



Uso do Misoprostol na Medicina Equina: Uma Revisão Bibliográfica

Gilvannya Gonçalves de Sobral¹; Gustavo Ferrer Carneiro¹

¹Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

1. Introdução

O Brasil se destaca no cenário mundial da equinocultura, ocupando a quarta posição no ranking global de rebanho equino, com cerca de 5,7 milhões de animais. Esse setor movimenta aproximadamente R\$ 30 bilhões por ano, evidenciando sua relevância econômica e social (ABQM, 2022), além de gerar emprego e renda em diversas cadeias produtivas, como criação, esportes, lazer, turismo e serviços veterinários. A equinocultura brasileira tem conquistado um papel estratégico no agronegócio, impulsionando pesquisas e inovações voltadas ao bem-estar e à saúde animal (Lima e Cintra, 2016).

A medicina equina tem se desenvolvido significativamente nas últimas décadas, impulsionada por avanços nas áreas de diagnóstico, terapêutica e cuidados intensivos, permitindo maior longevidade e bem-estar dos equinos, especialmente daqueles voltados ao esporte e reprodução. Com isso, a farmacologia veterinária equina vem buscando alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras para o tratamento de enfermidades comuns à espécie, muitas vezes adaptando moléculas de uso humano ao contexto veterinário (Carneiro *et al.*, 2023).

Dentre esses compostos, o misoprostol tem despertado crescente interesse, especialmente por sua versatilidade de uso em diferentes condições clínicas. O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1), desenvolvido inicialmente para a prevenção e tratamento de úlceras gástricas induzidas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em humanos. Sua ação ocorre por meio da inibição da secreção ácida gástrica e estímulo à produção de muco e bicarbonato, além de promover efeitos

citoprotetores sobre a mucosa gastrointestinal (Jones e Bailey, 1989, Aadland, 1987). Na reprodução, o misoprostol é capaz de induzir contrações uterinas, facilitar a dilatação cervical e promover a evacuação do conteúdo uterino, sendo útil em protocolos reprodutivos e no manejo de retenções placentárias (Tang *et al.*, 2007).

Apesar de seu uso ainda não ser regulamentado para equinos no Brasil, estudos recentes vêm explorando a aplicação do misoprostol no trato gastrointestinal (Varley *et al.*, 2019) no sistema reprodutivo (Alvarenga e Segabinazzi, 2019; Alvarenga e Segabinazzi, 2019), e no seu potencial anti-inflamatório (Martin *et al.*, 2017a; Martin *et al.*, 2017b) com resultados promissores. Dessa forma, torna-se pertinente revisar criticamente a literatura disponível sobre o uso do misoprostol na medicina equina, com o intuito de reunir as principais evidências científicas sobre sua aplicação clínica, segurança e eficácia.

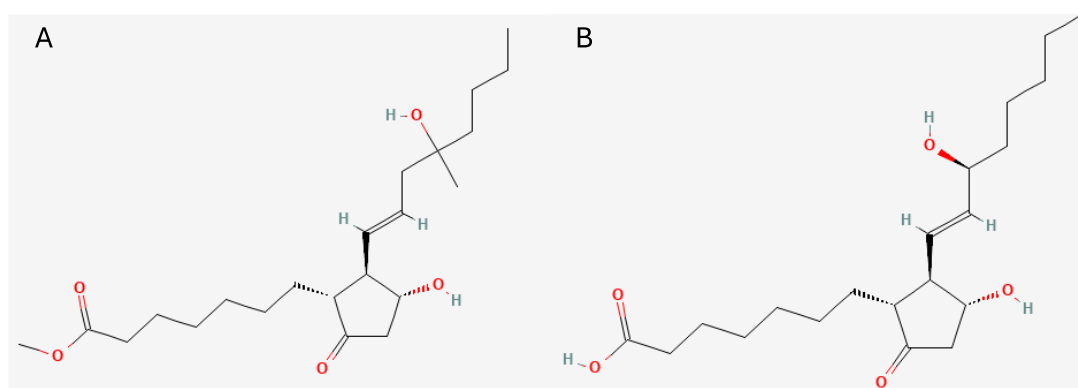
O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica acerca do uso do misoprostol na medicina equina, abordando suas indicações, efeitos farmacológicos e perspectivas futuras em diferentes contextos clínicos e reprodutivos.

2. Revisão de Literatura

2.1 Misoprostol

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1). A PGE1 é produzida endogenamente para relaxar o músculo vascular liso e causar vasodilatação. Como uma forma sintética da PGE1, o misoprostol tem os mesmos efeitos farmacodinâmicos. A Figura 1 ilustra a semelhança estrutural entre o misoprostol e a prostaglandina E1 (PGE1), evidenciando sua relação farmacológica (NCBI, 2025a; NCBI, 2025b)

Figura 1. Estruturas químicas do misoprostol e da prostaglandina E1 (PGE1).



A - Estrutura química do misoprostol, **B** - Estrutura química da prostaglandina E1
(National Center for Biotechnology Information)

Na medicina humana o misoprostol é usado para reduzir o risco de úlceras gástricas induzidas por AINEs, reduzindo a secreção de ácido gástrico das células parietais. Misoprostol também é usado na ginecologia e obstetrícia, usado sozinho ou em combinação com mifepristona para abortos de primeiro trimestre (Turner *et al.*, 2015, Roston *et al.*, 2002)

O misoprostol atua diretamente nos receptores de PGE1 localizados nas células parietais do estômago, inibindo a secreção basal e noturna de ácido gástrico. Essa ação resulta em uma redução significativa da secreção de ácido estimulada por fatores como alimentos, álcool, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), histamina e cafeína, em uma resposta dose-dependente. Além disso, o misoprostol estimula a produção de muco e bicarbonato, contribuindo para o espessamento da bicamada mucosa e formação de edema na mucosa e submucosa gástricas. Tais alterações proporcionam uma barreira física adicional contra o refluxo de íons hidrogênio e favorecem a regulação do fluxo sanguíneo local, promovendo a regeneração celular e a integridade da mucosa gastrointestinal (Krugh; Patel; Maani, 2024).

No sistema reprodutivo, os efeitos uterotônicos do misoprostol decorrem da ligação das prostaglandinas às células musculares lisas do miométrio, o que resulta na indução de contrações uterinas e no amadurecimento cervical. A dilatação do colo uterino ocorre primariamente por meio da degradação das fibras de colágeno no estroma cervical, além da diminuição do tônus, com aumento da amplitude e da frequência das contrações uterinas. Essas propriedades explicam o uso do misoprostol na indução do parto, no manejo do aborto induzido e na prevenção de hemorragias pós-parto (Bakker *et al.*, 2017).

O uso do misoprostol no Brasil é regulamentado pela Portaria nº 344/1998 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil, 1998), que o inclui na lista C1 de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Conforme disposto no artigo 25, parágrafo único da referida portaria, "as vendas de medicamentos à base da substância misoprostol constante da lista 'C1' (outras substâncias sujeitas a controle especial) deste Regulamento Técnico, ficarão restritas a estabelecimentos hospitalares devidamente cadastrados e credenciados junto à Autoridade Sanitária competente". Essa restrição se deve, em grande parte, ao potencial de uso indevido da substância, principalmente em contextos não médicos ou fora da indicação autorizada, como na indução de abortos clandestinos (Brasil, 2017).

O misoprostol é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América para a prevenção e o tratamento de úlceras gástricas induzidas por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Embora não aprovado para outras indicações pelo FDA, o misoprostol também é utilizado no tratamento de curto prazo de úlceras gástricas ou duodenais ativas provocadas por causas distintas dos AINEs. Globalmente, o fármaco é amplamente empregado em ginecologia e obstetrícia, embora essas aplicações não contem com a aprovação da agência reguladora americana. A combinação entre misoprostol e mifepristona é aprovada pelo FDA para abortos medicamentosos, sendo reconhecida como uma opção segura e eficaz. Na ausência da mifepristona, o regime com misoprostol isolado é recomendado como alternativa (Krugh; Patel; Maani, 2024).

2.2 Farmacocinética do Misoprostol em Equinos

Alguns trabalhos recentes avaliam a farmacocinética do misoprostol em equinos por via retal e por oral. Pfeifle *et al.*, (2023) estudaram a farmacocinética do misoprostol em equinos saudáveis, avaliada após administração oral e retal, revelou diferenças significativas entre as vias e ao longo de múltiplas doses. Após a primeira dose, a concentração plasmática máxima foi mais elevada na via oral (1.648 ± 1.084 pg/mL) em comparação à retal (957 ± 225 pg/mL), embora com maior variabilidade (66% vs. 24%). No entanto, após a décima dose, os valores de Cmax tornaram-se mais próximos entre as vias (1.138 ± 324 pg/mL oral vs. 1.117 ± 402 pg/mL retal), sugerindo um equilíbrio após doses repetidas. A absorção foi mais rápida pela via retal, com tempo para concentração plasmática máxima (tmax) mediano de apenas 3 minutos em ambas as doses, comparada a 20 minutos (dose 1) e 12,5 minutos (dose 10) na administração oral. A meia-vida de eliminação e o tempo médio de permanência foram maiores na via oral, com meia-vida de eliminação de 38 a 41 minutos, contra 28 a 30 minutos na via retal. A biodisponibilidade relativa da administração retal em comparação à oral foi baixa e altamente variável, com média de $28 \pm 30\%$ na dose 1 e $32 \pm 27\%$ na dose 10. Apesar dessas limitações, ambas as vias apresentaram índices de acúmulo similares, indicando que o misoprostol não se acumula de forma significativa com doses repetidas. Esses dados destacam que, embora a via oral proporcione maior exposição sistêmica, a via retal oferece absorção mais rápida, o que pode ser relevante em situações clínicas específicas que exijam início de ação mais imediata.

Kimura *et al.*, (2022) e colaboradores também fizeram uma comparação entre a farmacocinética do misoprostol administrado por via oral (M-PO) e retal (M-PR) em cavalos adultos e também evidenciaram diferenças significativas entre as rotas de administração. A absorção foi consideravelmente mais rápida pela via retal, com um tempo para atingir a concentração máxima ($t_{m\acute{a}x}$) mediano de apenas 3 minutos (3–3,5 min), em contraste com 25 minutos (18–34 min) na via oral ($P < 0,05$). A concentração plasmática máxima foi significativamente maior na administração oral (5.209 ± 3.487 pg/mL) em comparação à retal (854 ± 855 pg/mL). A exposição sistêmica foi substancialmente superior na via oral ($17.998.254 \pm 13.194.420$ h·pg/mL), em relação à via retal (644.960 ± 558.866 h·pg/mL). A meia-vida de desaparecimento foi mais longa na via oral (40 ± 21 min) do que na retal (9 ± 7 min), refletindo também nas diferenças na constante de eliminação terminal, que foi mais baixa na administração oral ($0,02 \pm 0,0$ min⁻¹) comparada à retal ($0,11 \pm 0,08$ min⁻¹). A concentração média foi significativamente maior na via oral (829 ± 601 pg/mL) frente à retal (60 ± 52 pg/mL), assim como o tempo médio de residência, de 59 ± 13 minutos para via oral versus 15 ± 9 minutos para via retal. Além disso, o volume aparente de distribuição e a depuração aparente, ambos corrigidos para biodisponibilidade, foram significativamente menores na administração oral ($1,3 \pm 0,8$ mL/kg e $1,7 \pm 1,3$ mL/h/kg, respectivamente) quando comparados à retal (12 ± 9 mL/kg e 45 ± 35 mL/h/kg, respectivamente). Esses achados sugerem que, embora a via retal proporcione uma absorção mais rápida, a via oral resulta em maior exposição sistêmica ao fármaco, com perfil farmacocinético mais prolongado e eficiente.

Martin *et al.*, (2018), também avaliaram a farmacocinética da administração oral de misoprostol em equinos na dose de 5 µg/kg. Observa-se que a absorção do fármaco ocorre de forma rápida, com o tempo médio para alcançar a concentração máxima sendo de aproximadamente $0,39 \pm 0,04$ horas. A concentração plasmática máxima obtida foi de $0,29 \pm 0,07$ ng/mL, evidenciando níveis plasmáticos relativamente baixos após a administração oral. A taxa de absorção de primeira ordem foi de $6,27 \pm 1,57$ h⁻¹, com uma meia-vida de absorção de $0,12 \pm 0,04$ horas, indicando que o misoprostol é rapidamente absorvido. A eliminação também se mostrou eficiente, com uma taxa de eliminação de primeira ordem de $1,10 \pm 0,31$ h⁻¹ e meia-vida de eliminação de $0,67 \pm 0,20$ horas. O volume aparente de distribuição ajustado à biodisponibilidade foi estimado em $12,49 \pm 2,38$ L/kg, e o *clearance* em $224,84 \pm 59,89$ mL/min/kg. Esses parâmetros indicam uma ampla distribuição tecidual

e uma depuração relativamente alta, aspectos que devem ser considerados no planejamento terapêutico com misoprostol em equinos.

Diante dos dados apresentados, é evidente que a farmacocinética do misoprostol em equinos varia significativamente conforme a via de administração, influenciando diretamente sua absorção, distribuição e eliminação. Os estudos de Pfeifle *et al.* (2023) e Kimura *et al.* (2022) demonstram que a via retal promove absorção mais rápida, com tempos para concentração máxima de apenas 3 minutos, o que pode ser vantajoso em situações clínicas que exijam início de ação imediato. Por outro lado, a via oral proporciona maior exposição sistêmica e meia-vida mais prolongada, o que favorece um efeito terapêutico sustentado. Apesar da menor biodisponibilidade e alta variabilidade observadas na via retal, ambas as rotas apresentaram perfis de acúmulo semelhantes, indicando que o misoprostol não tende a se acumular com doses repetidas. Complementando esses achados, Martin *et al.* (2018) confirmam a rápida absorção e eliminação do fármaco por via oral, com boa distribuição tecidual e depuração elevada. Assim, a escolha da via de administração do misoprostol deve considerar o objetivo terapêutico desejado, balanceando entre início de ação rápido e maior exposição sistêmica, de modo a otimizar a eficácia clínica do tratamento em equinos.

2.3 Potencial anti-inflamatório do misoprostol em equinos

Com base nos estudos conduzidos por Martin *et al.* (2017a; 2017b; 2019), o misoprostol, demonstrou propriedades anti-inflamatórias relevantes em modelos experimentais com equinos, atuando por múltiplos mecanismos celulares. No estudo *in vitro* realizado com leucócitos equinos estimulados por lipopolissacarídeo (LPS), Martin *et al.* (2017b) observaram que o misoprostol foi capaz de inibir significativamente a produção de importantes citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), tanto quando administrado antes (pré-tratamento) quanto após (pós-tratamento) o estímulo com LPS. Esse efeito, no entanto, foi citocina-específico e tempo-dependente. Por exemplo, enquanto o pré-tratamento aumentou os níveis da proteína IL-1 β após 6 horas de estimulação, o pós-tratamento reduziu sua produção após 24 horas. Além disso, em ambos os regimes de tratamento, o misoprostol não alterou a expressão da interleucina 8 (IL-8), evidenciando que sua ação anti-inflamatória é seletiva. No nível de expressão gênica, o misoprostol reduziu a transcrição de TNF- α , IL-1 β e IL-6, mas, novamente, não afetou IL-8 (Martin *et al.*, 2017b).

Paralelamente, Martin *et al.* (2017a) investigaram os efeitos do misoprostol em neutrófilos equinos, células fundamentais na resposta inflamatória aguda. Neste modelo, o pré-tratamento com misoprostol inibiu de forma significativa a adesão dos neutrófilos induzida pelo leucotrieno B4 (LTB4), embora não tenha exercido o mesmo efeito quando a adesão foi estimulada por PMA (forbol 12-miristato 13-acetato) ou complexos imunes (IC); pelo contrário, houve até um aumento da adesão com PMA. O misoprostol também demonstrou inibir a quimiotaxia neutrofílica induzida por LTB4, CXCL8 (IL-8) e PAF (fator ativador de plaquetas), de forma dependente da concentração, o que sugere modulação da migração celular frente a sinais quimiotáticos inflamatórios. Outro achado importante foi a inibição da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), tanto induzidas por LPS quanto por complexos imunes, novamente em uma resposta dose-dependente. Curiosamente, frente ao estímulo com PMA, o misoprostol mostrou um efeito bifásico sobre a produção de ROS: concentrações mais baixas aumentaram a geração de radicais, enquanto concentrações mais altas inibiram essa resposta. Os autores atribuem esses efeitos à ativação de receptores E-prostanoides (EP), resultando no aumento dos níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), um conhecido modulador negativo da ativação neutrofílica (Martin *et al.*, 2017a).

Em conjunto, os achados sugerem que o misoprostol apresenta um perfil farmacológico promissor como agente anti-inflamatório em equinos, especialmente no contexto de doenças inflamatórias nas quais citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, bem como a ativação e migração de neutrófilos, desempenham papéis centrais como ocorre em casos de sepsse, laminite, asma equina e distúrbios inflamatórios do trato gastrointestinal. Embora o uso clínico atual do misoprostol em equinos esteja mais frequentemente associado à sua ação gastroprotetora, os dados *in vitro* apontam para um possível benefício adicional relacionado à modulação da resposta inflamatória local (Martin *et al.*, 2017a; 2017b).

2.4 Potencial reprodutivo do misoprostol em equinos

Éguas que apresentam infertilidade sem causa aparente representam um grande desafio para os programas de reprodução equina. Essas éguas, muitas vezes, possuem um histórico reprodutivo no qual foram acasaladas com garanhões de fertilidade comprovada, porém, sem sucesso na concepção. Apesar de passarem por exames clínicos e laboratoriais detalhados, não se identifica nenhuma anormalidade reprodutiva evidente que justifique sua incapacidade de produzir embriões ou estabelecer a gestação. Esse

cenário torna o manejo reprodutivo dessas éguas ainda mais complexo, exigindo investigações adicionais e abordagens especializadas para tentar reverter o quadro de infertilidade (Alvarenga e Segabinazzi, 2019).

Em casos de infertilidade sem causas aparentes a suspeita diagnóstica recai para obstrução de oviduto. A obstrução do oviduto em éguas é uma condição clínica relevante na reprodução equina, uma vez que pode resultar em infertilidade devido à falha na passagem do embrião para o útero. Essa condição ainda é subdiagnosticada devido à dificuldade em sua detecção por métodos convencionais de imagem e exame clínico. Estudos têm demonstrado que, apesar de não ser considerada uma causa comum de infertilidade, a presença de massas fibroblásticas e outras alterações no oviduto podem comprometer a fertilidade da égua. O desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes para tratar a obstrução ovidutária tem sido um desafio na medicina veterinária. Os métodos disponíveis variam desde técnicas invasivas, como a laparoscopia para lavagem retrógrada do oviduto, até abordagens menos invasivas, como a administração intrauterina de prostaglandinas. Entre essas alternativas, o uso do misoprostol tem se destacado como uma técnica promissora, segura e de fácil aplicação (Schnobrich, 2019; Alvarenga e Segabinazzi, 2018; Alvarenga e Segabinazzi, 2019; Carneiro *et al.*, 2023).

Em éguas com aproximadamente 500 kg, os ovidutos possuem entre 20 e 30 cm de comprimento e seguem um trajeto sinuoso, conectando o ovário à extremidade do corno uterino. Anatomicamente, o oviduto equino é dividido em três regiões: infundíbulo, ampola e istmo. O infundíbulo, localizado na porção proximal do oviduto, possui uma estrutura dilatada em forma de funil que recobre a fossa de ovulação do ovário, facilitando a captação do ovócito por meio da ação ciliar e transportando-o para a ampola. Esta última corresponde a aproximadamente metade do comprimento do oviduto, com um diâmetro médio de 6 mm, e é o principal local de fertilização. Após a fecundação, o conceito segue para o istmo, uma região de lúmen mais estreito (2-3 mm de diâmetro), atravessando a junção útero-tubária até alcançar a cavidade uterina (Dyce, 1987; Sisson, 1975).

O epitélio luminal do oviduto equino é composto por células colunares simples, apresentando diferentes proporções de células ciliadas e não ciliadas ao longo de sua extensão. A mucosa do oviduto apresenta um padrão de dobras altamente ramificadas e complexas na ampola, enquanto no istmo, as dobras mucosas são mais curtas e não ramificadas. Essas variações estruturais, somadas a diferenças regionais na densidade dos

cílios, composição citoplasmática e secreções, indicam que cada segmento do oviduto possui um microambiente específico, adaptado às suas funções reprodutivas (McEntee, 1990; Desantis, 2011).

Um dos aspectos mais notáveis da fisiologia ovidutal da égua é a presença de um esfíncter muscular na junção útero-tubária. Essa estrutura desempenha um papel essencial na seleção dos embriões, permitindo que apenas os embriões fertilizados passem para o útero, geralmente entre 5,6 e 6 dias após a ovulação, enquanto ovócitos não fertilizados permanecem retidos no oviduto (Freeman, 1991; Schnobrich, 2019). Estudos conduzidos por Weber *et al.* demonstraram que a passagem do embrião para o útero é facilitada pela prostaglandina E2 (PGE2), secretada pelo próprio embrião. (Weber, 1991; Weber, 1995)

Além de sua função seletiva, esse esfíncter também parece atuar como uma barreira contra infecções ascendentes, reduzindo significativamente a incidência de salpingite em éguas quando comparadas a outras espécies, como bovinos e suínos. Acredita-se que essa proteção seja um fator determinante para a menor ocorrência de inflamações ovidutais clinicamente reconhecidas na espécie equina (Schnobrich, 2019).

Um grande corpo de pesquisa demonstrou a presença de acúmulos gelatinosos e proteináceos no lúmen ovidutal com adesões variáveis ao epitélio ovidutal (Oguri; Tsutsumi, 1972; Onuma; Ohnami, 1975; Flood; Jong; Betteridge, 1979; Tsutsumi *et al.*, 1979; Henry; Vandeplassche, 1981; Saltiel *et al.*, 1986; Liu *et al.*, 1990; Aguilar *et al.*, 1997; Lantz; Enders; Liu, 1998).

Tsutsumi *et al.*, (1979) avaliando 22 ovidutos de 11 éguas eutanasiadas, detectou a presença de massas gelatinosas em 16 ovidutos (67%). Acredita-se que essas massas ocorram devido à retenção de material ovulado (oócitos, fibroblastos, matriz gelatinosa) dentro do oviduto e salpingite. O efeito que esses acúmulos têm na fertilidade é um tópico de debate com base na frequência post-mortem e no efeito na fertilidade da égua.

O que é interessante é que éguas subférteis com suspeita de disfunção do oviduto podem ter sua fertilidade melhorada por tratamento com vários métodos para restaurar a "patência" do oviduto. Isso levanta a questão se esses acúmulos são patológicos e, se sim, quando e em que ponto eles se tornam um problema. (Schnobrich, 2019).

A disfunção ovidutal é frequentemente suspeitada quando todas as demais causas de infertilidade foram descartadas e o histórico reprodutivo da égua sugere alterações no

oviduto. Indícios clínicos incluem falha na concepção, mesmo com ovulações unilaterais ou bilaterais, após a exclusão de fatores como endometrite, aderências, qualidade do sêmen e do garanhão, manejo reprodutivo inadequado, falha na ovulação em relação ao momento da inseminação, anormalidades endócrinas ou genéticas (Schnobrich, 2019; Alvarenga e Segabinazzi, 2018; Alvarenga e Segabinazzi, 2019; Carneiro *et al*, 2023).

Diversos estudos descreveram técnicas para avaliação da patência do oviduto. (Bennett; Griffin; Rhoads, 2002; Kollman *et al.*, 2011; Pye; Clulow; Adkins, 2018; Zent; Liu; Spirito, 1993; Arnold; Love, 2013; Allen; Kessy; Noakes, 2006). Entretanto, devido à estrutura delgada e sensível do oviduto, não está claro se tais métodos poderiam induzir salpingite ou agravar uma condição preexistente (Schnobrich, 2019). As avaliações envolvem exteriorização cirúrgica do corno uterino e do oviduto, seguida por lavagem normógrada ou retrógrada com solução salina para verificar a permeabilidade. Esses procedimentos, além de invasivos, poderiam resultar em ruptura ovidutal, complicações cirúrgicas e anestésicas (Schnobrich, 2019).

Uma abordagem utilizada para verificar a permeabilidade envolveu o uso de microesferas coloridas, depositadas sobre o infundíbulo por meio de técnicas laparoscópicas. Em um estudo conduzido por Arnold e Love (2013) microesferas de 15µm foram aplicadas em cada lado do oviduto, e a recuperação dessas esferas foi realizada após 48 horas por meio de lavagem uterina. A obstrução de oviduto foi diagnosticada quando nenhuma esfera foi recuperada. A sensibilidade e especificidade desse método foram de 71,4% e 85,7%, respectivamente, quando comparadas à avaliação post-mortem dos ovidutos. Embora seja útil para confirmação diagnóstica, essa abordagem é onerosa, envolve um procedimento invasivo podendo levar a complicações cirúrgicas e anestésicas.

Na prática clínica, a obstrução de oviduto é frequentemente um diagnóstico de exclusão, confirmado apenas após descartar outras causas comuns de infertilidade. Estudos indicam que o tratamento dessa condição, geralmente associada à obstrução ovidutal, pode melhorar a fertilidade em um subgrupo de éguas, levando muitos clínicos a optar por tratar sem confirmação diagnóstica prévia. (Schnobrich, 2019; Alvarenga e Segabinazzi, 2018; Alvarenga e Segabinazzi, 2019, Carneiro *et al.*, 2023; Sobral e Carneiro, 2025; Freitas, Sobral e Carneiro, 2025).

Allen, Kessy e Noakes (2006) demonstraram que a aplicação laparoscópica de gel de PGE2 nos ovidutos de éguas com histórico de subfertilidade aumentou

significativamente as taxas de prenhez. Mostrando a eficácia desse tratamento, sugerindo que a PGE2 promove contrações ovidutais e a abertura do esfíncter muscular, facilitando a eliminação de tampões intraluminais.

Uma abordagem inovadora foi introduzida por Inoue (2013), com a técnica de hidrotubação histeroscópica, na qual um pequeno cateter é inserido na papila ovidutal e a solução salina é administrada retrogradamente. Comparando essa técnica à aplicação laparoscópica de PGE2, não houve diferença significativa nas taxas de prenhez (65% para PGE2 vs. 71% para hidrotubação) em éguas previamente subférteis (Walbornn, 2018). A histeroscopia oferece a vantagem de ser minimamente invasiva e menos dispendiosa, embora possa induzir inflamação e trauma mecânico no oviduto, e necessitar de equipamentos que muitas vezes não estão disponíveis a veterinários de campo (Schnobrich, 2019).

Alvarenga e Segabinazzi (2018) propuseram um protocolo ainda mais acessível e seguro, utilizando PGE1 em vez de PGE2. Neste estudo, um comprimido de 200 µg de misoprostol (CYTOTEC®, Pfizer) foi diluído em 3 mL de água estéril e administrado no ápice do corno uterino por meio de pipeta de inseminação profunda durante o diestro. As éguas foram cobertas no ciclo seguinte, resultando em taxa de prenhez de 68% dentro de dois ciclos. Todas as éguas envolvidas nesses experimentos falharam em conceber (nenhuma prenhez precoce diagnosticada) após múltiplas inseminações usando sêmen de garanhões férteis (cada égua foi cruzada com pelo menos 2 garanhões diferentes em ciclos anteriores). Nenhuma das éguas demonstrou sinais clínicos de patologia reprodutiva (ou seja, acúmulo de fluido intrauterino ou outras anormalidades uterinas ou ovarianas) à qual a falha de concepção foi atribuída.

Alvarenga e Segabinazzi (2018 e 2019) relataram um total de 42 éguas tratadas com infusão profunda de misoprostol. Vinte e duas éguas são da primeira publicação dos autores. Em um segundo estudo, outras 20 éguas foram tratadas. Desse total, 69% (29/42) recuperaram a fertilidade com o tratamento. Essa técnica apresenta vantagens como baixo custo, facilidade de execução e redução dos riscos associados a procedimentos invasivos, tornando-se uma opção viável para clínicos veterinários no manejo da infertilidade ovidutal (Schnobrich, 2019; Sobral e Carneiro, 2025; Freitas, Sobral e Carneiro, 2025).

Donatsch *et al.*, (2022) concluíram que a taxa de prenhez não aumentou em éguas reprodutivamente normais com a aplicação rotineira de misoprostol intrauterina no

momento pré-ovulatório. E ressaltou que, com base nos resultados deste estudo e em relatórios anteriores, o uso de misoprostol na prática veterinária pode ser recomendado em casos selecionados de éguas com histórico de infertilidade prolongada inexplicada e após exclusão de patologias do trato reprodutivo feminino por meio de exame cuidadoso e procedimentos diagnósticos atuais. A aplicação profunda de misoprostol no corno uterino em éguas é fácil de realizar, barata e não requer anestesia ou intervenção cirúrgica.

McCue e Scoggin (2021), recomendam o uso do misoprostol como uma estratégia terapêutica eficaz para éguas com infertilidade idiopática. Essa indicação evidencia a importância clínica do fármaco, especialmente diante dos desafios diagnósticos e da limitada eficácia de outras abordagens em casos cuja etiologia permanece indefinida.

Amorim *et al.*, (2022) realizaram um trabalho com o objetivo de avaliar a resposta inflamatória e potenciais reações sistêmicas após a administração uterina de misoprostol, durante a pré-inseminação ou imediatamente após a lavagem pós-embriônica. Eles concluíram que o misoprostol não induziu inflamação uterina exacerbada em éguas ou reações adversas sistêmicas quando infundido antes da inseminação ou imediatamente após a lavagem embriônica, ressaltando assim a segurança do uso do misoprostol intrauterino.

Sobral e Carneiro (2025), realizaram uma pesquisa com veterinários de campo que usam o misoprostol na sua rotina clínica, e mostram que o uso do misoprostol já é uma realidade na medicina equina. Apresentaram que 85% dos veterinários apontaram uma taxa de sucesso superior a 50%, sendo que 64% observaram resultados positivos em mais de 70% dos casos tratados, ao utilizar o misoprostol em éguas com histórico de infertilidade. Nesse mesmo estudo, também foi observado que efeitos colaterais foram raramente mencionados, sendo a inflamação local a reação adversa mais relatada, embora sem impacto significativo na saúde geral das éguas.

2.5 Potencial gastrointestinal do misoprostol em equinos

O estômago dos equinos possui uma anatomia distinta, composta por duas regiões principais: a mucosa escamosa, localizada na porção dorsal, e a mucosa glandular, situada na parte ventral. Essas regiões são separadas por uma estrutura chamada *margo plicatus*. A mucosa glandular contém glândulas responsáveis pela secreção de ácido clorídrico, pepsinogênio, histamina, muco e bicarbonato de sódio, enquanto a mucosa escamosa

apresenta características epiteliais mais sensíveis. Devido às particularidades estruturais e funcionais de cada região, as afecções gástricas em equinos são classificadas conforme a localização das lesões: a Doença Gástrica Escamosa Equina (EGSD) acomete a porção escamosa, e a Doença Gástrica Glandular Equina (EGGD) afeta a mucosa glandular. O termo Síndrome da Úlcera Gástrica Equina (EGUS) é utilizado de forma abrangente para descrever quadros ulcerativos em qualquer área do estômago. Dentre essas, a EGGD tem ganhado destaque por sua crescente prevalência e pelos desafios relacionados ao seu diagnóstico e manejo (Van Den Boom, 2022).

O tratamento farmacológico da EGGD baseia-se, principalmente, na utilização de terapias supressoras da acidez gástrica, como os inibidores da bomba de prótons (IBPs), antagonistas dos receptores de histamina H₂, agentes de revestimento (como o sucralfato) e prostaglandinas sintéticas, como o misoprostol (Banse e Andrews, 2019). Os IBPs atuam inibindo de forma irreversível a H⁺/K⁺ ATPase (bomba de prótons) presente nas células parietais gástricas, bloqueando assim a etapa final da secreção ácida, o que lhes confere uma ação prolongada. Em contrapartida, os antagonistas H₂ limitam apenas a estimulação mediada por histamina, sem interferir nas vias de secreção ácida induzidas por gastrina ou acetilcolina. Por esse motivo, sua eficácia na redução da acidez gástrica é inferior à dos IBPs (Banse e Andrews, 2019).

O misoprostol tem ação agonista nos receptores E-prostanoides 2, 3 e 4, sua utilização pode favorecer os mecanismos de proteção da mucosa glandular do estômago, como o aumento do fluxo sanguíneo local, a estimulação da secreção de muco e bicarbonato, além da inibição parcial da produção de ácido gástrico (Wallace, 2008). Embora o papel da síntese prejudicada de prostaglandinas na etiopatogenia da EGGD, seja induzida por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou de forma espontânea, ainda não esteja completamente elucidado, estudos preliminares indicam que o misoprostol pode ser eficaz na prevenção dessas lesões (Banse e Andrews, 2019).

Varley *et al.*, (2019) realizaram um estudo que envolveu 63 equinos esportivos diagnosticados com doença glandular gástrica equina (EGGD) por meio de gastroscopia. Os cavalos foram divididos em dois grupos de tratamento: um recebeu misoprostol e o outro recebeu uma combinação de omeprazol e sucralfato. O misoprostol foi administrado na dose de 5 µg/kg duas vezes ao dia, enquanto o tratamento combinado consistiu em 4 mg/kg de omeprazol uma vez ao dia e 12 mg/kg de sucralfato duas vezes ao dia. Ambos os

tratamentos foram administrados uma hora antes da alimentação. O objetivo principal era avaliar a cicatrização e a melhora das lesões gástricas após 28 a 35 dias de tratamento. Os resultados mostraram que o misoprostol foi significativamente mais eficaz do que o tratamento combinado. Especificamente, 72% dos cavalos tratados com misoprostol apresentaram cicatrização das lesões, em comparação com apenas 20% no grupo de omeprazol-sucralfato. Em termos de melhora, 98% dos cavalos no grupo de misoprostol tiveram melhora em sua condição, enquanto apenas 65% no grupo de tratamento combinado apresentaram resultados semelhantes. Essa diferença foi estatisticamente significativa, indicando que o misoprostol é superior tanto na cicatrização quanto na melhora das lesões glandulares. O estudo também observou que, apesar da eficácia do misoprostol, cerca de 25% dos cavalos não responderam ao tratamento durante o período do estudo. Isso sugere que mais pesquisas são necessárias para entender por que alguns cavalos não respondem a esse tratamento. No geral, os resultados destacam o potencial do misoprostol como tratamento de primeira linha para EGGD em cavalos, mostrando melhores resultados em comparação com a combinação tradicional de omeprazol e sucralfato.

3. Conclusão

O misoprostol tem se mostrado uma alternativa terapêutica promissora na medicina equina, especialmente em casos de infertilidade idiopática – obstrução de oviduto - e no manejo de doenças gástricas, como a doença gástrica glandular equina. Seus efeitos citoprotetores, anti-inflamatórios e moduladores da motilidade uterina ampliam as possibilidades de uso clínico.

Embora o uso do misoprostol na medicina equina ainda não seja regulamentado no Brasil, seus benefícios terapêuticos são amplamente reconhecidos e sua aplicação tem sido relatada em diferentes contextos clínicos. A regulamentação do uso dessa substância pode ser viabilizada por meio do Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários (Sipeagro), plataforma que permite aos médicos veterinários o acesso e controle de fármacos sujeitos a controle especial, como a cetamina, garantindo o uso responsável e seguro desses medicamentos na prática veterinária, representando um passo fundamental para garantir o uso ético, controlado e baseado em evidências desse fármaco. Assim, o misoprostol se consolida como uma ferramenta terapêutica relevante e com grande potencial de contribuição para a prática veterinária equina.

Referências

AADLAND, E. et al. Protection by misoprostol against naproxen-induced gastric mucosal damage. **The American Journal of Medicine**, v. 83, n. 1A, p. 37–40, 1987.

ABQM, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE QUARTO DE MILHA. *Estima-se que indústria do cavalo movimente cerca de R\$ 30 bilhões por ano no Brasil*. 2022. Disponível em: <https://www.abqm.com.br/web/guest/w/estima-se-que-industria-do-cavalo-movimente-cerca-de-r-30-bilhoes-por-ano-no-brasil-1>. Acesso em: 9 jun. 2025.

AGUILAR, J. J. et al. Living fibroblast cells in the oviductal masses of mares. **Equine Veterinary Journal. Supplement**, n. 25, p. 103–108, 1997.

ALLEN, W. E.; KESSY, B. M.; NOAKES, D. E. Laparoscopic application of PGE2 to re-establish oviductal patency and fertility in infertile mares: a preliminary study. **Equine Veterinary Journal**, v. 38, p. 454-459, 2006.

ALVARENGA, M. A.; SEGABINAZZI, L. G. Application of misoprostol as a treatment of unexplained infertility in mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 71, p. 46–50, 2018.

ALVARENGA, M. A.; SEGABINAZZI, L. G. How to Use Misoprostol (PGE1) Application in Deep-Uterine Horn to Treat Mares with Unexplained Infertility. **Proceedings of the American Association of Equine Practitioners**, v. 65, p. 41-46, 2019.

AMORIM, G. B. et al. Uterine inflammatory response after prostaglandin E1 (misoprostol) infusion prebreeding or immediately after embryo flushing in commercial donor mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 117, n. 104060, p. 104060, 2022.

ARNOLD, C. E.; LOVE, C. C. Laparoscopic evaluation of oviductal patency in the standing mare. **Theriogenology**, v. 79, p. 905–910, 2013.

BAKKER, R. et al. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 296, n. 2, p. 167–179, 2017.

BANSE, H. E.; ANDREWS, F. M. Equine glandular gastric disease: prevalence, impact and management strategies. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 10, p. 69–76, 2019.

BENNETT, S. D. et al. Surgical evaluation of oviduct disease and patency in the mare. **Proceedings of the American Association of Equine Practitioners**, v. 48, p. 347–349, 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RE nº 753, de 17 de março de 2017**. Determina, como medida de interesse sanitário, em todo o território nacional, a proibição da distribuição, divulgação e comercialização do produto Cytotec (misoprostol). *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 20 mar. 2017. Disponível em: <https://www.sindromed-rj.com.br/news/resolucao-re-no-753-de-17-de-marco-de-2017/>. Acesso em: 14 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 1 fev. 1999. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 14 abr. 2025.

CARNEIRO, G.F. et al. Ozonioterapia, PRP, fitoterapia, misoprostol e imunomodulação: Novas abordagens terapêuticas para a solução de velhos problemas. **Rev Bras Reprod Anim**, v. 47, n.2, p.92-100, abr./jun. 2023.

DESANTIS, S. et al. Morphometric and ultrastructural features of the mare oviduct epithelium during oestrus. **Theriogenology**, v. 75, p. 671, 2011.

DONATSCH, L. et al. No increase in pregnancy rate of mares after preovulatory deep uterine horn application of misoprostol. **Theriogenology**, v. 184, p. 132–139, 2022.

DYCE, K. M. et al. **Textbook of Veterinary Anatomy**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1987.

FLOOD, P. F. et al. The location of eggs retained in the oviducts of mares. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 57, p. 291–294, 1979.

FREEMAN, D. A. et al. Time of embryo transport through the mare oviduct. **Theriogenology**, v. 36, p. 823–830, 1991.

FREITAS, Frederico Augusto de Souza; SOBRAL, Gilvannya Goncalves de; CARNEIRO, Gustavo Ferrer. Recuperação da fertilidade em égua árabe infértil há sete anos com misoprostol: Relato de Caso. In: **CONFERÊNCIA ANUAL DA ASSOCIAÇÃO**

BRASILEIRA DOS MÉDICOS VETERINÁRIOS DE EQUÍDEOS – ABRAVEQ, 2025, Gramado/RS.

HENRY, M.; VANDEPLASSCHE, M. Pathology of the oviduct in mares. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 50, p. 301–325, 1981.

INOUE, Y. Hysteroscopic hydrotubation of the equine oviduct. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, p. 761–765, 2013.

JONES, J. B.; BAILEY, R. T., Jr. Misoprostol: A prostaglandin E₁ analog with antisecretory and cytoprotective properties. **DICP: The Annals of Pharmacotherapy**, v. 23, n. 4, p. 276–282, 1989.

KIMURA, S. et al. Effects of a single dose of orally and rectally administered misoprostol in an in vivo endotoxemia model in healthy adult horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 83, n. 8, 2022.

KOLLMAN, M. et al. Laparoscopic techniques for investigating the equine oviduct. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, p. 106–111, 2011.

KRUGH, M. et al. Misoprostol. 11 dez. 2024. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, jan. 2025 –. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>. Acesso em: 14 abr. 2025.

LANTZ, K. C. et al. Possible significance of cells within intraluminal collagen masses in equine oviducts. **Anatomical Record**, v. 252, p. 568–579, 1998.

LIMA, Roberto Arruda de Souza e ANDRÉ GALVÃO CINTRA. Revisão do estudo do complexo do agronegócio do cavalo. Brasília: MAPA. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-setoriais/equideocultura/anos-anteriores/revisao-do-estudo-do-complexo-do-agronegocio-do-cavalo/view>. Acesso em: 04 ago. 2025, 2016

LIU, I. K. M. et al. Clinical observations of oviductal masses in the mare. **Proceedings of the American Association of Equine Practitioners**, v. 36, p. 41–45, 1990.

MARTIN, E. M. et al. Misoprostol inhibits equine neutrophil adhesion, migration, and respiratory burst in an in vitro model of inflammation. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, p. 159, 2017a.

MARTIN, E. M. et al. Misoprostol inhibits lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production by equine leukocytes. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, p. 160, 2017b.

MARTIN, E. M. et al. Pharmacokinetics and ex vivo anti-inflammatory effects of oral misoprostol in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 51, n. 3, p. 415–421, 2019.

McENTEE, K. The uterine tube. In: McENTEE, K. (ed.). **Reproductive Pathology of Domestic Mammals**. San Diego: Academic Press, 1990. p. 94–109.

MCCUE, P. M.; SCOGGIN, C. F. Prostaglandin E 1 Treatment for Blocked Oviducts. In: **Equine Reproductive Procedures**. [s.l.]: Wiley, 2021. p. 119–120.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 5282381: Misoprostol**. Bethesda, MD: National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Misoprostol>. Acesso em: 14 abr. 2025.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **PubChem Compound Summary for CID 5280723: Alprostadil**. Bethesda, MD: National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alprostadil>. Acesso em: 14 abr. 2025.

OGURI, N.; TSUSTSUMI, Y. Studies on lodging of the equine unfertilized ova in fallopian tubes. **Research Bulletin of Livestock Hokkaido University**, v. 6, p. 32–43, 1972.

ONUMA, H.; OHNAMI, Y. Retention of tubal eggs in mares. **Journal of Reproduction and Fertility. Supplement**, v. 23, p. 507–511, 1975.

PFEIFLE, R. L. et al. Multidose misoprostol pharmacokinetics and its effect on the fecal microbiome in healthy, adult horses. **American Journal of Veterinary Research**, p. 1–10, 2023.

PYE, J. et al. Laparoscopic transection of restrictive bands of the mesosalpinx as adjunct to the use of prostaglandin E2 for mares with suspected uterine tubal blockage. **Australian Veterinary Journal**, v. 96, p. 252–256, 2018.

ROSTOM, A. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. CD002296, 2002.

SALTIEL, A. et al. Pathologic findings in the oviducts of mares. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, p. 594–597, 1986.

SCHNOBRICH, M. A review of the equine oviduct: pathology, evaluation, and current treatments. **Clinical Theriogenology**, v. 11, n. 3, p. 379-385, 2019.

SISSON, S. Female genital organs. In: GETTY, R. (ed.). **Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestic Animals**. 5. ed. v. 1. Philadelphia: W. B. Saunders, 1975. p. 542–549.

SOBRAL, Gilvannya Goncalves de; CARNEIRO, Gustavo Ferrer. Misoprostol no tratamento da infertilidade idiopática em éguas: percepção e uso entre veterinários de campo. In: **CONFERÊNCIA ANUAL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS MÉDICOS VETERINÁRIOS DE EQUÍDEOS – ABRAVEQ**, 2025, Gramado/RS.

SOBRAL, Gilvannya Goncalves de; CARNEIRO, Gustavo Ferrer. Misoprostol como alternativa terapêutica para infertilidade idiopática em éguas: Relato de Caso. In: **CONFERÊNCIA ANUAL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS MÉDICOS VETERINÁRIOS DE EQUÍDEOS – ABRAVEQ**, 2025, Gramado/RS.

TANG, O. S. et al. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 99, supl. 2, p. S160-7, 2007.

TSUSTSUMI, Y. et al. Evidence of the origin of the gelatinous masses in the oviducts of mares. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 57, p. 287–290, 1979.

TURNER, J. V. et al. Off-label use of misoprostol in gynaecology. **Facts, Views & Vision in ObGyn**, v. 7, n. 4, p. 261–264, 2015.

VAN DEN BOOM, R. Equine gastric ulcer syndrome in adult horses. **The Veterinary Journal**, v. 283-284, n. 1, p. 105830, abr. 2022.

VARLEY, G. et al. Misoprostol is superior to combined omeprazole-sucralfate for the treatment of equine gastric glandular disease. **Equine Veterinary Journal**, v. 51, n. 5, p. 575–580, 2019.

WALBORN, R. S. et al. Pregnancy rates after laparoscopic application of PGE₂ or hysteroscopic hydrotubation of the uterine tubes. **Proceedings of the American Association of Equine Practitioners**, v. 64, p. 245, 2018.

WEBER, J. A. et al. Prostaglandin E₂ secretion by oviductal transport stage equine embryos. **Biology of Reproduction**, v. 45, p. 540–543, 1991.

WEBER, J. A. et al. Relaxatory effect of prostaglandin E₂ on circular smooth muscle isolated from the equine oviductal isthmus. **Biology of Reproduction. Monograph Series**, v. 1, p. 125–130, 1995.

ZENT, W. W. et al. Oviductal flushing as a treatment for infertility in the mare. In: **Third International Symposium on Equine Embryo Transfer**, Buenos Aires, 1993.