

# ACÇÃO DO ACETILSALICILATO DE LISINA SOBRE A EXPULSÃO DA PLACENTA EM BOVINOS

*ACTION DU ACETYLSALICYLATE DE LYSINE SUR L'EXPULSION  
PLACENTAIRE CHEZ LES BOVINS*

*ACTION OF LYSIN ACETIL-SALICYLATE ON THE EXPULSION  
OF THE AFTERBIRTH IN CATTLE*

A. E. M. HORTA

*Departamento de Reprodução Animal da Estação Zootécnica Nacional. I. N. I. A.*

## RESUMO

*Com este trabalho procurou-se saber se a inibição da biossíntese das prostaglandinas da série 2, no início e durante a 3ª fase do parto dos bovinos, utilizando um agente similar à aspirina, o acetilsalicilato de lisina (\*) (10 g em 20 ml de H<sub>2</sub>O por via intra-venosa), seria ou não um factor limitante da expulsão placentária na referida espécie.*

*Verificou-se que todos os animais tratados (n=5) fizeram Retenção Placentária (R. P.) por um período de tempo superior a 24 horas, ao passo que, do grupo testemunha «placebo» (n=5), somente um animal exibiu R. P. por igual período de tempo, tendo os restantes expulsado as membranas fetais durante as primeiras 6 horas após o nascimento.*

*Os resultados sugerem que uma ou várias das prostaglandinas da série 2 (ou os endoperóxidos instáveis, PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>) desempenham um papel determinante sobre a expulsão da placenta na vaca.*

## RESUMÉ

*Dans te présent travail nous avons cherché à mettre en evidence l'effet de l'injection intra-veuse de l'acetylsalicylate de lysine (10 g*

---

(\*) ASPEGIC Laboratórios Azevedos — Lisboa

*dans 20 ml d'H<sub>2</sub>O immédiatement après l'expulsion du nouveau-né), inhibiteur de la biosynthèse des prostaglandines (PGs) de la série 2, sur l'expulsion placentaire chez la vache.*

*Tous les animaux traités (n=5) ont présenté une rétention placentaire (RP) pendant plus de 24 heures. Par contre, à l'exception d'un animal, les témoins «placebo» (n=5) ont expulsé les annexes foetales dans les 6 heures suivant la parturition.*

*Les prostaglandines de la série 2 (ou les endoperoxydes instables PGG<sub>2</sub> et PGH<sub>2</sub>) semblent donc avoir un rôle déterminant dans l'expulsion du placenta chez la vache.*

### **SUMMARY**

*The aim of this work is to know whether the prostaglandin biosynthesis inhibition during the third stage of labour in the cow, using an aspirin-like drug, the lysin acetyl salicylate (10 g in 20 ml of H<sub>2</sub>O in the jugular vein), would be a limiting factor on the expulsion of the fetal membranes.*

*All treated animals (n = 5) retained their placenta longer than 24 hours, whereas in the control group «placebo» (n = 5) only one animal showed the same condition, having the other four cows released their placenta within the early 6 hours after calving.*

*These data suggest that any of the prostaglandins from serial 2 (or the instable endoperoxydes PGG<sub>2</sub> and PGH<sub>2</sub>), seem to play a fundamental role on the expulsion of the afterbirth in the cow.*

### **Introdução**

Diz-se haver R. P. quando as membranas fetais ficam retidas no útero materno por períodos de tempo superiores aos ocorridos em partos normais. Deste modo, quando a placenta fica retida por mais de 6 a 8 horas, a condição é considerada patológica visto que, em condições normais, a expulsão se verifica de 30 minutos a 6 horas, em média, após o nascimento (1).

Em partos normais singulares, a incidência de R. P. apresenta uma taxa de cerca de 8% (2,3), podendo atingir taxas de 35,7% em partos múltiplos (2), e de 25-55% em partos distócicos (3). Roberts (1) e Arthur (3) fazem excelentes revisões sobre o assunto, indicando que outros factores podem contribuir para o aumento da incidência de R. P. nos bovinos, tais como doenças infecciosas, doenças metabólicas, idade dos animais, estação do ano, carências nutricionais e desequilíbrios hormonais.

Arthur (3), atribui por sua vez, à inércia do miométrio um papel determinante na manifestação do processo, independentemente dos factores predisponentes, considerando a existência de inércia primária quando ela está associada a outros factores que não a distócia obstrutiva, caso em que considera existir inércia secundária por exaustão do miométrio.

Tanto a PGF<sub>2</sub> alfa como a occitocina são consideradas substâncias contracturantes do miométrio bovino (17), actuando no entanto através de vias diferentes (4). Roberts e McCracken (5) evidenciaram uma resposta à occitocina por parte do útero de ovelha submetido ao tratamento pela indometazina, inibidor da biossíntese das prostaglandinas.

Sabe-se igualmente que a progesterona inibe a formação de receptores citoplasmáticos aos estrogénios no útero durante a gestação (6) e, por isso, impede provavelmente que os estrogénios estimulem a síntese de receptores à occitocina no miométrio (7). Com a queda da concentração da progesterona antes do parto, os efeitos dos estrogénios tornam-se mais manifestos, promovendo a síntese de receptores à occitocina no miométrio através dos quais aumenta também a síntese de PGF alfa (8). Também Liggins (24) conclui que a síntese e libertação de PGF<sub>2</sub> alfa no útero é estimulada por um aumento da relação Estrogénios/Progesterona; relação essa que se encontra diminuída nos animais que exibem distócias ou R.P. (11-16). Os estrogénios aumentam a condutividade do músculo uterino (9) possivelmente através da acção da PGF<sub>2</sub> alfa sobre o aumento do número de «gap junctions» entre as células (10). Por outro lado, ao nível da célula muscular uterina, a PGF<sub>2</sub> alfa actua do mesmo modo que as substâncias ionofóricas, promovendo a libertação e transporte dos Ca<sup>2+</sup> das vesículas microssómicas, através de um gradiente transmembranário, enquanto a occitocina provoca a libertação dos Ca<sup>2+</sup> do «pool» intrínseco celular (17).

Este diferencial na acção das prostaglandinas contracturantes e da occitocina é confirmado por Harbon et al. (18) ao verificarem, que tanto o fosfato de polifloretina (PPP) como o ácido 7-oxa-13-prostinóico (PY<sub>1</sub>) análogo em estrutura às PG mas inibidor das mesmas possivelmente do tipo competitivo, inibem as contracções do miométrio induzidas pela PGE, e PGF<sub>2</sub> alfa, sem contudo modificarem a acção contracturante da occitocina.

Com base nestes mecanismos de acção de certo modo independentes da occitocina e das prostaglandinas sobre a contractibilidade do miométrio, bem como num ensaio prévio em que se registou R. P. na totalidade das vacas tratadas (n=4) com acetilsalicilato de lisina (25), decidimos inibir a biossíntese das PG durante a fase de expulsão da placenta, no sentido de sabermos em que grau ficaria afectada a função.

### Material e métodos

De um efectivo de cerca 70 fêmeas bovinas leiteiras do tronco frísio, com uma taxa média anual de R. P. igual a 14,5 % nos últimos 4 anos,

sem qualquer expressão sazonal, foram escolhidas 10 vacas. As idades dos animais estavam compreendidas uniformemente entre os 2 e os 9 anos.

Foram organizados dois grupos, sendo os seus membros escolhidos ao acaso de acordo com a ordem de parto dos animais e intercaladamente. O grupo I (n = 5), testemunha, recebeu um tratamento consistindo em 20 ml de água bidestilada por injeção, e o grupo II foi tratado com um agente inibidor da enzima prostaglandina sintetase similar à «aspirina», o acetilsalicilato de lisina, cuja acção inibidora se desenvolve através da acetilação do NH<sub>2</sub> da serina terminal pertencente à função oxigenase da enzima, responsável pela transformação do ácido araquidónico (ácido eicosatetraenóico, C<sub>20:4</sub>) em endoperóxido PGG<sub>2</sub>, intermediário cíclico instável das prostaglandinas da série 2 (19-21). O acetilsalicilato de lisina foi administrado na dose de 10 g em 20 ml de água bidestilada por injeção, sensivelmente o dobro da dose terapêutica (22).

Quer no grupo I quer no grupo II, as injeções foram administradas por via venosa, na jugular, imediatamente após o parto fetal e repetidas com um intervalo de 6-8 horas umas das outras (22) até um máximo de 4 doses, ou até que tivesse sido registada a expulsão da placenta.

Conseguiram-se assim manter níveis inibidores da biossíntese das prostaglandinas da série 2 ao longo da 3ª fase do parto, nos animais do grupo II

### Resultados e discussão

Todas as vacas do grupo II fizeram R. P. durante mais de 24 horas após o parto fetal, enquanto do grupo I semente uma vaca manifestou o mesmo fenómeno. Tendo em conta que nos últimos 4 anos a taxa média anual de R. P. do efectivo se situou em 14,5% sem qualquer expressão sazonal, podemos considerar que a taxa de 20% observada em 5 animais do grupo testemunha não ficou longe da normalidade do efectivo. Nas restantes 4 vacas do grupo I a expulsão da placenta verificou-se de 2 a 6h 20 m depois do nascimento. (ver quadro)

#### GRUPO I (ÁGUA BIDEDESTILADA)

Nome	Data do Parto	Hora	Dur. gest.	Expulsão espontânea	Dequitadura manual
Taberna .....	9.1.81	8:00	282	6:15 PP	-----
Omelete .....	10.1.81	16:30	271	-----	>24h PP
Salva .....	31.1.81	4:00	277	2:00 PP	-----
Ucha .....	4.2.81	13:30	271	6:20 PP	-----
Pipoca .....	19.2.81	17:00	278	6:00 PP	-----

PP – Post Partum

GRUPO II  
(ACETILSALICILATO DE LISINA)

Nome	Data do Parto	Hora	Dur. gest.	Dequitação manual
Querite .....	10.1.81	7:00	275	>24h Post Partum
Resigna .....	22.1.81	1:45	271	»
Odalisca .....	31.1.81	2:00	271	»
Quarta .....	31.1.81	17:00	271	»
Santola .....	3.3.81	16:30	281	»

Os resultados obtidos sugerem que o acetilsalicilato de lisina, quando administrado nas condições anteriormente referidas, provoca RP nos bovinos [ $\text{Chi}^2_{(1)} = 19,5$ ;  $P < 0,001$ ], provavelmente pela sua acção inibidora sobre a biossíntese das prostaglandinas da série 2 (19-21) podendo estas, por esse facto, desempenhar um papel fundamental sobre a expulsão das membranas fetais na 3ª fase do parto da vaca.

Se admitirmos que a ausência das PG durante esta fase do parto não condiciona nem a libertação (23) nem a acção biológica da occitocina (4, 5, 10, 17, 18), podemos inferir que esta hormona contracturante não é capaz, por si só, de conduzir a 3ª fase do parto a seu termo dentro dos limites fisiológicos.

Permanecem ainda obscuras as funções do complexo útero-placentário afectadas pela ausência das PG da série 2, determinando em consequência a retenção placentária.

### Agradecimentos

Ao Prof. Michel Brochart. Director do Laboratório de Eco-Pathologie de Theix — INRA, e ao Dr. Nuno Potes, Chefe dos Dept.ºs de Fisiologia e Reprodução Animal da Estação Zootécnica Nacional — INIA, pelas orientações e incentivos científicos inequivocamente prestados.

Aos Laboratórios Azevedos de Lisboa, pela gentileza manifestada na preparação de acetilsalicilato de lisina (ASPEGIC).

### BIBLIOGRAFIA

1. ROBERTS, S. J. (1971) - *Veterinary obstetrics and genital diseases*. 2ª Ed., publicado pelo autor e distribuído por Edwards Brothers, Inc. Michigan.
2. MULLER, L. D. & OWENS, M. J. (1974) - Factors associated with the incidence of Retained Placentas. *J. Dairy Sc.*, VOL. 57, n.º 6, 725-728.
3. ARTHUR, O. H. (1979) - Retention of the afterbirth in cattle: a review and commentary. *Vet. Annual*, 18: 26-36.
4. PORTER, D. G. (1979) - The myometrium and the relaxin enigma. *Anim. Reprod. Sci.*, 2: 77-96.

5. ROBERTS, S. J. & MCCracken, 3. A. (1976) - Does Prostaglandin F<sub>2</sub>: alpha released from the uterus by oxytocin mediate the oxytocic action of oxytocin? *Biol. Reprod.*, 15, 457-463. in Porter, 1979 (4).
6. HSUEH, A. J. W.; PECK, E. J. & CLARK, J. H. (1973) - Progesterone antagonism of the oestrogen receptor and oestrogen induced uterine growth. *Nature*, 254, 337-339. in Porter, 1979 (4).
7. NIESSENSON, R.; FLOURET, O. & HECHTER, O. (1978) - Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 75, 2044-2048. in Porter, 1979 (4).
8. HARNEY, P. J.; SUEDDON, J. M. & WILLIAMS, K. I. (1974) - The influence of ovarian hormones upon the motility and proslaglandin production of the pregnant rat uterus *in vitro*. *J. Endocr.* 60, 343-351. in Porter, 1974 (4).
9. DOWNING, S. J.; LYE, S. S.; BRADSHAW, J.M.C. & PORTER, D. G. (1978) - Rat myometrial activity *in vivo*: effects of oestradiol - 17B and progesterone in relation to the concentrations of cytoplasmatic progesterone receptors. *J. Endocr.*, 78, 103-117. in Porter, 1974 (4).
10. GAREFIELD, R. E.; SIMS, M.; KANNAN, M. S. & DANIEL, E. E. (1978) - Possible role of gap junctions in activation of myometrium during parturition. *Amer. J. Physiol.*, 235, C. 168-179. in Porter, 1979 (4).
11. CHEW, B. P.; KELLER, H. E., ERB, R. E. & MALVEN, P. V. (1976) - Endocrinology of retained fetal membranes in cows. *J. Anim. Sci.*, 43, 1, 278.
12. CHEW, E. B.; KELLER, H. E.; ERB, R. E. & MALVEN, P. V. (1977) - Periparturient concentrations of prolactin, progesterone and the oestrogens in blood plasma of cows retaining and not retaining fetal membranes. *J. Anim. Sci.*, 44, 6, 1055-1060.
13. CHEW, B. P. (1979) - Endocrinology of retained fetal membranes and dystocia in cows: effect of diet sex of calf and birth induced by glucocorticoid and ovariectomy. *Dissertation Abstracts International*, B 39, 4118-4119.
14. MATTON, P.; ADELAKOTJN, V. & DUFOUR, J. J. (1979) - Levels of plasma progesterone, oestrogen and cortisol in cows which have given birth to twins or have a retained placenta. *Canad. J. Anim. Sci.*, 59 (3), 481-490.
15. O'BRIEN, T. & STOTT, O. H. (1977) - Prepartum Serum hormone concentrations related to dystocia in Holstein Heifers. *J. Dairy Sci.*, 60 (2). 249-267.
16. AGTHE, O.; GRUNERT, E.; FADLE, W. A. & DIEZ, G. (1974) - Oestrogen content of blood and urine before during and after a normal parturition in cows. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin*, 21 A, Heft 4, 337-343.
17. CARSTEN, M. E. & MILLER, J. D. (1977) - Effects of prostaglandins and oxytocin on calcium release from a uterine microsomal fraction. Hypothesis for ionophoretic action of proslaglandins. *J. Biol. Chem.*, 252, 1376-1581.
18. HARBON, S.; DOKHAC, L.; VESIN, M. E. & LEIBER, D. (1979) - Étude des mécanismes d'action des prostaglandines dans la régulation de la contractilité de muscle utérin. *La Gynécologie et l'Obstétric (Les prostaglandines et la reproduction Humaine)*, pp. 27-46. Ed. Jean-Jacques Amy, Flammarion Médecine-Sciences, Paris.
19. ROTH, G. J. & SIOK, C. J. (1978) - Acetylation of the NH<sub>2</sub> - terminal serine of Prostaglandin Synthetase by Aspirin. *J. Biol. Chem.*, Vol. 253, n 11, pp. 3782-3784.
20. SAMUELSSON, B.; GOLDYNE, M.; GRANSTROM, E.; HAMBERG, M.; HAMMARSTROM, S., & MALMSTEN, C. (1978) - Prostaglandins and thromboxanes. *Ann. Rev. Biochem.*, 47: 997-1029.
21. KINDAHL, H. (1980) — Prostaglandin Biosynthesis and Metabolism. *J. A. V. M. A.*, Vol. 376, n 10 (2), 1173-3177.
22. BRION, A. & FONTAINE, M. (1973) - Acetyl Salicylate de Lysine. Aapegic (N. D.), *Vade-Mecum du Vétérinaire*, 13 Edition. Vigot Frères Ed., Paris.
23. SCHAMS, D. & PROKOPP, S. (1979)— Oxytocin Determination by RIA in cows around Parturition. *Anim. Reprod. Sci.*, 2: 267-270.
24. LIGGINS, G. C. (1979) - Initiation of Parturition. *British Medical Bulletin*, Vol. 35, n. 2, pp. 345-150.
25. HORTA, A. E. M. (1980) — Trabalho não publicado.