

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE ENDOMETRITE FÚNGICA EM ÉGUAS

Marco A. Alvarenga

**Dep de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária –FMVZ-UNESP-Botucatu-SP
(malvarenga@fmvz.unesp.br)**

INTRODUÇÃO:

O mecanismo que envolve contaminação e colonização fúngica em útero de éguas ainda não está bem entendido, havendo uma carência de literatura em estudos específicos nessa área. Baseado em nossa experiência clínica, é crescente o número de éguas diagnosticadas como apresentando processo fungico instalado no útero.

Em muitas situações o Médico Veterinário por menosprezar ou mesmo desconhecer o problema não realiza a abordagem clínica de forma adequada. É importante lembrar que diferente da vagina não existe no ambiente uterino uma flora bacteriana normal, ou seja o isolamento de qualquer microorganismo no endométrio é considerada uma anormalidade.

Candida Albicans é o microrganismo mais comumente isolado em éguas com endometrite fúngica e é considerado um dos principais patógenos oportunistas, o qual não tem habilidade para colonizar o útero em condições normais. Aspergillus é o segundo fungo mais importante relatado em éguas com endometrite micótica, aparentemente é capaz de causar maior prejuízo ao endométrio por produzir e liberar enzimas, como a elastase, e por ser um fungo filamentosos tem melhor habilidade para penetrar tecidos, provocando, conseqüentemente uma infecção mais profunda.

O trato reprodutivo saudável deve ser eficiente para eliminar infecção causada por qualquer elemento fúngico. Em éguas normais o crescimento fúngico é impedido por fatores de proteção presentes na flora vaginal e também pelo sistema imunológico uterino. Certamente, como observado em processos bacterianos, éguas com endometrite fúngica devem apresentar um distúrbio no mecanismo de defesa uterino para que o processo possa se instalar associado a um distúrbio da flora vagina.

A maioria das éguas com endometrite micótica apresenta histórico de vários tratamentos intrauterinos envolvendo uso freqüente de antibióticos. Acreditamos que repetidos tratamentos intrauterinos que posteriormente refluem para a vagina, alteram a flora vaginal, criando melhores

condições para sobrevivência e desenvolvimento do fungo o qual é posteriormente carregado para o útero.

Bactérias produtoras de ácido lático são membros importantes da microbiota vaginal humana e sua presença é considerada benéfica para o controle do crescimento de microrganismos patogênicos como alguns tipos de fungos. Vários mecanismos de defesa do *Lactobacillus* têm sido propostos em ginecologia humana, como a acidificação da vagina. Entretanto, pouco se conhece da flora vaginal normal de éguas. Em recente estudo (Fraga et al, 2008) *Lactobacillus* foram isolados da vagina de 70% das éguas normais. Contudo nada se conhece da flora vaginal de éguas com endometrite crônica seja de origem bacteriana ou mesmo fúngica, provavelmente a flora vaginal de éguas problemas tratadas agressivamente e com frequência com antibióticos, apresentam mais patógenos que podem ser carregados para o útero durante manipulação vaginal ou mesmo quando das coberturas.

Alteração da conformação perineal é outra observação comum em éguas com processos micóticos instalados no útero pois *Cândida* é um habitante do trato gastro-intestinal. Fezes tendem a entrar na vagina por causa da proximidade com o anus, em éguas idosas esta contaminação é facilitada pois comumente estas apresentam alterações na conformação vulvar.

Em resumo, a principal hipótese para instalação fúngica no útero de éguas é associação de um dos seguintes fatores:

1. Alterações na flora vaginal induzida por repetidos tratamentos uterinos com antibióticos
2. Frequente manipulação genital, propiciando a migração do fungo da vagina para o útero.
3. Contaminação fecal associada à má conformação vulvar.
4. Alterações no mecanismo de defesa uterina.

Outra importante observação em relação à patogenia da *Candida Albicans* é a habilidade de produzir biofilmes. Os biofilmes são formados por material polimérico extracelular combinado com uma densa rede de leveduras, hifas e pseudohifas. O biofilme pode ser um importante fator envolvido no aumento da resistência a drogas antifúngicas e a capacidade de resistir a defesas imunes do útero bem como a suportarem a esterilização de materiais diversos. Os biofilmes também proporcionam uma forte habilidade adesiva a superfícies epiteliais evitando ou dificultando sua eliminação. Entre

os vários tipos de Candidas, a Candida Albicans apresenta melhor habilidade para aderir a células epiteliais vaginais da mulher.

DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRITE FUNGICA

O histórico reprodutivo de uma égua com processo micótico instalado no útero sempre vai envolver casos crônicos com repetidos tratamentos ineficientes. Em nossa experiência na grande maioria dos casos as éguas acometidas estão há muitos anos em programas de Transferência de Embriões. Estas tendem a apresentar acúmulo de fluido intra uterino que se exacerba após cobertura ou inseminação artificial, sendo os lavados uterinos turvos tendendo a esbranquiçado.

Em recente estudo realizado da University of Utrecht na Holanda envolveram 128 casos de éguas com endometrite fúngica, os mais freqüentes achados associados a endometrite fúngica foram: antibiótico terapia uterina (87%), éguas problema por longo tempo(74%), pneumovagina/urovagina (39%), grande quantidade de fluido intra uterino (33%) (Stout, 2008).

Certamente a realização do cultivo em meios apropriados de material coletado do endométrio (swab uterino) é a forma mais correta para o diagnóstico de qualquer processo infeccioso. Contudo o cultivo e isolamento de fungos é demorado.

Em nossa rotina de diagnóstico utilizamos a principio somente o avaliação citológica, por ser este procedimento de fácil execução bem como interpretação, podendo este ser realizado de imediato pelo Veterinário mesmo em condições de campo. É de suma importância para que este exame seja fidedigno que a amostra seja recuperada adequadamente. Utilizamos para este fim uma escova ginecológica acoplada a equipamento de metal. Não aconselhamos o uso do swab de algodão pois este recupera poucas células (baixa celularidade) podendo levar a um falso diagnóstico negativo pela simples ausência ou escassez de material. É importante a familiarização prévia com as estruturas á serem observadas. Nos processos por Cândida Albicans verificamos a presença de leveduras e nas aspergiloses a forma filamentosa (hifas). Lembrando que nas candidíases podemos observar tanto a forma filamentosa como leveduriforme (Figura 1). É importante a realização de um bom rastreamento das amostras, pois em algumas situações os elementos fungicos são raros.

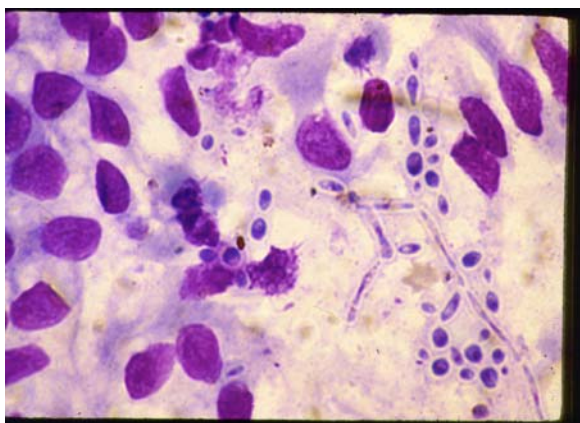


Figura 1. Citologia de endométrio de égua acometida por *Cândida Albicans* apresentando células endometriais, várias leveduras e poucas hifas.

TRATAMENTO

Médicos veterinários a campo usam grande número de métodos para tratar endometrite micótica, mas a eficiência destes é desconhecida. Os agentes anti fúngicos e as dosagens das drogas utilizadas têm se baseado em regimes terapêuticos humanos.

Infelizmente, a resposta em vários casos é frustrante. Antes de pensar em qualquer tratamento é sempre importante verificar se a égua apresenta boa conformação vulvar, como dissemos antes, as fezes são importantes fontes de contaminação fúngica. Em nossa experiência, éguas com endometrite micótica, após um tratamento adequado, apresentam bom prognóstico para coleta de embriões e um prognóstico ruim para levar a gestação a termo, por causa da alta recidiva do processo.

A estrutura da membrana da levedura contém polissacarídeos e lipídeos. O principal esteroide da camada de membrana é o ergosterol, diferente dos animais que têm o colesterol. Os fungos apresentam a membrana plasmática circundada por uma parede celular formada por quitina, que é muito similar a estrutura da celulose. Essa estrutura proporciona alta resistência a estresse osmótico e a terapia anti fúngica. A maioria das drogas anti fúngicas age diretamente na síntese de ergosterol induzindo diversos distúrbios de membrana. Outras drogas agem diretamente na síntese de quitina. Uma droga recente (Nikomicina-Z) inibidora da síntese de quitina, tem mostrado potente ação contra vários tipos de fungos. Entretanto, nenhuma publicação relatando sua aplicação em equinos foi encontrada na literatura.

Os derivados de azoles são os fungicidas mais utilizados no tratamento de processos fúngicos. Os primeiros azoles (Miconazol e Ketoconazol) foram descobertos em 1960. Em 1990 uma nova geração de azoles mais potentes chamados Triazoles (Itraconazol e Fluconazol) foram descobertos. O mecanismo primário de ação dos azoles é bloquear a biosíntese de ergosterol. Os Polyenes (Nistatina e Anfotericina B) são outra classe de drogas anti fúngicas consideradas menos efetivas contra infecção por Candida.

Fluconazol é a droga mais comumente por nós utilizada para tratar infecção fúngica em éguas, apresentando uma boa atividade contra a maioria das Candidas. É solúvel em água tendo boa difusão no organismo. Diferente de outros agentes anti fúngicos, o Fluconazol tem baixa hepato e nefro toxicidade e tem boa absorção pelo trato gastrointestinal podendo ser administrado por via oral. Baseado em nossa experiência nenhum efeito colateral foi observado em éguas após tratamento mesmo que prolongado com fluconazol. A terapia sistêmica apresenta vantagem de remover qualquer reservatório na vagina ou clitóris que poderia iniciar uma nova infecção.

O Itraconazol é a droga de eleição para tratamento de infecções causadas por *Aspegillus*. Essa droga tem melhor absorção quando administrada por via oral em solução do que em cápsulas.

A cura terapêutica em casos crônicos e severos é difícil. Na maioria das éguas tratadas é observada recidiva do processo que está relacionada com a persistência de um pequeno número de microrganismos que crescem logo após a suspensão do tratamento associada a dificuldade de eliminação dos fatores predisponentes.

Baseado em nossa experiência e em relatos de veterinários a campo, o tratamento com fluconazol aumenta as chances de recuperação de embrião. Para a maioria das éguas a completa recuperação do processo é difícil por re-contaminação através da vagina e pela dificuldade de eliminar os fatores de pré disposição.

Uma das limitações do uso do fluconazol é seu alto custo, porém farmácias de manipulação preparam a medicação a um custo bem mais baixo. Este deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, na dose de 1 grama. O tratamento deve ser diário sendo iniciado no primeiro dia do estro e é finalizado dois dias pós ovulação. Tratamento local complementar com lavados uterinos é indicado apenas em éguas com acúmulo de fluido uterino.

Um dos tratamentos mais freqüentemente utilizados pelos Veterinários de Campo é a lavagem uterina com vinagre, porém deve ser utilizado com cuidado por causa do seu baixo pH (próximo de 3). Utilizamos uma única vez no início do tratamento uma solução de 500mL de ácido acético a 2%

diluído em soro fisiológico, passados alguns minutos (3 a 5 minutos) em contato com o útero, essa solução é drenada devendo ser o útero novamente lavado com um litro de solução fisiológica ou Ringer com lactato para remoção completa do excedente do vinagre, para evitar severa irritação uterina bem como refluxo para vagina, o que pode também ser danoso.

Outro tratamento comum é a infusão de solução fisiológica com iodo povidine (0,05 a 0,1%). Nós contra indicamos o uso desta solução por ser muito agressiva, podendo induzir a formação de aderências luminais e fibrose em algumas éguas tratadas.

Novas infusões uterinas com antibióticos devem ser evitadas por causa do refluxo para vagina o que pode induzir a um distúrbio da flora vaginal, pré dispendo a colonização fúngica e ao crescimento de bactérias patogênicas como *Pseudomonas* e *Klebsiella*.

Para minimizar a recidiva do processo fúngico é importante diminuir a manipulação do trato reprodutivo. Infusões uterinas com antibióticos devem ser evitadas e utilizadas apenas quando comprovação da presença da bactéria. Utilizar técnicas de mínima contaminação quando da necessidade de manipulação do útero e uma única inseminação por ciclo são condutas importantes. Procuramos também diminuir o numero de ciclos utilizados por estação em programas de TE, onde procuramos utilizar ciclos intercalados para coleta de embriões.

Restabelecer a flora vaginal normal com um longo período de descanso pode ser uma boa conduta para éguas com infecções fúngicas recorrentes. Observações clínicas de resolução têm sido relatadas em éguas que permanecem por longo período em repouso sexual.

Literatura Consultada:

Fraga M, Perelmuter K, Delucchi L, Cidade E, Zunino P. Vaginal lactic acid bacteria in the mare: evaluation of the probiotic potential of native *Lactobacillus* spp. and *Enterococcus* spp. Strains. *Antonie Van Leeuwenhoek*, Jan-Feb;93(1-2):71-8, (2008).

Stout. T.A.E. Fungal endometrites in the mare. *Pferdeheikunde*, 24 83-87(2008).