



Atualização no diagnóstico e tratamento da endometrite persistente pós-cobertura em éguas

Update on the diagnosis and treatment of persistent post-breeding endometritis in mares

Thaís de Oliveira Cardoso Silva¹, Ana Luiza Carriel Griffo¹, Ellen Lara Miguel¹,
Rubens Paes de Arruda², Eneiva Carla Carvalho Celeghini^{1*}

¹Laboratório de Ensino e Pesquisa em Patologia da Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), Pirassununga, SP

²Laboratório de Biotecnologia do Sêmen e Andrologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), Pirassununga, SP

Resumo

A endometrite equina pode ser aguda ou crônica, infecciosa ou não. De acordo com a etiopatogenia, a de maior frequência é a endometrite persistente pós-cobertura (EPPC), que ocorre após a deposição do sêmen no útero, seja por monta natural ou por inseminação artificial (IA), e que permanece por mais de 48 horas. Quando o sêmen entra em contato com o endométrio, a consequência é uma resposta inflamatória com a finalidade de eliminar os espermatozoides excedentes, mortos e defeituosos, além de agentes ofensivos ao útero como bactérias do pênis ou do sêmen do garanhão, plasma seminal, diluentes e outros contaminantes. A EPPC é uma resposta inflamatória exacerbada, que torna o útero um ambiente inadequado para o desenvolvimento embrionário, reduzindo a taxa de fertilidade da égua. Quanto à capacidade de debelar o processo inflamatório uterino, as éguas podem ser clinicamente classificadas como resistentes ou suscetíveis à EPPC, e esse conhecimento pode auxiliar na tomada de decisão pelo tratamento mais precoce possível. Em geral, a lavagem uterina é utilizada no tratamento da endometrite, associada à aplicação de agentes ecbólicos, como a ocitocina. Em alguns casos, são indicadas infusões uterinas com antibióticos e até antifúngicos. Porém, devido ao aumento da refratariedade das infecções uterinas às terapias convencionais, novos métodos terapêuticos para EPPC vem sendo estudados, capazes de modular a resposta inflamatória endometrial, induzir contrações miométriais e auxiliar na limpeza uterina, preservando o microbioma uterino. Este manuscrito tem como objetivo revisar os métodos de diagnóstico e tratamentos estudados e aplicados para a EPPC.

Palavras-chave: subfertilidade, endométrio, infecção uterina, equinos, inflamação.

Abstract

Equine endometritis can be acute or chronic, infectious or not. According to the etiopathogenesis, the most frequently is the persistent post-breeding endometritis (PPBE), which occurs after the deposition of semen in the uterus, whether by natural mating or artificial insemination (AI) and which remains for more than 48 hours. When semen comes into contact with the endometrium, the consequence is an inflammatory response with the purpose of eliminating the excess, dead and defective sperm, as well as offensive agents to the uterus such as bacteria from the stallion's penis or semen, seminal plasma, diluents and other contaminants. PPBE is an exacerbated inflammatory response, and this makes the uterus an unsuitable environment for the embryo development, reducing the mare's fertility rate. Regarding the ability to overcome the uterine inflammatory process, mares can be clinically classified as resistant or susceptible to PPBE, and this knowledge can help in making decisions for treatment as early as possible. In general, uterine lavage is used to endometritis treatment, associated with ecobolic agents, such as oxytocin. In some cases, uterine infusions with antibiotics and even antifungals are indicated. However, due to the increased refractoriness of uterine infections to conventional therapies, new therapeutic methods for PPBE have been studied, capable of modulating the endometrial inflammatory response, inducing myometrial contractions and assisting in uterine cleaning, preserving the uterine microbiome. This manuscript aims to review the diagnosis and treatment methods studied and applied for PPBE.

Keywords: subfertility, endometrium, uterine infection, horses, inflammation.

*Correspondência: celeghin@usp.br

Recebido: 20/11/2024

Aceito: 24/04/2026

Introdução

A endometrite é uma afecção caracterizada pela inflamação do tecido endometrial, cuja evolução pode ser aguda ou crônica, e sua origem etiológica pode ser infecciosa ou não infecciosa (Troedsson e Liu, 1991; Troedsson, 1999; Watson, 2000; Katila, 2016). A endometrite não-infecciosa é atribuída principalmente à deposição de sêmen no útero (Troedsson, 1997; Watson, 2000; Troedsson et al., 2001; Canisso et al., 2016). Por outro lado, a endometrite infecciosa é causada pela presença de bactérias e fungos (Amaral et al., 2007; Frontoso et al., 2008; LeBlanc, 2010; Canisso et al., 2016; Canisso et al., 2020). Em situações em que os mecanismos naturais de defesa do organismo (físicos e moleculares) estão enfraquecidos, as infecções têm a oportunidade de se instalar e se estabelecer (Canisso et al., 2020). Éguas que possuem alterações anatômicas reprodutivas, como má conformação vulvar, falhas no esfíncter vestibulo-vaginal, incompetência da cérvix, útero pendular, dobras do endométrio atrofiadas e contratilidade uterina prejudicada, são mais propensas a endometrite (Trotter e McKinnon, 1988; Canisso et al., 2016).

Considerando a natureza multifatorial e etiopatologia, as endometrites podem ser classificadas em: endometrite pós-cobertura, endometrite persistente pós-cobertura (EPPC), endometrite infecciosa aguda, endometrite infecciosa crônica e endometrite degenerativa crônica ou endometrose (Troedsson et al., 1995; Troedsson, 1997; Watson, 2000; Katila e Ferreira-Dias, 2022). Essa classificação não é absoluta, e as éguas podem mudar de condição entre ou durante a mesma estação reprodutiva, ou podem se enquadrar em mais de uma categoria (Canisso et al., 2020).

A endometrite pós-cobertura não se enquadra como uma afecção, mas refere-se a uma resposta inflamatória esperada e transitória, que ocorre pela deposição do sêmen no útero, seja por monta natural ou inseminação artificial. Esta resposta inflamatória tem como objetivo eliminar os espermatozoides excedentes, mortos e com defeitos, além de outros componentes, como plasma seminal, diluentes e também bactérias. As bactérias podem ser provenientes do pênis do garanhão, da manipulação do sêmen, ou de má higienização da região do períneo da égua. Todavia, este processo inflamatório deve ocorrer de forma controlada, com o objetivo de promover a homeostase do ambiente uterino até a chegada do embrião (Troedsson, 1999; Silva et al., 2014; Canisso et al., 2020). O restabelecimento das condições uterinas após a deposição do sêmen depende da higidez anátomo-funcional da égua, que inclui boa conformação perineal, contratilidade miometrial e competência cervical, bem como eficiência do sistema imune inato. Falhas em algum destes mecanismos propicia o estabelecimento da endometrite persistente pós-cobertura (EPPC), que é caracterizada por resposta inflamatória exacerbada, com migração contínua de polimorfonucleares (PMN) para o útero, que permanece acima de 48 horas após a deposição do sêmen (Troedsson, 1997; Katila, 2016; Canisso et al., 2020; Katila e Ferreira-Dias, 2022). Esta resposta prolongada eleva os níveis de radicais livres, que têm o potencial de causar danos a várias estruturas celulares como a oxidação de receptores hormonais e enzimáticos, peroxidação lipídica de membrana, lesões no material genético que podem resultar em processos de mutação genética (Leonarduzzi et al., 2010; Martelli; Nunes, 2014). Como resultado, a exposição contínua do lúmen uterino ao conteúdo inflamatório leva a alterações na mucosa uterina, impactando na capacidade de limpeza das células mucociliares e criando um ambiente propício à aderência de microrganismos (Canisso et al., 2016; Morrell e Rocha, 2022).

As endometrites infecciosas, aguda ou crônica, são causadas principalmente por bactérias, porém, alguns fungos também estão relacionados ao estabelecimento destas afecções (Troedsson, 1999; Amaral et al., 2007; Canisso et al., 2016; Canisso et al., 2020). As bactérias isoladas com maior frequência no sistema reprodutivo de éguas que possuem histórico de infertilidade são: *Streptococcus equi* subsp. *zooepidermicus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (Ferris, 2016). Entre estes, predominam como causadores de endometrite aguda e crônica, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidermicus* e *Escherichia coli*, respectivamente (Frontoso et al., 2008). Além disso, bactérias aeróbicas como *Citrobacter spp.*, *Actinobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Corynebacterium spp.* e *Streptococcus α-hemolítico* foram encontradas no útero de éguas (McKinnon et al., 1988b). Embora as infecções bacterianas sejam mais prevalentes, houve um aumento nos últimos anos na incidência de endometrite fúngica em éguas. Além disso, éguas que vivem em regiões tropicais frequentemente apresentam infecções uterinas por *Aspergillus spp.* e *Candida albicans* (Ferreira et al., 2021a; Nascimento Junior et al., 2021). Batista et al. (2008) relataram que, nas culturas microbiológicas realizadas, 60% dos casos de endometrite fúngica foram causados por *Candida sp.* Também, Ribas et al. (2014) demonstraram a maior prevalência de *Candida sp.* nos casos de endometrite fúngica, sendo responsável por 20,8% dos casos. A endometrite fúngica, que tem uma ocorrência menos prevalente (10%), pode ocorrer simultaneamente com infecções bacterianas. É importante reconhecer que a endometrite fúngica é uma infecção oportunista, que pode ser observada após repetidos tratamentos intrauterinos com antibióticos, frequente manipulação genital

(migração de fungos da vagina para útero), contaminação fecal (má conformação vulvar) ou alterações no mecanismo de defesa uterina (Stout, 2008; Canisso et al., 2020; Ravaioli et al., 2022). A resistência aos fármacos antimicrobianos e desinfetantes é um mecanismo de sobrevivência para os microrganismos. Nos últimos tempos, esta resistência tem se intensificado significativamente, associada ao surgimento de novos patógenos, emergindo como uma das ameaças mais graves ao bem-estar humano e animal (Willyard, 2017; Carneiro et al., 2020).

Por fim, a endometrose (endometrite crônica degenerativa) é caracterizada por alterações degenerativas crônicas no endométrio, responsáveis pela infertilidade principalmente em éguas mais velhas (Kenney, 1978, Kenney e Doig, 1986, Kenney, 1993, Schöniger e Schoon, 2020). Embora haja uma relação entre éguas que foram desafiadas por vários episódios de EPPC ao longo da vida reprodutiva e a fibrose endometrial, há relatos de éguas virgens idosas que desenvolveram endometrose avançada (Ricketts e Alonso, 1991).

Em todo este cenário, a endometrite que ocorre com maior frequência é a EPPC (Troedsson, 1997; LeBlanc, 2003; Katila, 2016; Carneiro et al., 2020; Canisso et al., 2020; Katila e Ferreira-Dias, 2022). Em relação a capacidade de debelar o processo inflamatório uterino pós-cobertura, as éguas podem ser classificadas clinicamente como resistentes ou suscetíveis à EPPC (LeBlanc et al., 1994; Troedson, 1999; Canisso et al., 2020). São consideradas resistentes, aquelas que, por meio dos mecanismos de defesa uterina, conseguem debelar o processo inflamatório em até 48 horas após a cobertura natural ou inseminação artificial. Éguas cujo mecanismo de limpeza é falho, e apresentam migração acentuada de neutrófilos (PMNs) para o ambiente uterino, são consideradas suscetíveis à EPPC (Troedsson, 1997; LeBlanc, 2003; Katila, 2016; Carneiro et al., 2020; Canisso et al., 2020).

Inicialmente, as éguas eram normalmente classificadas como resistentes e suscetíveis à EPPC de acordo com sua idade, histórico reprodutivo e classificação de biópsia ou resultados histopatológicos (Kenney e Doig, 1986). Mais tarde, estudos envolvendo desafios bacterianos geraram conhecimentos fundamentais sobre imunologia e informações relacionadas à endometrite bacteriana (Katila et al., 1990; Troedsson et al., 1993; Leblanc et al., 1994). Troedsson e Liu (1991) relataram o tempo necessário para depuração uterina após a infusão de bactérias ou diversos tipos de partículas. A maioria das éguas resistentes eliminaram a inoculação intrauterina dentro de 24 horas, enquanto as éguas suscetíveis não conseguiram realizar a depuração uterina mesmo após 96 horas.

Éguas suscetíveis podem ter como fatores predisponentes idade avançada, resposta imune uterina reduzida, alteração anatômicas e falha na contratilidade uterina (Woodward et al., 2012; Scoggin, 2015; Canisso et al., 2020). Na avaliação ultrassonográfica, fêmeas que apresentam líquido intrauterino (acima de 2 cm), possivelmente se tornarão suscetíveis à EPPC (Brinsko et al., 2003). Embora o líquido não seja necessariamente de origem inflamatória, este indicador específico evidencia que esta égua pode ter uma deficiência na eliminação desses fluidos, seja devido à falha da contratilidade miometrial ou da drenagem linfática uterina (Brinsko et al., 2003).

Ao chegarem no útero, os espermatozoides ativam a resposta imune inata local, sendo liberadas citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e ciclooxigenase-2 (COX-2). As citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas promovem a ativação da cascata do sistema completo e o aumento da permeabilidade da parede vascular, resultando na atração de polimorfonucleares (PMN) para o local e a fagocitose de espermatozoides lesados, bactérias e agentes estranhos depositados junto com o sêmen no útero. Simultaneamente, a COX-2 induz produção local da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) endometrial, que por sua vez promove contratilidade do miométrio, provendo a drenagem do conteúdo via cervical ou por vasos linfáticos. O controle do processo inflamatório ocorre pelo efeito inibitório das citocinas anti-inflamatórias ou modulatórias sobre as citocinas pró-inflamatórias. Em éguas suscetíveis, esta defesa fisiológica pode ser prolongada, uma vez que o padrão de liberação de citocinas difere daquele de éguas resistentes, sendo retardado e mais fraco para citocinas anti-inflamatórias (Katila e Ferreira-Dias, 2022), além de falhas de apresentarem falhas na contratilidade miometrial (Troedsson e Liu, 1991).

O diagnóstico da endometrite envolve uma avaliação clínica e exame ginecológico minucioso, levando em consideração a anamnese e o histórico reprodutivo do animal. Do ponto de vista prático, as éguas suscetíveis à EPPC podem apresentar acúmulo de líquido intrauterino antes e após a inseminação ou cobertura, e apresentam perda embrionária recorrente, retorno precoce ao estro, secreção vulvar e falha na concepção, mesmo com bom manejo reprodutivo (Melo et al., 2008; Canisso et al., 2020). Desta forma, a integração do histórico reprodutivo, dos achados clínicos e de exames complementares fornece subsídios importantes para o diagnóstico.

De acordo com os sinais clínicos observados, diferentes abordagens terapêuticas podem ser consideradas incluindo correção cirúrgica de alterações na conformação vulvar, lavagem uterina, administração de medicamentos ecbólicos, antibióticos, antifúngicos e imunomoduladores. No entanto,

algumas éguas não respondem adequadamente a esses tratamentos, o que se deve, em parte, ao surgimento de microrganismos resistentes aos medicamentos antimicrobianos e desinfetantes, e ao aumento da refratariedade das infecções uterinas às terapias convencionais. Esse fato levou a uma necessidade crescente de terapias alternativas, economicamente viáveis e eficazes (Ferris, 2016; Scoggin, 2016; Canisso et al., 2020). Desta forma, as pesquisas têm avançado para aplicação segura e eficiente de novos tratamentos para EPPC, destacando-se o uso de células-tronco, plasma rico em plaquetas, ozonioterapia e acupuntura.

Neste contexto, o objetivo desta revisão é analisar criticamente os métodos de diagnóstico e as condutas terapêuticas para a EPPC em éguas. A pesquisa busca sintetizar as evidências mais recentes da literatura, identificar lacunas no conhecimento científico atual e apontar perspectivas para futuros avanços na área da reprodução equina.

Metodologia

A presente pesquisa caracteriza-se como uma revisão narrativa de literatura. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de consulta sistemática às bases de dados PubMed e Google Acadêmico, abrangendo o período de 1937 a 2025. A estratégia de busca fundamentou-se no cruzamento de descritores nos idiomas português (DeCS - Descritores em Ciências da Saúde) e inglês (MeSH - Medical Subject Headings) *equinos/equine, éguas/mares, endometrite/endometritis, endometrite persistente pós-cobertura/persistent post-breeding endometritis, tratamento/treatment e diagnóstico/diagnosis*, associados pelos operadores booleanos *AND* para a interseção dos temas e *OR* para a inclusão de sinônimos.

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos originais e de revisão, publicados em periódicos científicos, livros e capítulos de livro com informações clássicas que apresentassem dados específicos sobre a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da endometrite pós-cobertura. Foram excluídos estudos duplicados, teses, dissertações e trabalhos que não abordavam o diagnóstico ou tratamento de forma central.

A seleção resultou em 164 artigos, que foram submetidos à análise manual e categorizados de acordo com a relevância temática e o ano de publicação. A síntese dos dados permitiu correlacionar os métodos diagnósticos tradicionais com as novas abordagens terapêuticas descritas na literatura acadêmica.

Os dados principais foram tabulados para permitir a comparação entre os diferentes protocolos de tratamento. A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, sintetizando as informações em eixos temáticos que confrontam as técnicas de diagnóstico e os protocolos terapêuticos, permitindo uma visão evolutiva do tema entre os períodos estudados.

Diagnóstico da EPPC

Para se chegar ao diagnóstico da EPPC deve-se primeiramente considerar os diversos fatores de risco, que podem ser notados desde a identificação do animal, considerando idade e raça, o histórico reprodutivo, o exame clínico geral e exame clínico reprodutivo. Exames complementares, como a ultrassonografia, citologia, cultura microbiológica e exame histopatológico uterinos também são métodos utilizados para o diagnóstico de endometrite (Pascoe, 2007; LeBlanc e Causey, 2009; Canisso et al., 2020). Durante uma avaliação ginecológica, esses métodos diagnósticos são utilizados para identificar ou descartar a presença da afeção, bem como descobrir quaisquer fatores que possam contribuir para a subfertilidade (Ferris, 2016). Existem também outros exames menos frequentes que podem ser realizados em determinadas situações, como endoscopia do lúmen uterino, exames endócrinos e cariótipo. No entanto, eles normalmente não são utilizados devido ao custo elevado e complexidade de execução. É importante ressaltar que a endometrite é considerada uma condição localizada e, portanto, o leucograma e os marcadores inflamatórios permanecem inalterados. Por isso, esses marcadores não são sensíveis ou específicos o suficiente para fornecer um diagnóstico preciso (Katila et al., 2010).

Histórico e exame clínico

O histórico reprodutivo é um dos critérios mais importantes para diagnosticar éguas que podem ser suscetíveis à EPPC. Deve-se considerar o histórico detalhado, incluindo número de partos, quadros anteriores de infertilidade ou subfertilidade, abortamentos, distocias, retenção de anexos fetais e ocorrências prévias de EPPC. Também devem ser considerados padrões de comportamento de estro (ocorrência, frequência e intensidade), doenças, tratamentos anteriores recebidos, detalhes sobre os garanhões utilizados para reprodução, seja por monta natural ou inseminação artificial (Leblanc, 2008; Mccue, 2008). Éguas com histórico de falha reprodutiva ou endometrite infecciosa crônica tem maior probabilidade de desenvolver EPPC (Troedsson, 1997), assim como também, éguas com idade avançada (Scarlet et al., 2023).

No exame clínico geral, devem ser considerados o escore de condição corporal e outras alterações sistêmicas. No exame clínico reprodutivo, deve ser dada atenção à conformação vulvar e da região perineal, presença de secreção vulvo-vaginal, pneumovagina e urovagina. A vulva é uma barreira física importante contra infecções uterinas na égua (Caslick, 1937). A avaliação da conformação perineal é essencial, uma vez que a alteração no posicionamento vulvar pode predispor a ineficiência deste mecanismo de defesa. Somado a isso, éguas com baixo escore de condição corporal, muitas vezes associadas a senilidade, são mais propensas a apresentar desvios na angulação vulvar, como resultado da diminuição do tecido adiposo na região, o que pode comprometer a completa coaptação dos lábios vulvares (Caslick, 1937; Pascoe, 1979, Brinsko et al., 2011).

A EPPC pode manifestar sinais clínicos como secreção vulvar, congestão vascular vaginal e cervical e descarga vaginal, no entanto, em alguns casos, pode não apresentar alterações clínicas evidentes (Thomassian, 2005; Morris et al., 2020). Nestes casos, a realização do exame de vaginoscopia é importante para observar possíveis fatores predisponentes, como a presença de urina ou fezes acumuladas na vagina. A vaginoscopia também permite a avaliação da cérvix, que além de ser uma barreira de proteção física, auxilia na limpeza uterina, facilitando a eliminação de produtos inflamatórios e líquido uterino após a inseminação. A falha na drenagem uterina por abertura inadequada da cérvix, resulta no acúmulo de líquido intrauterino (Scarlet et al., 2023).

Por palpação transretal do trato reprodutivo, o tônus uterino e cervical também devem ser avaliados. Estes devem apresentar relaxamento durante o estro e contratilidade durante o diestro (Leblanc, 2008; Mccue, 2008). Além disso, o exame ultrassonográfico do trato reprodutivo é essencial para proporcionar informações sobre a presença de edema uterino, relaxamento cervical e presença de conteúdo líquido no útero, principalmente até 48 horas após a deposição do sêmen (LeBlanc e Causey, 2009; Amorim et al., 2016; Canisso et al., 2020; Scarlet et al., 2023).

Ultrassonografia

A ultrassonografia é um método não invasivo comumente empregado para avaliar o sistema reprodutivo da égua. No diagnóstico da EPPC, a avaliação ultrassonográfica tem como objetivo identificar a presença de líquido intrauterino e edema patológico (McKinnon et al., 1987), principalmente em éguas com histórico de suscetibilidade à doença. O primeiro exame deve ser realizado entre 6 e 12 horas após a cobertura ou inseminação artificial, quando acontece o pico da resposta inflamatória (Troedsson et al., 2001).

Além do volume de líquido intrauterino, é importante avaliar a ecogenicidade deste, uma vez que, as concentrações de células inflamatórias e resíduos no útero estão diretamente relacionadas a alterações na ecogenicidade do líquido intrauterino (Sertich et al., 2007). Assim, quanto mais ecogênico for o fluido maior será a contaminação por detritos, podendo ser classificado de grau I a IV, sendo grau I um fluido anecogênico, grau II fluido hipocogênico com algumas partículas hiperecogênicas, grau III fluido moderadamente ecogênico e grau IV fluido hiperecogênico (Pycock, 2011).

Ao utilizar o monitoramento por ultrassom para detectar a presença de líquido antes da cobertura, torna-se possível identificar os animais que podem necessitar de tratamento após a cobertura (Malschitzky et al., 2007a). Em um estudo utilizando registros de 220 éguas (390 ciclos) inseminadas com sêmen refrigerado ou congelado, Scarlet et al. (2023) notaram que o acúmulo de líquido intrauterino reduziu a taxa de prenhez ($p = 0,002$). O acompanhamento por ultrassonografia transretal deve ser realizado até que seja observado um útero completamente limpo, sem presença de fluido.

Citologia uterina

A citologia é um método de diagnóstico que permite avaliar a proporção de células inflamatórias, especialmente polimorfonucleares (PMN), em relação a células endometriais, por meio da análise de esfregaços corados em lâminas de vidro. É uma técnica considerada eficaz, prática e de baixo custo, além de fornecer resultado rápido para o diagnóstico de EPPC, contribuindo para uma conduta terapêutica imediata do médico veterinário (Factor et al., 2019).

Na prática clínica, a escova citológica é o método mais comum utilizado para obtenção da amostra. No entanto, existem diferentes técnicas para a colheita de material uterino. As amostras podem ser obtidas por meio de escova ginecológica ou *swab* endometrial, utilizando kits descartáveis ou hastes com mandril metálico esterilizáveis. Além disso, o lavado uterino de baixo volume, seguido de centrifugação, também pode ser empregado para obtenção de material para análise, sendo considerado mais representativo da condição uterina, por permitir a avaliação de uma área endometrial mais ampla em comparação aos métodos

citológicos convencionais (Factor et al., 2019; Ibrahim et al., 2021; Rus et al., 2021; Teixeira-Soares et al., 2022).

Há divergências na leitura quanto ao método mais preciso para interpretação da citologia endometrial. Os critérios diagnósticos variam entre os autores, que podem considerar como indicativo de amostra positiva diferentes percentuais de células inflamatórias, ou ainda basear a avaliação no número de neutrófilos observado por campo microscópico (Brook, 1993; Card, 2005; Riddle et al., 2007; Teixeira-Soares et al., 2022). Segundo Brook (1993) e Card (2005), a avaliação da lâmina pode ser realizada com a contagem de 200 células nucleadas (inflamatórias e endometriais), estabelecendo a porcentagem de células polimorfonucleares por amostra e classificando o grau inflamatório em ausente (<5% PMNs), inflamação leve (5-15% PMNs), inflamação moderada (15-30% PMNs) ou inflamação severa (>30% PMNs). Segundo Brook (1993), é considerada positiva a amostra com mais de 1 PMN a cada 10 células epiteliais. Além de células endometriais e inflamatórias, na leitura da lâmina também podem ser encontradas colônias de bactérias, leveduras, hifas e cristais de urina (Ferris et al., 2015).

Em estudo realizado por D'Agostino et al. (2022), propõe-se o uso de uma sonda fluorescente para avaliação de H₂O₂ contido em células coletadas por lavagem uterina como método para o diagnóstico de endometrite em éguas. As células PMNs são caracterizadas pelo conteúdo rico em enzimas capazes de produzir grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (ROS). Por meio da técnica de rotulagem fluorescente sensível, a incidência de ROS em células uterinas foi avaliada com um espectrofluorômetro. Após testes preliminares para obtenção de calibração, o estudo foi transferido para condições de campo em éguas submetidas a lavagem uterina antes da inseminação para realização de exames microbiológicos, esfregaços de células endometriais e leitura de espectrofluorômetro. O método proposto baseado na espectroscopia de fluorescência demonstrou alta relação com a técnica citológica microscópica, oferecendo praticidade e rapidez de execução (D'Agostino et al., 2022).

Cultura Microbiológica

A cultura microbiológica de uma amostra endometrial de uma égua com suspeita de EPPC é realizada para investigar a associação desta enfermidade com agentes infecciosos. A interpretação conjunta dos resultados da cultura microbiológica e da citologia endometrial aumentam o valor diagnóstico do exame (Teixeira-Soares et al., 2022). No entanto, recomenda-se que a amostra endometrial para cultura seja coletada antes de qualquer outro procedimento, para evitar o risco de contaminação cruzada, e consequentemente, evitar um resultado falso-positivo (Ravaioli et al., 2022).

A coleta da amostra pode ser feita por meio de *swab* com ponta de algodão, biópsia ou lavagem uterina de baixo volume (Nielsen et al., 2012; Chedgey, 2022; Ravaioli et al., 2022). Recentemente, Del Prete et al. (2024) descreveram um protocolo com a utilização da escova ginecológica para a obtenção simultânea de amostras para as análises citológica e bacteriológica do endométrio em éguas. Indicaram a obtenção primeiro de um esfregaço citológico sobre uma lâmina de vidro estéril e após, a imersão da escova em solução salina estéril. Os autores obtiveram concordância dos resultados bacteriológicos entre os métodos de *swab* de algodão e escova ginecológica, concluindo que o procedimento é seguro e simples, tornando-se mais prático e menos invasivo para uso em condições de campo.

Uma vez colhida a amostra, é fundamental processá-la ou armazená-la em meio de transporte adequado e garantir que permaneça refrigerada até chegar ao laboratório. Para identificar os microrganismos com testes bioquímicos ou proteínas ou genes microbianos, uma estimativa de crescimento pode ser aproximada com base no número de colônias por placa. O nível de crescimento pode ser categorizado como sem crescimento (ausência de colônias), muito leve (≤ 2 sequências primárias), leve (3–5 sequências primárias), moderada (> 5 na sequência secundária) e pesada (> 5 na sequência terciária) (Christoffersen et al., 2012; Ferris, 2016).

Assim que concluído o isolamento bacteriano ou fúngico, deve ser realizado um teste de sensibilidade antimicrobiana para identificar o tratamento mais adequado para a infecção. Além disso, a utilização do PCR tem ganhado popularidade na prática clínica com o propósito de detectar bactérias e fungos em amostras endometriais, sendo possível obter resultados iniciais em apenas 6 horas (Ferris et al., 2013).

Culturas bacterianas convencionais falham em detectar biofilmes. Por isso, na avaliação microbiológica, deve ser dada atenção àqueles agentes capazes de formar biofilme. Dentre as bactérias envolvidas na formação de biofilme, destacam-se as *Pseudomonas aeruginosa*, produtora de matriz extracelular densa, *Escherichia coli*: frequentemente associada a infecções crônicas e falhas de tratamento, *Klebsiella pneumoniae*, conhecida pela resistência múltipla e *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*, que apresenta cepas formadoras de biofilme, embora em menor proporção que as Gram-negativas (Ferris

et al., 2016; Morrell e Rocha, 2022). Nas endometrites fúngicas, a atenção deve ser dada aos *Aspergillus spp.* e *Candida albicans*, além da *Curvalaria spp.*, *Cladosporium spp.* e *Zygomices spp.* (Nascimento Júnior et al., 2021). O biofilme pode tornar mais complexo o tratamento, por isso é importante a caracterização e a identificação do agente associada à formação de biofilme (Nascimento Júnior et al., 2021; Silva Filho, 2023).

Durante anos, o útero foi considerado um ambiente estéril; entretanto, estudos recentes demonstraram que o trato reprodutivo das éguas abriga uma microbiota bacteriana diversa (Heil et al., 2023). Evidências indicam que o útero de éguas saudáveis pode conter diferentes populações bacterianas, mesmo na ausência de sinais clínicos de doença, sugerindo que a presença de microrganismos não está, necessariamente, associada a processos infecciosos. Dessa forma, a simples detecção de bactérias no útero não implica necessariamente em infecção, uma vez que muitos microrganismos podem fazer parte da microbiota normal do trato reprodutivo, reforçando a importância de interpretar os resultados microbiológicos em conjunto com os achados clínicos e citológicos (Gil-Miranda et al, 2024a; Gil-Miranda et al, 2024b)

Histologia Uterina

Nos casos mais graves ou persistentes, especialmente em éguas que apresentam episódios recorrentes de endometrite ao longo de ciclos estrais consecutivos, a histologia endometrial pode servir como ferramenta diagnóstica, auxiliando também na determinação de animais suscetíveis (Rua et al., 2016; Diel de Amorim et al., 2016). Esta técnica é o único método em que se pode avaliar a integridade da estrutura endometrial em relação a infiltrados inflamatórios, alterações fibróticas, dilatação de vasos linfáticos e glândulas endometriais (McKinnon et al., 1988b; Rua et al., 2016). Dentre as alterações que podemos diagnosticar por exame histopatológico, a maior parte delas são inflamações do endométrio, que podem ser classificadas como agudas ou crônicas, e seus efeitos decorrentes como as alterações degenerativas (McKinnon et al., 2011; Fiala-Rechsteiner, 2021; Fiala-Rechsteiner, 2023; Byron et al., 2024). Vale destacar que este não é um teste de diagnóstico rotineiro para a EPPC, mas mais indicado para avaliar seus efeitos ao longo da vida reprodutiva da fêmea.

O tecido endometrial para avaliação histopatológica é colhido por biópsia. Para isso deve-se utilizar-se uma pinça de biópsia uterina, um instrumento específico, que possua mandíbula coletora com o corpo longo para alcançar o útero por via transcervical (tamanho aproximado de 20x4x3 mm) e que esteja bem afiada para evitar danos ao útero e ao tecido colhido (Rua et al., 2016). O material colhido deve ser depositado rapidamente em meio com formol tamponado a 10% ou meio de Bouin, para posteriormente a amostra ser processada e avaliada. (McKinnon et al., 1988b). A amostra pode ser retirada de qualquer região do útero (Love, 2011), no entanto, pesquisas mostraram que uma única amostra pode não refletir com precisão todo o endométrio no diagnóstico de alterações degenerativas (Dybdal et al., 1991; McCue, 2014; Fiala et al., 2010; Doig e Waelchli, 2011; Aresu et al., 2012). Estas descobertas sugerem que é essencial ter cautela ao fazer prognósticos reprodutivos com base em casos em que apenas uma amostra foi colhida e analisada.

Kenney e Doing (1986) desenvolveram um sistema de classificação endometrial equina em uma escala de I a III, sendo **I** referente ao endométrio preservado inflamação leve e focal, **IIA** referente a inflamação leve a moderada com fibrose multifocal com 1 a 3 camadas de fibroblastos cercando as glândulas ou <2 ninhos fibróticos por 5mm de campo, **IIB** referente a inflamação moderada com fibrose multifocal ou difusa com 4 ou mais camadas de fibroblastos cercando as glândulas ou 2 a 4 ninhos fibróticos por 5 mm de campo, e **III** refere-se a inflamação severa com fibrose difusa e com 5 ou mais ninhos fibróticos por 5 mm de campo. Diferentes classificações podem ser aplicadas à inflamação, levando em consideração fatores como duração (aguda ou crônica), intensidade (leve, moderada ou grave) e o tipo específico de células envolvidas (linfócitos, neutrófilos e outros). Além disso, vários padrões de inflamação, incluindo inflamação difusa ou focal, bem como inflamação perivascular ou intersticial, também podem ser identificados (Snider et al., 2011).

Foi sugerido por Marth et al. (2017), um teste diagnóstico para identificar éguas suscetíveis a EPPC, utilizando a expressão gênica a partir de fragmentos colhidos por biópsias endometriais, que possui sensibilidade geral de 78-94%. Porém, até o momento, esses genes ainda não foram testados na prática clínica.

Tratamentos

O tratamento da endometrite tem como objetivos controlar a inflamação, neutralizar bactérias e

melhorar os mecanismos de defesa uterina. A identificação da etiologia da doença é essencial para a implementação das terapias mais adequadas e eficazes para cada paciente (Carneiro et al., 2020).

Nos casos de EPPC, espermatozoides, produtos seminais e contaminantes externos depositados durante a monta ou inseminação artificial são os agentes causadores da inflamação endometrial (Silva et al., 2014; Canisso et al., 2020). Além disso, alguns fatores podem prejudicar a capacidade do útero de eliminar produtos e subprodutos inflamatórios, como alterações na conformação vulvar associadas a idade avançada, diminuição da contratilidade miometrial, entre outros (Troedsson, 2011; Carneiro et al., 2020), assim, as abordagens de tratamento convencionais e não convencionais concentram-se em diminuir ou resolver totalmente os problemas que levam a deficiências na defesa uterina.

De acordo com o diagnóstico, a causa subjacente e a condição da paciente, várias opções de tratamento podem ser consideradas, incluindo correção cirúrgica (Caslick, 1937; Brinsko et al., 2011), lavagem uterina, imunomoduladores (Friso et al., 2019; Rojer e Aurich, 2010), agentes ecbólicos (Leblanc, 2003; Canisso et al., 2020), antibióticos e antifúngicos (Leblanc e Causey, 2009; Dascanio, 2011), plasma rico em plaquetas (Reghini et al., 2015; Segabinazzi et al., 2017), células tronco (Ferris et al. 2014; Alvarenga et al. 2016), ozonioterapia, acupuntura, além de outros métodos existentes. Convencionalmente, o tratamento da endometrite tem sido realizado por meio de lavagem uterina, associada a agentes ecbólicos. Quando agentes infecciosos estão envolvidos utilizam-se antibióticos, antifúngicos e anti-inflamatórios. Entretanto, se faz cada vez mais necessário o desenvolvimento de terapias alternativas auxiliares que sejam viáveis e eficazes (Ferris, 2016; Scoggin, 2016; Canisso et al., 2020; Swift et al., 2020). Ferris et al. (2014) recomendam a realização de tratamentos de suporte 6 horas após a deposição do sêmen, principalmente em éguas conhecidamente suscetíveis a esta enfermidade, uma vez que este intervalo de tempo está associado ao pico da resposta inflamatória.

Correção cirúrgica

Uma vez que as alterações da conformação vulvo-perineal predispõem as éguas a se tornarem susceptíveis à EPPC, elas precisam ser corrigidas. Algumas vezes somente a melhora no escore de condição corporal é suficiente, mas outras vezes é necessária uma correção cirúrgica. A vulvoplastia é um dos métodos que mais tem contribuído para o aumento dos índices de fertilidade ao longo dos anos, evitando pneumovagina e contaminação por fezes, promovendo assim a proteção do trato reprodutivo, prevenindo infecções bacterianas que podem agravar o quadro de EPPC. (Seabaugh e Schumacher, 2014). Três técnicas cirúrgicas de vulvoplastia são mais utilizadas: Caslick, Pouret e Mondino-Merck (Malschitzky et al., 2007b; Brinsko et al., 2011).

A escolha da melhor técnica depende da gravidade da má conformação, da inclinação da vulva e da presença de lacerações. A técnica de Caslick é o procedimento mais simples, rápido e amplamente utilizado na rotina, reduz o prolongamento dos lábios vulvares, mas não corrige inclinações severas. A técnica de Pouret é mais complexa e exige maior habilidade técnica e tempo cirúrgico, é indicada para casos moderados a severos onde apenas fechar parcialmente a vulva não resolve a inclinação (inclinação vulvar > 10° a 20° da vertical). Proporciona uma melhor coaptação dos lábios vulvares e reposiciona o períneo corretamente (Papa et al., 2014). A técnica de Mondino-Merck é uma técnica específica para reconstrução mais profunda da vulva e vestibulo, com objetivo similar à técnica de Pouret, focada na correção da conformação perineal e do rebaixamento do teto vaginal, indicada em casos de falhas graves na conformação vulvar que não respondem à sutura simples de Caslick (Turner e McIlwraith, 1989; Brinsko et al., 2011).

A realização destes procedimentos é indicada em éguas que possuem má conformação vulvo-perineal. As correções de defeitos perineais que são realizados antes do início do estro apresentam melhores resultados de prenhez quando comparados aos procedimentos realizados após a ovulação, devido a manipulação do animal (Malschitzky et al., 2007b).

Agentes ecbólicos

Os agentes ecbólicos são medicamentos utilizados para estimular a contratilidade uterina. A ocitocina é a droga ecbólica mais utilizada, pois além de induzir as contrações uterinas, ela promove a liberação de PGF2 α através da ligação com receptores miometriais. Normalmente a ocitocina é administrada a qualquer momento antes da cobertura (exceto até uma hora antes da cobertura) e depois entre 4 horas e 72 horas após a ovulação (Canisso et al., 2020), pois a quantidade de receptores de ocitocina no útero e na tuba uterina é maior durante o estro e no fim do diestro, diminuindo após a ovulação (Silva et al., 2014). A administração de ocitocina no dia da ovulação ou no dia seguinte não interfere na formação

do corpo lúteo ou na taxa de prenhez, nem altera as concentrações de progesterona (Silva et al., 2014).

A dosagem para administração de ocitocina varia entre 10 e 25 UI, podendo ser por via intravenosa ou intramuscular (Knutti et al., 2010). No entanto, estudos indicam que a administração de doses mais baixas, especificamente 2,5 a 5 UI, pode levar a uma limpeza física mais eficaz do útero (Malschitzky et al., 2007a). As doses menores podem ser repetidas em intervalos mais curtos. Porém, o resultado pode não ser satisfatório em algumas éguas devido a um número baixo de receptores, útero com posicionamento pendular, colo uterino fechado ou fibroso, o que dificulta a eliminação dos fluidos residuais (Silva et al., 2014). Ademais, não se deve ultrapassar a dose recomendada na administração de ocitocina, pois doses elevadas podem levar a contrações tetânicas, que por sua vez podem causar acúmulo de líquido intrauterino (Silva et al., 2014).

Um análogo da ocitocina, a carbetocina, é utilizado para promover contrações uterinas mais leves e prolongadas, pois possui uma meia-vida 2,5 vezes mais longa (17 minutos) do que a ocitocina (6 minutos) (Steckler et al., 2012). Scarlet et al. (2023) observaram que em éguas com EPPC, cujo diagnóstico foi baseado na presença de acúmulo de líquido intrauterino, a administração de ocitocina apresentou efeitos benéficos sobre a taxa de prenhez ($p = 0,015$), mas não notaram efeitos da lavagem uterina ($p > 0,05$).

Cloprostenol e Dinoprost, que são análogos sintéticos da prostaglandina $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$), também são agentes ecbólicos utilizados, e possuem ação miometrial prolongada com duração de 5 horas (Leblanc, 2003; Canisso et al., 2020), e tem se mostrado segura quando aplicada para tratar EPPC até dois dias pós-ovulação, sem afetar a taxa de gestação (Nie et al., 2003). Podem ser notados sinais clínicos indesejáveis, como inquietação, patear o chão, contrações abdominais, sudorese, taquipneia, deitar e rolar, semelhante a cólica, após a administração de $PGF2\alpha$, mas por um curto período de tempo (Irvine et al., 2002; Canisso et al., 2020). Uma dose de 10 mg de análogo de $PGF2\alpha$ leva a 5 horas de atividade mioelétrica, enquanto 20 UI de ocitocina produzem apenas 1 hora de atividade. Conforme observado por Malschitzky et al. (2007a), a administração de $PGF2\alpha$ produz efeitos comparáveis aos alcançados com doses maiores de ocitocina.

Lavagem uterina

A lavagem uterina tem sido usada como tratamento convencional para EPPC, auxilia na remoção de espermatozoides mortos, detritos celulares, microrganismos e mediadores inflamatórios presentes no lúmen uterino, contribuindo para a depuração uterina e para redução do processo inflamatório (Brinsko et al., 2003; Knutti et al., 2010). Em éguas que apresentam acúmulo significativo de líquido intrauterino (superior a 2 cm) e morfoecogenicidade uterina elevada, é recomendada a realização da lavagem uterina (Brinsko et al., 2003).

A partir de 4 horas após a deposição do sêmen, a lavagem uterina já pode ser realizada, pois é o tempo que os espermatozoides levam para finalizar o processo de migração até a tuba uterina (Brinsko et al., 1991; Troedsson et al., 1998). Porém, para evitar interferências no transporte dos espermatozoides, é recomendada a sua realização entre 6 e 12 horas após a inseminação (Malschitzky et al., 2007a; Silva et al., 2014). Comumente, para a lavagem uterina, utiliza-se solução de ringer com lactato ou solução salina 0,9%, podendo ser aquecida ou em temperatura ambiente (Vanderwall e Woods, 2003). Embora na literatura hajam ressalvas sobre a lavagem uterina com soluções cristaloides isoladamente na presença de endometrite infecciosa, já que certas bactérias, como *Escherichia coli*, podem utilizar lactato como substratos para crescimento (Eisenberg e Dobrogosz, 1967).

É fundamental considerar as diferenças anatômicas entre as éguas, utilizando um volume adequado e proporcional à capacidade uterina de cada animal (Silva et al., 2014). Imediatamente após a lavagem uterina, deve-se administrar fármacos que estimulem a contratilidade miometrial, como a ocitocina ou prostaglandinas sintéticas, para auxiliar na remoção de fluidos restantes (Nie et al., 2003; Silva et al., 2014). Após um intervalo de 12 a 24 horas do tratamento, recomenda-se a reavaliação ultrassonográfica do útero, a fim de verificar a resposta terapêutica e determinar a necessidade de repetição da lavagem uterina, em casos de persistência de líquido intrauterino.

Antissépticos, mucolíticos e agentes quelantes

Em éguas que apresentam EPPC de forma recorrente ao longo de ciclos estrais consecutivos, o uso de antissépticos, mucolíticos e agentes quelantes antes da inseminação artificial pode ser empregado como estratégia para otimizar o ambiente uterino e prepara-lo para um novo desafio reprodutivo. Normalmente, os tratamentos químicos são adotados quando todos os outros se tornam ineficazes ou quando são a opção disponível no momento, pois o objetivo é auxiliar na limpeza uterina o mais rápido possível (LeBlanc e McKinnon, 2011). Neste sentido, deve-se considerar o tratamento das infecções

causadas por agentes produtores de biofilme. O biofilme torna a bactéria mais resistente a ação de antimicrobianos, associado a falhas nos tratamentos e à persistência de infecções, levando a endometrite infecciosa crônica. Os agentes quelantes (como o Tris-EDTA), mucolíticos (como a N-acetilcisteína) e o oxidantes (como o peróxido de hidrogênio) são capazes de desestruturar o biofilme, permitindo a atuação de antibióticos sobre os microrganismos (Ferris et al., 2016). O óleo de girassol ozonizado também sido associado com a quebra da massa do biofilme (Silva Filho et al., 2023).

Há diversas possibilidades de tratamento químico na literatura com o uso de diversos tipos de agentes, como querosene, desinfetantes diluídos (solução iodo-povidine 0,2%), peróxido de hidrogênio (água oxigenada), dimetilsulfóxido (DMSO), entre outros (Liu et al. 2008). Todos estes agentes têm como base de ação induzir uma forte resposta inflamatória como consequência do seu contato com o endométrio, e alguns possuem efeito bactericida (Liu et al., 2008), mas sua segurança tem sido questionada. Neste sentido, Podico et al. (2020) avaliaram a resposta uterina, os efeitos colaterais sistêmicos e a eficácia das infusões intrauterinas de querosene após o abortamento e concluíram que a infusão intrauterina de querosene não causa sinais de aumento de fibrose e degeneração uterina pela avaliação histológica, e não afeta a saúde da égua. Soluções de iodo-povidine (PVPI) diluídas também são utilizadas nas lavagens uterinas, porém, podem ser extremamente irritantes para o endométrio se utilizadas com diluições maiores que 10% (Mather et al., 1979). Martins e Pimentel (2006) avaliaram histologicamente e compararam os efeitos da infusão intrauterina de querosene e de PVPI. Notaram que o querosene causou uma reação inflamatória mais rápida e intensa no endométrio das éguas do que o PVPI e glicose. Também, houve uma recuperação mais rápida dessa resposta inflamatória no grupo de éguas tratadas com querosene uma semana após o tratamento. Soluções com PVPI ou DMSO também tem sido utilizadas para tratar infecções por fungos ou leveduras (LeBlanc e McKinnon, 2011).

Antibióticos e antifúngicos

O uso de antibióticos e/ou antifúngicos deve ser considerando quando a EPPC está associada a um microrganismo infeccioso. Os antimicrobianos mais utilizados no tratamento de endometrite incluem aminoglicosídeos (gentamicina e ampicilina) e β -lactâmicos (ceftiofur, ampicilina, penicilina), já que os isolados bacterianos mais comuns no trato reprodutivo da égua são *Escherichia coli*, *Staphylococcus sp*, *Streptococcus spp*, *Pseudomonas sp* e *Klebsiella sp* (Dascanio, 2011; LeBlanc e McKinnon 2011; Canisso et al., 2020). Ainda, deve-se dar preferência à administração local (infusão uterina) em relação à sistêmica, pois essa via permite alcançar maiores concentrações do fármaco no local de ação, utilizando menores volumes e reduzindo potenciais efeitos sistêmicos, considerando que a EPPC é uma enfermidade de caráter local (LeBlanc, 2007). Porém, o uso insensato de antibióticos tem provocado um grande desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Portanto, a identificação adequada do(s) microrganismo(s), além da sensibilidade aos antimicrobianos, é fundamental para tratar a endometrite e prevenir o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (Canisso et al., 2020).

Existem poucos estudos sobre endometrite fúngica em éguas e a ação dessas drogas no trato reprodutivo, por isso, os tratamentos para endometrite fúngica ainda não estão bem esclarecidos. No entanto, são descritos três tipos de agentes que podem ser utilizados para tratar éguas com infecções uterinas fúngicas: imidazóis, triazóis e polienos. Os imidazóis e triazóis são considerados fungistáticos, e os polienos são drogas fungicidas (Giguère et al., 2013). No tratamento da endometrite fúngica, estudos indicam que os polienos (natamicina, nistatina e anfotericina B) são mais eficazes do que os azóis (fluconazol, miconazol e cetoconazol), principalmente para bolores com hifas septadas (Beltaire et al., 2012).

Agentes imunomoduladores

Os agentes imunomoduladores podem ser utilizados para reduzir a linfangiectasia e as respostas neutrofílicas em éguas com EPPC. O tratamento da EPPC com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ainda é controverso, pois a cascata do ácido araquidônico é um efeito primário da inibição da prostaglandina-endoperóxido sintase (tipos 1 e 2). Isso pode causar a diminuição da produção de PGF $_{2\alpha}$, diminuindo a contratilidade miometrial e levando a uma depuração uterina retardada. A administração de flunixin meglumine e fenilbutazona (AINEs COX-2 não seletivos) atenuaram a reação inflamatória e contribuíram com a limpeza uterina (Segabinazzi et al., 2017).

A inseminação artificial pode ser realizada antes ou após a ovulação, dependendo do tipo de sêmen utilizado. Dessa forma, alguns protocolos terapêuticos empregados no manejo da endometrite podem ser instituídos no período pré-ovulatório. Nesse contexto, é importante considerar que a administração de altas doses de AINEs em éguas pré-ovulatórias demonstrou aumentar a taxa de folículos hemorrágicos

anovulatórios. (Segabinazzi et al., 2017; Miguel et al., 2025). No entanto, o firocoxib, um AINE seletivo para COX-2, foi capaz de amenizar a resposta inflamatória pós-cobertura em éguas tratadas durante o período periovulatório, sem afetar as taxas de ovulação (Friso et al., 2019). Segundo Rojer e Aurich (2010), outro inibidor seletivo da COX-2, o vedaprofeno, impacta de forma positiva a fertilidade de éguas com EPPC, mas não afeta o acúmulo de líquido intrauterino e o escore de inflamação do endométrio. De acordo com o estudo, anti-inflamatórios não esteroidais juntamente a administração de ocitocina pode afetar positivamente a fertilidade em éguas com histórico de EPPC. Com base nesses resultados, os AINEs COX-2 seletivos podem ser um tratamento alternativo para éguas que sofrem de EPPC.

Os glicocorticoides também são usados para modular a resposta inflamatória pós-cobertura em éguas. Bucca et al. (2008) demonstraram que a administração de dexametasona antes da cobertura reduziu a inflamação endometrial e melhorou as taxas de prenhez em éguas estéreis com histórico ou sinais predisponentes para EPPC. Porém, é recomendada a aplicação de uma dose única de dexametasona, pois a aplicação repetida pode suprimir o aumento do hormônio luteinizante (LH) e aumentar a falha na ovulação (Ferris e McCue, 2010). Em casos de EPPC associada a presença de bactérias patogênicas, o Settle® é um imunostimulante aprovado como tratamento adjuvante de endometrite bacteriana por *Streptococcus equi* spp. Esse agente possui origem em extrato de parede celular de *Mycobacterium phlei* e não tem efeito na produção de citocinas, mas auxilia na limpeza uterina e diminui o acúmulo de fluido (LeBlanc e McKinnon, 2011; Christoffersen et al., 2012).

Plasma rico em plaquetas (PRP)

O plasma rico em plaquetas (PRP) é o plasma sanguíneo total com plaquetas concentradas, sendo de 3 a 5 vezes mais rico em plaquetas do que os níveis fisiológicos (Reghini et al., 2015; Segabinazzi et al., 2017; Carneiro et al., 2023). É muito utilizado na medicina humana e veterinária por sua ação imunomoduladora e eficiência na reparação tecidual causada por seus fatores de crescimento e ações mitogênica, quimiotática, neovascular e anti-inflamatória (Segabinazzi et al., 2017). Os mecanismos biológicos do PRP na resposta inflamatória ainda não estão bem elucidados. No entanto, alguns estudos demonstraram que os grânulos de plaquetas contêm peptídeos antimicrobianos que podem contribuir para a ação bactericida do PRP contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* em humanos (Bielecki et al., 2007; Yuan et al., 2008; Cieslik-Bielecka et al., 2009; Álvarez et al., 2011; Anitua et al., 2012; Burnouf et al., 2013), como essas bactérias também estão envolvidas na endometrite nas éguas, acredita-se que efeito similar ocorra.

Segabinazzi et al. (2017) demonstraram que após a aplicação intrauterina de 20 mL de PRP 24 horas antes e 4 horas após a inseminação houve uma diminuição da expressão endometrial de COX-2, e no número de polimorfonucleares na citologia, demonstrando melhora no quadro de EPPC e consequentemente aumento na taxa de gestação. Estes resultados vão ao encontro do estudo realizado por Reghini et al. (2015), que demonstrou que a administração de PRP no momento da inseminação diminuiu a resposta inflamatória intrauterina em éguas com endometrite crônica. Ainda, Metcalf et al. (2012) relataram que a utilização de PRP reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias e de óxido nítrico em éguas suscetíveis à EPPC, levando à uma diminuição de neutrófilos, líquido intrauterino e, consequentemente, redução da reação inflamatória. Este mesmo estudo também demonstrou que o PRP atua como um anti-inflamatório, e o tratamento de éguas suscetíveis levou a uma regulação negativa da expressão endometrial de IL1 β , IL6 e CXCL8, que são citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas.

No estudo *in vitro* recente de Novello et al. (2024) foram comparadas as proteínas mais abundantes presentes no PRP preparado a partir de éguas com histórico de suscetibilidade ou resistência à EPPC, sendo notado que a maioria das proteínas encontradas foram as mesmas. No entanto, quatro proteínas relacionadas à resposta imune (apolipoproteína C-II, membro 1 da família G da serpina, proteção da proteína 1 dos telômeros e proteína quinase serina/treonina inespecífica) foram identificadas em maior abundância em éguas resistentes, sugerindo que o PRP proveniente dessas éguas poderia exercer efeito benéfico na mitigação da EPPC em éguas suscetíveis, embora ainda sejam necessários estudos *in vivo* para confirmar esta hipótese.

Células tronco

O uso de células-tronco mesenquimais (CTM) como agente modulador de processos inflamatórios vem ganhando espaço na medicina humana e veterinária (Barrachina et al., 2016). Essas células possuem alta capacidade de auto-renovação e diferenciação em inúmeras linhagens celulares (Grove et al., 2004; Du e Taylor, 2007), além de possuir alta capacidade terapêutica devido a sua ação imunomoduladora, que atua

no aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias e diminuição de citocinas pró-inflamatórias, o que promove a regeneração tecidual e previne o crescimento de tecidos cicatriciais (Rink et al., 2018).

Um estudo realizado por Ferris et al. (2014) demonstrou que o tratamento com infusão uterina de células tronco mesenquimais foi eficaz na redução de até 50% do número de neutrófilos presentes no útero 6 horas após a monta. Os autores concluíram que o uso de CTM para o tratamento de EPPC é eficaz em reduzir a resposta inflamatória de éguas suscetíveis. Alvarenga et al. (2016) demonstraram que células tronco autólogas obtidas por biopsias uterinas, podem ser utilizadas para a infusão intrauterina de forma segura durante o início do diestro. As CTM puderam ser detectadas no útero dentro de 24 horas após a infusão, porém, essas células não se fixam no endométrio saudável. Esses resultados salientam o potencial do endométrio em ser uma nova fonte celular para tratamentos de inflamações e degeneração uterina.

Ozonioterapia

De acordo com a Declaração de Madri para Ozonioterapia, a técnica é definida como "tratamento que utiliza uma mistura de gás oxigênio-ozônio (95%-99,95% de oxigênio e 5%-0,05% de ozônio), sendo um agente terapêutico capaz de tratar um amplo número de doenças" (ISCO3, 2020). O Ozônio (O_3) é uma variedade alotrópica do oxigênio, contendo um átomo a mais em sua composição (Smith et al., 2017). O O_3 é uma molécula com potencial oxidante (Bocci, 2006), dessa forma, estimula a resposta antioxidante do organismo (Bocci, 2006; Napiórkowska-Baran et al., 2025). Embora o O_3 seja uma molécula altamente instável, estudos mostram o alto potencial frente a diversos microrganismos, conferindo sua capacidade antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiparasitária (Zargar et al., 2017; Ferreira et al., 2021a) e imunomoduladora (Smith et al., 2017; Napiórkowska-Baran et al., 2025). Esta terapia se destaca por ser um tratamento considerado de baixo custo. Assim, é uma alternativa promissora para o tratamento adjuvante de endometrite em éguas (Zhang et al., 2011; Rodríguez et al., 2018; Ferreira et al., 2021a; Silva Filho et al., 2023).

Em equinos, o O_3 pode ser administrado por diversas vias sistêmicas e locais. As abordagens sistêmicas incluem métodos diretos, como a administração intravenosa e intramuscular e métodos indiretos, como a insuflação retal e a auto-hemoterapia. Por sua vez, a aplicação local pode ser realizada por diversas vias, incluindo subcutânea, intra-articular, intrasínovial, subfascial, peritendinosa, epidural e intrauterina (Viglino, 2008). Na reprodução equina, a via intrauterina local é a forma mais utilizada de aplicação da ozonioterapia, apresentando diferentes protocolos, doses e frequências de administração. Entre as formas descritas, destacam-se o lavado uterino com solução cristalóide ozonizada (Mazzuchini et al., 2022), a insuflação intrauterina com gás O_3 (Ferreira et al., 2021c) e a aplicação de óleo de girassol ozonizado (Janini et al., 2020; Ávila et al., 2022; Silva Filho et al., 2023). De modo geral, o lavado uterino e a insuflação gasosa podem ser realizados antes e/ou após a IA, com objetivo de auxiliar na modulação da resposta inflamatória uterina (Mazzuchini et al., 2022; Ferreira et al., 2021c). Já o óleo ozonizado é frequentemente utilizado no estro, antes da inseminação, como estratégia de preparo do ambiente uterino para um novo desafio inflamatório, especialmente em éguas com episódios recorrentes de EPPC (Janini et al., 2020; Ávila et al., 2022).

Quando a EPPC está associada a um agente infeccioso, o O_3 causa a oxidação dos microrganismos sejam eles vírus, fungos ou bactérias, pois esses não possuem um sistema protetor contra oxidação, por isso são altamente susceptíveis ao gás (Viglino, 2008). Além disso, o O_3 não acarreta resistência bacteriana e tem um grande potencial antibiofilme. Diferentes estudos mostraram que a exposição uterina ao óleo de girassol ozonizado por um período de 20 a 120 minutos promoveram a inativação de biofilme de várias espécies de *Candida* (Ferreira et al., 2021a; Silva Filho et al., 2023). Além disso, o uso de soluções cristalóides ozonizadas é importante para a ruptura do biofilme, uma vez que a presença de um meio líquido favorece o contato do ozônio com as bactérias, contribuindo para a desestruturação do biofilme (Vargas et al. 2019; Ávila et al., 2022).

Os riscos e limitações do uso terapêutico do ozônio estão diretamente relacionados ao controle adequado da dose e às condições fisiológicas do paciente. A dosagem máxima de ozônio sistêmico para pacientes deve ser restrita de acordo com o grau de estresse oxidativo (ISCO3, 2020) ou ainda, se necessário, deve ser corrigido com tratamento antioxidante antes do procedimento. Nesse sentido, a avaliação do estresse oxidativo constitui etapa fundamental antes de qualquer procedimento de ozonioterapia sistêmica (Basile e Baccarin, 2022). Além disso, aspectos técnicos da administração também representam fatores críticos de segurança. O volume e o fluxo do gás ozônio administrado, bem como o tempo de exposição, influenciam diretamente a dose efetivamente aplicada, e, portanto, devem ser rigorosamente ajustados conforme protocolos terapêuticos estabelecidos (Rodríguez et al., 2018). A ausência de um planejamento adequado desses parâmetros pode resultar em efeitos adversos, como a

dilatação excessiva de estruturas anatômicas ou a oxidação excessiva de tecidos (Basile e Baccarin, 2022). Dessa forma, o uso clínico do ozônio exige uma criteriosa avaliação prévia e controle rigoroso dos parâmetros de aplicação para garantir segurança e eficácia terapêutica.

Nesse contexto, investigações conduzidas pelo nosso grupo de pesquisa têm explorado o uso da ozonioterapia intrauterina como tratamento para EPPC em éguas, avaliando seus possíveis efeitos sobre a microbiota, inflamação e hemodinâmica uterina, estresse oxidativo sistêmico, bem como seu potencial efeito sobre a taxa de prenhez (Cardoso-Silva et al., 2024). Contudo, esses achados ainda se encontram em fase de investigação.

Acupuntura

A acupuntura veterinária é um dos métodos de terapia mais antigos, nos equinos foi iniciada por causa de sua importância numa economia baseada em guerras e agricultura. Existem relatos da dinastia CHO (200 d.C.) mostrando soldados fazendo acupuntura em seus cavalos. No Japão e na Europa existem citações na literatura desde meados de 1800 d.C. (Lin et al., 2001). A acupuntura é uma técnica da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), que não interpreta as doenças de maneira biológica em termos anatomo-morfológicos, como a medicina ocidental. A MTC interpreta de maneira mais filosófica, em termos de distúrbios de balanço de energia. Hoje a acupuntura é reconhecida como especialidade médica, de baixo custo e sem contraindicações. Cada ponto de acupuntura é baseado na resposta do corpo, possuindo uma função específica definida. São pontos localizados na superfície do corpo e é por meio destes sítios que se consegue regular a energia corporal (Altman, 1997; Faria; Scognamillo-Szabó, 2008).

De acordo com a MTC as funções reprodutivas dependem de um complexo de funções cooperativas que envolvem os órgãos internos, especificamente os órgãos do aparelho reprodutivo, o Qi-Xue e os meridianos. Os órgãos internos e seus meridianos, principalmente o fígado, o rim, o coração e o baço-pâncreas abastecem o útero, os ovários, a placenta, o feto, as glândulas mamárias em lactação, os testículos e o pênis com Qi e Xue, que é o alimento essencial a todas as atividades orgânicas necessárias à manutenção e perpetuação da vida (Lin et al., 2008). Em um estudo realizado por Araújo e Araújo (2010), 32 éguas subfêrteis foram tratadas com acupuntura, e 34 com tratamentos controle (agulhamento em pontos aleatórios do corpo). Foram realizadas 20 sessões de acupuntura, e ao final, 77,41% das éguas tratadas com acupuntura engravidaram, enquanto 35,48% do grupo controle apresentou gestação positiva. Também, a aplicação de acupuntura antes e depois da inseminação ou cobertura pode auxiliar na drenagem uterina, diminuindo o acúmulo de líquido e aumentando o tônus uterino 24 horas após tratamento de acupuntura (LeBlanc e McKinnon, 2011).

Contudo, a eficácia da acupuntura para tratar a EPPC, não foi comprovada até o momento. Num estudo utilizando 12 éguas suscetíveis à EPPC, os ciclos estrais foram randomizados em seis grupos de tratamentos: repouso em baía (sem tratamento por 48 horas), eletroacupuntura, cloprostenol (0,5 mg, IM), ocitocina (20 UI, IM), exercício (trote por 15 minutos) e ocitocina e exercício. Cada égua foi inseminada com 500×10^6 espermatozoides mortos. Comparado com o controle negativo (repouso em baía), o exercício foi o tratamento mais eficaz, seguido da ocitocina isoladamente e do cloprostenol. Os resultados deste estudo confirmam que exercícios e exercícios combinados com ocitocina são métodos eficazes para redução do líquido intrauterino na EPPC. No entanto, os mecanismos que sustentam a sua eficácia requerem uma investigação mais aprofundada. Em relação à acupuntura, os autores afirmam que este estudo não foi capaz de avaliar adequadamente a eficácia da técnica, já que a maioria desses animais se mostrou resistente à modalidade e começou a empinar e escoicear quando a eletroacupuntura foi aplicada (Swift et al., 2020).

Considerações finais

Por ser a endometrite a principal causa de subfertilidade e infertilidade em éguas, a precocidade no diagnóstico e a escolha de tratamentos efetivos são imprescindíveis para melhorar os índices de fertilidade. Embora a EPPC seja a etiopatogenia mais prevalente, esta pode ou não estar associada com a presença de microrganismos uterinos. Neste contexto, as éguas consideradas suscetíveis à EPPC são, frequentemente, aquelas de idade avançada, que possuem falhas no mecanismo de limpeza uterina e/ou nas barreiras físicas. Os tratamentos devem promover o restabelecimento da capacidade natural de defesa uterina, para que no momento da chegada do conceito ao ambiente uterino, este esteja propício para o desenvolvimento e manutenção da gestação. Para definição da via de tratamento mais adequada, deve-se levar em consideração o quadro clínico da paciente, a extensão do processo inflamatório e as causas, não infecciosa ou infecciosa. Na presença de agente infeccioso, considerar a produção de biofilme. Com isso, terapias integrativas para o tratamento da endometrite têm sido desenvolvidas no sentido de melhorar a



modulação da resposta imune do animal e reduzir a dependência de antibióticos, combatendo a resistência bacteriana.

Referências

- Altman S.** Acupuncture therapy in small animal practice. *The Compendium on Continuing Education for Practicing Veterinarian*, v.19, n.11, p.1233-45, 1997.
- Alvarenga MA, Carmo MT, Segabinazzi LG, Guastali MD, Maia L, Landim-Alvarenga FC.** Feasibility and safety of endometrial injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.42, p.12-18, 2016.
- Álvarez ME, López C, Giraldo CE, Samudio I, Carmona JU.** In vitro bactericidal activity of equine platelet concentrates, platelet poor plasma, and plasma against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Archivos de Medicina Veterinaria*, v.43, n.2, p.155-161, 2011.
- Amaral MG, Pimentel CA, Meireles M, Fiala SM, Schramm R, Xavier EG, Mendonça M.** Endometrite eqüina. fungos e bactérias. *Archivos de Zootecnia*, v. 56, n. 216, p. 875-884, 2007.
- Amorim MD, Gartley CJ, Foster RA, Hill A, Scholtz EL, Hayes A, Chenier TS.** Comparison of clinical signs, endometrial culture, endometrial cytology, uterine low volume lavage, and uterine biopsy, and combinations in the diagnosis of Equine Endometritis. *J. Equine Vet. Sci.*, v.44, p. 54-61, 2016.
- Anitua E, Alonso R, Gírbau C, Aguirre JJ, Muruzabal F, Orive G.** Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF®- Endoret®) against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 37, n. 6, p. 652–657, 2012.
- Araújo AMSA, Araújo SAC.** Acupuntura no tratamento de éguas sub-férteis. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, v.8, n. 15, p. 01, 2010.
- Aresu L, Benali S, Giannuzzi D, Mantovani R, Castagnaro M, Falomo ME.** The role of inflammation and matrix metalloproteinases in equine endometriosis. *Journal Veterinary Science*, v.13, n.2, p. 171-177, 2012.
- Ávila ACA, Diniz NC, Serpa RT, Chaves MMBC, Viu MAO, Oliveira RA.** Effectiveness of ozone therapy in the treatment of endometritis in mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 112, 103900, 2022.
- Barrachina L, Remacha A, Romero A, Vázquez F, Albareda J, Prades M, Ranera B, Zaragoza P, Martín-Burriel I, Rodellar C.** Effect of inflammatory environment on equine bone marrow derived mesenchymal stem cells immunogenicity and immunomodulatory properties. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, v.171, p.57–65, 2016.
- Basile, RC, Baccarin RYA.** Ozonioterapia em animais domésticos: conceitos básicos e diretrizes. *Ars Veterinaria*, v.38, n.4, p.199-207, 2022.
- Batista IO, Oliveira AAF, Pinheiro Júnior JW, Peixoto RM, Teles JAA, Mota RA.** Endometrite por *Candida* sp. e outros microrganismos associados em éguas doadoras de embrião na Zona da Mata do Estado de Pernambuco – Brasil. *Medicina Veterinária*, v.2, n.4, p.41-44, 2008.
- Beltaire KA, Cheong SH, Coutinho da Silva MA.** Retrospective study on equine uterine fungal isolates and antifungal susceptibility patterns (1999–2011). *Equine Veterinary Journal Supplement.*, v. 44, p.84–87, 2012.
- Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski T.** Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, v. 89-B, n. 3, p. 417–420, mar. 2007.
- Bocci V.** Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *British Journal of Biomedical Science*, v.56, p.270-279, 1999.
- Bocci V.** Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of Medical Research*, v.37, p.425-435, 2006.
- Brinsko SP, Blanchard TL, Varner DD, Schumacher J, Love CC, Hinrichs K.** *Manual of equine reproduction*. 3. ed. Maryland Heights, MO: Mosby, Elsevier; 2011. 288-301.
- Brinsko SP, Rigby SL, Varner DD, Blanchard TL.** A practical method for recognizing mares susceptible to post-breeding endometritis. In *Proceedings of the 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, New Orleans, LA. p. 363–365, 2003.
- Brinsko SP, Varner DD, Blanchard, TL.** The effect of uterine lavage performed four hours post-insemination on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*, v. 35, p.1111-1119, 1991.
- Brook D.** Uterine cytology. In: McKinnon, AO; Voss, JL; editors. *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea & Febiger; p. 246-53, 1993.
- Bucca S, Carli A, Buckley T, Dolci G, Fogarty U.** The use of dexamethasone administered to mares at

- breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis, *Theriogenology*, v.70, n. 7, p.1093-1100, 2008.
- Bucca S, Carli A, Buckley T, Dolci G, Fogarty, U.** The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology*, v. 70, p. 1093-1100, 2008.
- Burnouf T, Chou ML, Wu YW, Su CY, Lee LW.** Antimicrobial activity of platelet (PLT)-poor plasma, PLT-rich plasma, PLT gel, and solvent/detergent-treated PLT lysate biomaterials against wound bacteria. *Transfusion*, v. 53, n. 1, p. 138–146, 2013.
- Byron M, Llection J, Foster RA, Chenier T, Wagner B, de Amorim MD.** Prostaglandin-related genes are differentially expressed in equine endometrium with different biopsy grade, degrees of inflammation, and fibrosis. *Theriogenology*, 227, 151-156. 2024.
- Canisso IF, Segabinazzi LGTM, Fedorka CE.** Persistent breeding-induced endometritis in mares-a multifaceted challenge: from clinical aspects to immunopathogenesis and pathobiology. *International Journal of Molecular Sciences*, v.21, p.1432, 2020.
- Canisso IF, Stewart J, Coutinho da Silva MA.** Endometritis: Managing persistent post-breeding endometritis. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v.32, p.465-480, 2016.
- Card C.** Post-breeding inflammation and endometrial cytology in mares. *Theriogenology*, v.64, n.3, p.580-588, 2005.
- Cardoso-Silva TO, Miguel EL, Griffo ALC, Oliveira TR, Rosso C, Arruda RP, Fidelis CE, Santos MV, Doria RGS, Oliveira BMM, Celeghini ECC.** Ozonioterapia uterina em éguas com endometrite persistente pós-cobertura. In: XXIV Conferência Anual da ABRAVEQ, 2024, Campinas. Revista Acadêmica Ciência Animal. Curitiba, PR: Editora Champagnat, v. 22, p. 143-144, 2024.
- Carneiro GF, Silva Brito AB, Carneiro LC.** Endometrite em éguas: diagnóstico e tratamentos convencionais e/ou alternativos. *Ciência Animal*, v.30, n.4, p.113-122, 2020. Supl. 2
- Carneiro GF, Xavier GR, Pinto GOA, Tobal LFM, Silva Filho AB, Catão EFL, Sobral GG.** Ozonioterapia, PRP, fitoterapia, misoprostol e imunomodulação: Novas abordagens terapêuticas para a solução de velhos problemas. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v. 47, p. 92-100, 2023.
- Caslick EA.** The vulva and the vulvo-vaginal orifice and its relation to genital health of the thoroughbred mare. *The Cornell Veterinarian*. v.27. p.178-187. 1937.
- Chedgley E.** Uterine diagnostics:What is the best sample? *UK Vet Equine*, v.6, n.3, p.114–118, 2022.
- Christoffersen M, Woodward E, Bojesen AM, Jacobsen S, Petersen MR, Troedsson MH, Lehn-Jensen H.** Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. *BMC Veterinary Research*, v.8, p. 41, 2012.
- Cieslik-Bielecka A, Bielecki T, Gazdzik TS, Arendt J, Król W, Szczepanski T.** Autologous platelets and leukocytes can improve healing of infected high-energy soft tissue injury. *Transfusion and Apheresis Science*, v. 41, n. 1, p. 9–12, ago. 2009.
- D’Agostino A, Di Palma T, Cecchini Gualandi S, Boni R.** Fluorescence spectroscopy for the diagnosis of endometritis in the mare. *Animals*, v. 12, p. 1157, 2022.
- Dascanio J.** How and when to treat endometritis with systemic or local antibiotics. *AAEP Proceedings*, v.57, p. 24–31, 2011.
- Del Prete C, Nocera FP, Piegari G, Palumbo V, De Martino L, Cocchia N, Paciello O, Montano C, and Pasolini MP.** Use of cytobrush for bacteriological and cytological diagnosis of endometritis in mares, *Veterinary World*, v.17, n.2, p.398-406, 2024.
- Diel De Amorim M, Gartley CJ, Foster RA, Hill A, Scholtz EL, Hayes A, Chenier TS.** Comparison of Clinical Signs, Endometrial Culture, Endometrial Cytology, Uterine Low-Volume Lavage, and Uterine Biopsy and Combinations in the Diagnosis of Equine Endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.44, p.54–61, 2016.
- Doig PA, Waelchli RP.** Endometrial biopsy. In: McKinnon, A.O.; Squires, E.L.; Vaala, W.E.; Varner, D.D. *Equine Reproduction 2nd edition*, seção C – Breeding management, volume I, Wiley-Blackwell, pp. 225 a 232. 2011.
- Du H, Taylor HS.** Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells*, v. 25, p. 2082–2086, 2007.
- Dybdal NO, Daels PF, Couto MA, Hughes JP, Kennedy PC.** Investigation of the reliability of a single endometrial biopsy sample, with a note on the correlation between uterine cysts on biopsy grade. *Journal of Reproduction and Fertility*, v. 5, n. 44, p. 697, 1991.
- Eisenberg RC, Dobrogosz WJ.** Gluconate metabolism in Escherichia coli. *Journal of Bacteriology*, v. 93, p. 941-949, 1967.
- Factor L, Cruz D, Orlandi C.** Métodos de coleta de amostra para exame de citologia endometrial em



- éguas com endometrite. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v. 43, n. 3, p. 748-755, 2019.
- Faria ABD, Scognamillo-Szabó MR.** Acupuntura Veterinária: Conceitos e Técnicas - Revisão. *ARS Veterinária*, 24(2), 83-91. 2008.
- Ferreira JC, Amaral R, Cintra B.** Ozone therapy in the supporting treatment of infertile mares: Angiogenic and antimicrobial actions. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v.45, n.4, p.482-488, 2021b.
- Ferreira JC, Amaral RS, Cardoso LM, Marchió SP, Rodrigues MA, Alves CEF, Meira C.** Endometrial angiogenesis induced by uterine insufflation with an oxygen-ozone gas mixture in mares. *Reproduction in Domestic Animals*, v.56, p.1176-1183, 2021c.
- Ferreira JC, Pires RH, Da Costa GB, Carrijo BN, Guiotto FG, Rodrigues VS.** The in vitro effect of ozone therapy against equine pythium insidiosum. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.98, e.103305, 2021a.
- Ferris RA, Bohn A, McCue PM.** Equine endometrial cytology: collection techniques and interpretation. *Equine Veterinary Education*, v. 27, p. 316-322, 2015.
- Ferris RA, Dern K, Veir JK, Hawley JR, Lappin MR, Mccue PM.** Development of a broad-range quantitative polymerase chain reaction assay to detect and identify fungal dna in equine endometrial samples. *American Journal of Veterinary Research*, v.74, p.161-165, 2013.
- Ferris RA, Frisbie DD, McCue PM.** Use of mesenchymal stem cells or autologous conditioned serum to modulate the inflammatory response to spermatozoa in mares. *Theriogenology*, v. 82, n.1, p.36-42, 2014.
- Ferris RA, McCue PM, Borlee GI, Ioncar KD, Hennet ML, Borlee BR.** In vitro efficacy of Nnn-antibiotic treatments on biofilm disruption of gram-negative pathogens and an in vivo model of infectious endometritis utilizing isolates from the equine uterus. *J Clin Microbiol*, v. 54, p. 631-639, 2016.
- Ferris RA, McCue PM.** The effects of dexamethasone and prednisolone on pituitary and ovarian function in the mare. *Equine Veterinary Journal*. v.42, p.438-443, 2010.
- Ferris RA.** Endometritis: diagnostic tools for infectious endometritis. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v.32, p.481-498, 2016.
- Fiala S.** Endometrial fibrotic changes. Is one biopsy enough to diagnose degenerative changes? *Animal Reproduction Science*, v.121, p.89-90, 2010.
- Fiala-Rechsteiner SF.** Alterações degenerativas no útero de éguas: Revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 45(4), 184-190. 2021.
- Fiala-Rechsteiner SF.** Biópsia endometrial na égua: importância no diagnóstico da subfertilidade e principais achados. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 47(2), 179-181. 2023.
- Friso AM, Segabinazzi LGTM, Cyrino M, Correal SB, Freitas-Della'Aqua CP, Teoro do Carmo M, Dell'Aqua JAJ, Miró J, Papa FO, Alvarenga MA.** Periovulatory administration of firocoxib did not alter ovulation rates and mitigated post-breeding inflammatory response in mares. *Theriogenology*. v. 15, n. 138, p. 24-30, 2019.
- Frontoso R, De Carlo E, Pasoline MP, Van Der Meulen K, Pagnini U, Lovane G, De Martino L.** Retrospective study of bacterial isolates and their antimicrobial susceptibilities in equine uteri during fertility problems. *Research in Veterinary Science*, v. 84, p. 1-6, 2008.
- Giguère S.** Antimicrobial drug action and interaction: An introduction. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5th ed.; Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, p. 3-10, 2013.
- Gil-Miranda A, Caddey B, Orellana-Guerrero D, Smith H, Samper JC, Gomez DE.** Vaginal and Uterine Microbiota of Healthy Maiden Mares during Estrus. *Veterinary Sciences*, v. 11, n. 7, p. 323, 2024a.
- Gil-Miranda A, Macnicol J, Orellana-Guerrero D, Samper JC, Gomez DE.** Reproductive Tract Microbiota of Mares. *Veterinary Sciences*, v. 11, n. 7, p. 324, 2024b.
- Grove JE, Bruscia E, Krause DS.** Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells*, v. 22, p. 487-500, 2004.
- Heil BA, van Heule M, Thompson SK, Kearns TA, Beckers KF, Oberhaus EL, King G, Daels P, Dini P, Sones JL.** Metagenomic characterization of the equine endometrial microbiome during anestrus. *J Equine Vet Sci*, v. 125, 104718, 2023.
- Ibrahim M, Ferrer MS, Ellerbrock RE, Rollin E.** Evaluation of mare endometrial cytology using the novel cytotape technique. *Animal Reproduction Science*; v.230, e.106770, 2021.
- Irvine CHG, Mckeough VL, Turner JE, Alexander SL, Taylor TB.** Effectiveness of a two-dose regimen of prostaglandin administration in inducing luteolysis without adverse side effects in mares. *Equine Veterinary Journal*, v.34, p.191-194, 2002.
- ISCO3 - International Scientific Committee of Ozone Therapy.** *Madrid Declaration of Ozone Therapy*, 3. ed, Madri, Espanha, 2020. p.108.



- Janini LCZ, Junior ERS, Tironib SMT, Mendonça VH, Cruz LD, Ramos AF, Cipriano RS.** Intrauterine infusion reduces inflammatory status and could be increased the embryo recovery in mares with chronic endometritis. *Pubvet*. v.14, n.3, a528, p.1-6, 2020.
- Katila T, Ferreira-Dias G.** Evolution of the concepts of endometrosis, post breeding endometritis, and susceptibility of mares. *Animals*, v. 12, n. 6, 779, 2022.
- Katila T, Lock TF, Hoffman WE, Smith AR.** Lysozyme, alkaline phosphatase, and neutrophils in uterine secretions of mares with differing resistance to endometritis. *Theriogenology*, v.33, p.723-732, 1990.
- Katila T, Reilas T, Sairanen J, Nivola K.** Factors affecting reproductive performance of horses. *Pferdeheilkunde*, v. 26, p. 6–9, 2010.
- Katila T.** Evaluation of diagnostic methods in equine endometritis. *Reproductive Biology*. v.198, n.1, p.8, 2016.
- Katila T.** Onset and duration of uterine inflammatory response of mares after insemination with fresh semen. *Biology of Reproduction*, v.1, p.515-517, 1995.
- Kenney RM, Doig PA.** Equine endometrial biopsy. In *Current Therapy in Theriogenology*; Morrow, D.A., Ed.; W.B. Saunders Company: Philadelphia, p. 723–729, 1986.
- Kenney RM.** Chronic degenerative endometritis (CDE) (endometrosis). *Equine Vet J*, v. 25, p. 184–193, 1993.
- Kenney RM.** Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death. *J. Am. Vet. Med. Assoc*, v. 172, p. 241–262, 1978.
- Knutti B, Pycock JF, Weijden GC, Küpfer U.** The influence of early postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares with intrauterine fluid accumulations after breeding. *Equine Veterinary Education*, v. 12, p. 267–270, 2010.
- LeBlanc MM, Causey RC.** Clinical and subclinical endometritis in the mare: both 6 threats to fertility. *Reproduction in Domestic Animals*, v.44, p. 10–22, 2009.
- LeBlanc MM, Magsig J, Stromberg AJ.** Use of a low-volume uterine flush for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Theriogenology*, v.68, p.403-412, 2007.
- LeBlanc MM, McKinnon AO.** Breeding the Problem Mare. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD (Ed.) *Equine Reproduction*, 2nd edition, Wiley-Blackwell, p. 2620-2639, 2011.
- LeBlanc MM, Neuwirth L, Asbury AC, Trans T, Mauragis D, Klapstein E.** Scintigraphic measurement of uterine clearance in normal mares and mares with recurrent endometritis. *Equine Veterinary Journal*, v.26, p.109–113, 1994.
- LeBlanc MM.** Advances in the diagnosis and treatment of chronic infectious and post-mating-induced endometritis in the mare. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 45, n. 2, p. 21-27, 2010.
- LeBlanc MM.** Persistent mating-induced endometritis. In *Current Therapy in Equine Medicine*, 5th ed.; Sprayberry KA, Robinson E, Eds.; Elsevier Saunders: St. Louis, MI, USA, 2003; pp. 234–237.
- Leblanc MM.** When to refer an infertile mare to a theriogenologist. *Theriogenology*, 70 (2008) 421–429.
- Leonarduzzi G, Sottero B, Poli G.** Targeting tissue oxidative damage by means of cell signaling modulators: the antioxidant concept revisited. *Pharmacology & therapeutics*, v. 128, n. 2, p. 336-374, 2010.
- Lin JG, Chen WL.** Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *The American journal of Chinese Medicine*, v.36, n.4, p.635–645, 2008.
- Lin JH, Chen WW, Wu LS.** Acupuncture treatment for animal reproductive disorders. *The Medical Acupuncture Web Page*, 2001. Disponível em: <<https://med-vetacupuncture.org/english/articles/lin99rep.html>>.
- Liu IKM, Troedsson MHT.** The diagnosis and treatment of endometritis in the mare: yesterday and today. *Theriogenology*, v.70, p.415-420, 2008.
- Love C.** Endometrial biopsy In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. *Equine reproduction*. 2nd ed. West Sussex, United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2011. cap.205, p.1929-1939.
- Malschitzky E, Garbade P, Gregory RM, Mattos RC.** Vulvoplastia pré ou pós-cobertura e sua influência na fertilidade. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v.14, n.1, p.56-58, 2007b.
- Malschitzky E, Jobim MIM, Gregory RM, Mattos RC.** Endometrite na égua, novos conceitos. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v.31, p.17-26, 2007a.
- Martelli F, Nunes FMF.** Radicais livres: em busca do equilíbrio. *Ciência e Cultura*, v.66, n.3, p.54-57, 2014.
- Marth CD, Firestone SM, Hanlon D, Glenton LY, Browning GF, Young ND, Krekeler N.** Innate immune genes in persistent mating-induced endometritis in horses. *Reproduction, Fertility and Development*, v.30, p.533–54, 2017.
- Martins FC, Pimentel AC.** Resposta endometrial de éguas submetidas à infusão uterina com querosene e iodo povidine. *ARS Veterinária*, v.22, n.1, p.70-79, 2006.



- Mather EC, Refsal KR, Gustafsson BK, Seguin BE, Whitmore HL.** The use of fiber-optic techniques in clinical diagnosis and visual assessment of experimental intrauterine therapy in mares. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.25, p.293-297, 1979.
- Mazzuchini MP, Segabinazzi LGTM, Tongu EA, Okada CTC, Joaquim JGF, Alvarenga MA.** Safety of uterine lavage with ozonated saline in mares. *Archives of Veterinary Science*, v.27, n. 1, p.88-104, 2022.
- Mccue PM.** Endometrial Biopsy. *Equine Reproductive Procedures*. 1st ed. USA, JohnWiley & Sons. 10.1002/9781118904398.ch1. 2014.
- Mccue PM.** The problem mare: management philosophy, diagnostic procedures, and therapeutic options. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 28, n. 11, p. 619-626, 2008.
- McKinnon A, Squires EL, Voss JL.** Ultrasonic evaluation of the mare's reproductive tract. Part II *Compendium on continuing education for the practicing veterinarians*, v.7, p.472-482, 1987.
- McKinnon A.** Reproductive ultrasonography. In: *Equine Stud Medicine Proceedings*. p. 375-430, 1996.
- McKinnon AO, Squires EL, Harrison LA, Blach EL, Shideler RK.** Ultrasonographic studies on the reproductive tract of mares after parturition: effect of involution and uterine fluid on pregnancy rates in mares with normal and delayed first postpartum ovulatory cycles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.192, p.350-353, 1988b.
- McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD.** *Equine reproduction* (second ed.), vol. 1, Blackwell Publishing Ltd, Ames 2011.
- McKinnon AO, Voss JL.** *Equine reproduction*. Lea & Febinger, Malvern – Pennsylvania, p. 381-391, 1993.
- Melo UP, Palhares MS, Ferreira C, Silva Filho JM.** Endometrite equina: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Revista CFMV, Conselho Federal de Medicina Veterinária*, Ano XIV, n. 45, p. 47-64, 2008.
- Metcalf ES, Scoggin K, Troedsson MHT.** The effect of platelet-rich plasma on endometrial pro-inflammatory cytokines in susceptible mares following semen deposition. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.8, n.32, p.498, 2012.
- Miguel EL, Fonteque JH, Soares GMT, Griffó ALC, Cardoso-Silva TO, Rosso C, Lema-Carneiro MF, Arruda RP, Celeghini ECC.** Ovarian hematoma in mare - case report. *Arq Bras Med Vet Zootec*, v. 77, p. e13365, 2025.
- Morrell JM, Rocha AA.** Novel approach to minimising acute equine endometritis that may help to prevent the development of the chronic state. *Frontiers in Veterinary Science*, v.8, p.799619, 2022.
- Morris LHA, McCue PM, Aurich C.** Equine endometritis: a review of challenges and new approaches. *Reproduction*, v.160, n.5, p.95-110, 2020.
- Napiórkowska-Baran, K; Slawatycki, J; Klemenska, P; Treichel, P; Najarian, A; Margossian, GA; Szota, M; Plocka-Karpinska, M; Kulakowski, M.** Ozone as an immunomodulator – new therapeutic possibilities in the treatment of immunodeficiencies - a narrative review. *Current Issues in Molecular Biology*. v. 47, n. 12, 1016, 2025.
- Nascimento Júnior JAA, Oliveira Filho EF, Melo AGP, Correia MTS, Carneiro GF.** Fungal characterization and biofilm formation in mares with endometritis. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v.45, p.33-38, 2021.
- Nie GJ, Johnson KE, Wenzel JGW, Braden TD.** Effect of administering oxytocin or cloprostenol in the periovulatory period on pregnancy outcome and luteal function in mares. *Theriogenology*, v.60, p.1111–1118, 2003.
- Nielsen JM, Nielsen FH, Petersen MR, Dyrehospital A.** Diagnosis of equine endometritis – microbiology, cytology and histology of endometrial biopsies and the correlation to fertility. *Pferdeheilkunde*, v.28, p.8-13, 2012.
- Novello G, Souza FF, Canisso IF.** Platelet-Rich Plasma proteome of mares susceptible to persistent-breeding-induced endometritis differs from resistant mares. *Animals* (Basel), v.14, n.14, 2100, 2024.
- Oliveira MHC, Henriques da Silva MAA, Jacob FRC, Oliveira NMS, Alves Rufino LR, Almeida ACO, Penitente-Filho JM, Maitan PP.** *Mare endometritis: A deepening in diagnostic methods*. 2024. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4907784>
- Papa FO, Melo CM, Monteiro GA, Papa PM, Guasti PN, Maziero RRD, Derussi AAP, Magalhães LCO, Martin JC, Martin I.** Equine perineal and vulvar conformation correction using a modification of Pouret's technique. *J Eq Vet Sci*, v. 34, n. 3, p. 459-464, 2014.
- Pascoe RR.** Observations on the length and angle of declination of the vulva and its relation to fertility in the mare. *Journal of Reproduction and fertility*. Supplement, v.27, p.299-305, 1979.
- Pascoe RR.** Vulvar conformation. In: Samper, JC, Pycocock JF, McKinnon AO. *Current Therapy in Equine Reproduction*, Missouri, Ed. Saunders, p. 140-145, 2007.
- Podico G, Canisso IF, Roady PJ, Austin SM, Carossino M, Balasuriya U, Ellerbrock RE, Lima FS,**



- Ferreira-Dias G, Douglas RH.** Uterine responses and equine chorionic gonadotropin concentrations after two intrauterine infusions with kerosene post early fetal loss in mares, *Theriogenology*, v.147, p.202-210, 2020.
- Pycock, JF.** "Treatment of Fluid Accumulation" in McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD (Ed.) *Equine Reproduction 2nd edition*, Wiley-Blackwell, p. 2656- 2664, 2011.
- Ravaioli V, Raffini E, Tamburini M, Galletti G, Frasnelli M.** Infectious endometritis in mares: Microbiological findings in field samples. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.112, e.103913, 2022.
- Reghini MFS, Ramires Neto C, Segabinazzi LG, Castro Chaves MMB, Dell'Aqua CDPF, Bussiere MCC, Dell'Aqua JÁ, Papa FO, Alvarenga MA.** Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma. *Theriogenology*, v.86, p.516–522, 2015.
- Ribas JAS, Carvalho EQ, Stussi JP.** Endometrite fúngica em éguas: diagnóstico e implicações clínico-patológicas. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v.21, n.3, 2014.
- Ricketts SW, Alonso, S.** The effect of age and parity on the development of equine chronic endometrial disease. *Equine Vet J*, v. 23, p. 189–192, 1991.
- Riddle W, Leblanc MM, Stromberg A.** Relationships between uterine culture, cytology and pregnancy rates in a Thoroughbred practice. *Theriogenology*. v.68, p.395-402, 2007.
- Rink BE, Beyer T, French HM, Watson E, Aurich C, Donadeu FX.** The fate of autologous endometrial mesenchymal stromal cells after application in the healthy equine uterus. *Stem Cells*, v.27, p.1046–1052, 2018.
- Rodríguez ZBZ, González EF, Lozano OEL., et al.** *Ozonioterapia em Medicina Veterinária*. Ed. Multimídia, p. 282, 2018.
- Rojer H, Aurich C.** Treatment of persistent mating-induced endometritis in mares with the non-steroid anti-inflammatory drug vedaprofen. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 45, p. 2009–2011, 2010.
- Rua M, Quirino CR, Bartholazzi Junior A, Barreto MAP.** Métodos diagnósticos de endometrite em éguas. *PUBVET*, v. 10, n. 12, p. 895-908, 2016.
- Rus MA, Groza IŞ, Crecan CM, Daradies Z, Morar I.** Comparison of the cytology brush and low volume lavage techniques to evaluate endometrial cytology for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Bulletin of University of Agricultura Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, v.78, n.1, p.123–128, 2021.
- Sakaguchi S.** Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell*, v. 101, n. 5, p. 455-458, 2000.
- Scarlet D, Malama E, Fischer S, Knutti B, Bollwein H.** Relationship between clinical uterine findings, therapy, and fertility in the mare. *Veterinary Sciences*, v. 10, n.4, 259, 2023.
- Schöniger S, Schoon H-A.** The healthy and diseased equine endometrium: A review of morphological features and molecular analyses. *Animals*, v.10, 625, 2020.
- Scoggin CF.** Endometritis: non traditional therapies. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v.32, p.499-511, 2016.
- Scoggin CF.** Not just a number: effect of age on fertility, pregnancy and Offspring vigour in thoroughbred brood-mares. *Reproduction, Fertility and Development*, v. 27, p. 872- 879, 2015.
- Seabaugh KA, Schumacher J.** Urogenital surgery performed with the mare standing. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 30, p. 191-209, 2014.
- Segabinazzi LGTM, Friso MA, Correal SB, Crespilho AM, Dell'Aqua JÁ, Miró J, Papa FO, Alvarenga MA.** Uterine clinical findings, fertility rate, leucocyte migration, and COX-2 protein levels in the endometrial tissue of susceptible mares treated with platelet-rich plasma before and after AI, *Theriogenology*, v.104, p.120-126, 2017.
- Sertich PL.** Intrauterine diagnostic procedures. In: Samper JC, Pycock JF, Mckinnon AO. (eds). *Current therapy in equine reproduction*. St. Louis, Missouri: Saunders, 2007. p. 36-43.
- Silva Filho AB, Gilvannya G, Freire, LQB, Silva ER, Vazquez, JJ, Serres C, Lorenzo, PL, Gutiérrez-Cepeda L, Carneiro, GF.** Anti-biofilm action of ozonized sunflower oil against bacteria isolated from the uterus of mares susceptible to endometritis. *J Eq Vet Sci*, v. 125, p. 104746, 2023.
- Silva FM, Blume H, Oliveira RA.** Endometrite persistente pós-cobertura. *Pubvet*, v. 8, n. 20, ed. 269, art. 1796, 2014. doi: <https://doi.org/10.22256/pubvet.v8n20.1796>
- Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SAMD.** Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical Gas Research*, v.7, n.3, p.212-219, 2017.
- Snider TA, Sepoy C, Holyoak GR.** Equine endometrial biopsy reviewed: Observation, interpretation, and application of histopathologic data. *Theriogenology*, v.75, n.9, p.1567–1581, 2011.
- Steckler D, Naidoo V, Gerber D, Kähn W.** Ex vivo influence of carbetocin on equine myometrial muscles and comparison with oxytocin. *Theriogenology*, v.78, p.502–509, 2012.



- Stout TAE.** Fungal endometritis in the mare. *Pferdeheilkunde*, v.24, n.1, p.83, 2008.
- Swift LA, Christensen BW, Samocha MB, le Jeune SS, Millares-Ramirez EM, Dujovne GA.** Randomized comparative trial of acupuncture and exercise versus uterine ecbolics in the treatment of persistent post-breeding endometritis in mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.86, 102821, 2020.
- Teixeira-Soares CM, De Azevedo Viana AG, Ribeiro IM, Silva KDP, Sancler-Silva YFR, Machado-Neves M.** Comparison between gynecological examination methods and sample collection techniques for the diagnosis of endometritis in subfertile mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.119, e.104147, 2022.
- Thomassian A.** *Enfermidades dos cavalos*. 4. ed. São Paulo: Varela editora e livraria, 2005.
- Troedsson MH, Liu IK, Crabo BG.** Sperm transport and survival in the mare: a review. *Theriogenology*, v. 50, n. 5, p. 807-818, 1998. doi:10.1016/s0093-691x(98)00185-x
- Troedsson MH, Loset K, Alghamdi AM, Dahms B, Crabo BG.** Interaction between equine semen and the endometrium: the inflammatory response to semen. *Animal Reproduction Science*, v.68, n.3-4, p.273-278, 2001. doi:10.1016/s0378-4320(01)00164-6
- Troedsson MH.** Therapeutic considerations for mating-induced endometritis. *Pferdeheilkunde*, v.13, p.516- 520, 1997.
- Troedsson MH.** Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*, v.52, p.461-471, 1999.
- Troedsson MHT, De Moraes MJ, Liu IKM.** Correlations between histologic endometrial lesions in mares and clinical response to intrauterine exposure with *Streptococcus zooepidemicus*. *American Journal of Veterinary Research*, v.54, p.570-572, 1993.
- Troedsson MHT, Doty AL, Fedorka CE.** The physiology of seminal plasma proteins in the equine female reproductive tract. *J Clin Exp Reprod Med*, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2024.
- Troedsson MHT, Liu IKM.** Uterine clearance of non-antigenic markers (51Cr) in response to a bacterial challenge in mares potentially susceptible and resistant to chronic uterine infection. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.44, p.307-313, 1991.
- Troedsson MHT.** Endometritis. In: McKinnon, A.O.; Squires, E.L.; Vaala, W.E.; Varner, D.D. *Equine Reproduction*, 2, ed., U.K: Wiley- Blackwell; 2011. 3056p.
- Trotter GW, McKinnon AO.** Surgery for abnormal vulvar and perineal conformation in the mare. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v.4, p.389-405, 1988.
- Turner AS, McIlwraith CW.** Equine Urogenital Surgery. In: Turner AS, Mcilwraith CW. *Techniques in large animal surgery*. Forte Collins: Lea & Febiger, 1989. p. 169-172.
- Vanderwall DK, Woods GL.** Effect on fertility of uterine lavage performed immediately prior to insemination in mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.222, p.1108-1110, 2003.
- Vargas H, Carneiro GF, Silva Filho AB, Nascimento Junior JAA.** Identificação de endometrite subclínica em éguas doadoras de embriões. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, v.1, n1, p.281-282, 2019.
- Vigilino GC.** Ozonioterapia Aplicada a Equinos. In: *Conferência*. Vale do Paraíba: Associação Brasileira de Ozonioterapia, p.6, 2008.
- Watson ED.** Post-breeding endometritis in the mare. *Animal Reproduction Science*, v.60, p.221-232, 2000.
- Willyard C.** The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature*, v.543, p.15. 2017.
- Woodward EM, Christoffersen M, Campos J, Squires EL, Troedsson MHT.** Susceptibility to persistent breeding-induced endometritis in the mare: relationship to endometrial biopsy score and age, and variations between seasons. *Theriogenology*, v. 78, p. 495-501, 2012.
- Yuan T, Zhang C, Zeng B.** Treatment of chronic femoral osteomyelitis with platelet-rich plasma (PRP): A case report. *Transfusion and Apheresis Science*, v.38, n.2, p.167-173, 2008.
- Zargarán M, Fatahinia M, Mahmoudabadi AZ.** The efficacy of gaseous ozone against different forms of *Candida albicans*. *Current medical mycology*, v.3, p.26, 2017.
- Zhang YQ, Wu QP, Zhang JM, Yang XH.** Effects of ozone on membrane permeability and ultrastructure in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal Applied Microbiology*, v.111, n.4, p.1006-1015, 2011.
-