol e tratamentos alternativos (HEUWIESER et al., 2000; LEBLANC, et al., 2002b; GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005; MACHADO et al., 2012).

Nota-se que poucos trabalhos chegam a afirmações conclusivas a respeito da viabilidade de tratamentos para a endometrite, embora esta enfermidade constitua um entrave notável para a produção de produtos de origem animal, causando grandes prejuízos a esta indústria. O presente trabalho testou a eficiência de 3 diferentes tratamentos para as endometrites dos graus II e III, com o intuito de auxiliar o Buiatra a implantar uma conduta terapêutica com o fim de reduzir os prejuízos causados pela endometrite nos rebanhos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONTEXTO DAS DOENÇAS DA REPRODUÇÃO NO MERCADO DE LEITE

Uma produção leiteira lucrativa carece de uma administração eficiente quanto ao manejo dos custos do rebanho leiteiro. O grande objetivo da indústria leiteira é abastecer o mercado consumidor. O desempenho reprodutivo insatisfatório é um importante entrave produtivo (GRÖHN; RAJALA-SCHULTZ, 2000).

Com o passar das décadas a capacidade produtiva das vacas aumentou marcadamente. O impacto deste aumento foi uma redução na fertilidade destes animais, refletida pelo aumento de dias abertos, mais serviços por concepção e maior incidência de problemas reprodutivos (DHALIWAL; MURRAY; DOBSON, 1996). A alta produção leiteira pode contribuir em um balanço energético negativo em alguns animais, especialmente em animais em crescimento, aumentando assim a ocorrência de doenças. O descarte seletivo atrapalha a identificação do problema, pois animais altamente produtivos têm tendência de permanecer mais no rebanho, embora causem mais despesas com tratamentos veterinários do que animais de menor produção (GRÖHN; RAJALA-SCHULTZ, 2000). É óbvio que animais doentes tenham perdas na produção leiteira, Rajala e Grohn (1998) estimaram que animais que apresentassem distocia, retenção de placenta e infecções com sede no útero nas primeiras 2 semanas após o parto teriam respectivamente perdas produtivas de 2,2, 1,4 e 1,3 Kg de leite por dia. LeBlanc (2007) estimou custar no Canadá cerca de US\$1 a US\$3 por animal os dias abertos em função de problemas reprodutivos.

Um desempenho reprodutivo ruim afeta a lucratividade do rebanho com a diminuição da produção leiteira e do número de bezerros produzidos, aumento da taxa de descarte e aumento do número de dias abertos. (FOURICHON; SEEGER;

MALHER, 2000; GRÖHN; RAJALA-SCHULTZ, 2000; DRILLICH et al., 2004; LEBLANC, S., 2007).

2.2 TRATO GENITAL FEMININO BOVINO

No sistema reprodutor está incluída a contraparte masculina, vários órgãos que contribuem diretamente ou complementam a função primária da reprodução (BANKS, 1991). O trato genital feminino é composto de ovários, ovidutos, tubas uterinas, útero, cérvix uterina, vagina e genitália externa (HAFEZ, 2004; GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005). Os órgãos genitais internos são sustentados pelo ligamento largo, que consiste do mesovário, que suporta o ovário, do mesossalpinge que suporta os ovidutos e do mesométrio que suporta o útero. A união do ligamento largo é dorsolateral na região do ílio, local onde o útero se dispõe como os cornos de um carneiro com a convexidade dorsal e ovários localizados junto a pelve (HAFEZ, 2004). O útero é um órgão tubular com estrutura músculo-membranosa, bipartido, formado por um corpo (*corpus uteri*), cornos uterinos (*cornua uteri*) e cérvix (*colo, cérvix uteri*), sua parede é dividida em três regiões diferentes: endométrio, miométrio e perimétrio. O endométrio é a camada da mucosa, constituída pelo epitélio normalmente colunar e lâmina própria submucosa; o miométrio é composto uma camada circular interna espessa de músculos lisos e uma subcamada longitudinal externa delgada que se continua no mesométrio; o perimétrio é uma camada serosa típica (BANKS, 1991).

2.3 PUERPÉRIO

O puerpério começa após o delivramento dos anexos fetais, que em condições fisiológicas deve ocorrer entre 6 e 8 horas após a parição. Este período adaptativo da parturiente é didaticamente dividido em puerpério recente que se estende até o 10^o dia, nesse período ocorre as retenções de secundinas e a metrite puerperal aguda; o puerpério recente se encontra dentro do puerpério clínico que se estende até o 21^o dia, neste ocorre a total regressão das dimensões uterinas, outro fato a ser ressaltado ocorre entre os 15^o e 30^o dias pós-parto quando ocorre o início da função ovariana; a última fase é denominada puerpério tardio, prolongando-se do 21^o ao 42^o segundo dia pós-parto sendo marcada pela completa involução do endométrio que torna o útero apto a uma nova gestação (GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005).

Na parição e nos primeiros dias do puerpério o útero sofre uma intensa e maciça contaminação por microrganismos presentes no ambiente, sendo fundamental a consideração da existência de uma microbiota fisiológica durante o período de involução uterina. Conforme pode ser verificado nas duas primeiras semanas do puerpério, a frequência de vacas com contaminação uterina é maior do que 90%, ocorrendo uma significativa diminuição dessa frequência com a evolução do puerpério, pois há uma eliminação de uma boa parte destas contaminações decorrentes da ação dos mecanismos de defesa uterino (GRIFFIN; HARTIGAN; NUNN, 1974; BONDURANT, 1999; GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005). Stevens et. al. (1995) obtiveram grande quantidade de cultivos positivos de conteúdo uterino de vacas consideradas normais, e sugeriram que isso acontece principalmente durante o período puerperal, fato que requer, segundo Campero, Conosciuto e Ordizola (1992) a realização de estudos detalhados no âmbito bacteriológico, histopatológico e citológico, para uma correta abordagem do conjunto das alterações do ambiente uterino para o diagnóstico das infecções uterinas. Griffin, Hartigan e Nunn (1974) provaram que na 6^o semana pós-parto a presença de bactérias no útero já denota uma infecção uterina e

não mais uma contaminação. A contaminação bacteriana do útero envolve um largo espectro de espécies (GRIFFIN; HARTIGAN; NUNN, 1974; SHELDON et al., 2002). Os patógenos mais comumente associados com manifestação clínica de doenças uterinas são *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp*, *Prevotella melaninogenicus*, *Proteus spp* e *Streptococcus* α hemolítico (GRIFFIN; HARTIGAN; NUNN, 1974; BONDURANT, 1999; GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005; WILLIAMS et al., 2005). Recentemente, Machado et al. (2012) analisaram a composição filogenética dos microrganismos uterinos pela abordagem metagenômica, na qual pode-se identificar micro-organismos cultiváveis e não cultiváveis. Foram encontrados 11 filotipos, sendo que *Fusobacteria* e *Bacterioides* foram os filotipos predominantes; *E. coli*, *T. pyogenes* e *F. Necrophorum* figuraram como os principais agentes etiológicos das infecções uterinas.

Sugere-se que a infecção por *E. coli* no início do puerpério induza alterações que favoreçam a infecção por bactérias anaeróbicas (*F. necrophorum*) e anaeróbicas facultativas (*T. pyogenes*) 90% das vacas com *E. coli* fimH positivas aos 3 primeiros dias pós-parto foram infectadas por *F. necrophorum*, e uma semana depois a presença de *F. necrophorum* favoreceu aparecimento de *T. pyogenes* (BICALHO et al., 2012).

A contaminação bacteriana uterina é qualitativa e quantitativamente dependente do equilíbrio entre o crescimento bacteriano e os mecanismos de defesa do animal (SHELDON; DOBSON, 2004).

2.4 ENDOMETRITE

A endometrite é um processo inflamatório superficial do endométrio, que não atinge camada mais profunda que o estrato esponjoso do tecido. Histologicamente a endometrite é caracterizada por dano epitelial, infiltração de células inflamatórias, congestão vascular, edema e por variados graus de acúmulo de linfócitos e plasmócitos nas camadas superficiais do tecido (KENNEDY; MILLER, 1993; BONDURANT, 1999).

Sheldon et al. (2006) propuseram que endometrite é determinada pela identificação da eliminação de catarro genital purulento, sem a manifestação de sintomas sistêmicos, a partir dos 21 dias pós-parto ou eliminação de catarro genital de aspecto mucopurulento após os 26 dias pós-parto. Este período limite para o diagnóstico foi estabelecido em função da alta taxa de resolução espontânea observada até os 21 dias de puerpério, além das variações no aspecto normal do lóquio observado neste período. Sheldon et al. (2009) afirmaram que a função ovariana em bovinos está diretamente prejudicada em casos de endometrite, dependendo da gravidade da contaminação uterina no puerpério, pois em alguns casos as endotoxinas inibem a secreção pulsátil do LH na glândula pituitária suprimindo a secreção hipotalâmica de GnRH. Alguns animais com liberação normal de LH não apresentam um aumento da concentração sanguínea de estradiol, sugerindo desta forma que as endotoxinas têm ação direta sobre os ovários (BATTAGLIA et al., 2000). Endotoxinas bacterianas estimulam o sistema imunológico ativando a liberação de citocinas como as interleucinas I, VI e VIII que por sua vez estimulam o fígado a secretar proteínas de fase aguda (SHELDON et al., 2001; BEUTLER et al., 2003).

A endometrite não aparente foi definida como um quadro de inflamação endometrial, normalmente determinada pela citologia, na ausência de secreção purulenta identificada através da vaginoscopia. Em animais sem sinais aparentes a enfermidade é diagnosticada pela mensuração da proporção de neutrófilos presentes em um esfregaço de células endometriais coletadas por lavado uterino ou pelo uso de escova citológica (SHELDON et al., 2006). Kasimanickam et al. (2004) e Gilbert et al. (2005) constataram que os animais com endometrite diagnosticada pela citologia endometrial tinham menores taxas de concepção ao primeiro serviço, tinham aumento dos dias em aberto, repetindo estro necessitando de mais inseminações. DuBuc et al. (2010) investigaram a porcentagem de animais que apresentavam catarro genital e endometrite diagnosticada por citologia e encontraram apenas de 36% a 38% de concordância. Provaram desta forma, a fragilidade de um diagnóstico de endometrite firmado sobre a manifestação de catarro genital, sintoma que pode estar ligado a outras entidades mórbidas como cistite, vaginites e cervicites. Firmaram neste estudo o conceito de que o diagnóstico de inflamação endometrial depende da avaliação

citológica e sugeriram que a presença de secreção purulenta eliminada em vagina voltasse a ser classificada como catarro genital e que a endometrite que fosse diagnosticada somente pela citologia endometrial fosse chamada de endometrite citológica .

2.5 EXAME GINECOLÓGICO

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

2.5.1 Vaginoscopia

A avaliação por vaginoscopia, segundo Miller et al. (1980) e Leblanc et al. (2002a) para detectar secreções anormais provenientes do útero é um método rápido, simples e com sensibilidade e especificidade maiores do que a palpação retal. A vaginoscopia tem como vantagem, a praticidade e o baixo custo, além de fornecer

outras informações complementares como a presença de lacerações na parede vaginal, a detecção de odores e características da secreção genital. A vaginoscopia tem como vantagem em relação à inspeção externa e à palpação vaginal eliminar diagnósticos falso positivos gerados pela manifestação de secreções purulentas oriundas de vaginites, cistites e pielonefrites (SHELDON et al., 2006). LeBlanc et al. (2002a) relatou ter encontrado para a vaginoscopia uma sensibilidade de 20% e uma especificidade de 88% tendo o diagnóstico positivo de prenhes aos 120 e 150 dias como padrão ouro, Drilich et al. (2004) relatou ter encontrado para a vaginoscopia uma sensibilidade de 12% e uma especificidade de 92% quando se utilizando da citologia esfoliativa como referência e Barlund et al. (2008) encontrou uma sensibilidade de 54% e uma especificidade de 95% tendo também a citologia esfoliativa endometrial como padrão ouro.

A vaginoscopia oferece subsídios ao técnico para classificar a secreção genital e assim inferir sobre a intensidade do processo inflamatório e infeccioso instalado no trato genital feminino (GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005; WILLIAMS et al., 2005; BARLUND et al., 2008; ORAL 2009). Grunert, Birgel e Vale (2005) classificaram as alterações da secreção vaginal como catarros genitais. Neste sistema, quando a vaginoscopia revela um muco “sujo”, fluxo mucoso turvo com estrias de catarro, cérvix ligeiramente aberta, maior umidade da mucosa vaginal mesmo na fase progesterônica do ciclo estral e cérvix com rosado mais intenso que o usual se tem caracterizado o catarro genital do grau 1, quando a vaginoscopia revela uma secreção muco-purulenta, com hiperemia da mucosa cervical abertura do óstio cervical, podendo haver prolapso do primeiro anel cervical caracteriza-se o catarro genital de grau 2, quando o exame revela um catarro genital de aspecto purulento, podendo este apresentar mau cheiro, umidade vaginal aumentada, cérvix pérvia, podendo haver prolapso dos anéis de Burdi caracteriza-se o catarro genital do grau 3. Willians et al. (2005) propôs um sistema semelhante: a secreção vaginal era classificada em um escore de 0 a 3, sendo que “0” se aplicava a uma secreção transparente, o escore “1” a uma secreção turva com estrias de catarro, o escore “2” a secreção muco-purulenta caracterizada por uma proporção de 50% muco e 50% pus e o escore “3” que caracterizaria uma secreção constituída por mais de 50% de pus, nesse mesmo estudo os autores correlacionaram o crescente do escore com a

intensidade e gravidade da infecção através de comparação com resultados do exame microbiológico, provando a validade da técnica. Entretanto a vaginoscopia frequentemente falha em identificar todas as fêmeas bovinas que estão com infecções uterinas, em alguns casos de piometra em que a cérvix possa se apresentar totalmente fechada ou as não aparentes caracterizadas por pequenas inflamações do endométrio que possam apresentar ou não secreção uterina turva como a eliminada no cio, sendo assim o desafio maior para o clínico veterinário é ter subsídios e métodos eficientes para detectar todos os animais com o problema e que possuam o diagnóstico de infertilidade (KASIMANICKAM et al., 2004).

2.5.2 Exame ultrassonográfico

Após o parto o útero encontra-se muito aumentado, medindo aproximadamente 1 metro em comprimento e pesando de 8 a 10 kg. Em geral, a involução macroscópica do útero ocorre em aproximadamente 3 a 5 semanas pós-parto, período em que o útero deverá pesar aproximadamente 0,9 kg e o diâmetro do corno uterino pré-gravídico deverá medir menos que 5 cm (GIER; MARION, 1968). A involução da cérvix por sua vez ocorre mais lentamente, completando o processo por volta das 4 a 6 semanas pós-parto (MORROW et al., 1966). A involução normal do trato genital é fundamental para a saúde uterina. O estabelecimento da prenhez depois do parto depende do retorno anatômico e funcional do trato genital a um estado semelhante ao anterior a gestação (MATEUS et al., 2002). Slama et al. (1991) provaram que um quadro de infecção uterina predispõe a uma involução retardada do útero no puerpério. LeBlanc et al. (2002) demonstraram que a detecção de um processo de involução cervical retardado está relacionada a um desempenho reprodutivo inferior aos de animais que foram diagnosticados como normais. Por esta razão Wehrend et al. (2003) ressaltaram a importância da avaliação da involução uterina e cervical para auxiliar na diferenciação entre manifestações patológicas e fisiológicas. Sheldon et al. (2004) corroboraram que

os diâmetros cervical e uterino em bovinos saudáveis entre 25 e 30 dias pós-parto encontram-se, respectivamente, menores que cinco cm.

LeBlanc et al. (2002a) utilizaram o método da palpação cervical e uterina transretal para determinar o diâmetro e relacioná-lo à detecção de processos infecciosos uterinos e concluíram que técnicos que diagnosticam processos inflamatórios baseados na palpação uterina transretal somente ou avaliando critérios outros que não a mensuração dos diâmetros uterinos e cervical realizam um grande número de diagnósticos falso positivos e tratam animais que não necessitam causando grandes despesas aos produtores. Okano e Tomizuka (1987) e Sheldon et al. (2006) afirmaram que o método ultrassonográfico possui a vantagem de ser o método de avaliação uterina mais exato que a palpação retal, objetivo e não invasivo, tendo como vantagem a realização de um diagnóstico em tempo real. Concluíram ainda, que o método é eficiente na avaliação da involução uterina no puerpério através da mensuração dos diâmetros cervical e uterino e da visualização da presença ou não de fluidos no lúmen. Mateus et al. (2002) afirmaram que a mensuração uterina por ultrassonografia é um método de fácil realização e permite uma comparação de resultados confiáveis entre animais.

A determinação da presença de líquido intrauterino aumentado embora subjetivo por não haver na literatura científica uma padronização, constitui um método confiável, com boa especificidade para o diagnóstico da endometrite após a terceira semana pós-parto (MATEUS et al., 2002; KASIMANICKAM et al., 2004; BARLUND et al., 2008; ORAL et al., 2009).

A ultrassonografia Doppler vem sendo empregada na medicina para realização de estudos hemodinâmicos do útero e do ovário durante o ciclo menstrual em mulheres férteis (STEER et al., 1990) e inférteis (STEER et al., 1994), bem como para verificação das causas de perdas gestacionais (FERREIRA et al., 2007), e ainda é utilizada para monitoramento da vascularização ovariana e uterina em programas de fertilização in vitro (FIV) e transferência de embriões (TE) humanos (COULAM et al., 1994; YANG et al., 1999; PAN et al., 2004).

2.5.3 Exame citológico

Gilbert et al. (1998) e Kasimanickan et al. (2004) defendem, assim como Cordeiro et al. (1989) que a citologia endometrial ao contrário da biópsia uterina é um método prático, menos oneroso e eficiente para a avaliação dos processos infecciosos uterinos, ressaltando ainda que os neutrófilos são a principal linha de defesa do endométrio.

Kasimanickan et al. (2004) realizaram um trabalho pioneiro para avaliação dos métodos de diagnóstico das infecções uterinas por meio da utilização da citologia endometrial e da verificação da presença de fluidos uterinos pelo método ultrassonográfico. Esses autores estabeleceram que a porcentagem de neutrófilos em um processo infeccioso uterino inicial entre os dias 20 e 33 pós-parto e entre os 34 a 47 dias pós-parto eram, respectivamente, superiores a 18% e 10%. Concluíram, através de correlações com índices reprodutivos como intervalo entre partos, número de inseminações e dias em aberto, que esta condição, assim como a detecção de fluidos uterinos acarretariam prejuízos na performance reprodutiva. Estas constatações confirmaram estudos anteriores que destacaram serem os neutrófilos as primeiras e mais importantes células fagocitárias recrutadas da circulação periférica para o lúmen uterino durante um processo infeccioso local (ZERBE et al., 2002). Zerbe et al. (2003) ainda verificaram que a interleucina 8 era responsável por esta migração de neutrófilos para o útero.

Em outro estudo, Kasimanickan et al. (2005) compararam a eficiência do método de colheita por meio do lavado uterino e pela escova citológica, para avaliar a citologia endometrial, com o intuito de diagnosticar a endometrite não aparente em vacas no puerpério. Evidenciaram que os resultados obtidos pela técnica da escova citológica foram superiores na detecção de animais com endometrite, indicando que este é um meio mais consistente e confiável de colheita que aquela do lavado uterino para avaliar a citologia endometrial em vacas no puerpério.

2.5.4 Histeroscopia

A histeroscopia permite a inspeção da superfície endometrial e a detecção de sinais de inflamação. Na histeroscopia convencional, com o uso de CO₂ em humanos, a endometrite crônica em humanos é caracterizada pela presença de regiões de hiperemia, localizada ou espalhadas pela cavidade, apresentando um aspecto semelhante ao da superfície de um morango (CRAVELLO et al., 1997). As lesões podem também aparecer com o aspecto de placas esbranquiçadas friáveis que sangram facilmente (DOTTO et al., 2003). No entanto, áreas avermelhadas no endométrio podem ser resultado do rompimento de vasos sanguíneos causados pela distensão com CO₂, de variações hormonais, hipertensão, doenças auto imunes e outras causas (FRASER; HICKEY, 2000). Recentemente, o uso de solução salina para distender a cavidade uterina em humanos se tornou o método de escolha, uma vez que não causa maiores efeitos sobre a microcirculação do endométrio, proporciona uma distensão mais suave além da lavagem continua da cavidade uterina, constituindo então um método mais confiável de avaliação histeroscópica (INDMAN, 2000; CICINELLI et al., 2003). Cicinelli et al. (2005) encontraram sensibilidade e especificidade de 91,8% e 92,9%, respectivamente, para o diagnóstico por histeroscopia fluida de endometrite crônica em humanos baseados na observação de edema e hiperemia da mucosa. Cicinelli et al. (2010) reportaram correlação significativa entre o uso da histeroscopia fluida e da histopatologia para o diagnóstico da endometrite crônica em mulheres. Babacan et al. (2014) notaram haver grande concordância entre o diagnóstico firmado através de ultrassonografia transvaginal e a histeroscopia para processos patológicos no útero de pacientes humanas. Madoz et al. (2010) utilizando-se da histeroscopia convencional com uso de CO₂ como meio distensor viram na técnica uma ferramenta valorosa para o entendimento das afecções com sede no útero de bovinos.

2.6 TRATAMENTO

Apesar dos conhecidos prejuízos ocasionados pela endometrite na indústria leiteira, o tratamento desta enfermidade ainda é alvo de considerável controvérsia entre médicos veterinários, particularmente a respeito de que terapia utilizar, que vacas tratar ou mesmo a respeito da validade do tratamento (GILBERT, 1992).

Segundo LeBlanc et al. (2002b) nestes casos, o princípio geral do tratamento envolve a parada e a resolução do processo inflamatório que causa prejuízos à fertilidade, afirmando então que praticamente os tratamentos tem como objetivo reduzir a carga de microrganismos patogênicos e auxiliar os processos de defesa e reparo uterinos.

Uma grande variedade de tratamentos para endometrites já foram relatados, incluindo antibióticos locais ou sistêmicos, prostaglandinas $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) ou estradiol (LEBLANC et al., 2002b; GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005). Enquanto Drilich et al. (2005), Heuwieser et al. (2000), Kasimanickan et al. (2005) e Galvão et al. (2009) defendem o uso da utilização de análogos de $PGF_{2\alpha}$ para o tratamento de catarros genitais em suas diferentes intensidades. Relatou-se que o tratamento em que é feita a utilização de $PGF_{2\alpha}$ causa efeitos deletérios ao desempenho reprodutivo, aumentando os dias em aberto em aproximadamente 20 dias quando comparados a animais não tratados, além de ocasionar aos 150 dias uma menor taxa de prenhez (LEBLANC et al., 2002b; MEJIA; LACAU-MENGIDO, 2005). Haimerl et al. (2002) após avaliarem 68 trabalhos envolvendo o uso de $PGF_{2\alpha}$ no tratamento de infecções uterinas em análise de medicina baseada em evidências concluíram que esta não constitui uma alternativa interessante.

LeBlanc et al. (2002b) afirmaram que os melhores resultados de tratamentos para endometrite foram observados quando estes foram realizados entre 26 e 33 dias pós parto.

Grunert, Birgel e Vale (2005) e Goshen e Shpigel (2006) afirmam que a utilização da infusão intrauterina de Cloridrato de Tetraciclina, um antibiótico de baixo custo, constitui um tratamento eficiente para os casos de endometrites. A administração intrauterina de Cefapirina, medicamento conhecido por não produzir resíduos no leite quando utilizado desta maneira, também foi caracterizado como uma forma eficiente de tratamento para a endometrite (LEBLANC et al., 2002b; KASIMANICKAM et al., 2005). O Ceftiofur, tido como medicamento de eleição nos EUA para tratamento da metrite puerperal, quando administrado pela via intramuscular pode ser efetivo para o tratamento dos catarros genitais por gerar concentrações séricas e locais efetivas (DRILLICH et al., 2006).

3 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivos avaliar e comparar a eficiência de tratamentos para as endometrites de graus II e III em vacas leiteiras e comprovar o benefício do emprego de condutas terapêuticas para a resolução desta enfermidade causadora de prejuízos à indústria leiteira.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 PROPRIEDADES VISITADAS

Foram realizadas visitas em 3 propriedades leiteiras nas quais existia a prática do controle das datas de cobertura e parição dos animais. Os municípios onde foram realizadas visitas para colheita de material foram São Pedro, SP; Bragança Paulista, SP e Turvelândia, MG.

4.2 BOVINOS FÊMEAS DA RAÇA HOLANDESA SUBMETIDAS AO EXAME CLÍNICO E EXAME ESPECÍFICO DO TRATO REPRODUTIVO

Foram utilizadas neste estudo 120 vacas de aptidão leiteira da raça Holandesa, provenientes de fazendas leiteiras dos estados de São Paulo e Minas Gerais. Estas fêmeas bovinas apresentavam-se no puerpério entre 25 e 35 dias pós-parto e manifestavam endometrite atestadas por histeroscopia e designadas como graus II ou III.

Estes animais foram alocados de forma aleatória em 4 grupos experimentais constituídos de 30 animais. Estes eram o grupo “c” ou controle, que não receberam qualquer tratamento; o grupo I que recebeu infusão intrauterina de Oxitetraciclina; grupo II, tratado com infusão intrauterina de Cefapirina, Grupo III com injeções subcutâneas de Ceftiofur (Tabela 1).

4.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Na primeira visita, os animais selecionados por se enquadrarem nos critérios acima mencionados, após serem submetidos à avaliação clínica geral, avaliação ginecológica e colheita de material para exame microbiológico, receberam o tratamento de acordo com o grupo ao qual foram designados de maneira aleatória, com um intervalo de 7 dias foi realizada uma segunda visita e repetido o exame ginecológico, os bovinos que permanecerem enfermos foram submetidos a uma nova aplicação do tratamento, mantendo-se a terapia designada ao grupo experimental ao qual pertenciam, na terceira visita, 14 dias após a primeira intervenção, o procedimento realizado ao sétimo dia foi repetido; ao vigésimo oitavo dia os animais foram avaliados pra determinar o sucesso ou falha terapêutica do tratamento (Tabela 1).

O tratamento instituído ao grupo I envolveu 1 infusão intrauterina de 20 ml de Oxitetraciclina a 20%, produto comercial Terramicina® LA. Os animais do grupo II receberam uma infusão intrauterina de 500mg de cefapirina, produto comercial Metricure®, os animais do grupo III 1 injeção subcutânea de Ceftiofur (CCFA) 6,6 mg/Kg de peso vivo, produto comercial Excede® (Tabela 1).

Tabela 1 - Grupos experimentais e desenho do estudo

Grupo/tratamento	Visita I	Visita II	Visita III	Vista IV
Grupo C	-	-	-	-
Grupo I	OT	OT	OT	-
Grupo II	CE	CE	CE	-
Grupo III	C	C	C	-

Legenda: C: controle; OT: Oxitetraciclina; CE: Cefapirina; C: Ceftiofur.

4.4 AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO

A eficiência do tratamento foi avaliada quanto à regressão do quadro clínico. Neste sentido avaliou-se o escore de condição corporal; a capacidade do tratamento era exercer efeito sobre o processo de involução uterina, realizado através da monitoração por ultrassonografia das dimensões uterinas; o efeito do tratamento sobre a presença e a característica de conteúdo intrauterino; a ação do tratamento sobre o padrão hemodinâmico do útero; sobre o escore de avaliação uterina por histeroscopia; sobre a proporção de polimorfonucleares (PMN) identificados no exame de citologia endometrial; na proporção de animais curados ao fim do experimento e sobre a velocidade de cura de cada tratamento, avaliada pelo número de aplicações necessárias para se alcançar o resultado desejado.

4.5 EXAME GINECOLÓGICO

4.5.1 Inspeção

Os animais eram avaliados quanto a possíveis alterações de constituição, hábito, atitude e condições de nutrição. Avaliou-se o escore de condição corporal (ECC) utilizando-se do sistema de escale de 5 pontos conforme descrito por Edmonson et al. (1989). Procurou-se na região perineal e circunvizinhança (base da cauda e laterais dos ísquios), na metade posterior da coxa e nos pelos vulvares a presença de vestígios de muco ou secreção de fluxo vaginal. Observou-se modificações do volume, forma, posição e comprometimento da estrutura da vulva, além da presença de retrações e

cicatrizes dos lábios vulvares. A exposição da mucosa vulvo-vestibular era realizada com ligeiro afastamento da rima vulvar com fins de avaliar a coloração desta, investigava-se a presença de vesículas e pústulas.

4.5.2 Exploração Clínica da cérvix e Útero por Palpação Retal

Em sequência à inspeção era realizada a avaliação clínica do sistema genital feminino por palpação retal conforme o proposto por Grunert, Birgel e Vale (2005).

O braço protegido com luva e adequadamente lubrificado com mucilagem de carboxi-metil-celulose era introduzido no reto do bovino. O exame se iniciava com o encontro da cérvix, da bifurcação e da prega intercornual e quando possível o tracionamento do conjunto para a cavidade pélvica. Realizava-se a palpação dos cornos uterinos, ovários, evidenciando formações que caracterizassem sua função, como folículos ou corpo lúteo e as formações anatômicas anexas aos órgãos genitais, ligamentos, artérias e veias.

Para a avaliação da cérvix procurava-se avaliar a presença de algumas alterações morfológicas como aumento de volume simétrico, aumentos de volume assimétricos e localizados, além disso, o examinador notava se a cérvix estava sem aderências, de modo que se encontrasse livre na cavidade pélvica e pudesse ser tracionada em todas as direções.

Ao examinar o útero procurava-se verificar a posição do útero dentro da cavidade, o seu tamanho, a simetria de seus cornos e a consistência do órgão. A notação relativa ao tamanho do útero era feita utilizando a notação “E” que era graduado de acordo com o demonstrado no quadro 1.

Quadro 1 - Graduação referente ao tamanho do útero à palpação retal

Notação	Espessura
EI	Pouco espesso ou pequeno
EII	Espessura ou tamanho médio
EIII	Espesso ou de tamanho grande
EIV	Muito espesso
EV	Volumoso
EVI	Muito volumoso

Fonte: (GRUNERT et al., 2005)

Os cornos uterinos eram classificados em simétricos e assimétricos. A notação referente a essas observações eram “s” nos casos de simetria, “As” nos casos de assimetria, à intensidade destes casos era atribuída 3 variantes: pequena (+--), moderada (++-) e grande (+++). Neste momento quando possível reconhecia-se o corno que havia gestado ou pré-gravídico, geralmente portador de uma pequena assimetria. A consistência do útero era representada pela letra “C”, sendo “CI” útero permanentemente flácido ou seja, não se contraía sob estímulos de palpação, “CII” útero reagente, contraía e em seguida relaxava e “CIII” útero sob enérgica e prolongada contração.

4.5.3 Inspeção Indireta da Vagina

Para a realização da inspeção indireta da vagina, um espéculo vaginal tubular de Götze, 38 x 4 cm, de aço inox, era utilizado para se induzir uma pneumo-vagina para a realização da observação endoscópica da cavidade. Para este fim o instrumento era

previamente lavado com água, detergente e com auxílio de uma esponja, era flambado em uma bandeja de aço inox utilizando-se álcool como combustível e resfriado com solução antisséptica a base de iodophor bem diluída, que garantia a lubrificação no momento em que o aparato era introduzido na vagina do animal, previamente submetido a higienização da região perineal e da vulva. A higienização da fêmea era realizada com a utilização de papel toalha.

Com o auxílio do endoscópio avaliava-se a projeção vaginal da cérvix (*portio vaginalis cervicis*) quanto à condição do óstio vaginal da cérvix, que pode encontrar-se pérvio ou fechado (figura 1). Quando aberto, a abertura era graduada com a utilização de números arábicos como sugerido por Grunert, Birgel e Vale (2005) conforme mostra o quadro 2.

Figura 1 - Exemplos de observação endoscópica da projeção vaginal da cérvix

Quadro 2 - Graus de abertura e características do óstio cervical

Notação	Abertura e característica do óstio do canal cervical
0	O orifício do canal cervical apresenta-se fechado
1	Abertura semelhante a um canudo (aproximadamente 3mm de diâmetro)
2	Abertura semelhante a um lápis (aproximadamente 3mm de diâmetro)
3	Abertura semelhante a um dedo (aproximadamente 15mm de diâmetro)
4	Abertura semelhante a dois dedos (aproximadamente 30mm de diâmetro)
5	Abertura semelhante a três dedos (aproximadamente 45mm de diâmetro)

Fonte: (GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005)

A coloração da mucosa vaginal era avaliada levando-se em conta as observações feitas na vagina e principalmente na região do fórnix vaginal destacando-se particularidades de cor sobre a projeção vaginal da cérvix, a graduação foi realizada utilizando-se as cinco primeira letras maiúsculas do alfabeto remetendo as variadas colorações da mucosa e seus significados conforme o proposto por Grunert, Birgel e Vale (2005). (Quadro 3).

Quadro 3 - Coloração da mucosa vaginal e da projeção vaginal da cérvix e características

Notação	Coloração da Mucosa/Aspecto	Condição/Característica
A	Coloração rósea esmaecida/ rósea pálida	(Anêmica)
B	Rósea - sem sinais de irritação ou processo inflamatório	(normal)
C	Róseo avermelhada	(Hiperemia – cio ou processo inflamatório)
D	Fórnix de cor vermelha, rubor	(Hiperemia dos processos inflamatórios)
E	Vermelha intensa	(Condição patológica/ processo inflamatório intenso)
	Vermelha limitada as pregas do canal cervical	
	A letra P é adicionada a notação quando houver prolapso	(Prolapso dos anéis de Burdi)

Fonte: (GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005)

O grau de umidade da cérvix era avaliado e a notação referente a este era feita com algarismos romanos de acordo com o proposto por Grunert, Birgel e Vale (2005) como demonstra o quadro 4.

Quadro 4 - Coloração da mucosa vaginal e da projeção vaginal da cérvix e características

Notação	Grau de umidade	Ocorrência e significado
I	Mucosa seca, pegajosa	Displasia e hipoplasia ovariana em novilhas
II	Pequeno grau de umidade, muco menos viscoso	Início e final do interestro
III	Grau de umidade moderado da mucosa; mucosa brilhante/luzidia	No interestro suspeita-se de endometrite
IV	Intensa umidade da mucosa; cordões de muco viscoso entre porção ventral e dorsal da vagina	Pró-estro 19 e 20 dia do entre ciclo e pró-estro 1 a 4 dia do ciclo
V	Acúmulo de líquido na cavidade vaginal .	Avaliação do líquido

Fonte: (GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005)

Quando encontrada secreção alterada ou condição V, esta era classificada com as primeiras cinco letras minúsculas do alfabeto conforme o proposto por Grunert, Birgel e Vale (2005) e demonstrado no quadro 5.

Quadro 5 - Característica e aspecto da secreção vaginal

Notação	Secreção vaginal
n (a)	Transparente
mt (b)	Turva
mp (c)	Mucopurulenta
p (d)	Purulenta
s (e)	Sanguinolenta

Fonte: (GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005)

4.5.4 Exame Ultrassonográfico

Os bovinos triados foram submetidos ao exame ultrassonográfico do trato reprodutivo por via trans-retal, com aparelho da Sonosite® modelo M-Turbo®. Neste exame eram avaliados os diâmetros cervical e dos cornos uterinos, a presença e a característica de acúmulo de fluido intrauterino anormal e as características hemodinâmicas de endométrio e mesométrio.

As dimensões uterinas foram avaliadas em exames seriais de acordo com a técnica descrita por Meira Jr et al. (2012) com o intuito de observar um possível efeito de tratamento sobre a involução uterina dos animais enfermos (Figuras 2 e 3). A presença anormal de fluido no lúmen uterino (FIU) era classificada quando a coleção líquida resultava na observação de um diâmetro luminal em torno de $0,5 \text{ cm} \pm 0,1$ (Figura 4). A característica do conteúdo intraluminal era caracterizada como anecoica ou hiperecogênica, sendo os crescentes graus de ecogenicidade e o aumento da

densidade do líquido assim caracterizado associados com secreção de natureza purulenta, de acordo com o proposto por DesCoteaux, Gnemmi e Colloton (2010) (Figura 5).

A avaliação do padrão hemodinâmico do tecido uterino pela técnica colorimétrica (modo color doppler), utilizada para reconhecer alterações hemodinâmicas associadas ao estado gestacional, foi neste trabalho adaptada para estabelecer paralelo com o grau do processo inflamatório que atinge o útero e assim avaliar o efeito do tratamento sobre os padrões hemodinâmicos e da inflamação do endométrio assim por vir.

Os procedimentos envolveram a avaliação subjetiva da vascularização do endométrio e do mesométrio conforme o descrito por Ginther (2007) (Figuras 6 a 10).

Figura 2 - Mensuração em centímetros do diâmetro cervical por ultrassonografia

Figura 3 - Mensuração em centímetros do diâmetro dos cornos uterinos por ultrassonografia

Figura 4 - Caracterização da presença de fluido Intrauterino em quantidade anormal, evidenciada pela coleção de material anecóico no lúmen de ambos os cornos uterinos, causando uma expansão de 0,43 cm na luz do corno uterino esquerdo (C)

Figura 5 - Caracterização de conteúdo hiperecogênico intrauterino (CHIU)

Figura 6 - Caracterização de escore 0 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio (M) e 0 para endométrio (círculos vermelhos) pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler

Figura 7 - Caracterização de escore 1 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio 0 para endométrio pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler

Figura 8 - Caracterização de escore 2 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio e escore 0 para endométrio pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler

Figura 9 - Caracterização de escore 3 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio (m) e escore 1 para endométrio (e) pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler

Figura 10 - Caracterização de escore 4 para a avaliação subjetiva do padrão de vascularização do mesométrio (m) e escore 2 para endométrio (e) pela técnica de avaliação colorimétrica, em modo color doppler

4.5.5 Avaliação histeroscópica

A técnica utilizada no estudo foi a histeroscopia fluida. O exame foi realizado com o auxílio de um endoscópio rígido (430 mm de comprimento e 6 mm de diâmetro externo), equipado com 2 canais, um para a passagem de solução fisiológica, utilizado como meio distensor do lúmen uterino e outro pelo qual poderiam ser coletadas amostras citológicas e microbiológicas, o endoscópio foi introduzido na vagina e guiado

através da cérvix por palpação transretal. Solução fisiológica foi infundida até que o lúmen ficasse expandindo o suficiente para que fosse realizada a exploração do órgão. A presença de catarro mucopurulento ou purulento lesões inflamatórias de mucosa foram consideradas como sinais de endometrite de acordo com o proposto por Madoz et al. (2010). Após cada exame a ótica era lavada com água, os canais de trabalhos eram escovados com uma escova flexível de 0,20mm de diâmetro por 75cm de comprimento; imersa em detergente enzimático HS-Enzyme® da marca Strattner® conforme instruções do fabricante e depois desinfetada por imersão em ácido peracético Peroxylife® da marca Bell-Type® conforme instruções do fabricante.

Com o intuito de avaliar o efeito de tratamento sobre a saúde do endométrio, foi elaborado para este trabalho uma gradação de caráter qualitativo para se avaliar a intensidade do processo inflamatório. Para tanto as observações foram classificadas em escores de 0 a 3, sendo 0 atribuído às mucosas saudáveis e sem qualquer alteração e 3 às mucosas com grau maior de inflamação e alterações luminais que iam de presença de pus, fibrina e hiperemia (Figuras 11 a 14). A solução fisiológica recuperada após o exame permitiu avaliação macroscópica, citológica e microbiológica do lavado uterino.

Figura 11 - Histeroscopia fluida. Caracterização de escore 0 de endoscopia, mucosa saudável sem presença de pus

Figura 12 - Histeroscopia fluida. Caracterização de escore 1 de endoscopia, mucosa com lesões aparentes, marcadas por regiões hiperêmicas sem presença de acúmulo de maiores quantidades de pus, compatível com observações feitas em animais em processo de convalescência

Figura 13 - Histeroscopia fluida. Caracterização de escore 2 de endoscopia, mucosa edemaciada com lesões aparentes, marcadas por regiões hiperêmicas podendo haver presença de acúmulo de pus

Figura 14 - Histeroscopia fluida. Caracterização de escore 3 de endoscopia, mucosa edemaciada com lesões aparentes, marcadas por hiperemia disseminada, com presença de grande acúmulo de pus, podendo estar a mucosa coberta por pus e fibrina

4.5.6 Citologia Endometrial

Para esta avaliação as amostras foram colhidas com o auxílio do endoscópio. Uma alíquota do meio distensor, NaCl 0,9% estéril, recuperado ao fim da histeroscopia fluida foi utilizada. 150 μ L foram transferidos para uma câmara de citocentrífuga e as amostras foram centrifugadas em uma lâmina de vidro para microscopia a aproximadamente 550 rpm por 6 min de acordo com o processo descrito por Gilbert et al. (2005). O esfregaço resultante foi então corado com kit Panótica®. A avaliação da citologia uterina foi realizada através da contagem com diferenciação de 100 células, sob aumento de 400X, em um microscópio óptico da marca Olympus modelo CX31, para a determinação da porcentagem de células polimorfonucleares neutrófilos (%PMN). Para esta contagem a lâmina foi totalmente avaliada com fim de selecionar uma área representativa, dando preferência àquelas em que não houvesse sobreposição de células (Figura 15). As amostras foram processadas no laboratório de pesquisa do departamento de clínica médica da FMVZ-USP.

Figura 15 - Lâmina de citologia endometrial. Avaliação consiste na determinação da porcentagem de células polimorfonucleares neutrófilos

Legenda: Esfregaço de células endometriais: observa-se PMN (seta cheia); célula epitelial (seta vazia)

4.5.7 Exame microbiológico

O material utilizado no exame microbiológico foi colhido com o auxílio do endoscópio. Uma alíquota do meio distensor, NaCl 0,9% estéril, recuperado ao fim da

histeroscopia fluida foi utilizada para este fim. A solução salina estéril utilizada como meio de distensão foi infundida pelo canal de trabalho do endoscópio, previamente desinfetado com ácido peracético antes do exame, recuperada para o recipiente de origem sem que o seu conteúdo tivesse contato com o meio exterior. O frasco era então vedado e refrigerado até o processamento no laboratório de pesquisa do departamento de clínica médica da FMVZ-USP. A alíquota de 500 µL foi colhida na proximidade de um bico de bulsen, com a utilização de ponteiros autoclavados para este fim e adicionada em caldo tioglicolato (DIFCO®), e foram mantidas em refrigeração de 2° a 10° C e posteriormente enviadas ao Laboratório de Bacteriologia Geral do Instituto Biológico do Estado de São Paulo. Para realização do isolamento e identificação bacteriana, 10 µL da suspensão das amostras de lavado uterino em caldo tioglicolato foram semeados em ágar sangue de carneiro 5%, incubados por 72 horas a 37°C em condições de microaerofilia. Após o período de incubação havendo proliferação bacteriana neste meio, foram observadas as características morfológicas das colônias como tamanho, forma, coloração, presença e tipo de hemólise. A seguir, foi realizada a bacterioscopia, corando-se pelo método de Gram esfregaços das diferentes colônias, onde ao microscópio foram observadas a morfologia, a disposição das células e as características tintoriais ao Gram (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). As espécies bacterianas foram identificadas de acordo com Quinn et al. (2005) e Koneman et al. (2008) através das provas bioquímicas.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Antes das análises propriamente ditas, os dados não binários foram analisados em relação à presença de informações discrepantes (“outliers”) e normalidade dos resíduos (Shapiro-Wilk). Quando a premissa de normalidade não foi atendida, a transformação logarítmica foi necessária. Estes dados foram então analisados de

acordo com o PROC MIXED para modelos mistos (SAS Inst. Inc., Cary, NC), tendo os momentos de coleta (0, 7, 14 e 28 dias) como medidas repetidas.

Para essas análises, dentre as estruturas de covariância testadas, a que melhor se ajustou ao modelo estatístico foi escolhida baseado no menor valor do critério de informação Akaike corrigido (AICC) (WANG; GOONEWARDENE, 2004). O modelo incluiu efeito fixo de Tratamento, de Tempo (dias) e a interação entre Tempo e Tratamento. Efeito de Bloco, formado em função das 3 fazendas visitadas, foi incluído no modelo como efeito aleatório. Adicionalmente, as comparações de médias entre os tratamentos e entre os tempos foram realizadas através do teste de Tukey.

Se os dados não atenderam às premissas estatísticas, mesmo após transformação, foram então submetidos à estatística não paramétrica de ordem, pelo teste de Kurskal-Wallis, segundo PROC NPAR1WAY também do SAS. Neste caso particular, não foi possível estudar a interação entre Tempo e Tratamento.

Já os dados binários, "resposta ao tratamento, cura ou não", "presença de acúmulo de fluido intra uterino" e "presença de conteúdo hiperecogênico intrauterino" foram analisados de acordo com o PROC GLIMMIX para modelos também mistos, mas com distribuição diferente da normal (SAS Inst. Inc., Cary, NC). Também neste caso, o modelo incluiu as mesmas medidas repetidas e os mesmo efeitos fixos e aleatórios utilizados para a análise dos dados não binários, como descrito anteriormente. A diferença é que para estes dados foi utilizada a distribuição do tipo binária.

Para os dados das variáveis "escore de avaliação subjetiva de perfusão de endométrio" e "escore avaliação histeroscópica", utilizou-se as mesmas condições que os dados binários (PROC GLIMMIX do SAS), exceto que as distribuições utilizadas foram a de Poisson e Multinomial, respectivamente.

Para a análise de correlação entre as variáveis, utilizou-se o PROC CORR do SAS, pelo teste de correlação de Spearmann para variáveis que não apresentassem a distribuição normal.

Para todos os teste realizados foi adotado o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Os resultados obtidos durante o estudo estarão compilados neste capítulo em tabelas e gráficos.

5.1 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Conforme foi descrito nos materiais e métodos, a medida em que os animais curavam-se da enfermidade eram retirados do experimento e inseridos no manejo reprodutivo da fazenda, por este motivo o número de animais em cada grupo experimental diminuiu ao longo do experimento. O número de animais em cada grupo experimental por tempo está descrito na tabela 2. Dois animais do grupo controle não tiveram condições de ser avaliados por uma quarta vez, um animal veio a óbito e o outro foi retirado do estudo em função da instalação de aderências extensas no trato reprodutivo. O comportamento do universo amostral ao longo do tempo pode ser observado no gráfico 1.

Tabela 2 - Número amostral dos grupos experimentais nos 4 tempos

Tempo	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina
1	30	30	30	30
2	30	30	30	30
3	19	19	19	17
4	9	8	10	7

Gráfico 1 - Comportamento do número amostral dos grupos experimentais ao longo o experimento

5.2 CORRELAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE UTERINA

A utilização do escore de avaliação uterina por histeroscopia fluida apresentou correlação positiva com as outras técnicas diagnósticas empregadas no estudo. Apresentou correlação de 0,42, para $P = 0,0001$ com a citologia endometrial e apresentou correlação com as demais avaliações ultrassonográficas, a descrição das correlações pode ser observada na tabela 3.

Tabela 3 - Correlação entre a histeroscopia e os demais métodos diagnósticos

Escore de Histeroscopia		
Citologia endometrial	0,42	$P = 0,0001$
CHIU	0,30	$P = 0,0001$
EMES	0,29	$P = 0,0001$
Cerv	0,27	$P = 0,0001$
FIU	0,25	$P = 0,0001$

Legenda: CHIU = presença de conteúdo hiperecogênico intra uterino; EMES = escore de vascularização de mesométrio; Cerv = mensuração em cm do diâmetro cervical; FIU = presença de quantidades anormais de fluido intrauterino

5.3 ESCORE DE CONDIÇÃO CORPORAL (ECC)

Houve efeito da interação entre tratamento e tempo para o ECC . Observou-se que à terceira coleta, o grupo tratado com Cefapirina apresentou um escore de condição corporal menor do que o dos animais tratados com Ceftiofur ($P = 0,027$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise do efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre o ECC ao longo do experimento

Tempo	Tratamentos				Média	dp	P
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina			
1	2,62	2,58	2,58	2,56	2,58	0,22	0,790
2	2,57	2,65	2,58	2,59	2,60	0,27	0,817
3	2,70 ^{ab}	2,74 ^a	2,50 ^b	2,57 ^{ab}	2,63	0,31	0,027
4	2,55	2,59	2,40	2,39	2,49	0,36	0,553
Geral	2,62	2,64	2,54	2,56	2,58	0,27	0,139
Trat	P = 0,139		tempo	P = 0,136	trat*tempo	P = 0,006	

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; Trat = efeito de tratamento; tempo = efeito de tempo e trat*tempo = efeito da interação entre tempo e tratamento

5.4 EXAME ULTRASSONOGRÁFICO

5.4.1 Mensuração do diâmetro cervical

Não houve efeito de tratamento sobre o diâmetro cervical, o gráfico 2 permite a visualização do comportamento semelhante da variável entre os grupos ao longo do experimento. Notou-se no entanto, que o tempo exerceu um efeito de diminuição das medidas, para $P = 0,0001$ (Tabela 5).

Gráfico 2 - Comportamento das medidas em cm do diâmetro cervical ao longo do experimento

Tabela 5 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a medida em cm do diâmetro cervical ao longo do experimento

Tempo	Tratamentos				Média	dp
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina		
1	3,91	3,82	3,86	4,02	3,90 ^a	0,79
2	3,63	3,17	3,82	3,33	3,50 ^b	0,78
3	3,50	3,46	3,59	3,26	3,46 ^b	0,76
4	3,55	3,35	3,68	3,66	3,56 ^b	0,74
Geral	3,69	3,48	3,77	3,59	3,64	0,79
Trat	$P = 0,294$		Tempo	$P = \mathbf{0,0001}$	trat*tempo	$P = 0,296$

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; Trat = efeito de tratamento; tempo = efeito de tempo e trat*tempo = efeito da interação entre tempo e tratamento

5.4.2 Mensuração do diâmetro de corno uterino esquerdo

Não houve efeito de tratamento, tempo ou da interação entre tratamento e tempo sobre a medida em centímetros do diâmetro do corno uterino esquerdo (Tabela 6).

Tabela 6 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a medida em cm do diâmetro corno uterino esquerdo ao longo do experimento

Tempo	Tratamentos				Média	Dp
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina		
1	2,81	2,93	2,79	3,00	2,88	0,70
2	2,60	2,60	3,11	2,52	2,71	0,69
3	2,66	2,73	2,85	2,53	2,70	0,62
4	2,79	2,64	2,69	3,18	2,80	0,79
Geral	2,71	2,74	2,90	2,75	2,78	0,69
Trat	$P = 0,625$	Tempo	$P = 0,172$	trat*tempo	$P = 0,071$	

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; Trat = efeito de tratamento; tempo = efeito de tempo e trat*tempo = efeito da interação entre tempo e tratamento

5.4.3 Mensuração do diâmetro de corno uterino direito

Foi observado o efeito do tempo sobre o diâmetro das medidas em centímetros do corno uterino, direito para $P = 0,023$ (Tabela 7). No entanto o teste de tukey não teve sensibilidade para identificar exatamente a fonte da diferença. Não foi observado efeito de tratamento ou da interação entre tratamento e tempo sobre a variável.

Tabela 7 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a medida em cm do diâmetro do corno uterino direito ao longo do experimento

Tempo	Tratamentos				Média	Dp
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina		
1	2,77	2,65	2,88	2,98	2,82	0,67
2	2,49	2,62	3,08	2,44	2,67	0,72
3	2,57	2,69	2,70	2,61	2,64	0,61
4	2,87	2,60	2,86	2,59	2,60	0,54
Geral	2,58	2,64	2,90	2,68	2,71	0,67
Trat	$P = 0,058$	Tempo	$P = \mathbf{0,023}$	trat*tempo	$P = 0,168$	

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; Trat = efeito de tratamento; tempo = efeito de tempo e trat*tempo = efeito da interação entre tempo e tratamento

5.4.4 Presença de fluido intrauterino (FIU)

Foi observado o efeito de tempo sobre a porcentagem de animais identificados com a presença de acúmulo anormal de fluido intrauterino, ao início do experimento observou-se a diminuição da quantidade de animais identificados com FIU, à terceira coleta observou-se o aumento na proporção de animais e na quarta coleta a porcentagem igualou-se à da primeira coleta ($P = 0,024$). Não foram encontrados efeitos de tratamento ou da interação entre tratamento e tempo sobre a variável. Houve correlação de 0,31 ($P = 0,003$) entre a observação da presença de FIU e quantidade de aplicações necessárias para resolução do quadro de endometrite (Tabela 8).

Tabela 8 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a proporção expressada em porcentagem de animais identificados com presença de fluido intrauterino em quantidades anormais ao longo do experimento

Tempo	Tratamentos				Média	dp
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina		
1	50,00	66,66	91,30	66,66	68,42 ^a	46,73
2	40,00	54,16	52,00	42,30	47,00 ^b	50,16
3	56,25	50,00	70,59	57,14	58,73 ^{ab}	49,62
4	88,88	75,00	80,00	57,14	76,47 ^a	43,07
Trat	$P = 0,263$	Tempo	$P = \mathbf{0,004}$	trat*tempo	$P = 0,656$	

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; Trat = efeito de tratamento; tempo = efeito de tempo e trat*tempo = efeito da interação entre tempo e tratamento

5.4.5 Presença de conteúdo hiperecogênico intrauterino (CHIU)

Não houve efeito de tratamento, tempo ou da interação entre tratamento e tempo sobre a observação da presença de CHIU na ultrassonografia do trato reprodutivo das fêmeas bovinas examinadas ao longo do experimento (Tabela 9).

Tabela 9 - Efeito de tratamento, tempo e interação entre tempo e tratamento sobre a proporção expressada em porcentagem de animais identificados com presença de conteúdo hiperecogênico intrauterino ao longo do experimento

Tempo	Tratamentos				Média	dp
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina		
1	45,83	33,33	65,22	62,50	51,58	50,24
2	36,00	45,83	44,00	23,08	48,52	48,23
3	25,00	31,25	70,58	28,57	49,31	49,32
4	44,44	37,50	50,00	42,86	44,11	50,39
Trat	$P = 0,124$	tempo	$P = 0,124$	trat*tempo	$P = 0,267$	

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; Trat = efeito de tratamento; tempo = efeito de tempo e trat*tempo = efeito da interação entre tempo e tratamento

5.4.6 Avaliação subjetiva da vascularização do endométrio pelo método colorimétrico (modo color doppler)

Não foi observado em nenhum dos tempos efeito do tratamento sobre os escores da avaliação da vascularização do endométrio por ultrassonografia pelo método colorimétrico (modo color doppler) (Tabela 10).

Tabela 10 - Efeito de tratamento sobre a avaliação do padrão vascular de endométrio

Tempo	Tratamentos				Média	dp	P
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina			
1	0,13	0,27	0,33	0,10	0,21	0,58	0,205
2	0,07	0,03	0,10	0,00	0,05	0,26	0,298
3	0,10	0,21	0,11	0,00	0,10	0,39	0,356
4	0,11	0,25	0,20	0,14	0,17	0,52	0,938

Legenda: Letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância

5.4.7 Avaliação subjetiva da vascularização do mesométrio pelo método colorimétrico (modo color doppler)

Houve efeito de tempo sobre os escores de avaliação da vascularização do mesométrio ao início do experimento observou-se a diminuição dos escores de vascularização de mesométrio, à terceira coleta observou-se o aumento na proporção de animais e na quarta coleta porcentagem igualou-se à da primeira coleta (P = 0,043). Não foram encontrados efeitos de tratamento ou da interação entre tratamento e tempo sobre a variável (Tabela 11).

Tabela 11 - Efeito de tratamento sobre a avaliação do padrão vascular de mesométrio

Tempo	Tratamentos				Média	Dp
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina		
1	1,70	2,13	2,03	1,76	1,91 ^a	1,39
2	1,86	1,48	1,63	1,03	1,50 ^b	1,16
3	1,63	1,84	1,84	1,65	1,74 ^{ab}	1,30
4	1,67	1,63	1,90	1,43	1,68 ^{ab}	1,27
Geral	1,74	1,80	1,84	1,45	1,71	1,29
Trat	$P = 0,486$	tempo	$P = \mathbf{0,043}$	trat*tempo	$P = 0,542$	

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; Trat = efeito de tratamento; tempo = efeito de tempo e trat*tempo = efeito da interação entre tempo e tratamento

5.5 HISTEROSCOPIA FLUIDA

Houve efeito de tempo sobre o escore de avaliação uterina por histeroscopia, os valores de escore diminuíram em relação ao início do experimento ($P = 0,0001$). Não foram observados efeitos de tratamento ou da interação entre tratamento e tempo sobre a variável (Tabela 12). O comportamento da variável entre os grupos ao longo do experimento está demonstrado no gráfico 3.

Tabela 12 - Efeito de tratamento e tempo sobre a avaliação uterina por histeroscopia

Tempo	Tratamentos				Média	Dp	P
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitettraciclina			
1	2,73	2,73	2,80	2,77	2,76 ^a	0,43	0,897
2	1,76	1,69	1,73	1,55	1,68 ^b	1,24	0,800
3	2,05	1,16	1,42	1,29	1,49 ^b	1,23	0,059
4	2,22	1,63	1,10	1,71	1,65 ^b	1,28	0,361
Tempo $P = 0,0001$							

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; tempo = efeito de tempo

Gráfico 3 - Comportamento dos escores de avaliação uterina por histeroscopia ao longo do experimento

5.6 CITOLOGIA ENDOMETRIAL

Foi observado o efeito de tempo sobre a porcentagem de PMN no exame de citologia endometrial, ao início do experimento observou-se a diminuição da porcentagem de PMN ($P = 0,0001$) (Tabela 12). Ao tempo da quarta coleta foram encontrados efeitos de tratamento sobre a variável, os animais tratados com Ceftiofur e Cefapirina apresentaram menores porcentagens de PMN ao exame de citologia endometrial do que os animais do grupo controle (Gráfico 4). O comportamento da variável entre os grupos ao longo do experimento está demonstrado no gráfico 5.

Tabela 12 - Efeito de tratamento e tempo sobre a porcentagem de PMN no exame de citologia endometrial

Tempo	Tratamentos				Média	Dp	<i>P</i>
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina			
1	51,72	47,41	43,04	51,33	48,25 ^a	30,71	0,683
2	29,41	30,41	35,38	33,71	32,24 ^b	29,09	0,963
3	36,61	15,28	21,61	25,47	24,71 ^b	24,39	0,186
4	38,89 ^a	20,29 ^b	10,56 ^b	26,83 ^{ab}	24,13 ^b	25,10	0,028
Tempo $P = 0,0001$							

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; *P* = significância; tempo = efeito de tempo

Gráfico 4 - Efeito de tratamento sobre a porcentagem de PMN no exame de citologia endometrial ao tempo 4.

Legenda: Letras diferentes indicam diferença entre tratamentos; P = significância

Gráfico 5 - Comportamento da porcentagem de PMN no exame de citologia endometrial ao longo do experimento

5.7 EXAME MICROBIOLÓGICO

As amostras submetidas ao exame microbiológico apresentaram isolamentos de um ou mais microrganismos. Entre estes foram isoladas bactérias do gênero *Bacillus*, leveduras, *Truperella pyogenes*, *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* sp., *Proteus* sp., *Staphylococcus aureus*, enterobactérias e *Serratia* sp. (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Proporção de animais positivos para isolamentos por microrganismo

O isolamento de *Trueperella pyogenes* teve correlação de 0,33 para $P = 0,0003$ com escore de vascularização do endométrio.

O isolamento de Leveduras teve correlação de 0,26 para $P = 0,01$ com a observação da presença do acúmulo anormal da presença de quantidade de fluido intrauterino anormal.

5.8 DIAGNÓSTICO DE CURA POR HISTEROSCOPIA

Foi observado efeito do tempo sobre a proporção em porcentagem de animais diagnosticados como curados pela técnica de histeroscopia, notou-se que a cada exame o número de animais curados aumentou existindo diferença para todos os tempos de coleta ($P = 0,0001$), constatou-se também efeito de tratamento ao quarto tempo de coleta ($P = 0,042$) (Tabela 13). Ao fim do experimento notou-se que todos os tratamentos alcançaram quantidade de cura maior do que os animais do grupo controle, no entanto os tratamentos não apresentaram diferenças das taxas de sucesso entre si (Gráfico 7).

Tabela 13 - Efeito de tratamento e tempo sobre a proporção em porcentagem de cura diagnosticada por histeroscopia

Tempo	Tratamentos				Média	Dp	P
	Controle	Ceftiofur	Cefapirina	Oxitetraciclina			
1	0	0	0	0	0 ^d	0	-
2	36,66	36,67	40,00	43,33	39,17 ^c	49,01	0,941
3	56,67	73,33	66,67	76,67	68,33 ^b	46,71	0,295
4	63,33 ^b	86,67 ^a	90,00 ^a	86,66 ^a	81,67 ^a	38,86	0,042
Tempo $P = 0,0001$							

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tempos; letras diferentes em uma linha indicam diferença entre tratamentos observada em um determinado tempo; dp = desvio padrão da média; P = significância; tempo = efeito de tempo

Gráfico 7 - Efeito de tratamento sobre a porcentagem de cura diagnosticada por histeroscopia fluida

Legenda: Letras diferentes indicam diferença entre tratamentos; P = significância

5.9 APLICAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Não foram observadas diferenças entre as médias das quantidades de aplicações de tratamentos para alcançar a cura entre os grupos (Tabela 14).

Tabela 14 - Efeito de tratamento sobre a quantidade de aplicações de tratamento necessárias para atingir a cura diagnosticada por histeroscopia

	Média	dp
Controle	2,33	1,30
Ceftiofur	2,03	1,03
Cefapirina	2,07	1,08
Oxitetraciclina	1,93	1,05

$P = 0,717$

Legenda: Letras diferentes em uma coluna indicam diferença entre tratamentos; dp = desvio padrão da média; P = significância

6 DISCUSSÃO

O presente trabalho teve por finalidade avaliar e comparar a eficiência de tratamentos para endometrites em vacas leiteiras e comprovar o benefício do emprego de condutas terapêuticas para a resolução desta enfermidade. Para tanto, foi tomada abordagens inéditas nesse tipo de ensaio clínico, não há na literatura científica especializada qualquer relato de estudo de avaliação de saúde uterina que envolvam a visualização indireta da mucosa uterina e sua resposta ao tratamento; poucos estudos são os que proveem um relato tão seriado e detalhado da resposta do tecido endometrial ao emprego de condutas terapêuticas para a enfermidade; raros também são os estudos que envolvam a comparação das condutas terapêuticas a um grupo controle.

6.1 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Conforme foi descrito nos materiais e métodos, a medida em que os animais curavam-se da enfermidade eram retirados do experimento por exigência dos produtores para que os animais fossem então reinseridos no manejo reprodutivo da fazenda. Por este motivo, o número de animais em cada grupo experimental diminuiu ao longo do experimento. Esta característica do estudo gerou em algumas variáveis algum confundimento estatístico, mas ainda assim permitiu a geração de informações valiosas para o entendimento desta enfermidade e de seu tratamento.

6.2 CORRELAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE UTERINA

No presente estudo o método diagnóstico definitivo, utilizado como critério para inclusão, bem como para o critério de avaliação de sucesso ou falha na conduta terapêutica empregada, foi a histeroscopia fluida. Recentemente, o uso de solução salina para distender a cavidade uterina em humanos se tornou o método de escolha, uma vez que não causa maiores efeitos sobre a microcirculação do endométrio, proporciona uma distensão mais suave além da lavagem continua da cavidade uterina (INDMAN, 2000; CICINELLI et al., 2003). Cicinelli et al. (2005) encontraram sensibilidade e especificidade de 91,8% e 92,9%, respectivamente, para o diagnóstico por histeroscopia fluida de endometrite crônica em humanos baseados na observação de edema e hiperemia da mucosa. Cicinelli et al. (2010) reportaram correlação significativa entre o uso da histeroscopia e da histopatologia para o diagnóstico da endometrite crônica em mulheres. Babacan et al. (2014) notaram haver grande concordância entre o diagnóstico firmado através de ultrassonografia transvaginal e a histeroscopia para processos patológicos no útero de pacientes humanas. Madoz et al. (2010) utilizando-se da histeroscopia convencional com uso de CO₂ como meio distensor viram na técnica uma ferramenta valorosa para o entendimento das afecções com sede no útero de bovinos.

Neste trabalho, a utilização do escore de avaliação uterina por histeroscopia fluida apresentou correlação positiva com as outras técnicas diagnósticas empregadas no estudo e permitiu estabelecer o diagnóstico detalhado e preciso da endometrite. Garantiu portanto a avaliação da cavidade uterina, excluindo diagnósticos falso positivos, observado em animais que apresentam a eliminação de catarros genitais em função de cervicites, cistites ou vulvo-vaginítes. O método permitiu a observação de conteúdo purulento *in loco*, além da caracterização detalhada de lesões em mucosa.

6.3 ESCORE DE CONDIÇÃO CORPORAL (ECC)

O escore de condição corporal é obtido através da soma de avaliações subjetivas visuais e tácteis da quantidade de gordura subcutânea em uma vaca (EDMONSON et al., 1989). O ECC se apresenta portanto como uma ferramenta de controle do rebanho, que permite a análise da condição de reserva energética dos animais e do *status* nutricional do rebanho assim por vir (HOEDEMAKER; PRANGE; GUNDELACH, 2009). Variações com diminuição do ECC no periparto são associadas com diminuição da fertilidade e um aumento à predisposição para a manifestação de enfermidades como metrite, endometrite, doenças podais, deslocamento de abomaso e doenças metabólicas (KIM; SUH, 2003; HOEDEMAKER; PRANGE; GUNDELACH, 2009). Domecq et al. (1997) notaram que naturalmente ocorre uma diminuição mais pronunciada do ECC entre a 4 e 8 semana após o parto.

Frente ao conhecimento do aumento da predisposição a enfermidades causadas por baixos valores de ECC no periparto e que infecções uterinas são responsáveis por diminuição da ingestão de matéria seca (WITTROCK et al., 2011). No presente estudo, procurou-se um efeito da melhora clínica de um quadro de endometrite sobre a variável. Observou-se efeito da interação entre tratamento e tempo para o ECC . À terceira coleta, o grupo tratado com Cefapirina apresentou um escore de condição corporal menor do que o dos animais tratados com Ceftiofur ($P = 0,027$). No entanto não foi encontrada explicação para esta observação.

6.4 EXAME GINECOLÓGICO

6.4.1 Ultrassonografia

A ultrassonografia foi neste trabalho utilizada como uma das ferramentas utilizadas com o fim de avaliar o efeito dos tratamentos sobre o trato reprodutivo das fêmeas bovinas. Após o parto, o útero encontra-se muito aumentado, medindo aproximadamente 1 metro em comprimento e pesando de 8 a 10 kg. Em geral, a involução macroscópica do útero em escala logarítmica em aproximadamente 3 a 5 semanas pós-parto, período em que o útero deverá pesar aproximadamente 0,9 kg e o diâmetro do corno uterino pré-gravídico deverá medir menos que 5 cm (GIER; MARION, 1968). A involução da cérvix por sua vez ocorre mais lentamente, completando o processo por volta das 4 a 6 semanas pós-parto (MORROW et al., 1966). A involução normal do trato genital é fundamental para a saúde uterina. O estabelecimento da prenhez depois do parto depende do retorno anatômico e funcional do trato genital a um estado semelhante ao anterior a gestação (MATEUS et al., 2002). Slama et al. (1991) e Mateus et al. (2002) provaram que um quadro de infecção uterina proporciona a uma involução retardada do útero no puerpério. Por esta razão Wehrend et al. (2003) ressaltaram a importância da avaliação da involução uterina e cervical para auxiliar na diferenciação entre manifestações patológicas e fisiológicas. Os bovinos submetidos a diferentes tratamentos para endometrite avaliados neste trabalho não manifestaram efeitos de tratamento sobre a involução do diâmetro cervical, sobre a involução do corno uterino esquerdo e nem sobre a do corno uterino direito. No entanto notou-se que o tempo exerceu um efeito de diminuição das medidas do diâmetro cervical ($P = 0,0001$). LeBlanc et al. (2002b) não encontraram efeitos de tratamento para endometrite sobre a involução macroscópica do útero ou da cérvix apreciada pela palpação retal.

Em condições de normalidade o puerpério em fêmeas bovinas envolve secreções altas concentrações de prostaglandina ($\text{PGF}_{2\alpha}$) uterina, que acabam por

voltar a níveis basais por volta dos 10 a 20 dias pós-parto (EDQVIST; KINDAHL; STABENFELDT, 1978; ELEY et al., 1981), a amplitude e duração dessa liberação é negativamente correlacionada com o tempo de involução; em condição doentia essa correlação é positiva (KINDAHL et al., 1992) e o tipo de prostaglandina envolvida é diferente, neste caso temos maiores concentrações de PG_{E2} um eicosanoide imunoativo, envolvido com o processo inflamatório (SLAMA; VAILLANCOURT; GOFF, 1991). Mateus et al. (2002) especulou que a PG_{E2} estivesse envolvida com a involução uterina retardada e com o aumento da prevalência e persistência de bactérias patogênicas encontradas no útero de vacas doentes. Frente a este argumento compreende-se que a utilização de moléculas com efeito antibiótico tenham participado da resolução da enfermidade sem ter efeito sobre a sequela do processo inflamatório sobre a involução uterina.

A determinação da presença de líquido intrauterino aumentado embora subjetivo por não haver na literatura científica uma padronização, constitui um método confiável, com boa especificidade para o diagnóstico da endometrite após a terceira semana pós-parto (MATEUS et al., 2002; KASIMANICKAM et al., 2004; BARLUND et al., 2008; ORAL et al., 2009; MEIRA JR et al., 2012). Mateus et al. (2002) relataram grande quantidade de resolução espontânea de acúmulo de quantidade anormal de fluido intrauterino em casos de endometrite com intensidade moderada, porém diagnosticados os animais pelos autores com maior gravidade não mostraram tendência a resolução. Foi observado inicialmente um comportamento semelhante nos animais tratados neste trabalho, houve efeito de tempo sobre a porcentagem de animais identificados com a presença de acúmulo anormal de fluido intrauterino, que ao início do experimento observou-se a diminuição da quantidade de animais identificados com FIU, no entanto, à terceira coleta observou-se o aumento na proporção de animais e na quarta coleta a porcentagem igualou-se à da primeira coleta ($P = 0,024$). Neste caso observamos um confundimento estatístico em função do encolhimento do número amostral, nota-se que os animais com casos mais graves, com maior refratariedade ao tratamento, necessitaram de mais aplicações, foram justamente os animais que compunham em maior proporção os animais dos grupos nos tempos de coleta 3 e 4. Corroborando esta interpretação dos resultados observamos que houve correlação

positiva ($P = 0,003$) entre a observação da presença de FIU e quantidade de aplicações necessárias para resolução do quadro de endometrite, desta forma os animais que chegassem a precisar de mais aplicações corriam maior risco de apresentar FIU. Não foram encontrados quaisquer efeitos sobre a característica do conteúdo intrauterino, porém é válido lembrar que esta variável remete à caracterização da propriedade de ecogenicidade de FIU.

A ultrassonografia Doppler vem sendo empregada na medicina para realização de estudos hemodinâmicos do útero e do ovário durante o ciclo menstrual em mulheres férteis (STEER et al., 1990) e inférteis (STEER et al., 1994), bem como para verificação das causas de perdas gestacionais (FERREIRA et al., 2007), e ainda é utilizada para monitoramento da vascularização ovariana e uterina em programas de fertilização in vitro (FIV) e transferência de embriões (TE) humanos (COULAM et al., 1994; YANG et al., 1999; PAN et al., 2004). Garante portanto uma visão das alterações fisiológicas e patológicas na circulação sanguínea do útero (BOLLWEIN et al., 2000). O modo color Doppler permite a estimativa subjetiva do grau de vascularização do tecido avaliado, fornecendo imagens coloridas do fluxo sanguíneo (GINTHER; MATHEW, 2004). Não há relatos da utilização da ultrassonografia Doppler (modo color Doppler) para a avaliação de condições mórbidas no endométrio de vaca. Neste trabalho foi feita uma adaptação do modelo proposto por Ginther (2007) para avaliação subjetiva de alterações hemodinâmicas uterinas ligadas ao ciclo estral e a gestação. Durante o experimento poucos animais manifestaram alterações do escore de avaliação subjetiva da vascularização endométrio, mas as poucas observações permitiram encontrar correlação positiva com o isolamento de *Trueperella pyogenes* ($P = 0,0003$). O escore de avaliação subjetiva da vascularização do mesométrio apresentou correlação positiva com o escore de avaliação histeroscópica ($P = 0,0001$). No entanto não foi observado efeito de tratamento, somente o tempo contou como um fator de abrandamento das alterações hemodinâmicas associadas à inflamação do tecido. Na análise desta variável novamente foi percebido o confundimento estatístico em função do encolhimento do número amostral. Observou-se uma diminuição inicial das médias do escore e conforme sobravam somente animais com quadros mais graves houve o aumento das médias.

6.4.2 Histeroscopia

O escore de avaliação uterina por histeroscopia rendeu a este experimento observações detalhadas da condição da cavidade ao exame inicial e durante sua evolução para cura ou falha. A avaliação em si não oferecia diagnóstico pontual como saudável ou doente, oferecia a graduação da observação de lesões compatíveis com inflamação, que em um momento posterior pelo critério do estudo serviria para selecionar os animais com pontuação de 2 e 3 como doentes e os animais com 0 e 1 como saudáveis. Neste contexto, houve efeito de tempo sobre o escore, os valores de escore diminuíram em relação ao início do experimento ($P = 0,0001$). Não foram observados efeitos de tratamento ou da interação entre tratamento e tempo sobre a variável. LeBlanc et al. (2002b); Mateus et al. (2002) e DuBuc et al. (2011) acompanharam animais diagnosticados com endometrite sem tratamento relataram um abrandamento cronológico dos sinais clínicos em grande parte dos animais avaliados por um período de tempo.

6.4.3 Citologia endometrial

Gilbert et al. (2005) e Kasimanickam et al. (2004) defendem, assim como Cordeiro et al. (1989) que a citologia endometrial ao contrário da biópsia uterina é um método prático, menos oneroso e eficiente para a avaliação dos processos infecciosos uterinos, ressaltando ainda que os neutrófilos são a principal linha de defesa do endométrio.

Kasimanickan et al. (2004) estabeleceram que a porcentagem de neutrófilos estabelecida em um exame de citologia endometrial compatível com um processo infeccioso uterino entre os dias 20 e 33 pós-parto e entre os 34 a 47 dias pós-parto eram, respectivamente, superiores a 18% e 10%. Estas constatações confirmaram estudos anteriores que destacaram serem os neutrófilos as primeiras e mais

importantes células fagocitárias recrutadas da circulação periférica para o lúmen uterino durante um processo infeccioso local (ZERBE et al., 2002). DuBuc et al. (2010) investigaram a porcentagem de animais que apresentavam catarro genital e endometrite citológica e encontraram apenas de 36% a 38% de concordância, provaram a fragilidade de um diagnóstico de endometrite firmado sobre a manifestação de catarro genital que pode estar ligado a outras entidades mórbidas como cistite, vaginites e cervicites, firmaram neste estudo o conceito de que o diagnóstico de inflamação endometrial depende da avaliação citológica. Madoz et al. 2013 relataram não haver influência das variações hormonais ligadas ao ciclo estral sobre as proporções de PMN recuperadas em amostras de citologia endometrial, comprovando assim a confiabilidade do método para a avaliação do *status* inflamatório do endométrio.

Neste trabalho, foi observado o efeito de tempo sobre a porcentagem de PMN no exame de citologia endometrial, ao início do experimento observou-se a diminuição da porcentagem de PMN ($P = 0,0001$). A tendência de abrandamento dos sinais inflamatórios ligadas a passagem do tempo foi observada também para esta variável. A técnica de estabelecimento do diagnóstico de endometrite através do método leva em consideração esta característica tendo diferentes pontos de corte para animais avaliados entre os dias 20 e 33 pós-parto e entre os 34 a 47 dias pós-parto (KASIMANICKAM et al., 2004). No entanto, não há trabalhos que façam a quantificação deste efeito sobre a porcentagem de PMN nem do efeito da utilização de medicamentos. Notou-se que ao tempo da quarta coleta foram encontrados efeitos de tratamento sobre a variável, os animais tratados com Ceftiofur e Cefapirina apresentaram menores porcentagens de PMN ao exame de citologia endometrial do que os animais do grupo controle. Segundo LeBlanc et al. (2002b) o princípio geral do tratamento envolve a parada e a resolução do processo inflamatório que causa prejuízos à fertilidade, afirmando então que praticamente os tratamentos tem como objetivo reduzir a carga de microrganismos patogênicos e auxiliar os processos de defesa e reparo uterinos. Os tratamentos que envolviam o uso de Ceftiofur e Cefapirina aparentemente auxiliaram os processos de reparo pois os animais tratados com estes medicamentos apresentaram menores indícios de inflamação à citologia endometrial ao

fim do experimento. O grupo tratado com Oxitetraciclina não apresentou diferença em relação ao grupo controle, Foldi et al. (2006) afirmaram que o medicamento possuía efeito irritante em mucosa, provavelmente neste caso o efeito terapêutico sobre o agressor não causou diminuição da resposta de defesa do endométrio.

6.4.4 Microbiologia

Griffin et al. (1974) provaram que na 6ª semana pós-parto a presença de bactérias no útero já denota infecção uterina. Santos, Gilbert e Bicalho (2011) por sua vez estabeleceram a existência de microbiota uterina em animais saudáveis.

De forma geral, os patógenos mais comumente associados com manifestação clínica de doenças uterinas são ambientais e não específicos, que causam infecções mistas, entre estes figuram com maior importância *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp*, *Prevotella melaninogenicus*, *Proteus spp* e *Streptococcus α hemolítico* (GRIFFIN et al., 1974; WILLIAMS et al., 2005; GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005). *Trueperella pyogenes* e *Escherichia coli* possuem maior prevalência quando comparada aos outros patógenos, 49% e 37% dos casos de infecções uterinas respectivamente (WILLIAMS et al., 2005). Madoz et al. (2014) questionou o valor do exame microbiológico como método diagnóstico das endometrites. No presente estudo o exame microbiológico foi utilizado com o fim de esclarecer quais espécies estavam envolvidas na manifestação das endometrites e procurar associações com possíveis interferências com os resultados dos tratamentos. Foram isoladas bactérias do gênero *Bacillus*, leveduras, *Truperella pyogenes*, *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Streptococcus sp.*, *Proteus sp.*, *Staphylococcus aureus*, enterobactérias e *Serratia sp.* As leveduras foram reportadas como um agente associado às endometrites crônicas em mulheres (CICINELLI et al., 2008). Neste trabalho as leveduras foram encontradas em grande proporção (22,5%) e seu isolamento apresentou correlação positiva com a detecção da presença de FIU, porém não há relação de causa provada, podendo o acúmulo de fluido intrauterino simplesmente ser uma condição conveniente para a

proliferação de leveduras. O isolamento de *Trueperella pyogenes* apresentou correlação com o padrão de inflamação uterino identificado ao se avaliar a vascularização de endométrio pelo método ultrassonográfico colorimétrico.

6.5 DIAGNÓSTICO DE CURA E EFICIÊNCIA

Uma grande variedade de tratamentos para endometrites já foram relatados, incluindo antibióticos locais ou sistêmicos, prostaglandinas $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) ou estradiol (LEBLANC et al., 2002b; GRUNERT; BIRGEL; VALE, 2005). Enquanto Drilich et al. (2005); Heuwieser et al. (2000); Kasimanickan et al. (2005) e Galvão et al. (2009) defendem o uso da utilização de análogos de $PGF_{2\alpha}$ para o tratamento de catarros genitais em suas diferentes intensidades. Relatou-se que o tratamento em que é feita a utilização de $PGF_{2\alpha}$ causa efeitos deletérios ao desempenho reprodutivo, aumentando os dias em aberto em aproximadamente 20 dias quando comparados a animais não tratados, além de ocasionar aos 150 dias uma menor taxa de prenhez (LEBLANC, et al., 2002b; MEJIA; LACAU-MENGIDO, 2005). Haimerl, Arlt e Heuwieser (2012) após avaliarem 68 trabalhos envolvendo o uso de $PGF_{2\alpha}$ no tratamento de infecções uterinas em análise de medicina baseada em evidências concluíram que esta não constitui uma alternativa interessante.

Gilbert (1992) afirmou que apesar dos conhecidos prejuízos ocasionados pela endometrite na indústria leiteira, o tratamento desta enfermidade ainda é alvo de considerável controvérsia entre médicos veterinários e questionou a dificuldade de escolher qual terapia utilizar, que vacas tratar ou mesmo se era valido tratar. Os resultados obtidos nesta pesquisa por sua vez provaram que todos os tratamentos aqui utilizados obtiveram uma taxa de cura diagnosticada pela histeroscopia pelo menos 23% maior que a do grupo controle. Em um ensaio clínico Dubuc et al. (2011) encontraram 63% de cura espontânea, enquanto LeBlanc et al. (2002b) encontraram 77% de auto cura. Os animais selecionados para o grupo controle do presente ensaio clínico apresentaram 63,33% de cura, caracterizando assim uma proporção

consideravelmente inferior a dos animais submetidos a tratamentos, justificando o emprego de condutas terapêuticas em caso de endometrites.

Grunert, Birgel e Vale (2005); Goshen e Shpigel (2006) e Sheldon e Noakes (1998) afirmam que a utilização da infusão intrauterina de Tetraciclina, um antibiótico de baixo custo, constitui um tratamento eficiente para os casos de endometrite. Foldi et al. (2006) caracterizaram o emprego da tetraciclina como o mais tradicional tratamento antimicrobiano para endometrite, porém questionaram a possível diminuição da sensibilidade dos patógenos uterinos à molécula. Os resultados observados neste experimento comprovam a eficácia da utilização da Oxitetraciclina, como tratamento das endometrites, não oferecendo argumentação que corrobore a especulação de que o princípio ativo seja incapaz de auxiliar o organismo do bovino na resolução da enfermidade. No entanto, o medicamento não apresentou efeito sobre a resposta inflamatória endometrial interpretada pelo efeito sobre a proporção de PMN nas células recuperadas em um exame de citologia endometrial, o que sugere alguma irritação da mucosa endometrial causada pelo fármaco.

A administração intrauterina de Cefapirina, medicamento conhecido por não produzir resíduos detectáveis no leite quando utilizado desta maneira, foi caracterizado como uma forma eficiente de tratamento para a endometrite, melhorando a saúde uterina e a função reprodutiva (LEBLANC et al., 2002b; KASIMANICKAM et al., 2005). Neste experimento observamos melhora na condição clínica e efeito significativo no *status* inflamatório do endométrio. Kasimanckam et al. (2005) trataram animais diagnosticados com endometrite citológica e encontraram melhora de eficiência reprodutiva, sugerindo que encontraram também efeito do tratamento sobre a citologia endometrial.

O Ceftiofur, tido como medicamento de eleição nos EUA para tratamento da metrite puerperal, quando administrado pela via intramuscular gera concentrações séricas e locais efetivas, maiores que os níveis de concentração inibitória mínima estabelecidos em literatura científica para os microrganismos comumente associados com infecções uterinas (DRILLICH et al., 2006). Drillich et al. (2001) e Chenault et al. (2004) relataram resultados que comprovaram a superioridade do uso de Ceftiofur frente as outras condutas e aconselharam a utilização do medicamento para o

tratamento das metrite puerperais agudas. Há na literatura um relato que envolve a utilização de três aplicações de 1mg/Kg de Ceftiofur i.m. como tratamento da endometrite, Kasimanickam et al. (2010) avaliaram a utilização do tratamento, porém não confrontaram os resultados obtidos com os de um grupo controle e relataram 74% de cura clínica. O grupo de animais deste trabalho, submetidos ao tratamento de uma aplicação de 6,6mg/Kg, apresentaram 86,67% de cura e uma diminuição na porcentagem de PMN na citologia endometrial quando comparados a um grupo controle, fato nunca relatado antes.

Foi observado em comparação ao grupo de animais não tratados, uma taxa de melhora clínica superior para todos os tratamentos. No entanto, não foi constatado que nenhum tratamento tenha sido mais eficiente em termos de velocidade de cura, uma vez que basicamente todos os tratamentos necessitaram a mesma quantidade de aplicações ou exames para que se chegasse ao diagnóstico definitivo de sucesso ou falha na conduta. Este resultado pode ser tomado pelo médico veterinário como um guia para se montar uma estratégia frente a uma possível falha de conduta em que se utilize de um dos tratamentos testados neste experimento. Quando um determinado tratamento se afastar da quantidade média aplicações observada neste ensaio, o técnico pode lançar mão das outras condutas aqui avaliadas.

7 CONCLUSÕES

As endometrites constituem um entrave para o sistema produtivo leiteiro dependente da fertilidade dos animais para a ocorrência da lactação. Há grande controvérsia quanto ao tipo de tratamento a ser empregado e se há de fato benefício em tratar a enfermidade. Frente aos resultados deste um ensaio clínico podemos concluir que o emprego de antibióticos no tratamento das endometrites proporcionam uma taxa de cura maior do a ausência de conduta terapêutica, comprovando que há benefício na sua implementação. A instituição de tratamentos com Ceftiofur e Cefapirina diminuem a porcentagem de PMN de células recuperadas em exame citológico, logo possuem efeitos de cura sobre as endometrites citológicas. No entanto, todos os tratamentos obtiveram eficácia semelhante e não houve diferença no período de tempo em que produziram seu efeito de melhora da condição mórbida.

REFERÊNCIAS

- BABACAN, A.; GUN, I.; KIZILASLAN, C.; OZDEN, O.; MUHCU, M.; MUNGEN, E.; ATAY, V. Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 7, n. 3, p. 764-769, 2014.
- BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**. São Paulo: Ed. Manole, 1991. 629 p.
- BARLUND, C. S.; CARRUTHERS, T. D.; WALDNER, C. L.; PALMER, C. W. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. **Theriogenology**, v. 69, n. 6, p. 714-723, 2008.
- BATTAGLIA, D. F.; KRASA, H. B.; PADMANABHAN, V.; VIGUIÉ, C.; KARSCH, F. J. Endocrine alterations that underlie endotoxin-induced disruption of the follicular phase in ewes. **Biology of Reproduction**, v. 62, n. 1, p. 45-53, 2000.
- BEUTLER, B.; HOEBE, K.; DU, X.; ULEVITCH, R. J. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. **Journal Leukocyte Biology**, v. 74, p. 479-485, 2003.
- BICALHO, M. L. S.; MACHADO, V. S.; OIKONOMOU, G.; GILBERT, R. O.; BICALHO, R. C. Association between virulence factors of *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, and *Arcanobacterium pyogenes* and uterine diseases of dairy cows. **Veterinary Microbiology**, v. 157, n. 1-2, p. 125-131, 2012.
- BOLLWEIN, H.; MEYER, H. H.; MAIERL, J.; WEBER, F.; BAUMGARTNER, U.; STOLLA, R. Transrectal doppler sonography of uterine blood flow. **Theriogenology**, v. 53, n. 8, p. 1541-1552, 2000.
- BONDURANT, R. H. Inflammation in the bovine female reproductive tract. **Journal of Animal Science**, v. 77, p. 101-110, 1999. Suppl 2.
- BUTLER, S. T.; MARR, A. L.; PELTON, S. H.; RADCLIFF, R. P.; LUCY, M. C.; BUTLER, W. R. Insulin restores GH responsiveness during lactation-induced negative energy balance in dairy cattle: effects on expression of IGF-I and GH receptor 1A. **Journal of Endocrinology**, v. 176, n. 2, p. 205-217, 2003.
- CAMPERO, C. M.; CONOSCIUTO, G.; ORDIZOLA, E. Hallazgos clínicos, bacteriológicos e histopatológicos em vacas lecheras, asociados com problemas reproductivos. **Revista Médica Veterinária**, v. 73, p. 264-272, 1992.

CHENAULT, J. R.; MCALLISTER, J. F.; CHESTER, JR.S. T.; DAME, K. J.; KAUSCHE, F. M.; ROBB, E. J. Efficacy of ceftiofur hydrochloride sterile suspension administered parenterally for the treatment of acute postpartum metritis in dairy cows. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 224, n. 10, p. 1634-1639, 2004.

CICINELLI, E.; PARISI, C.; GALANTINO, P.; PINTO, V.; BARBA, B.; SCHONAUER, S. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. **Fertility Sterility**, v. 80, n. 1, p. 199-202, 2003.

CICINELLI, E.; DE ZIEGLER, D.; NICOLETTI, R.; COLAFIGLIO, G.; SALIANI, N.; RESTA, L.; RIZZI, D.; DE VITO, D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. **Fertility Sterility**, v. 89, n. 3, p. 677-684, 2008.

CICINELLI, E.; RESTA, L.; NICOLETTI, R.; TARTAGNI, M.; MARINACCIO, M.; BULLETTI, C.; COLAFIGLIO, G. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. **Journal of Minimal Invasive Gynecology**, v. 12, n. 6, p. 514-518, 2005.

CICINELLI, E.; TINELLI, R.; LEPERA, A.; PINTO, V.; FUCCI, M.; RESTA, L. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 89, n. 8, p. 1061-1065, 2010.

COULAM, C. B.; BUSTILLO, M.; SOENKSEN, D. M.; BRITTEN, S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. **Fertility Sterility**, v. 62, n. 5, p. 1004-1010, 1994.

CRAVELLO, L.; PORCU, G.; D'ERCOLE, C.; ROGER, V.; BLANC, B. Identification and treatment of endometritis. **Contraception Fertilité Sexualité**, v. 25, n. 7-8, p. 585-586, 1997.

DARWASH, A. O.; LAMMING, G. E.; WOOLLIAMS, J. A. Estimation of genetic variation in the interval from calving to postpartum ovulation of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 80, n. 6, p. 1227-1234, 1997.

DESCOTEAUX, L.; GNEMMI, G.; COLLOTON, J. **Ruminant and camelid reproductive ultrasonography**. Ames: Blackwell Publishing, 2010.

DHALIWAL, G. S.; MURRAY, R. D.; DOBSON, H. Effects of milk yield, and calving to first service interval, in determining herd fertility in dairy cows. **Animal Reproduction Science**, v. 41, n. 2, p. 109-117, 1996.

DOTTO, J. E.; LEMA, B.; DOTTO JR., J. E.; HAMOU, J. Classification of microhysteroscopic images and their correlation with histologic diagnoses. **Journal of the American Association Gynecologic Laparoscopists**, v. 10, n. 2, p. 233-246, 2003.

DRILLICH, M.; ARLT, S.; KERSTING, S.; BERGWERFF, A. A.; SCHERPENISSE, P.; HEUWIESER, W. Ceftiofur derivatives in serum, uterine tissues, cotyledons, and lochia after fetal membrane retention. **Journal of Dairy Science**, v. 89, n. 9, p. 3431-3438, 2006.

DRILLICH, M.; KAUFMANN, T. B.; RAAB, D. LENZ, M. HEUWIESER, W. Comparison of new techniques for the diagnosis of chronic endometritis in dairy cattle.: secondary title. In: WORLD BUIATRICS CONGRESS, 23, 2004, Québec. **Proceedings...** Quebec, 2004.

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

DUBUC, J.; DUFFIELD, T. F.; LESLIE, K. E.; WALTON, J. S.; LEBLANC, S. J. Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 11, p. 5225-5233, 2010.

DUBUC, J.; DUFFIELD, T. F.; LESLIE, K. E.; WALTON, J. S.; LEBLANC, S. J. Effects of postpartum uterine diseases on milk production and culling in dairy cows **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 3, p. 1339-1346, 2011.

EDMONSON, A. J.; LEAN, I. J.; WEAVER, L. D.; FARVER, T.; WEBSTER, G. A Body condition scoring chart for holstein dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 72, n. 1, p. 68-78, 1989.

EDQVIST, L. E.; KINDAHL, H.; STABENFELDT, G. Release of prostaglandin F 2alpha during the bovine peripartal period. **Prostaglandins**, v. 16, n. 1, p. 111-119, 1978.

ELEY, D. S.; THATCHER, W. W.; HEAD, H. H.; COLLIER, R. J.; WILCOX, C. J.; CALL, E. P. Periparturient and postpartum endocrine changes of conceptus and maternal units in Jersey cows bred for milk yield. **Journal of Dairy Science**, v. 64, n. 2, p. 312-320, 1981.

FERREIRA, A. M.; PIRES, C. R.; MORON, A. F.; ARAUJO JUNIOR, E.; TRAINA, E.; MATTAR, R. Doppler assessment of uterine blood flow in recurrent pregnancy loss. **International Journal of Gynaecology Obstetrics**, v. 98, n. 2, p. 115-119, 2007.

FÖLDI, J.; KULCSÁR, M.; PÉCSI, A.; HUYGHE, B.; DE SA, C.; LOHUIS, J. A. C. M.; COX, P.; HUSZENICZA, G. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. **Animal Reproduction Science**, v. 96, n. 3-4, p. 265-281, 2006.

FOURICHON, C.; SEEGER, H.; MALHER, X. Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. **Theriogenology**, v. 53, n. 9, p. 1729-1759, 2000.

FRASER, I. S.; HICKEY, M. Endometrial vascular changes and bleeding disturbances with long-acting progestins. **Steroids**, v. 65, n. 10-11, p. 665-670, 2000.

GALVÃO, K. N.; FRAJBLAT, M.; BRITTIN, S. B.; BUTLER, W. R.; GUARD, C. L.; GILBERT, R. O. Effect of prostaglandin F2alpha on subclinical endometritis and fertility in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 10, p. 4906-4913, 2009.

GIER, H. T.; MARION, G. B. Uterus of the cow after parturition: involutional changes. **American Journal of Veterinary Research**, v. 29, n. 1, p. 83-96, 1968.

GILBERT, R. O. Bovine endometritis: the burden of proof. **Cornell Veterinary**, v. 82, n. 1, p. 11-14, 1992.

GILBERT, R. O.; SHIN, S. T.; GUARD, C. L.; ERB, H. N. Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows. **Theriogenology**, v. 49, p. 251, 1998.

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

GINTHER, O. J.; MATHEW, D. U. Doppler ultrasound in equine reproduction: principles, techniques, and potential. **Journal of Equine veterinary Science**, v. 24, n. 12, p. 516-526, 2004.

GINTHER, O. J. **Ultrasonic imaging and animal reproduction: Color-Doppler ultrasonography**. Cross Plains, WI: Equiservices Publishing, 2007, v.4. 258 p.

GOSHEN, T.; SHPIGEL, N. Y. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. **Theriogenology**, v. 66, n. 9, p. 2210-2218, 2006.

GRIFFIN, J. F. T.; HARTIGAN, P. J.; NUNN, W. R. Non-specific uterine infection and bovine fertility: I. Infection patterns and endometritis during the first seven weeks post-partum. **Theriogenology**, v. 1, n. 3, p. 91-106, 1974.

GRÖHN, Y. T.; RAJALA-SCHULTZ, P. J. Epidemiology of reproductive performance in dairy cows. **Animal Reproduction Science**, v. 60-61, p. 605-614, 2000.

GRUNERT, E.; BIRGEL, E. H.; VALE, W. G. **Patologia e clínica da reprodução dos animais mamíferos domésticos: ginecologia**. São Paulo: Varela, 2005. 551 p.

HAFEZ, B. **Reprodução animal**. Barueri: Ed. Manole, 2004. 513 p.

HAIMERL, P.; ARLT, S.; HEUWIESER, W. Evidence-based medicine: quality and comparability of clinical trials investigating the efficacy of prostaglandin F(2alpha) for the treatment of bovine endometritis. **Journal of Dairy Research**, v. 79, n. 3, p. 287-296, 2012.

HEUWIESER, W.; TENHAGEN, B. A.; TISCHER, M.; LUHR, J.; BLUM, H. Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd. **Veterinary Record**, v. 146, n. 12, p. 338-341, 2000.

HOEDEMAKER, M.; PRANGE, D.; GUNDELACH, Y. Body condition change ante- and postpartum, health and reproductive performance in German Holstein cows. **Reproduction of Domestic Animals**, v. 44, n. 2, p. 167-173, 2009.

IBGE. **Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA**. Disponível em: <<http://www.sidra.ibge.gov.br>>. Acessado em: 02 set. 2014.

INDMAN, P. D. Instrumentation and distention media for the hysteroscopic treatment of abnormal uterine bleeding. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 27, n. 2, p. 305-315, 2000.

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

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

KENNEDY, P. C.; MILLER, R. B. The female genital system. In: Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C. (Ed.). **Pathology of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press, 1993. p.378-387.

KIM, I. H.; SUH, G. H. Effect of the amount of body condition loss from the dry to near calving periods on the subsequent body condition change, occurrence of postpartum diseases, metabolic parameters and reproductive performance in Holstein dairy cows. **Theriogenology**, v. 60, n. 8, p. 1445-1456, 2003.

KINDAHL, H.; ODENSVIK, K.; AIUMLAMAI, S.; FREDRIKSSON, G. Utero-ovarian relationships during the bovine postpartum period. **Animal Reproduction Science**, v. 28, n. 1-4, p. 363-369, 1992.

KONEMAN, E.; WINN JR, W.; ALLEN, S.; JANDA, W.; PROCOP, G.; SCHRECKENBERGER, P. **Diagnóstico microbiológico**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1465 p.

LEBLANC, S. Economics of improving reproductive performance in dairy herds. **WCDS Advances in Dairy Technology**, v. 19, p. 201-214, 2007.

LEBLANC, S. J.; DUFFIELD, T. F.; LESLIE, K. E.; BATEMAN, K. G.; KEEFE, G. P.; WALTON, J. S.; JOHNSON, W. H. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 9, p. 2223-2236, 2002a.

LEBLANC, S. J.; DUFFIELD, T. F.; LESLIE, K. E.; BATEMAN, K. G.; KEEFE, G. P.; WALTON, J. S.; JOHNSON, W. H. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 9, p. 2237-2249, 2002b.

LOPES, P. F.; REIS, R. P.; YAMAGUCHI, L. C. T. Custos e escala de produção na pecuária leiteira: estudo nos principais estados produtores do Brasil. **Revista de Economia e Sociologia Rural**, v. 45, p. 567-590, 2007.

MACHADO, V. S.; BICALHO, M. L.; PEREIRA, R. V.; CAIXETA, L. S.; BITTAR, J. H.; OIKONOMOU, G.; GILBERT, R. O.; BICALHO, R. C. The effect of intrauterine administration of mannose or bacteriophage on uterine. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 6, p. 3100-3109, 2012.

MADOZ, L. V.; GIULIODORI, M. J.; MIGLIORISI, A. L.; JAUREGUIBERRY, M.; DE LA SOTA, R. L. Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 1, p. 195-201, 2014.

MATEUS, L.; DA COSTA, L. L.; BERNARDO, F.; SILVA, J. R. Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. **Reproduction of Domestic Animals**, v. 37, n. 1, p. 31-35, 2002.

MEIRA JR, E. B. S.; HENRIQUES, L. C. S.; SÁ, L. R. M.; GREGORY, L. Comparison of ultrasonography and histopathology for the diagnosis of endometritis in Holstein-Friesian cows. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 12, p. 6969-6973, 2012.

MEJIA, M. E.; LACAU-MENGIDO, I. M. Endometritis treatment with a PGF2alpha analog does not improve reproductive performance in a large dairy herd in Argentina. **Theriogenology**, v. 63, n. 5, p. 1266-1276, 2005.

MORROW, D. A.; ROBERTS, S. J.; MCENTEE, K.; GRAY, H. G. Postpartum ovarian activity and uterine involution in dairy cattle. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 149, p. 1596-1609, 1966.

OKANO, A.; TOMIZUKA, T. Ultrasonic observation of postpartum uterine involution in the cow. **Theriogenology**, v. 27, n. 2, p. 369-376, 1987.

ORAL, H.; SOZMEN, M.; SERIN, G.; KAYA, S. comparison of the cytobrush technique, vaginoscopy and transrectal ultrasonography methods for the diagnosis of postpartum endometritis in cows. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 8, n. 7, p. 1252-1255, 2009.

PAN, H. A.; WU, M. H.; CHENG, Y. C.; WU, L. H.; CHANG, F. M. Quantification of ovarian stromal Doppler signals in poor responders undergoing in vitro fertilization with three-dimensional power Doppler ultrasonography. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 190, n. 2, p. 338-344, 2004.

QUINN, P. J.; MARKEY, B. K.; CARTER, M. E.; DONNELLY, W. J.; LEONARD, F. C. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artemed Editora, 2005. 512 p.

RAJALA, P. J.; GRÖHN, Y. T. Effects of dystocia, retained placenta, and metritis on milk yield in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 81, n. 12, p. 3172-3181, 1998.

SANTOS, T. M.; GILBERT, R. O.; BICALHO, R. C. Metagenomic analysis of the uterine bacterial microbiota in healthy and metritic postpartum dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 1, p. 291-302, 2011.

SAS/STAT., S. A. S. I. Guide of personal computers. Version 9.0. Inc., Cary, NC: secondary title.

SHELDON, I. M. The postpartum uterus. **Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice**, v. 20, n. 3, p. 569-591, 2004.

SHELDON, I. M.; CRONIN, J.; GOETZE, L.; DONOFRIO, G.; SCHUBERTH, H. J. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. **Biology of Reproduction**, v. 81, n. 6, p. 1025-1032, 2009.

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

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

SHELDON, I. M.; NOAKES, D. E. Comparison of three treatments for bovine endometritis. **Veterinary Record**, v. 142, n. 21, p. 575-579, 1998.

SHELDON, I. M.; NOAKES, D. E.; RYCROFT, A.; DOBSON, H. Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. **Veterinary Record**, v. 148, n. 6, p. 172-175, 2001.

SHELDON, I. M.; NOAKES, D. E.; RYCROFT, A. N.; PFEIFFER, D. U.; DOBSON, H. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian. **Reproduction**, v. 123, n. 6, p. 837-845, 2002.

SLAMA, H.; VAILLANCOURT, D.; GOFF, A. K. Pathophysiology of the puerperal period: Relationship between prostaglandin E2 (PGE2) and uterine involution in the cow. **Theriogenology**, v. 36, n. 6, p. 1071–1090, 1991.

STEER, C. V.; CAMPBELL, S.; PAMPIGLIONE, J. S.; KINGSLAND, C. R.; MASON, B. A.; COLLINS, W. P. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. **Human Reproduction**, v. 5, n. 4, p. 391-395, 1990.

STEER, C. V.; TAN, S. L.; MASON, B. A.; CAMPBELL, S. Midluteal-phase vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance in a subfertile population. **Fertility Sterility**, v. 61, n. 1, p. 53-58, 1994.

STEVENS, P. R.; DINSMORE, R. P.; BALL, L.; POWERS, B.E. Postpartum pathologic changes associated with a palpable uterine lumen in dairy cattle. **The Bovine Practitioner**, v. 29, p. 93-97, 1995.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. São Paulo: Atheneu Editora, 2008. 706 p.

WANG, Z. L.; GOONEWARDENE, L. A. The use of MIXED models in the analysis of animal experiments with repeated measures data. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 84, n. 1, p. 1-11, 2004.

WEHREND, A.; FAILING, K.; BOSTEDT, H. Cervimetry and ultrasonographic observations of the cervix regression in dairy cows during the first 10 days post partum. **Journal of Veterinary Medicine Association of Physiology Pathology Clinics of Medicine**, v. 50, n. 9, p. 470-473, 2003.

WESTWOOD, C. T.; LEAN, I. J.; GARVIN, J. K. Factors influencing fertility of Holstein dairy cows: a multivariate description. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 12, p. 3225-3237, 2002.

WILLIAMS, E. J.; FISCHER, D. P.; PFEIFFER, D. U.; ENGLAND, G. C.; NOAKES, D. E.; DOBSON, H.; SHELDON, I. M. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. **Theriogenology**, v. 63, n. 1, p. 102-117, 2005.

WITTROCK, J. M.; PROUDFOOT, K. L.; WEARY, D. M.; VON KEYSERLINGK, M. A. Short communication: metritis affects milk production and cull rate of Holstein multiparous and primiparous dairy cows differently. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 5, p. 2408-2412, 2011.

YANG, J. H.; WU, M. Y.; CHEN, C. D.; JIANG, M. C.; HO, H. N.; YANG, Y. S. Association of endometrial blood flow as determined by a modified colour Doppler technique with subsequent outcome of in-vitro fertilization. **Human Reproduction**, v. 14, n. 6, p. 1606-1610, 1999.

ZERBE, H.; OSSADNIK, C.; LEIBOLD, W.; SCHUBERTH, H. J. Lochial secretions of *Escherichia coli*- or *Arcanobacterium pyogenes*-infected bovine uteri modulate the phenotype and the functional capacity of neutrophilic granulocytes. **Theriogenology**, v. 57, n. 3, p. 1161-1177, 2002.

ZERBE, H.; SCHNEIDER, N.; LIEBOLD, W.; KLUG, F.; ENGELKE, F.; SCHUBERT, H. J.; FRANK, J. Development and comparison of in vivo and in vitro models for endometritis in cows and mares. **Theriogenology**, v. 60, n. 2, p. 209–223, 2003.