



Imunologia uterina e fertilidade

Uterine immunology and fertility

Telma da Mata Martins¹, Alan MaiaBorges

Escola de Veterinária, UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

¹Correspondência: telmavet03@hotmail.com

Resumo

As células endometriais apresentam modificações nos mecanismos de defesa, que consistem em imunotolerância aos espermatozoides e ao feto, considerados alogênicos, ou intolerância aos microrganismos invasores que contaminam o ambiente uterino durante a cópula ou após o parto. A regulação da resposta imunológica determina a importância do endométrio para a manutenção da fertilidade, verificando-se que processos inflamatórios exacerbados e/ou persistentes são prejudiciais. O impacto econômico decorrente da subfertilidade associada às elevadas incidências de doenças uterinas estimula a realização de estudos que visam compreender os mecanismos envolvidos na imunidade do trato reprodutivo das mulheres e fêmeas das espécies domésticas. As principais informações obtidas nos últimos anos serão abordadas nesta revisão de literatura, com foco especial em vacas leiteiras.

Palavras-chave: *Bos taurus*, doenças uterinas, imunidade uterina, subfertilidade.

Abstract

The endometrial cells present changes in defense mechanisms, which consist of immune tolerance to allogeneic sperm and fetus, or intolerance to invading microorganisms that contaminate the uterine environment during the copulation or after the parturition. The regulation of the immune response determines the importance of the endometrium to maintain fertility of cows, verifying that exacerbated and/or persistent inflammatory conditions are harmful. The damages arising from subfertility associated with high incidence of uterine diseases stimulate the accomplishment of studies with the aim of understanding the mechanisms involved in immunity of the reproductive tract of women and females of domestic species. The main information will be reported in this review, with focus in dairy cows.

Keywords: *Bos taurus*, subfertility, uterine diseases, uterine immunity.

Introdução

Durante a maior parte do ciclo reprodutivo, o ambiente uterino encontra-se estéril, ou, potencialmente livre de microrganismos. Transitoriamente, o útero pode ser contaminado por microrganismos invasores com potencial patogênico. A contaminação do trato genital feminino superior durante a relação sexual está diretamente relacionada com a ocorrência de doença inflamatória pélvica e infertilidade em mulheres. As fêmeas bovinas são mais expostas a esse tipo de contaminação em propriedades que adotam a monta natural. A contaminação do útero durante o parto está associada à ocorrência de febre puerperal, doença responsável pela morte de milhares de mulheres nos países em desenvolvimento. Em rebanhos bovinos leiteiros, altas incidências de infecções uterinas após o parto levam à redução da fertilidade e da produtividade, causando elevado impacto econômico para os sistemas de produção (Sheldon et al., 2009; Turner et al., 2012). As vacas são interessantes modelos para estudar as interações patógeno-hospedeiro e os mecanismos relacionados com a imunidade uterina, apesar das bactérias que causam infecções em humanos e bovinos serem diferentes (Herath et al., 2006a; Sheldon e Bromfield, 2011).

Histologicamente, o endométrio das fêmeas bovinas apresenta duas camadas: uma superficial, composta por células epiteliais colunares simples, e uma profunda, constituída de células estromais, células de defesa e vasos sanguíneos (Monteiro et al., 2003; Davies et al., 2008). As células adjacentes do epitélio endometrial são unidas por *tight junctions*. Esse tipo de conexão é proporcionado por uma rede de proteínas transmembranares com domínios intra e extracelulares que interagem para manter forte adesão entre as células. As *tight junctions* mantêm a integridade da camada superficial do endométrio e restringem o contato entre os compartimentos apical e basolateral, controlando a permeabilidade paracelular. Portanto, o epitélio endometrial confere proteção contínua ao útero e é considerado uma importante barreira física contra microrganismos invasores (Hickey et al., 2011; Amjadi, et al., 2014).

Ao entrarem em contato com microrganismos patogênicos, as células epiteliais do endométrio ativam mecanismos relacionados com as respostas imunológicas inata e adquirida em bovinos (Herath et al., 2006b;



Turner et al., 2012). Lesões e traumas ocorridos durante o parto afetam a integridade da camada epitelial do endométrio, favorecendo a exposição das células do estroma às bactérias presentes no ambiente uterino (Potter et al., 2010). A retenção de placenta pode causar danos adicionais ao endométrio, aumentando o risco de ocorrência de infecções uterinas (Potter et al., 2010; Martins et al., 2013; Martins, 2014).

Embora o epitélio endometrial seja considerado a primeira linha de defesa, as células do estroma são mais abundantes, contribuindo de maneira significativa para combater a contaminação uterina (Sheldon e Roberts, 2010). Estudos realizados *in vitro*, com células endometriais purificadas, relatam que de maneira semelhante às células do epitélio, as células do estroma apresentam ampla capacidade de expressar receptores de padrões moleculares microbianos, os quais são responsáveis pelo reconhecimento inicial dos microrganismos invasores e pela ativação da resposta imunológica em bovinos (Herath et al., 2006b; Davies et al., 2008; Swangchan-Uthai et al., 2012).

A capacidade de modulação da resposta imunológica nas diferentes fases do ciclo estral, da gestação e do puerpério está diretamente relacionada com a fertilidade das fêmeas bovinas. Estudos atuais hipotetizam que variações individuais nos ajustes do sistema imunológico entre a concepção e o parto, e a reversão dessas mudanças no período pós-parto, implicam em suscetibilidade ou resistência às infecções uterinas (LeBlanc, 2012; Hansen, 2013; Williams, 2013).

Imunologia uterina

A imunidade inata é a principal responsável pela detecção dos microrganismos invasores e controle da contaminação uterina em vacas, atuando por meio de respostas fisiológicas, fagocitárias e inflamatórias. Quando a imunidade inata não é capaz de combater a contaminação, a imunidade adquirida é ativada (Janeway e Medzhitov, 2002; Takeuchi e Akira, 2010). A imunidade adquirida elabora respostas específicas para cada desafio antigênico, que podem ser do tipo humoral quando efetuada pelos linfócitos B, e/ou celular quando proporcionada pelos linfócitos T. A formação de uma memória imunológica confere proteção ao hospedeiro quando ele entra em contato com o mesmo antígeno novamente (Werling e Jungi, 2003; Sordillo et al., 2009).

Após o parto, os mecanismos de defesa relacionados com as imunidades inata e adquirida encontram-se debilitados devido à diminuição da ingestão de alimentos e ao aumento da demanda energética imposta pelo início de lactação. O quadro de imunodepressão sistêmica aumenta a suscetibilidade das vacas leiteiras de alta produção à ocorrência de infecções uterinas e outras doenças puerperais, comprometendo a produtividade e o retorno à reprodução (Lewis, 1997; Sordillo, 2009).

Receptores de padrões moleculares microbianos

Desde o final do século passado, houve considerável aumento das informações sobre o reconhecimento inicial de bactérias, vírus e outros microrganismos invasores. Componentes estruturais conservados durante o processo de evolução, denominados “padrões moleculares microbianos” ou MAMPs, são reconhecidos por receptores específicos, localizados nas células epiteliais e estromais dos tecidos suscetíveis à invasão por patógenos, como o endométrio. O termo PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) é mais comum na literatura, porém, como microrganismos não patogênicos também apresentam componentes estruturais altamente conservados, o termo MAMPs (*Microbe-Associated Molecular Patterns*) é considerado mais adequado (Ausubel, 2005). Entre outros, a endotoxina LPS, lipossacarídeo presente na membrana externa de bactérias Gram-negativo, é um dos MAMPs mais estudados. O LPS é responsável pela patogenicidade de determinados patótipos de *Escherichia coli* e ocorrência de infecções uterinas agudas em vacas nas primeiras semanas após o parto (Medzhitov e Janeway, 1997; Janeway e Medzhitov, 2002; Horne et al., 2008).

Quatro classes de receptores de padrões moleculares microbianos já foram identificadas: os TLRs (*Toll-Like Receptors*) e CLR (C-type Lectin Receptors), que são proteínas transmembranares, e os NLRs (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain-Like Receptors*) e RLRs (*Retinoic acid-inducible gene I-Like Receptors*), que são proteínas citoplasmáticas. As células epiteliais e estromais do endométrio de bovinos expressam a maioria desses receptores, com respostas comprovadas após a exposição das mesmas a MAMPs bacterianos *in vitro* (Turner et al., 2012). A interação entre os MAMPs e seus respectivos receptores é responsável pela ativação de cascatas de sinalização celular e elaboração da resposta imunológica, verificando-se transcrição de imunomediadores, ativação da resposta inflamatória e fagocitose dos microrganismos (Akira, 2003; Schaefer et al., 2004). Estudos sobre esses receptores são importantes para esclarecer os mecanismos de regulação da resposta do hospedeiro contra microrganismos patogênicos, a qual pode evoluir para a proteção imunológica ou para o estabelecimento de doenças, nos casos de falhas da resposta inflamatória que resultam em danos teciduais (Rietdijk et al., 2008).

Os TLRs são os receptores de padrões moleculares microbianos mais estudados. Onze tipos de TLRs já foram identificados em humanos e 10, em bovinos. A ampla distribuição desses receptores e a diversidade de respostas imunológicas induzidas por meio das vias de sinalização celular estão relacionadas com a suscetibilidade ou resistência a infecções. Os TLRs 1, 2, 4, 5, 6, 9, 10 e 11 são responsáveis pelo reconhecimento

de MAMPs bacterianos, principais contaminantes do ambiente uterino. Os TLRs 3, 7 e 8 reconhecem componentes virais (Lin et al., 2011).

Estudos *in vitro* realizados com culturas de células endometriais de humanos detectaram RNAm para os TLRs 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 9 (Young et al., 2004), e TLRs 1 a 9 (Schaefer et al., 2004), por meio da técnica de RT-PCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*). Por meio de imunohistoquímica, verificou-se que a transcrição dos TLRs 1, 2, 3, 5 e 6 ocorre em todo o trato reprodutivo da mulher, sendo que o TLR4 encontra-se ausente na porção inferior da cérvix e na vagina, e presente na porção superior da cérvix, no endométrio e nas tubas uterinas (Fazeli et al., 2005). A relação do TLR4 com quadros de infecção uterina foi demonstrada primeiramente por Herath et al. (2006b), ao estimularem células endometriais de vacas com *E. coli* inativada ou cultura purificada de LPS. Observou-se aumento dos níveis de transcrição de TLR4, prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias. O reconhecimento da endotoxina LPS pelo TLR4 depende dos coreceptores CD14 (*Cluster of Differentiation 14*) e MD2 (*Myeloid Differentiation protein 2*) para ativar respostas inflamatórias endometriais, que podem se manifestar de forma discreta, moderada ou acentuada, de acordo com a quantidade de células de defesa recrutadas (Sheldon et al., 2010).

Ao desencadear a resposta inflamatória, a *E. coli* e outros microrganismos com potencial patogênico alteram a integridade do endométrio, interferindo nas conexões intercelulares e na permeabilidade seletiva das células epiteliais. A secreção de citocinas e quimiocinas possibilita a comunicação entre o epitélio e o estroma, favorecendo a mobilização de células de defesa especializadas, como os neutrófilos e macrófagos (Hickey et al., 2011). Na presença de bactérias patogênicas, os neutrófilos são as células de defesa recrutadas mais rapidamente da circulação sanguínea para o ambiente uterino. A CXCL8 ou IL-8 (Interleucina 8) é um dos principais fatores de atração de neutrófilos (Sheldon e Bromfield, 2011). Posteriormente, macrófagos e linfócitos auxiliam na remoção dos patógenos. Quanto mais intenso o processo inflamatório, maior a infiltração de leucócitos no tecido endometrial (Chapwanya et al., 2009). A atuação dos neutrófilos no ambiente uterino é fundamental para combater a contaminação bacteriana em bovinos, porém, a função neutrofilica encontra-se significativamente reduzida durante o parto. Alterações metabólicas ocorridas no início da lactação estão diretamente relacionadas com a redução acentuada da função neutrofilica e com agravidade do quadro de imunossupressão, aumentando o risco de ocorrência de infecções uterinas (Lewis, 1997; Hammon et al., 2006).

Mesmo quando expostos a semelhantes condições ambientais durante o parto, alguns animais são capazes de combater a contaminação uterina rapidamente, enquanto outros desenvolvem diferentes graus de infecção uterina (Williams et al., 2005; Herath et al., 2009; Chapwanya et al., 2009). Resumidamente, Hansen (2013) propõe alguns fatores de risco para explicar variações individuais no desenvolvimento de doenças uterinas em vacas leiteiras após o parto. Primeiramente, as vacas que apresentam infecção uterina podem ter sido expostas a um desafio bacteriano superior à competência do sistema imunológico. Em segundo plano, podem ter apresentado falhas nos mecanismos de defesa locais e/ou sistêmicos relacionados com a limpeza do ambiente uterino. Outra possibilidade é que adaptações ocorridas na imunidade uterina para manter o conceito alogênico durante a gestação, podem persistir e favorecer a presença de microrganismos invasores. Entre outras modificações, citam-se: o efeito imunossupressor da progesterona e a presença de células do sistema imunológico que inibem a resposta inflamatória, como os macrófagos M2, que secretam IL-3, IL-4 e IL-10. O autor também considera as modificações ocorridas durante o parto, como a perda da camada epitelial do endométrio, que resulta em redução da síntese de receptores de padrões moleculares microbianos, mucinas e peptídeos antimicrobianos. Além disso, o posicionamento do útero na cavidade abdominal dificulta a drenagem do conteúdo remanescente da gestação e dos produtos gerados pela resposta inflamatória, contribuindo para a persistência de microrganismos com potencial patogênico e consequente estabelecimento de infecções uterinas.

Modulação da imunidade uterina após o parto

Após o parto, o retorno ao estro na ausência de infecção uterina pode ser benéfico, uma vez que o aumento da concentração de estrógenos favorece a eliminação do conteúdo uterino e, conseqüentemente, a remoção dos microrganismos invasores. Indiretamente, o estrógeno atua na limpeza do ambiente uterino ao estimular a produção de muco pelas glândulas endometriais e promover o aumento da contração das fibras musculares do miométrio (Sheldon et al., 2004; Azawi, 2008). Por outro lado, a ovulação precoce na presença de altas densidades de bactérias patogênicas, resulta em aumento da concentração de progesterona e pode piorar a condição do ambiente uterino, verificando-se a resolução dos processos infecciosos somente após a luteólise (Lewis, 1997; Sheldon et al., 2006). Acredita-se que o estrógeno e a progesterona são importantes reguladores da imunidade uterina, particularmente em relação à função dos TLRs (Herath et al., 2006b; Davies et al., 2008; Borges et al., 2012), porém os mecanismos de atuação desses hormônios ainda não foram esclarecidos.

No estudo de Herath et al. (2006b), avaliou-se influência de hormônios esteróides em células epiteliais e estromais do endométrio de bovinos cultivadas com *E. coli* inativada ou LPS. Os autores observaram redução significativa da produção das prostaglandinas (PG) E e F2 α pelas células endometriais na presença de progesterona quando comparada à produção dessas prostaglandinas na presença de estradiol. Esse achado condiz com a interferência dos hormônios esteróides na imunidade uterina nas diferentes fases do ciclo estral dos



bovinos. Verifica-se que a imunidade é reforçada no estro, quando o útero encontra-se mais suscetível à invasão de patógenos, e suprimida no diestro, quando o útero é preparado para receber o concepto. Nos dois momentos de avaliação, a produção de PGE2 foi maior que a produção de PGF2 α . *In vivo*, essa condição poderia implicar em persistência do corpo lúteo e aumento da suscetibilidade de vacas recém-paridas à ocorrência de infecções uterinas.

Ao contrário da PGE, a PGF2 α promove a destruição do corpo lúteo e estimula a produção de citocinas responsáveis pela síntese de LTB4 (leucotrieno B4). A PGF2 α e o LTB₄ apresentam propriedades quimiotáticas, atraindo neutrófilos e outras células de defesa para o ambiente uterino (Lewis, 1997). A concentração circulante de PGF2 α é alta na primeira semana após o parto, período que coincide com a maior velocidade do processo de involução uterina. Níveis mais baixos são observados a partir de 15 dias após o parto, quando ocorre elevação da concentração de progesterona (Kozicki, 1998).

Regulação da transcrição de receptores de padrões moleculares microbianos

A transcrição gênica de receptores de padrões moleculares microbianos no endométrio de bovinos durante a gestação (Silva et al., 2012a) e após o parto (Chapwanya et al., 2009; Herath et al., 2009; Martins et al., 2011; Martins, 2014) já foi demonstrada em diferentes estudos, porém, a transcrição desses imunomediadores nas fases do ciclo estral, ainda é desconhecida.

Em humanos, a transcrição endometrial de imunomediadores varia nas diferentes fases do ciclo menstrual (Aflatoonian et al., 2007). Por meio de RT-PCR, verificou-se que o endométrio de mulheres jovens saudáveis, sem histórico de doenças uterinas, foi capaz de expressar os TLRs de 1 a 10, sendo que as transcrições relativas dos TLRs 2, 3, 4, 5, 6, 9 e 10 foram mais baixas durante a fase proliferativa (maior concentração plasmática de hormônios estrogênicos) e mais elevadas na fase secretora (maior concentração plasmática de progesterona). Esses achados não são comparáveis ao ciclo estral de bovinos, verificando-se a necessidade de realizar estudos para compreender os mecanismos que atuam na regulação hormonal da transcrição endometrial de receptores de padrões moleculares microbianos (Herath et al., 2006b; Aflatoonian et al., 2007; Hickey et al., 2011).

Diferenças significativas nos níveis de transcrição de TLRs durante as fases do ciclo estral e no período de anestro também já foram relatadas em cadelas (Silva et al., 2012b). Por meio de RT-PCR, foi observada transcrição gênica endometrial dos TLRs 1 a 7 e 9. A transcrição dos TLRs 2 e 4 foi significativamente menor no início do diestro, quando comparada às outras fases (final do diestro, proestro, estro e período de anestro). De acordo com a autora, esse achado pode justificar a maior suscetibilidade do útero de cadelas à infecção por *E. coli* nesta fase do ciclo estral e o consequente estabelecimento de piometra. Explantes endometriais obtidos em cada momento de avaliação foram estimulados com ligantes de TLR2 (ácido lipoteicoico) e TLR4 (LPS). O estímulo com LPS induziu maior produção de prostaglandinas E e F2 α que o estímulo com ácido lipoteicoico. Curiosamente, a produção de prostaglandinas pelos explantes obtidos no final do diestro foi maior que nos outros períodos de avaliação, sugerindo a atuação de fatores estimuladores e inibidores da resposta imunológica ao longo do ciclo estral.

Subfertilidade associada à ocorrência de infecções uterinas

Em média, 40% das vacas mantidas em sistemas intensivos de produção de leite podem apresentar quadros de metrite nas três primeiras semanas após o parto, sendo que a doença uterina pode persistir na forma de endometrite em até 20% desses animais (Sheldon et al., 2009). No estudo de Martins et al. (2013), 64% (62/97) das vacas Holandesas avaliadas tiveram pelo menos uma ocorrência de infecção uterina até 42 dias após o parto. A taxa de gestação obtida após a primeira inseminação artificial, realizada em média aos 75,9 \pm 31,0 dias após o parto, foi de 21% (19/92).

Herath et al. (2009) realizaram biópsias endometriais e monitoraram 80 vacas Holandesas na primeira, terceira, quinta e sétima semanas após o parto, com o objetivo de verificar a relação entre transcrição gênica de receptores de padrões moleculares microbianos, ocorrências de infecções uterinas e fertilidade. Foram selecionados quatro animais que tiveram infecção uterina crônica, não gestantes nas três primeiras inseminações realizadas até 200 dias após o parto, mais quatro animais que não tiveram sinais de infecção uterina durante o puerpério e se tornaram gestantes na primeira inseminação, realizada entre 59 e 74 dias após o parto. Os animais do primeiro grupo, considerados inférteis, tiveram maior nível de transcrição gênica endometrial de TLR4 na primeira semana após o parto quando comparados aos férteis. Verificou-se maiores níveis de transcrição de TLR4, CD14 e MD2 no endométrio de animais inférteis na primeira semana após o parto em relação às demais semanas. O isolamento de *E. coli* no conteúdo uterino na primeira semana após o parto foi relacionado com esse achado.

A subfertilidade associada às infecções uterinas envolve efeitos diretos no útero e nos ovários, além de alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, podendo persistir mesmo após a resolução do quadro clínico (Sheldon e Dobson, 2004). A presença de altas densidades de patótipos patogênicos de *E. coli* no



ambiente uterino nas primeiras semanas após o parto pode resultar no estabelecimento de infecção uterina aguda. Falhas nos mecanismos de defesa contra o LPS desencadeiam reações inflamatórias exacerbadas, quadros febris e prolongamento do processo de involução uterina (Dohmen et al., 2000; Williams et al., 2007).

Vacas Holandesas com infecção uterina aguda associada à presença de *E. coli* e *Trueperella pyogenes* aos sete dias após o parto, apresentam alteração na função ovariana e menor crescimento folicular devido à diminuição da sensibilidade dos ovários ao FSH. O corpo lúteo formado após a primeira ovulação em vacas com infecção uterina apresenta menor diâmetro e baixa capacidade de produzir progesterona devido à alteração da função das células luteais promovida pelo LPS e outros componentes bacterianos (Williams et al., 2007). Outros estudos relatam que o LPS e citocinas pró-inflamatórias podem atingir a circulação sanguínea e suprimir a liberação de GnRH pelo hipotálamo e a secreção de LH pela hipófise. As consequências implicam atraso no retorno da atividade ovariana luteal, maiores incidências de cistos ovarianos e prolongamento do período de anestro após o parto (Sheldon et al., 2002, 2009).

Ao contrário da *E. coli*, *T. pyogenes* não é capaz de estimular a produção de prostaglandinas (Miller et al., 2007). Nesse estudo, foram comparados os mecanismos de atuação de *T. pyogenes* e *E. coli* na presença de células endometriais. Somente *E. coli* foi capaz de estimular a produção de prostaglandinas e promover o aumento da transcrição de fatores pró-inflamatórios. Essa diferença foi atribuída à endotoxina LPS, considerada altamente imunogênica. A ação de *T. pyogenes* consistiu na secreção de uma exotoxina hemolítica termossensível, associada a danos endometriais irreversíveis.

Intervalos mais longos do parto ao primeiro serviço ou à concepção estão associados com o isolamento de *T. pyogenes* no conteúdo uterino em vacas Holandesas aos 28 dias após o parto. Devido à ação sinérgica com bactérias anaeróbicas, *T. pyogenes* está presente em grande quantidade na secreção cervicovaginal purulenta, característica de vacas com infecção uterina no pós-parto tardio (Williams et al., 2005). Földi et al. (2006) relataram que o isolamento de *T. pyogenes* no final do processo de involução uterina está relacionado com quadros de subfertilidade em vacas Holandesas.

Considerações finais

Questionamentos sobre as causas de subfertilidade em mulheres e fêmeas das espécies domésticas são frequentes na literatura. A relação entre imunologia, estabelecimento de doenças uterinas e redução da fertilidade tem sido esclarecida principalmente por meio de estudos realizados em vacas. O conhecimento das modificações ocorridas na regulação da imunidade uterina durante o ciclo estral, a gestação e o período pós-parto é importante para elaborar programas de prevenção e controle estratégicos, visando reduzir os prejuízos incalculáveis relacionados com altas incidências de infecções uterinas e subfertilidade em rebanhos bovinos leiteiros.

Referências

- Aflatoonian R, Tuckerman E, Elliott SL, Bruce C, Aflatoonian TCL, Fazeli A.** Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium. *Hum Reprod*, v.22, p.586-593, 2007.
- Akira S.** Mammalian toll-like receptors. *Curr Opin Immunol*, v.15, p.5-11, 2003.
- Amjadi F, Salehi E, Mehdizadeh M, Aflatoonian.** Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Adv Biomed Res*, v.3, p.1-37, 2014.
- Ausubel FM.** Are innate immune signaling pathways in plants and animals conserved? *Nat Immunol*, v.6, p.973-979, 2005.
- Azawi OI.** Postpartum uterine infection in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.105, p.187-208, 2008.
- Borges ÁM, Healey GD, Sheldon IM.** Explants of intact endometrium to model bovine innate immunity and inflammation ex vivo. *Am J Reprod Immunol*, v.67, p.526-539, 2012.
- Chapwanya A, Meade KG, Doherty ML, Callanan JJ, Mee JF, O'Farrelly C.** Histopathological and molecular evaluation of Holstein-Friesian cows postpartum: Toward an improved understanding of uterine innate immunity. *Theriogenology*, v.71, p.1396-1407, 2009.
- Davies D, Meade KG, Herath S, Eckersall PD, Gonzalez D, White JO, Conlan RS, O'Farrelly C, Sheldon IM.** Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. *Reprod Biol Endocrinol*, v.6, p.1-12, 2008.
- Dohmen MJW, Joop K, Sturk A, Bols PEJ, Lohuis JACM.** Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology*, v.54, p.1019-1032, 2000.
- Fazeli A, Bruce C, Anumba DO.** Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans. *Hum Reprod*, v.20, p.1372-1378, 2005.
- Földi J, Kulcsár A, Pécsi A, Huyghe B, ASC, Lohuis JACM, Cox P, Huszenicza G.** Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.96, p.265-281, 2006.
- Hammon DS, Evjen IM, Dhiman TR, Goff JP, Walters JL.** Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Vet Immunol Immunopathol*, v.113, p.21-29, 2006.



- Hansen, PJ.** Maternal immunological adjustments to pregnancy and parturition in ruminants and possible implications for postpartum uterine health: is there a prepartum-postpartum nexus? *J Anim Sci*, v.91, p.1639-1649, 2013.
- Herath S, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM.** Use of the cow as large animal model of uterine infection and immunity. *J Reprod Immunol*, v.29, p.13-22, 2006a.
- Herath S, Fischer DP, Werling D, Williams EJ, Lilly ST, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM.** Expression and function of Toll-like receptor 4 in the endometrial cells of the uterus. *Endocrinology*, v.147, p.562-570, 2006b.
- Herath S, Lilly ST, Santos NR, Gilbert RO, Goetze L, Bryant CE, White JO, Cronin J, Sheldon IM.** Expression of genes associated with immunity in the endometrium of cattle with disparate postpartum uterine disease and fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, v.7, p.1-13, 2009.
- Hickey DK, Patel MV, Fahey JV, Wira CR.** Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. *J Reprod Immunol*, v.88, p.185-194, 2011.
- Horne AW, Stock SJ, King AE.** Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. *Reproduction*, v.135, p.739-749, 2008.
- Janeway CA, Medzhitov R.** Innate immune recognition. *Annual Rev Immunol*, v.20, p.197-216, 2002.
- Kozicki LE.** Aspectos fisiológicos e patológicos do puerpério em bovinos. *Arch Vet Sci*, v.3, p.9-19, 1998.
- Leblanc SJ.** Interactions of metabolism, inflammation, and reproductive tract health in the postpartum period in dairy cattle. *Reprod Domest Anim*, v.47, suppl.5, p.18-30, 2012.
- Lewis GS.** Uterine health and disorders. *J Dairy Sci*, v.80, p.984-994, 1997.
- Lin Q, Li M, Fang D, Fang J, Su SB.** The essential roles of Toll-like receptor signaling pathways in sterile inflammatory diseases. *Int Immunopharmacol*, v.11, p.1422-1432, 2011.
- Martins TM.** Avaliação da imunidade inata uterina em vacas: transcrição endometrial de receptores de padrões moleculares microbianos no pós-parto e histopatologia após infusão de *Escherichia coli* inativada na fase de estro. 2014. 172p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, UFMG, Belo Horizonte, MG, 2014.
- Martins TM, Paixão TA, Costa EA, Pires AC, Santos RL, Borges AM.** Postpartum Toll-like receptors and β -defensin 5 mRNA levels in the endometrium of Holstein cows. *Vet Immunol Immunophatol*, v.139, p.277-281, 2011.
- Martins TM, Santos RL, Paixão TA, Costa EA, Pires AC, Borges AM.** Aspectos reprodutivos e produtivos de vacas da raça Holandesa com puerpério normal ou patológico. *Arq Bras Med Vet Zootec*, v.65, p.1348-1356, 2013.
- Medzhitov R, Janeway CAJ.** Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol*, v.9, p.4-9, 1997.
- Miller ANA, Williams EJ, Sibley K, Herath S, Lane EA, Fishwick J, Nash DM, Rycroft AN, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM.** The effects of *Arcanobacterium pyogenes* on endometrial function in vitro, and on uterine and ovarian function in vivo. *Theriogenology*, v.68, p.972-980, 2007.
- Monteiro CMR, Farias EC, Perri SHV, Souza WM.** Estudo das características histológicas do útero e tubas uterinas de vacas e novilhas da raça Nelore. *Braz J Vet Res Anim Sci*, v.40, p.45-54, 2003.
- Potter TJ, Guitian J, Fishwick J, Gordon PJ, Sheldon IM.** Risk factors for clinical endometritis in postpartum dairy cattle. *Theriogenology*, v.74, p.127-134, 2010.
- Rietdijk ST, Burwell T, Bertin J, Coyle AJ.** Sensing intracellular pathogens-NOD-like receptors. *Curr Opin Pharmacol*, v.8, p.261-266, 2008.
- Schaefer TM, Desouza K, Fahey JV, Beagley KW, Wira CR.** Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells. *Immunology*, v.112, p.428-436, 2004.
- Sheldon IM, Bromfield JJ.** Innate immunity in the human endometrium and ovary. *Am J Reprod Immunol*, v.66, suppl.1, p.63-71, 2011.
- Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schuberth HJ.** Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod*, v.81, p.1025-1032, 2009.
- Sheldon IM, Dobson H.** Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.82/83, p.295-306, 2004.
- Sheldon IM, Lewis G, Leblanc S, Gilbert RO.** Defining postpartum uterine disease in dairy cattle. *Theriogenology*, v.65, p.1516-1530, 2006.
- Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Dobson H.** The effect of intrauterine administration of estradiol on postpartum uterine bacterial infection in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.81, p.13-23, 2004.
- Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Pfeffeir DU, Dobson H.** Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction*, v.123, p.837-845, 2002.
- Sheldon IM, Roberts MH.** Toll-like receptor 4 mediates the response of epithelial and stromal cells to



lipopolysaccharide in the endometrium. *PLoS One*, v.5, 10p., 2010.

Sheldon IM, Rycroft AN, Dogan B, Craven M, Bromfield JJ, Chandler A, Roberts MH, Price SB, Gilbert RO, Simpson KW. Specific strains of *Escherichia coli* are pathogenic for the endometrium of cattle and cause pelvic inflammatory disease in cattle and mice. *PLoS One*, v.5, 13p., 2010.

Silva APC, Costa EA, Macêdo AA, Martins TM, Borges AM, Paixão TA, Santos RL. Transcription of pattern recognition receptors and abortive agents induced chemokines in the bovine pregnant uterus. *Vet Immunol Immunopathol*, v.145, p.248-256, 2012a.

Silva E, Henriques S, Brito S, Dias GF, Costa LL, Mateus L. Oestrous cycle-related changes in production of Toll-like receptors and prostaglandins in the canine endometrium. *J Reprod Immunol*, v.96, p.45-57, 2012b.

Sordillo LM, Contreras GA, Aitken SL. Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Anim Health Res Rev*, v.10, p.53-63, 2009.

Swangchan-Uthai T, Lavender CRM, Cheng Z, Fouladi-Nashta AA, Wathes DC. Time course of defense mechanisms in bovine endometrium in response to lipopolysaccharide. *Biol Reprod*, v.87, p.1-13, 2012.

Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, v.140, p.805-820, 2010.

Turner ML, Healey GD, Sheldon IM. Immunity and inflammation in the uterus. *Reprod Domest Anim*, v.47, suppl.4, p.402-409, 2012.

Werling D, Jungi TW. Toll-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet Immunol Immunopathol*, v.91, p.1-12, 2003.

Williams EJ, Fischer DP, Noakes DE, England GCW, Rycroft A, Dobson H, Sheldon IM. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*, v.68, p.549-559, 2007.

Williams EJ, Fisher DP, Pfeiffer DU, England GCW, Noakes DE, Dobson H, Sheldon IM. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, v.63, p.102-117, 2005.

Williams EJ. Drivers of post-partum uterine disease in dairy cattle. *Reprod Dom Anim*, v.48, suppl.1, p.53-58, 2013.

Young SL, Lydon TD, Jorgenson RL, Misfeldt ML. Expression of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cells and cell lines. *Am J Reprod Immunol*, v.52, p.67-73, 2004.