

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CAROLINE CRISTINA DE PAULA SOUZA

Abordagem terapêutica de endometrite em central de reprodução equina

UBERLÂNDIA – MG

2022

CAROLINE CRISTINA DE PAULA SOUZA

Abordagem terapêutica de endometrite em central de reprodução equina.

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Prof. Dr^a. Renata Lançoni

UBERLÂNDIA – MG

2022

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

S729 Souza, Caroline Cristina de Paula, 1996-
2023 Abordagem terapêutica de endometrite em central de
reprodução equina [recurso eletrônico] / Caroline
Cristina de Paula Souza. - 2023.

Orientadora: Renata Lançoni.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Uberlândia, Graduação em
Medicina Veterinária.

Modo de acesso: Internet.

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Veterinária. I. Lançoni, Renata ,1990-, (Orient.).
II. Universidade Federal de Uberlândia. Graduação em
Medicina Veterinária. III. Título.

CDU: 619

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

CAROLINE CRISTINA DE PAULA SOUZA

Abordagem terapêutica de endometrite em central de reprodução equina

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel.

Área de concentração: Medicina Veterinária

Uberlândia, 3 de fevereiro de 2023.

Banca Examinadora:

Renata Lançoni – Dr^a em Reprodução Equina (UFU)

Ricarda Maria dos Santos – Dr^a em Medicina Veterinária (UFU)

Fabiana Gaspari – Mestre em Ciências Veterinárias (Gallop)

RESUMO

A endometrite é a principal enfermidade que afeta o desempenho reprodutivo das éguas causando infertilidade ou subfertilidade. Fisiologicamente, a inflamação do endométrio da égua ocorre com objetivo de promover limpeza após a reprodução, é necessário que este processo se dissolva rapidamente para não comprometer os índices de fertilidade. O acúmulo de fluido uterino é o principal sinal de endometrite, porém não é um fator absoluto. O que de fato define o desenvolvimento da endometrite é a competência das éguas em eliminar rapidamente o conteúdo do útero e combater qualquer infecção. A endometrite nas éguas pode ter caráter infeccioso ou não-infeccioso, sendo comumente observada associação entre as duas formas. O presente estudo consistiu na observação do manejo reprodutivo e terapêutico de 40 éguas (n=40) da raça Mangalarga Marchador, estadeadas em uma central de reprodução equina no sul de Minas Gerais. A repetição deaios e a presença de fluido uterino foram os principais marcadores de diagnóstico no estudo e as lavagens uterinas representaram a base dos tratamentos implementados. Ao todo, foram realizadas 82 terapias de lavado com ringer lactato (73%) distribuídas em 62 ciclos (21%) envolvendo 25 éguas do rebanho (62,5%). O uso de antibióticos e antifúngicos foi necessário no tratamento da endometrite infecciosa. Nestes casos, a lavagem do útero foi combinada à infusão de fármacos (peróxido de hidrogênio, DMSO, óleo ozonizado e ácido acético) e ao uso de antibióticos (Ceftiofur, Enrofloxaxina e Sulfadoxina) ou antifúngicos (nistatina e Itraconazol) baseado no exame de cultura (40% / n=16 éguas). O manejo terapêutico ideal é aquele que visa tratar individualmente cada égua para prevenir ou interromper este processo. Os dados obtidos neste estudo permitiram um parâmetro da utilização de diversas terapias para endometrite na rotina reprodutiva, porém é necessária uma avaliação mais aprofundada sobre as características intrínsecas e extrínsecas envolvidas em cada égua para permitir realizar uma análise aprofundada da eficiência dos tratamentos utilizados.

Palavras-chave: égua; endometrite; reprodução equina; tratamento; lavagem uterina; fluido uterino; EPPC.

ABSTRACT

Endometritis is the main disease that affects the reproductive performance of mares, causing infertility or underfertility. Physiologically, inflammation of the endometrium of the mare occurs in order to promote cleansing after reproduction. However, it is necessary for this process to dissolve quickly because its persistence directly affects fertility rates. The accumulation of uterine fluid is the main sign of endometritis, but it is not an absolute factor. What actually defines the development of endometritis is the competence of mares to quickly eliminate the contents of the uterus and fight any infections. Endometritis can involve several etiological agents and have an infectious or non-infectious character, and an association between the two forms is commonly observed. The present study consisted of the observation of the reproductive and therapeutic management of 40 mares (n=40) of the Mangalarga Marchador breed, stationed in an equine breeding center in the south of Minas Gerais. The repetition of heat and the presence of uterine fluid were the main diagnostic markers in the study and uterine lavages represented the basis of the treatments implemented. In all, 82 lactate ringer lavage therapies were performed (73%) distributed in 62 cycles (21%) involving 25 mares (62.5%). The use of antibiotics and antifungals was necessary in the treatment of infectious endometritis, the washing of the uterus was combined with the infusion of drugs (hydrogen peroxide, DMSO, ozonated oil and acetic acid) and the use of antibiotics (Ceftiofur, Enrofloxacin and Sulfadoxine) or antifungals (nystatin and Itraconazole) based on the culture test (40%). Therefore, the ideal therapeutic management is one that aims to treat each mare individually to prevent or interrupt this pathologic process. The results obtained in this work allowed a parameter of the use of various therapies for endometritis in the reproductive routine. However in-depth evaluation of the intrinsic and extrinsic characteristics involved in each mare is necessary to allow a reliable analysis of the efficiency of the treatments used.

Keywords: mare; endometritis; equine reproduction; uterine lavage; persistent breeding-induced endometritis; PBIE.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Corte transversal de imagens ultrassonográficas dos cornos uterinos em éguas	16
Quadro 1- Classificação do volume de fluido uterino na égua.....	16
Quadro 2 -Classificação do aspecto ecogênico do fluido uterino	17
Quadro 3- Características do agrupamento das éguas na pesquisa de endometrite no rebanho e variáveis avaliadas.	28
Quadro 4- Descrição dos tratamentos identificados, em relação ao tipo de terapias utilizadas no tratamento dos ciclos	33
Gráfico I - Distribuição dos tratamentos realizados e número de ciclos tratados por égua da central	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização dos grupos de éguas no estudo	29
Tabela 2- Frequências das éguas em relação a apresentação de fluido uterino à ecografia	29
Tabela 3- Frequências das éguas que apresentaram fluido uterino à ecografia, em relação a fase do ciclo observada.....	30
Tabela 4- Frequências das reprodutoras em relação a repetição de ciclos reprodutivos durante a estação.....	30
Tabela 5- Frequências da presença de fluido uterino à ecografia, em relação à repetição de ciclos reprodutivos.....	31
Tabela 6 - Quantidade de terapias realizadas, em relação ao número de éguas tratadas no rebanho	32
Tabela 7- Frequência dos tratamentos utilizados, em relação ao número de éguas e ciclos reprodutivos	34
Tabela 8- Frequência da efetividade dos tratamentos utilizados, em relação a eficiência dos ciclos submetidos.....	38

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1	Mecanismos de defesa uterina	9
2.1.1	Resposta inflamatória do útero	10
2.1.2	Clearance uterino	10
2.2	Susceptibilidade	11
2.2.1	Endometrite	12
2.2.2	Endometrite persistente pós-cobertura (EPPC)	13
2.2.3	Agentes infecciosos	13
2.2.4	Endometrite crônica degenerativa (endometriose)	14
2.3	Diagnóstico	15
2.4	Manejo da endometrite	18
2.4.1	Lavagem uterina	19
2.4.2	Adjuvantes	20
2.4.3	<i>Drogas ecbólicas</i>	20
2.4.4	Antimicrobianos	21
2.4.5	<i>Imunomoduladores</i>	22
3	MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1	Controle reprodutivo: monitoramento ecográfico e eficiência reprodutiva	24
3.2	Manejo terapêutico na central	25
3.3	Pesquisa de endometrite	27
4	RESULTADOS	28
4.1	Classificação das reprodutoras	28
4.2	Tratamentos realizados	32
4.2.1	Grupo 1	35
4.2.2	Grupo 2	37
4.3	Efetividade dos tratamentos	37
5	DISCUSSÃO	38
5.1	Presença de fluido uterino	39
5.2	Lavagem uterina e tratamentos adicionais	40
6	CONCLUSÃO	42

1 INTRODUÇÃO

A capacidade fértil da égua está diretamente ligada à competência do útero em oferecer um ambiente adequado para o desenvolvimento embrionário e gestação (CAMOZZATO, 2010). Diante disto, a endometrite é a maior e mais frequente causa de infertilidade e subfertilidade na égua, pois ela deteriora a capacidade uterina e reduzindo significativamente os índices reprodutivos. Isso gera grandes prejuízos para a equinocultura, seja pelos custos onerosos com tratamentos ou pelo baixo aproveitamento genético de grandes animais (SÁ *et al.*, 2020).

A inflamação do endométrio pode ser um fenômeno fisiológico ou patológico, que se origina devido a entrada de microrganismos irritantes, de origem venérea ou não específica (A. MORRIS *et al.*, 2020). A elevada frequência dessa patologia na égua se atribui a características fisiológicas da própria espécie, e esta frequentemente associada a elevada idade e paridade das fêmeas (LEBLANC, 2011; A. MORRIS *et al.*, 2020).

Durante a reprodução, a deposição do sêmen no útero induz uma resposta inflamatória como mecanismo de defesa para promover a limpeza do ambiente. Este processo deve se resolver rapidamente para não afetar a capacidade fértil nem expor o útero ao estabelecimento de infecções (TROEDSSON *et al.*, 2016). O retardo na depuração leva ao acúmulo líquido intra uterino tornando o um ambiente hostil (WOODWARD *et al.*, 2013b). Diante da competência de cada animal para solucionar esse processo, classificamos as éguas como resistentes ou susceptíveis à endometrite pós cobertura (EPPC) (COLOMBO *et al.*, 2022).

Existem diferentes tratamentos disponíveis, porém não há um consenso bem estabelecido a respeito de um protocolo ideal para cada forma de infecção (LOPES, 2013). A base do tratamento se dá pelo diagnóstico e pela prevenção do acúmulo de fluido. É preciso respeitar a individualidade de cada égua, baseando-se na etiologia, na condição clínica e nos fatores que predispõe cada animal, para permitir o tratamento adequado e evitar a reincidência da doença (COLOMBO *et al.*, 2022; LEBLANC, 2011).

A multiplicidade de agentes etiológicos e a falta de sinais clínicos evidentes dificulta muitas vezes o diagnóstico e tratamento da endometrite. De modo que a incompetência reprodutiva é o principal -e muitas vezes o único- sinal clínico (BRINSKO *et al.*, 2011). O exame ginecológico associado a técnicas de ultrassonografia, citologia, cultura bacteriana e

biópsia uterina disponibilizam ferramentas eficientes para evidenciar as formas de endometrites (A. MORRIS *et al.*,2020).

A lavagem uterina é a técnica terapêutica mais utilizada na rotina clínica da reprodução. É um método seguro e de boa aplicabilidade, tanto no manejo terapêutico quanto preventivo de éguas suscetíveis. Ela visa promover a limpeza do útero e melhorar sua depuração, podendo ser associado a outros métodos terapêuticos e a administração local de fármacos e produtos adstringentes (COLOMBO *et al.*,2022).

Considerando a necessidade de estabelecer melhores parâmetros para a gestão da endometrite, foi realizada uma análise observacional do manejo terapêutico de éguas reprodutoras assistidas por uma central de reprodução equina, a fim de discutir e descrever os meios utilizados no tratamento e prevenção da endometrite.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mecanismos de defesa uterina

O útero apresenta uma microflora natural própria (CHASE; HERBST-KRALOVETZ, 2018), que muda conforme a fase do ciclo estral (SUBRAMANIAM *et al.*, 2016). As estruturas físicas que protegem o útero são: a vulva, as pregas vaginais e a cérvix. A conformação e funcionalidade dessas barreiras é fundamental para evitar a contaminação do trato reprodutivo (BRINSKO *et al.*, 2011).

A região do períneo atua como reservatório de bactérias devido à proximidade ao ânus e o frequente contato com urina e fezes (DASCANIO *et al.*, 2011). Os lábios vulvares selam a entrada do canal vaginal, neles há a atuação de secreções bactericidas e espermicidas, produzidas por pequenas glândulas situadas nos lábios da vulva e na cérvix. É ideal que a vulva apresente angulação vertical e tônus que permita o fechamento completo da vagina, caso contrário permite a aspiração de ar e sujidades, conhecida como pneumovagina (BRINSKO *et al.*,2011).

O número de partos e avanço da idade coincide com a degeneração endometrial, com o alongamento da vulva e aumento do ângulo vulvar, que também é causado pela perda de condição corporal. O relaxamento dos ligamentos cervicais faz com que o útero se desloque ventralmente, dificultando a expulsão de fluidos pela gravidade (LEBLANC, 2010). A presença de lacerações no canal cervical permite a formação de aderências que prejudicam a limpeza mecânica do útero (BRINSKO *et al.*,2011; LOPES 2013).

Divergências na conformação do trato reprodutivo também podem ser causadas por condições congênitas, por neoplasias, lesões ou processos inflamatórios que afetam sua musculatura e inervação (DASCANIO *et al.*, 2011). Patógenos oportunistas da flora vaginal normal ou do ambiente podem invadir o útero de tempos em tempos, portanto uma fêmea saudável deve ser capaz de se livrar dessas contaminações transitórias de forma rápida e eficiente (STRAUSS *et al.*, 2018).

2.1.1 *Resposta inflamatória do útero*

A deposição do sêmen no útero provoca uma endometrite transitória como uma resposta imune fisiológica. Essa reação é necessária e desejada, pois serve para remover o excesso de espermatozoides e microrganismos introduzidos no útero durante a reprodução (METCALF *et al.*, 2015; TROEDSON *et al.*, 2006). Essa reação inflamatória atinge picos entre 8 e 12 horas após a reprodução, a resolução desse processo inflamatório deve ser breve, deixando o útero livre de conteúdo e saudável para receber o embrião, que chega ao útero em 5-6 dias após a fertilização (LEBLANC *et al.*, 2003).

A identificação de partículas estranhas ativa o sistema humoral (imunidade inata) liberando mediadores quimiotáticos que amplificam a resposta inflamatória local (TROEDSSON *et al.*, 2016). Esses mediadores ativam o sistema complemento induzindo uma sequência de eventos: ocorre a liberação de substâncias vasoativas (histamina) pelos mastócitos provocando o aumento da permeabilidade vascular e do fluxo sanguíneo local; o deslocamento de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) para o lúmen uterino (quimiotaxia neutrofilica); a transudação de proteínas séricas com um influxo de imunoglobulinas produzidas pelas células plasmáticas do endométrio; e a liberação de prostaglandinas para estimular a contração uterina e expulsar o conteúdo inflamatório do útero (METCALF *et al.*, 2015; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008).

2.1.2 *Clearance uterino*

O epitélio uterino possui um mecanismo mucociliar que auxilia na eliminação de materiais e dificulta a adesão de bactérias. A liberação de prostaglandinas F2-alfa promove o aumento da contratilidade miométrial promovendo a compressão dos vasos e a mobilização dos fluidos a favor dos linfonodos e da cérvix, estimulando a drenagem da região (BRINSKO *et al.*, 2011).

Interferências na anatomia e contratilidade uterina, na atividade mucociliar e na drenagem linfática prejudicam a realização do clearance (TROEDSSON *et al.*, 2016). A

permanência de conteúdo no útero reduz a eficiência da atividade celular, pois a capacidade de opsonização dos neutrófilos é menos eficiente, favorecendo a aderência de bactérias na mucosa e o estabelecimento de uma infecção (LEBLANC *et al.*, 2011; EVANS *et al.*, 1997).

O resultado é a falha reprodutiva devido ao ambiente uterino “sujo” e impróprio para receber o embrião. Além disso, a exposição prolongada à prostaglandina F2-alfa causa luteólise prematura e conseqüentemente níveis baixos de progesterona, provocando morte embrionária precoce (BRINSKO *et al.*, 2011).

2.2 Susceptibilidade

Em 1969, Hughs e Loy relataram pela primeira vez que éguas normais e férteis têm uma resistência natural à endometrite bacteriana. Seus estudos permitiram a classificação das éguas como susceptíveis ou resistentes, conforme sua capacidade de produzir uma reação inflamatória transitória eficiente e de eliminar mecanicamente qualquer conteúdo do lúmen uterino.

A idade, a paridade, os defeitos anatômicos e a dificuldade na depuração uterina são os principais fatores de susceptibilidade à endometrite (MALSCHITZKY, *et al.* 2007). O útero da égua normal é capaz de eliminar o excesso de espermatozoides e subprodutos inflamatórios dentro de 24 horas após a contaminação, já as susceptíveis tendem a retardar esse processo (PYCOC *et al.*, 2019).

A suscetibilidade à endometrite não é um estado absoluto, a falha dos mecanismos de defesa só precisa ser suficiente para retardar o processo a depuração além de um ponto crítico (PYCOC *et al.*, 2019). Alterações degenerativas (glandulares, vasculares e linfáticas), fibrose endometrial e defeitos na atividade contrátil do útero são conseqüências inevitáveis do envelhecimento que contribuem tanto para o acúmulo de fluido quanto para a cronicidade da doença (PYCOC *et al.*, 2019; BRINSKO *et al.*, 2011).

A presença de fluido uterino antes ou após a cobertura é um importante fator para o reconhecimento de éguas susceptíveis à endometrite (PYCOCK *et al.*, 2019). Pesquisadores relataram a possibilidade de reconhecer éguas susceptíveis a EPPC pela verificação de quantidade elevada de fluido e durante o estro (>2cm) como fato sugestivo da dificuldade na depuração uterina. Eles observaram menores taxas reprodutivas e maior desenvolvimento de endometrite nessas fêmeas em comparação a éguas sem fluido antes da reprodução (PYCOCK *et al.*, 2019; BRINSKO *et al.*, 2003).

A presença de fluido uterino por mais de 12 horas após a reprodução também é um sinalizador da má depuração, esse acúmulo é frequentemente associado à um padrão exacerbado de edema durante o estro. São chamadas de “DUC” (delayed uterine clearance) as fêmeas que apresentam atraso na depuração uterina, uma vez que essas éguas são inseminadas a drenagem e contração miométrial deficientes agravam o acúmulo de fluido produzindo uma endometrite persistente (METCALF *et al.*, 2015). O manejo reprodutivo de éguas susceptíveis, em geral deve ser excelente, visando minimizar o número de inseminações e uma higiene rigorosa durante a manipulação intrauterina e parto (PYCOCK *et al.*, 2019).

2.2.1 Endometrite

A endometrite pode ter origem infecciosa ou não-infecciosa, sendo comumente observada associação entre as duas formas (SEGABINAZZI, 2021). Sua classificação é de acordo com a etiologia, que pode ser: endometrite bacteriana ou fúngica; crônica degenerativa (endometriose) e endometrite persistente pós-cobertura (EPPC) (METCALF *et al.*, 2015; THOMASSIAN, 2005).

A endometrite não costuma causar doença sistêmica na égua e normalmente o principal indício dessa patologia é a incapacidade reprodutiva das fêmeas, o que dificulta seu diagnóstico e tratamento (TROEDSSON *et al.*, 2016). A reação inflamatória patológica pode se apresentar de forma aguda, sub aguda ou crônica (SÁ *et al.*, 2020), sua manifestação clínica é determinada pelo grau de acometimento do endométrio, pelo agente envolvido e o estado da inflamação, se ativa ou não (CAMOZZATO *et al.*, 2014). A incapacidade reprodutiva, a repetição deaios e o eventual acúmulo de fluido uterino verificado por ultrassom são dados como os principais sinais dessa enfermidade (TROEDSSON *et al.*, 2016; BRINSKO, *et al.*, 2011).

Durante a endometrite aguda há um aumento na produção de muco pelas células epiteliais do endométrio e maior acúmulo de fluidos. Enquanto a endometrite crônica se associa à infecção prolongada e processos degenerativos do endométrio, nela há perda do epitélio e da manta de muco (CAMOZZATO *et al.*, 2014). Ambas se relacionam e causam redução da eficiência e capacidade fértil da égua (LEBLANC; CAUSEY, 2009).

Em casos graves de infecção os animais podem apresentar descargas purulentas volumosas, já nos casos mais brandos ou crônicos dificilmente se observa secreção vaginal. Quando presente, o exsudato pode ser visto na comissura ventral da vulva, aderidos nos pelos da cauda (indica maior volume) e no canal vaginal durante a abertura com espéculo (LOPES, 2013; KENNEY & DOIG, 1986).

A presença de subprodutos inflamatórios torna o útero inapropriado para sustentar a vida e o desenvolvimento embrionário. Diversos estudos mostram que os índices férteis observados em éguas afetadas são consideravelmente menores, com alta mortalidade embrionária e aborto espontâneo (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

2.2.2 Endometrite persistente pós-cobertura (EPPC)

Quando o organismo da égua falha em promover a limpeza uterina, observa-se o acúmulo de líquido intrauterino num período superior a 24 horas após a cobertura ou inseminação. A inflamação de caráter não infeccioso pode ser resultado de uma superprodução de fluido ou pela incapacidade de limpar o fluido, ou pela combinação de ambos.

Diante da persistência da inflamação temos o desenvolvimento de uma endometrite persistente pós reprodução (EPPC) (BRINSKO *et al.*, 2011). Estima-se que 10 a 15% das éguas reprodutoras desenvolvem esta inflamação persistente ao contato com o sêmen (METCALF *et al.*, 2015). A permanência de conteúdo no útero torna o ambiente inóspito e favorece a aderência de agentes infecciosos, logo a EPPC pode ser a causa inicial de uma endometrite infecciosa (TROEDSON *et al.*, 2016).

2.2.3 Agentes infecciosos

Diversos agentes estão associados a endometrite infecciosa nas éguas, incluindo bactérias (anaeróbicas e aeróbicas) e fungos da própria microbiota da égua ou transmitidos via venérea durante a reprodução, pela manipulação intra uterina ou via inoculação vaginal (BRINSKO *et al.*, 2011; SEGABINAZZI, 2021). Alguns desses agentes são capazes de produzir um biofilme que confere resistência antimicrobiana e proteção contra as defesas imunológicas do útero, resultando em infecções crônicas e persistentes mesmo após longos tratamentos com antibióticos (LEBLANC, 2010).

As principais bactérias envolvidas são *Streptococcus equi*, spp. *Zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*; o *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e a *Taylorella equigenitalis* (TROEDSSON *et al.*, 2016). A patogenicidade das bactérias depende da sua capacidade de adesão à parede uterina e resistência aos mecanismos de defesa do sistema imune da égua (LOPES, 2013). Algumas bactérias, como a *Escherichia coli*, aderem tenazmente a superfícies epitelial, impedindo sua remoção física, outros como os estreptococos estimulam a produção de um exsudato inflamatório, interferindo na fagocitose dos neutrófilos (LEBLANC, 2010).

A *Taylorella equigenitalis* é uma bactéria altamente transmissível via venérea, causadora da Metrite Contagiosa Equina (MCE), uma doença infecciosa que causa grande taxa de infertilidade nas éguas (TROEDSSON et al., 2016; OIE, 2012). Os garanhões infectados são portadores assintomáticos, atuando como veículo de transmissão, enquanto as éguas acometidas podem desenvolver vários graus de endometrite, cervicite e vaginite, acompanhado de infertilidade e aborto. É comum ter descarga vaginal mucopurulenta poucas semanas após a inoculação. A MPE é uma doença de notificação obrigatória de difícil erradicação e deve ser pesquisada nos casos envolvendo endometrite (ANNA ROVID, 2015; USDA, 2020).

Vale ressaltar também que o *Streptococcus zooepidemicus* e a *Escherichia coli* são descritos por serem altamente resistentes aos antimicrobianos comuns (BENKO et al., 2015). O *Streptococcus zooepidemicus* pode causar infecção latente (estado vegetativo) nos úteros das éguas, mascarando seu diagnóstico e conferindo alta resistência às terapias tradicionais (METCALF et al., 2015; SEGABINAZZI, 2021).

Os fungos são microrganismos oportunistas que se desenvolvem diante de situações de vulnerabilidade das defesas naturais, particularmente em animais imunodeprimidos ou com sequela de terapia antimicrobiana (GILBERT et al., 2014). A *Candida spp* e *Aspergillus* são os gêneros mais comumente observados no útero de éguas acometidas (TROEDSSON et al., 2016; 2006).

2.2.4 Endometrite crônica degenerativa (endometriose)

A endometriose é uma condição patológica crônica que ocorre em consequência de agressões contínuas do endométrio, associadas ou não à paridade e o avanço da idade. Ela envolve alterações degenerativas, fibrose (peri-glandular e estroma) e perda irreversível da capacidade uterina. A perda funcional do endométrio leva a produção ineficiente em produzir histotrofo e permitir a sobrevivência do embrião (LEHMANN et al. 2011; LOPES, 2013).

Os sinais clínicos quase sempre são ausentes (LOPES, 2013). No exame citológico, o infiltrado inflamatório presente nas endometrites crônicas é caracterizado principalmente por linfócitos, e menos comumente por plasmócitos, que podem aparecer de forma difusa ou focal na região peri-glandular e peri-vascular (KENNEY & DOIG, 1986; PAVÃO, 2013). A verificação dos processos degenerativos pode ser feita no exame de biópsia, servindo de fonte de avaliação da capacidade fértil da égua (OLIVEIRA et al., 2010; LEBLANC et al., 2010; M.S Á et al., 2020).

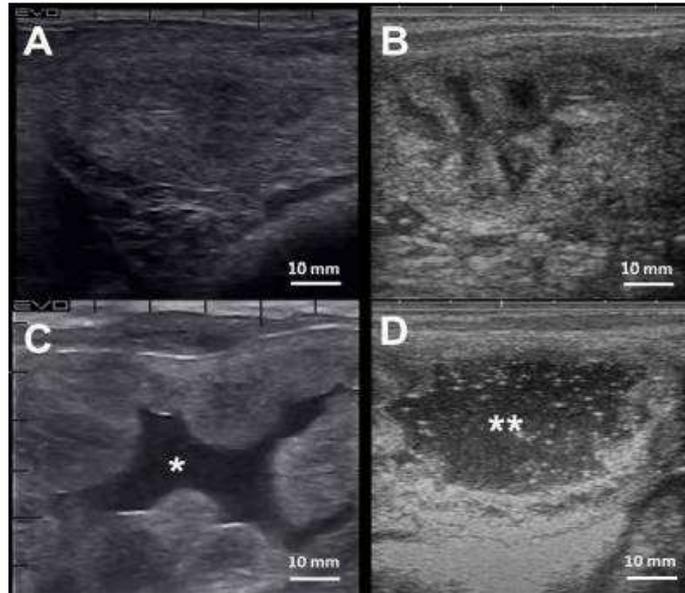
2.3 Diagnóstico

O diagnóstico de endometrite envolve uma abordagem multimodal, que envolve a associação do exame ginecológico completo (histórico, inspeção, palpação retal e vaginoscopia), ultrassonografia do trato reprodutivo e os exames de cultura, citologia e biópsia uterinas (AVILA, 2020). O exame ultrassonográfico do útero oferece um panorama superficial sobre a susceptibilidade, ocorrência e severidade da endometrite (BETTENCOURT *et al.* 2018; DASCANIO *et al.*, 2014). Através dele é feito o acompanhamento folicular, a avaliação de anormalidades uterinas e a visualização de líquido livre no lúmen (MCCUE *et al.*, 2014).

A visualização de edema excessivo e fluido uterino elevado antes da ovulação sugere a susceptibilidade das éguas (PYCOCK *et al.*, 2019; METCALF *et al.*, 2015). O diagnóstico da EPPC pode ser dado pela visualização ultrassonográfica de líquido intrauterino por mais de 24 horas após a cobertura (A. MORRIS *et al.*, 2020; LEBLANC *et al.*, 2010). Na prática, parte do diagnóstico se baseia na identificação de fatores de predisposição para prevenir a ocorrência de infecção, quanto mais precoce a identificação de sinais da EPPC mais eficiente é seu tratamento (A. MORRIS, *et al.*, 2020; KATILA *et al.* 2016).

A presença de fluido intrauterino visualizado sob a imagem ecográfica (FIGURA 1, item C e D) é classificada em relação ao volume (QUADRO 1) e sua ecogenicidade (QUADRO 2). Porém não se deve julgar a qualidade da endometrite somente pela imagem ecográfica do fluido, acontece que exsudados purulentos podem não apresentar a ecogenicidade correspondente à sua gravidade (MCCUE *et al.* 2014).

Figura 1: Corte transversal de imagens ultrassonográficas dos cornos uterinos em éguas



(A) Uma imagem do útero equino sem edema endometrial ou acúmulo de líquido intraluminal, característica do diestro; (B) Corno uterino de uma égua em estro, com presença de edema dos vasos linfáticos em torno da submucosa endometrial dando o aspecto de “laranja cortada”. (C) Presença de edema endometrial exacerbado com extravasamento e acúmulo de líquido intraluminal (*) em égua com endometrite. (D) Extenso acúmulo de fluido hipercogênico (**) em égua com endometrite. Barras de escala de 10 mm (A-D). Fonte: (Canisso, Segabinazzi & Fedorka, 2020).

Quadro 1- Classificação do volume de fluido uterino na égua

Volume de LIU	Grau
Fluido ausente	0
Discreto (<1 cm de diâmetro)	1 (+)
Pouco volume (1-2 cm de diâmetro)	2 (++)
Volume moderado (2-5cm de diâmetro)	3 (+++)
Grande volume (> 5 cm de diâmetro)	4 (++++)

Fonte: McCue, (2014).

Quadro 2 Classificação do aspecto ecogênico do fluido uterino

Aspecto ecográfico / aspecto macroscópico	Grau
Sem partículas ecogênicas (anecoico, negro) / líquido límpido	IV
Algumas partículas ecogênicas (cinza escuro) / turvo com sedimentos	III
Moderadamente ecogênico (cinza claro) / aspecto leitoso	II
Altamente ecogênico (branco) / líquido espesso e cremoso	I

Fonte: McCue, (2014)

As técnicas complementares de citologia endometrial, cultura bacteriológica e biópsia uterina proporcionam caracterização da etiologia, dimensão da infecção e da capacidade fértil do útero (HAFEZ & HAFEZ, 2004; LEBLANC *et al.*, 2011). A citologia endometrial se apresenta como uma técnica rápida e eficiente, de baixo custo e de fácil realização (LOPES, 2013) que permite observar indícios celulares da ocorrência de processos inflamatórios clínicos e subclínicos, que auxilia na caracterização etiológica da endometrite (CAMOZZATO *et al.*, 2014).

O exame de cultura e antibiograma permite identificar a presença de agentes bacterianos associados na endometrite infecciosa (SEGABINAZZI, 2021). Segundo diversos autores, é importante a realização de pelo menos duas culturas positivas para fechar o diagnóstico etiológico, pois o resultado de uma cultura bacteriana isolada pode apresentar um falso resultado por contaminação da amostra, ou ainda simplesmente identificar um agente que não está ativamente causando um processo inflamatório (BRINSKO *et al.*, 2011). É válido ressaltar que, segundo Rossdale e Ricketts (1980), menos da metade dos casos de endometrite apresentam crescimento bacteriano significativo, e éguas sem endometrite podem apresentar resultados positivos no exame bacteriológico, mesmo sem ter um processo inflamatório em curso. Por isso é importante a associação entre os exames e a clínica reprodutiva do animal.

A avaliação histológica por meio da biópsia uterina é considerada o teste definitivo para endometrite (BRINSKO *et al.*, 2011; LEBLANC *et al.*, 2009). Ela é o único exame capaz de prognosticar sobre o potencial reprodutivo das fêmeas e sua aptidão uterina para a gestação (LOPES, 2013). Apesar de muito eficiente, a biópsia não é uma técnica utilizada sistemicamente na rotina, pois requer equipamento laboratorial especial ou um serviço de Histopatologia terceirizado (CAMOZZATO, 2010).

A presença de infiltração neutrofílica sugere a presença de infecção aguda, enquanto a infiltração linfocitária (principalmente) é sugestiva de infecção crônica (TROEDSSON *et al.*, 2016). Ocasionalmente é verificada a sobreposição dos dois infiltrados, indicando uma infecção crônica com inflamação ativa. A presença de plasmócitos indica a presença de estímulo nocivo contínuo e prolongado; também é possível averiguar a ocorrência de morte embrionária, aborto ou parto pela presença de hemossiderina (macrófagos que fagocitaram hemácias) (GINTHER *et al.* 1995; CAMOZZATO *et al.*, 2014).

2.4 Manejo da endometrite

Antes da aplicação de qualquer método de tratamento, deve-se reconhecer os fatores de susceptibilidade e feito as devidas correções, como: a correção cirúrgica de defeitos anatômicos (pneumovagina, urovagina, lacerações cervicais, lacerações perineais e fístulas retovaginais) (LEBLANC, 2010). Um programa de manejo reprodutivo bem administrado pode reduzir a ocorrência de endometrite e minimizar a utilização de antibióticos (A. MORRIS *et al.*, 2020).

Visa-se reproduzir as fêmeas apenas uma vez a cada ciclo reprodutivo (por inseminação ou cobertura), permitindo que o útero se recupere totalmente antes de um novo estímulo antigênico causado pelo sêmen. A maioria dos espermatozoides são viáveis por pelo menos 48 a 72 horas após o acasalamento, desta forma a inseminação pode ser realizada antes da ovulação dando mais tempo para a drenagem do fluido através da cérvix, que é favorecido pela abertura da cérvix no estro (PYCOCK *et al.*, 2019). A deposição do fluido seminal no fundo do útero provoca menor inflamação do que se realizada no corpo do útero, a utilização sêmen fresco também causa menor irritação ao endométrio do que o sêmen congelado (SAMPER, 2008; CALEZES *et al.*, 2018).

A identificação de éguas suscetíveis é muitas vezes feita tardiamente, quando a oportunidade de intervenção terapêutica pode ser comprometida. (PYCOCK *et al.*, 2019). Após a ovulação, as concentrações de progesterona aumentam rapidamente, isso promove a constrição da cérvix desfavorecendo a drenagem do útero, dessa forma o tratamento pós-ovulação confere um risco maior de contaminação. Por isso o tratamento para EPPC deve ser idealmente realizado de forma preventiva e em relação ao momento da reprodução. (PYCOCK *et al.*, 2019; BRINSKO *et al.*, 2003).

As causas e manifestações de endometrite são amplas e exigem um estudo específico de cada animal antes de estabelecer o tratamento, visto que a falha terapêutica permite a reincidência e progressão da doença (CAMOZZATO *et al.*, 2014; PAVÃO, 2013). Há diversos

protocolos terapêuticos não homogêneos, tornando difícil discorrer sobre a eficácia relativa comparando diferentes métodos (LIU *et al.*; 2008; PAVÃO, 2013). Na prática, o desafio é otimizar o momento de tratamento para prevenir sua ocorrência e infecção (A. MORRIS *et al.*, 2020).

2.4.1 Lavagem uterina

Nas endometrites induzidas pelo sêmen, a base do tratamento depende da rápida remoção dos fluidos inflamatórios acumulados no útero (LEBLANC & CAUSEY, 2009). Ela promove a remoção de patógenos, debris celulares e subprodutos inflamatórios, estimula a contratilidade e depuração uterina e o recrutamento de PMNs por contato mecânico (LIVINI *et al.*, 2013). Esta estratégia tem se mostrado fundamental no manejo de éguas susceptíveis a EPPC e melhora significativamente seus índices reprodutivos (SEGABINAZZI, 2021; LEBLANC & CAUSEY, 2009).

O lavado é realizado com solução de ringer lactato (RL) ou solução salina tamponada (0,9% NaCl), previamente aquecida e infundida no útero através de uma sonda via canal vaginal (BRINSKO *et al.* 2011). Deve ser infundido cerca de 1 L de solução de cada vez e o volume total utilizado pode variar. O procedimento deve ser repetido sequencialmente até que o conteúdo efluente se apresente limpo e translúcido (LIVINI *et al.*, 2013). O fluido infundido deve ser recuperado no mesmo recipiente em que foi infundido para evitar a aspiração de ar. (PICOCK *et al.*, 2019). O útero pode ser lavado por vários dias consecutivos até se obter o efluente com aparência normal no primeiro fluxo do dia (DASCANIO *et al.*, 2014).

Os trabalhos de Vanderwall e Woods (2003) e de Livini (*et al.* 2013) mostraram que a lavagem do útero antes da reprodução não afetou negativamente a fertilidade, ao contrário, tornou o ambiente uterino mais adequado para a passagem dos espermatozoides, e ainda estimulou a atividade mucociliar e a contração do endométrio, facilitando a depuração da inflamação pós cobertura. Também evidenciaram que o NaCl pode melhorar o transporte de esperma em éguas com secreções muito viscosas, quebrando as pontes de dissulfeto entre os polímeros e assim aumentando a fluidez. Livini (*et al.* 2013) ainda relata um efeito positivo da lavagem uterina pré inseminação sobre as taxas de prenhez (72,2%) e parto (66%) em éguas com histórico de infertilidade. Recentemente Pycocock *et al.* (2019) também mostrou em seus estudos que éguas com acúmulo de líquido uterino antes do acasalamento, ainda que livres de neutrófilos, apresentam taxa prenhez reduzida quando nenhum tratamento é realizado.

A lavagem uterina pode ser seguramente realizada 1 hora antes e a partir de 4 horas após a inseminação (METCALF *et al.*, 2015; LIVINI *et al.*, 2013). Estudos apontam que após um período superior a 24 horas, o lavado apenas com RL não se mostrou tão eficiente devido a aderência bacteriana, nesses casos pode ser combinada com outras formas de tratamento, como a associação de drogas ecbólicas, antimicrobianos, agentes mucolíticos, quelantes e terapias de imunomodulação (A.MORRIS, *et al.*, 2020; BRINSKO *et al.* 2011).

2.4.2 Adjuvantes

‘A produção excessiva de muco é prejudicial aos mecanismos de defesa uterina e a ação de antimicrobianos (LEBLANC *et al.*, 2011). Por isso os adjuvantes são tidos como importantes aliados para intervir rapidamente na EPPC e evitar a utilização discrepante de antibióticos.

A terapia combinada com agentes solventes e mucolíticos demonstrou ser eficiente no aumento das taxas reprodutivas em éguas com resistência aos tratamentos convencionais (METCALF *et al.*, 2015). A infusão de substâncias antissépticas estimula a resposta inflamatória em contato com o endométrio, melhora a viscosidade do fluido intrauterino e favorece a depuração (PYCOCK, 2011; LIU *et al.* 2008). Porém seu uso requer uma boa compreensão e diluição, caso contrário pode levar a agressão da mucosa uterina (BRINSKO *et al.* 2011).

O Tris-EDTA e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) apresentam fortes propriedades oxidativas e inibidoras de processos enzimáticos (SERRA *et al.* 2008) que confere capacidade mucolítica e antimicrobiana. São utilizados no lavado uterino para melhorar a viscosidade do muco e combater agentes aderidos. O DMSO (dimetilsulfóxido) é um anti-inflamatório não esteroide fraco, que atua como solvente capaz de dissolver o biofilme bacteriano e possui propriedades sinérgicas a alguns antibióticos por favorecer a penetração de substâncias na mucosa (ANDRADE, 2017; YAHYA *et al.*, 2018). Deve ser diluído em solução fisiológica em concentração máxima de 10%, infundido no útero ou administrado via intravenosa (ANDRADE, 2017).

2.4.3 Drogas ecbólicas

Os agentes ecbólicos são fármacos que estimulam a contração uterina e assim, facilitam a drenagem e eliminação do fluido intraluminal (SABINAZZI, 2021). A ocitocina é a droga mais utilizada e induz intensas contrações uterinas no período de 30 a 50 minutos. Pequenas doses (5-25 UI) podem ser administradas a qualquer momento antes da cobertura (METCALF

et al,2015), mas não deve ser utilizada no intervalo inferior de 4 horas após a inseminação ou cobertura, pois pode atrapalhar a fecundação (A.MORRIS *et al.*,2013).

Durante o estro há maior quantidade de receptores para ocitocina circulante, amplificando o efeito miométrial da droga. Doses superiores a 25 UI têm sido associadas a menor taxa de gestação e são capazes de produzir contrações inadequadas que atrapalham a drenagem linfática (ANNANDALE *et al.* 2018).

O cloprostenol proporciona uma duração mais longa da contração uterina (2-4 horas) e tem se mostrado eficaz em algumas dessas éguas que não respondem adequadamente ao tratamento com ocitocina. No entanto, seu uso em equinos é proibido em alguns países e pode causar efeitos adversos, como sudorese. (METCALF *et al.* 2015). Sua aplicação é limitada à uma janela curta de tempo no período pré ovulatório, pois a administração de prostaglandina após a ovulação provoca a queda das concentrações séricas de progesterona no diestro seguinte e reduz as taxas de prenhez das éguas (BRINSKO, *et al.* 2011; SABINAZZI, 2021).

A carbetocina é outra opção eficaz de agente ecbólico em éguas resistentes à ocitocina. É um fármaco de meia vida mais longa e que estimula a contratilidade uterina produzindo um padrão contrátil diferente e mais efetivo em comparação a ocitocina (METCALF *et al.*,2015). Caso mais de 0,5 cm de fluido for detectado, é recomenda a administração de 10 a 20 UI de ocitocina em bolus intravenoso combinado ao lavado uterino e acompanhamento ultrassonográfico (PYCOCK *et al.*,2019; LEBLANC *et al.*,2010).

2.4.4 Antimicrobianos

Os antimicrobianos são uma ferramenta necessária para gerenciar doenças infecciosas nos equinos, mas seus efeitos adversos e o desenvolvimento de organismos resistentes exige que seu uso seja cuidadosamente considerado (AVMA, 2022). O tratamento da endometrite bacteriana deve sempre preconizar o uso criterioso e não rotineiro (A. MORRIS *et al.* 2020). Pode provocar resistência bacteriana e a seleção de cepas altamente patogênicas. (LI *et al.*, 2021), portanto sua utilização deve ser justificada com base nos resultados obtidos de citologia, cultura e antibiograma, que comprovam a presença do agente infeccioso e sua relação com a clínica do animal (LEBLANC *et al.*,2010).

A antibioticoterapia sistêmica prolongada ou em altas doses pode causar efeitos colaterais indesejáveis, como colite, diarreia e reações anafiláticas sistêmicas (BRINSKO *et al.*,2011; DASCANIO, 2009). Neste sentido, a abordagem com infusão local confere menor

risco, mas não é recomendado durante a estação reprodutiva, pois os antimicrobianos são espermicidas e afetam negativamente a gestação (DAVOLLI *et al.* 2018; LEBLANC *et al.* 2011).

Alguns fatores podem predispor a falha da antibioticoterapia no tratamento da endometrite bacteriana. Entre eles, os principais são relacionados a existência de biofilme e a presença de exsudato no lúmen uterino, que reduz a ação dos antibióticos e conferem resistência (A. MORRIS *et al.* 2020; LEBLANC *et al.* 2011).

A contaminação do endométrio por fungos e leveduras é favorecida pela imunossupressão e pela falha de tratamentos com antibióticos, e seus tratamentos não são totalmente elucidados (SEGABINAZZI, 2021). Os polienos, imidazóis e triazóis são as três principais classes de agentes antifúngicos utilizados para tratar endometrite fúngica (COUTINHO DA SILVA, 2012). Ambos têm um mecanismo de ação similar, e agem na membrana do fungo através de uma ligação ao ergosterol ou causando a inibição da síntese de ergosterol (GIGUÈRE, 2013b).

2.4.5 *Imunomoduladores*

Diversos produtos com propriedades imunomoduladoras podem ser funcionais para melhorar a fertilidade de éguas susceptíveis à endometrite. Sua utilização é baseada na alteração da expressão gênica de diversas citocinas inflamatórias para modular a reação inflamatória do útero em resposta ao espermatozoide (METCALF *et al.*, 2015).

A utilização dos AINEs (anti-inflamatório não esteroidal) no tratamento da EPPC pode melhorar os índices reprodutivos, porém seu uso é um pouco controverso (A. MORRIS *et al.* 2020; METCALF *et al.*, 2015). A problemática em seu uso se relaciona principalmente a sua ação sob a via de COX-1 (AINE não seletiva). A inibição da via de COX-1 provoca a redução na produção análoga de $\text{PGF2}\alpha$, que é essencial para vários fenômenos da ovulação (FRISO *et al.*, 2019). Foi observado que o uso prolongado de AINEs não seletivos no período peri-ovulatório pode prejudicar a atividade miometrial e aumentar a ocorrência de folículos hemorrágicos (SEGABINAZZI, 2021; FRISO *et al.* 2019). Um estudo recente também demonstrou que o uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais pode interferir na migração embrionária na égua. Pois o embrião depende da produção de prostaglandina para provocar contrações e migrar dentro do útero e do oviduto (OKADA *et al.*, 2019).

O firocoxib é um anti-inflamatório seletivo de COX-2 que tem sido descrito por reduzir a resposta inflamatória induzida pelo sêmen sem acarretar alterações na ovulação e na migração

embrionária (FRISO et al., 2019). A inibição seletiva da COX-2 promove a redução das proteínas de fase aguda, reduz a resposta inflamatória local e melhora as taxas de fertilidade desses animais (SEGABINAZZI, 2021).

O uso de glicocorticóides antes da reprodução pode melhorar a taxa de fertilidade de éguas predispostas a EPPC. Estudos demonstraram que a dexametasona e a prednisolona são capazes de afetar a expressão de citocinas pró-inflamatórias (WOODWARD et al., 2015), alterar a produção de proteínas de fase aguda (WOLF et al., 2012; ARLAS et al., 2015), reduzir a síntese de óxido nítrico e aumentar a produção de moduladores anti-inflamatórios, sem afetar a função fagocitária dos PMNs (OHMAN et al., 2011). Em contrapartida, foi verificado que a administração repetida de glicocorticóides pode minimizar a secreção de hormônio luteinizante (LH) e reduzir a fertilidade das éguas (FERRIS; MCCUE, 2010). Portanto sua utilização deve ser resguardada a doses únicas de baixa concentração (SEGABINAZZI, 2021).

A utilização de extratos bacterianos também foi descrita por reduzir da síntese de citocinas pró-inflamatórias (IL1 β , IL6, e TNF α) no endométrio de éguas susceptíveis a EPPC ou acometidas por infecções bacterianas (SEGABINAZZI et al., 2021). Um produto derivado da parede celular de *Mycobacterium* (MCWE) foi aprovado pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) para tratamento de endometrite causada por *Streptococcus zooepidemicus* (BRINSKO et al. 2011). Sua administração é recomendada no período pós reprodução, associado ao lavado uterino via infusão ou aplicação intravenosa (A. MORRIS et al., 2020).

A ozonoterapia (O3) possui um grande potencial antimicrobiano e anti-inflamatório, devido a sua capacidade de reagir com diversos compostos como fosfolipídios, lipoproteínas, membrana celular de bactérias e capsídeos virais (SÁNCHEZ et al., 2012). Diversos estudos demonstram resultados promissores sobre os índices férteis de éguas acometidas ou susceptíveis à endometrite submetidas à ozonioterapia uterina. O óleo de girassol ozonizado é capaz de combater a proliferação de fungos e bactérias, estimular o sistema imune, modular a inflamação local, melhorar o fluxo sanguíneo e acelerar a cicatrização em éguas com endometrite crônica (AVILA, 2020).

A terapia com infusão de plasma rico em plaquetas (PRP) tem sido bastante utilizada na clínica equina para o tratamento de endometrite. O PRP possui elementos presentes no plasma sanguíneo com uma alta concentração plaquetária, na sua utilização foi observada a capacidade de modular a resposta inflamatória induzida pelo sêmen e produzir uma série de fatores de crescimento que benéficos no tratamento da endometrite (A. MORRIS et al. 2020). Muitos

estudos relataram uma melhora significativa dos índices gestacionais de éguas com endometrite (METCALF et al., 2015; SEGABINAZZI et al., 2017; 2021).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo centrou-se na avaliação dos dados reprodutivos de uma central de reprodução equina localizada no sul de Minas Gerais, referentes a estação reprodutiva entre 2020 e 2021. A amostra foi composta por 40 éguas (n=40) da raça Mangalarga Marchador, com idades compreendidas entre os 4 e 23 anos, as quais foram submetidas a manejo reprodutivo individual com protocolos de indução hormonal, inseminação artificial (IA) com sêmen refrigerado ou congelado, coletas de embrião e tratamentos diversos para endometrite.

A pesquisa envolvida neste estudo não foi controlada, portanto ele se baseia na observação dos sinais clínicos, métodos e tratamentos utilizados, tal como sua efetividade. Para inclusão dos dados no estudo foi assinado um termo de proteção dos dados de identificação da central, tal como dos animais e profissionais envolvidos. Não foi feita a manipulação de animais vivos ou amostras, portanto este projeto não precisou ser submetido à análise pela Comissão de Ética na Utilização de Animais em Pesquisa – CEUA.

3.1 Controle reprodutivo: monitoramento ecográfico e eficiência reprodutiva

As 40 éguas foram submetidas a um controle reprodutivo baseado no monitoramento periódico por meio de palpação e ultrassonografia transretal, realizadas na central. Estes dados foram apresentados em fichas individuais e registrada a dinâmica folicular, o padrão uterino, os protocolos reprodutivos e os tratamentos utilizados. O edema uterino e a presença de líquido intrauterino (LIU) foram classificadas numa escala de 1 a 4, sendo: grau 1 a ausência de edema / quantidade discreta de LIU (<1cm), e grau 4 a presença de hiperedema / grande quantidade de LIU (> 5cm).

O ciclo estral ou reprodutivo, refere-se à sequência de acontecimentos fisiológicos de desenvolvimento folicular até a ocorrência da ovulação. Ele pode ser dividido em fases folicular e luteal e sua duração é definida pelo intervalo entre ovulações subsequentes (ENGLAND, 2005).

A avaliação ecográfica foi feita no período pré-ovulação acompanhando as características uterinas para determinar o melhor momento para inseminação. A aplicação de indutores de ovulação (hCG ou análogo de GnRH) foi empregada ao detectar um folículo com diâmetro ≥ 35 mm e alto edema, procedendo com a IA entre 12 a 36 horas. A avaliação das

éguas foi repetida entre 12 a 36 horas após a IA para verificar a ocorrência da ovulação e avaliar a presença de fluido uterino, nos casos que utilizaram sêmen congelado a IA foi realizada após a detecção da ovulação. Quando visto que a ovulação não ocorreu, repetiu-se a IA ou iniciou um novo ciclo reprodutivo (estral).

O ciclo reprodutivo (estral) foi considerado efetivo diante da obtenção de embrião por coleta ou prenhez. A coleta de embrião foi realizada entre 6 a 8 dias após a inseminação das éguas. O volume utilizado na lavagem para recuperação embrionária variou de acordo com a necessidade de cada égua para preencher todo o espaço do útero, acompanhado por palpação retal.

Foi realizada uma avaliação individual da ciclicidade das éguas, onde foram considerados somente os ciclos estrais submetidos a reprodução (IA). A eficiência reprodutiva das éguas foi estabelecida pela relação entre a quantidade de ciclos inseminados e o total de embriões obtidos (por coleta ou prenhez), considerando a ocorrência de morte embrionária precoce (MEP).

3.2 Manejo terapêutico na central

A presença de fluido uterino foi utilizada como principal parâmetro de inflamação endometrial na central. A escolha e aplicação de qualquer tratamento foi realizada a nível de indivíduo, consistindo na decisão de tratamento pelo clínico, baseado nas características ecográficas do fluido uterino, em exames laboratoriais e no histórico de cada animal.

O lavado uterino com Ringer Lactato (RL) foi o tratamento regular implementado na central. Este consistiu na infusão intrauterina de 1 litro de solução estéril de RL aquecida, introduzida via vagina por meio de uma sonda, seguido da recuperação do fluido pela mesma. O procedimento foi repetido sequencialmente até que o fluido recuperado se apresente limpo e translúcido. O conteúdo recuperado no lavado permitiu a visualização macroscópica do fluido, dele foram coletadas amostras para identificação de agentes infecciosos quando julgado necessário.

A aplicação intramuscular de 2 ml de ocitocina foi utilizada em éguas cujas características no fluido apresentado era de caráter anecótico, seguida da avaliação ecográfica após aplicação, e lavagem uterina quando necessário. Uma imagem com aspecto trabeculado com presença de pontos hiperecóticos indica a natureza purulenta do fluido e o possível envolvimento de agentes infecciosos. Nos casos de acometimento infeccioso, foi necessária a

utilização de terapias adicionais que consistiram na administração tópica ou sistêmica de fármacos antimicrobianos.

Foram realizadas infusões uterinas de solução antisséptica à base de peróxido de hidrogênio (H₂O₂ a 10%), de DMSO (10%) com intuito de melhorar a fluidez do conteúdo, combater a adesão de microrganismos no endométrio. O tratamento de endometrite fúngica utilizou a infusão de ácido acético (vinagre) diluído, óleo ozonizado (O₃), Nistatina e administração oral de Itraconazol.

A Nistatina, é um antibiótico antifúngico cujo mecanismo de ação consiste na alteração da permeabilidade da membrana celular de fungos, utilizada principalmente em infecções por *Candida*. O tratamento foi feito com uma infusão diária pelo período de 7 dias. Já o Itraconazol é um antifúngico derivado do Tiazol, potente e de amplo espectro, que atua inibindo a síntese de ergosterol da membrana citoplasmática do fungo através do bloqueio do citocromo P-450 (ANDRADE S. F.,2017). Foi ministrado em forma de pasta oral manipulada na dose de 5mg/kg, pelo período de 2 a 3 semanas. Seu uso foi acompanhado da monitoração laboratorial das enzimas hepáticas, dos níveis de uréia e creatinina da doadora antes e durante o tratamento.

Todas as terapias de infusão uterina foram seguidas pela lavagem do endométrio com RL para remover o excedente de substâncias e conteúdo inflamatório do útero. Em alguns casos ainda foi realizada a lavagem do útero prévia a infusão para limpar o endométrio e permitir melhor atuação dos fármacos local. Também foi utilizada antibioticoterapia sistêmica no tratamento de endometrite bacteriana. No geral, os protocolos implementaram aplicações diárias durante 7 a 8 dias, iniciado no dia da ovulação (D0) e seguindo até o dia da coleta (D7 ou D8).

A Enrofloxacin é um antibiótico de amplo espectro eficaz contra bactérias gram- e algumas gram + , como *Mycoplasma* e *Chlamydia*. Foi feita a aplicação de 15ml (vol. padrão estabelecido pelo clínico da central de reprodução) de Zelotril® (enrofloxacin a 10%) via intramuscular.

O Borgal® é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro, que combina sulfadoxina e trimetropina. Ele atua inibindo a síntese de DNA bacteriano interferindo na biossíntese do ácido fólico pela competição com o PABA, provocando morte bacteriana (ANDRADE S. F.,2017). O protocolo utilizado foi de 30 mg/kg aplicado via intramuscular.

O Ceftiofur é uma cefalosporina de 3ª geração, um antibiótico de amplo espectro com ação maior sobre bactérias gram - (incluindo algumas cepas de *Pseudomonas*), que atua

inibindo a síntese da membrana bacteriana (ANDRADE S. F.,2017). Foi utilizado o CF50® (Ceftiofur sódico) aplicado via intramuscular, na dose de 4 mg/kg. O Excede® é a apresentação do Ceftiofur de longa duração, ele foi utilizado em éguas arredias por permitir maior intervalo entre as aplicações, de forma a evitar a manipulação diária da doadora. O protocolo foi feito com 2 doses de 6,6mg/kg intramuscular, com 72 horas de intervalo.

3.3 Pesquisa de endometrite

A pesquisa de endometrite nas reprodutoras se deu pela observação de diversas variáveis, que após avaliadas conferiram um parâmetro da susceptibilidade e do acometimento de endometrite no rebanho. A presença de fluido uterino na imagem ecográfica, a repetição deaios inférteis e a natureza dos tratamentos realizados foram considerados os principais marcadores do envolvimento de endometrite neste estudo. A partir disto as éguas foram classificadas em dois grupos como acometidas e não acometidas, descritos no quadro 3.

A susceptibilidade considerou a combinação de fatores que segundo a literatura podem indicar a predisposição à endometrite, tais como: a alta produção de fluido durante estro, a demora na depuração uterina e a idade elevada da reprodutora. O aspecto, volume, tempo de persistência do fluido e os agentes infecciosos envolvidos foram considerados para o diagnóstico e tratamento das éguas.

A identificação de agentes infecciosos foi realizada através de exame de cultura, antibiograma e/ou fungigrama, entretanto os resultados de tais exames não foram disponibilizados para o presente estudo. Considerou-se que todos os animais tratados com antimicrobianos receberam o diagnóstico de endometrite pelo clínico veterinário da central.

Quadro 3- Características do agrupamento das éguas na pesquisa de endometrite no rebanho e variáveis avaliadas.

Grupo 1- Acometidas	Grupo 2 - Não acometidas	
	a. Suscetíveis	b. Não susceptíveis
Éguas que foram diagnosticadas com endometrite ao menos uma vez durante a estação.	Éguas que apresentaram fatores de predisposição à endometrite e não foram acometidas durante a estação.	Éguas que não apresentaram fatores de predisposição nem foram acometidas por endometrite durante a estação.
Fatores avaliados	Fatores avaliados	
<ul style="list-style-type: none"> - Eficiência reprodutiva; - Repetição de IA ou cios; - Grau e persistência de fluido uterino; - Manifestação da endometrite; - Terapias utilizadas; - Tratamento antimicrobiano; - Quantidade de ciclos tratados; - Ocorrência de morte embrionária 	<ul style="list-style-type: none"> - Idade elevada; - Hiperedema frequente; - Presença de fluido uterino >2cm durante o estro; - Alta produção de fluido uterino após a inseminação; - Depuração uterina atrasada; - Tratamentos realizados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de fluido uterino >2cm durante o estro. - Depuração uterina eficiente; - Tratamentos realizados; - Número de tratamentos; - Baixa repetição de cios.

4 RESULTADOS

4.1 Classificação das reprodutoras

O grupo 1 foi composto por 23 éguas (57,5%) que foram acometidas por endometrite pelo menos uma vez durante a estação. Nelas foram totalizados 164 ciclos (estral) inseminados e a eficiência reprodutiva média apresentada foi de 44,8% (TAB 1- G1).

O grupo 2 foi composto por 17 éguas (42,5%) que não foram acometidas por endometrite durante a estação. Cinco destas éguas (12,5%) foram classificadas como suscetíveis e 12 éguas (30%) não apresentaram relação com fatores de susceptibilidade. Juntas, as éguas do grupo 2 somaram 126 ciclos (estral) e apresentaram uma eficiência reprodutiva média de 66,4% (TAB 1- G2).

Nas 40 éguas do rebanho foram avaliados um total de 290 ciclos estrais submetidas a inseminação (n=290), dos quais foram obtidos 162 ciclos férteis (56%) e 128 (44%) ciclos inférteis, respectivamente. A ciclicidade das éguas foi variada, visto que o tempo de estadia de cada uma foi diferente e o manejo totalmente individual. Portanto a comparação das características e tratamentos foram feitas entre os próprios ciclos estrais de cada égua.

Tabela 1-Caracterização dos grupos de éguas no estudo

	n=40	%
Grupo 1 – Éguas Acometidas (G1)	23	57,5%
Recebeu tratamento	22	55%
Ciclos reprodutivos avaliados		164
Eficiência reprodutiva média do grupo 1		44,8%
Grupo 2 – Éguas não acometidas (G2)	17	42,5%
Ciclos reprodutivos avaliados		126
Eficiência reprodutiva média do grupo 2		66,4%
a) Susceptíveis	5	12,5%
Recebeu tratamento	3	7,5%
Eficiência reprodutiva		58,5%
b) Não susceptíveis	12	30%
Recebeu tratamento	2	5%
Eficiência reprodutiva		68,3%
Total de animais tratados	27	67,5%

n = número de éguas
ciclo reprodutivo (estral)

2.2 Presença de fluido uterino

A presença de fluido uterino (LIU) foi observada em 25 éguas (62,5%) do rebanho (n=40) em diferentes fases do ciclo estral. Vinte e uma delas (52,2%) manifestaram endometrite e 4 (10%) foram classificadas como susceptíveis suscetíveis (grupo 2). Apenas duas éguas (5%) do grupo 1 não apresentaram acúmulo de fluido no exame ecográfico, elas receberam o diagnóstico de endometrite subclínica. As frequências das reprodutoras quanto a verificação de fluido uterino foi apresentada na (TAB 2 e 3) .

Tabela 2-Frequências das éguas em relação a apresentação de fluido uterino à ecografia

Fluido uterino à ecografia (LIU)	Grupo 1	Grupo 2	TOTAL
SIM	21 (52,5%)	4 (10%)	25 (62,5%)
NÃO	2 (5%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)
TOTAL	23	17	40

Tabela 3- Frequências das éguas que apresentaram fluido uterino à ecografia, em relação a fase do ciclo estral observada

Fase do fluido uterino (LIU) à ecografia	Grupo 1	Grupo 2	TOTAL
LIU estral (≥ 2 cm)	3 (7,5%)	2 (5%)	5
LIU após IA (≥ 24 hrs)	5 (12,5%)	0	5
LIU estral (≥ 2 cm) e após IA (≥ 24 hrs)	13 (32,5%)	2 (5%)	15
TOTAL	21	4	25

2.3 Repetição de ciclos

Como mostra a tabela 4, foi observado que 24 reprodutoras (60%) repetiram ciclos reprodutivos sem eficiência ao menos uma vez durante a estação, enquanto 16 éguas (40%) não repetiram. Dezoito éguas do grupo 1 (n=23) somaram 59 ciclos repetidos, enquanto seis éguas do grupo 2 (n=17), somaram 21 ciclos repetidos. Das 16 éguas que não repetiram cio, 5 (12,5) foram acometidas por endometrite (grupo 1) e 11 (27,5%) foram classificadas no grupo 2 (TAB 4).

Também foi observada a frequência de éguas que repetiram ciclos ovulatórios em relação a manifestação de fluido uterino durante a estação, resumido na tabela 5. Observou-se que 18 das éguas que repetiram ciclos (n=24), também manifestaram LIU no exame ecográfico durante a estação. Quanto às outras 6 (15%), não foi observada associação com a presença de fluido uterino. Das éguas que não repetiram cios, 7 (17,5%) manifestaram LIU e 9 (22,5%) não apresentaram (TAB 5).

Tabela 4- Frequências das reprodutoras em relação a repetição de ciclos reprodutivos durante a estação

Repetição de ciclos	Grupo 1	Grupo 2	TOTAL
SIM	18 (45%)	6 (15%)	24
NÃO	5 (12,5%)	11 (27,5%)	16
TOTAL	23	17	40

Tabela 5-Frequências da presença de fluido uterino à ecografia, em relação à repetição de ciclos reprodutivos

Repetição de cio	Fluido uterino à ecografia		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	18 (45%)	6 (15%)	24
NÃO	7 (17,5%)	9 (22,5%)	16
TOTAL	25	15	40

2.4 Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica de endometrite na central empregou diversos tratamentos utilizando diferentes terapias combinadas. A conduta foi estabelecida a nível de indivíduo em relação a sua manifestação clínica, logo não houve protocolo de tratamento fixo.

A lavagem uterina com ringer lactato (lavado RL) foi utilizada como abordagem primária no manejo de endometrite na central, as terapias adicionais foram aplicadas nas somente nas éguas acometidas (G1) quando houve a necessidade de combater agentes infecciosos. A lavagem enriquecida com peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e DMSO foi utilizada com o intuito combater a aderência bacteriana e atuar diretamente sobre o fluido endometrial . A infusão uterina de ácido acético (vinagre), de Nistatina e a administração oral de Itraconazol foi implementada no tratamento de endometrite fúngica. A utilização de antibioticoterapia sistêmica foi empregada perante o acometimento bacteriano, combinada a pelo menos uma lavagem uterina (com RL ou H₂O₂ e DMSO) para limpar o útero e potencializar a eficiência dos tratamentos.

Um total de 27 éguas (67,5%) foram submetidas tratamentos, sendo 22 no grupo 1 (55%) e 5 no grupo 2 (12,5%) respectivamente. Foram avaliados 73 ciclos ovulatórios (25%) submetidos a tratamentos entre elas, envolvendo um total de 113 terapias. Dez éguas (10,5%) receberam tratamento antimicrobiano sistêmico e em apenas uma delas foi realizada infusão de antibiótico local. Nas outras 16 éguas (40%) do rebanho foram utilizadas apenas terapias intrauterinas, sendo que as 5 éguas do grupo 2 receberam apenas lavagem uterina com ringer lactato (n=6 terapias). As frequências das terapias utilizadas em relação ao número de éguas do rebanho foram apresentadas na (TAB.6).

Tabela 6 - Quantidade de terapias realizadas, em relação ao número de éguas tratadas no rebanho

Grupo 1	n	Frequência
Terapia uterina		95
Lavado RL	20	76
Lavado com H2O2	4	6
Lavado com DMSO + H2O2	6	6
Infusão de Ácido acético	2	4
Infusão de óleo de ozonizado	1	2
Infusão de Nistatina	1	1
Terapia sistêmica		
Enrofloxacina	7	7
Ceftiofur	2	2
Sulfadoxina e trimetropina	1	2
Itraconazol	1	1
Grupo 2	n	Frequência
Terapia uterina		
Lavado RL	5	6
Total de terapias realizadas no rebanho		113

n = número de éguas tratadas por grupo

4.2 Tratamentos realizados

Foi avaliado o conjunto de procedimentos realizados por cada ciclo reprodutivo (estral) para averiguar a eficiência dos tratamentos utilizados. Sendo assim, o manejo foi agrupado de forma que cada protocolo de tratamento representa um conjunto de terapias utilizadas para tratar um ou mais ciclos. Foram realizados 73 tratamentos na central, dos quais foram identificados oito protocolos diferentes em relação às respectivas terapias empregadas em cada (QUADRO 4) cujas frequências foram apresentadas na (TAB 7).

Quadro 4- Descrição dos tratamentos identificados, em relação ao tipo de terapias utilizadas no tratamento dos ciclos

Protocolo	Terapia intrauterina	Terapia sistêmica
I	Lavado RL	-
II	Lavado com H2O2	-
III	Lavado com H2O2 + DMSO.	-
IV	Infusão de O3; Infusão de ácido acético	-
V	Lavado RL	Antibiótico
VI	Lavado com H2O2 + DMSO	Antibiótico
VII	Lavado RL ; Infusão de ácido acético	Antibiótico + Antifúngico
VIII	Lavado RL; infusão de antibiótico	Antibiótico

No **protocolo I**, foram realizadas apenas lavagens uterinas com ringer lactato (lavado RL), após a inseminação e/ou ovulação, e na presença de fluido uterino, somados 51 (70%) tratamentos. No **protocolo II** e **III** foi feito tratamento com lavado H2O2 e H2O2 mais DMSO, realizadas após a ovulação para tratar a contaminação por microrganismos, somados 10 tratamentos (17%).

O **protocolo IV**, realizou 2 infusões de 100 ml de óleo ozonizado intervaladas por um dia durante o estro, e duas infusões de ácido acético (D-1 e D-2) após a ovulação, observado apenas 1 tratamento. Os **protocolos V** e **VI** utilizaram a aplicação de Enrofloxaxina ou Ceftiofur antecedida por uma lavagem uterina (com RL ou H2O2 + DMSO) no D-0 após ovulação, somados 8 tratamentos (11%).

Já o **protocolo VII**, combinou uma lavagem uterina (RL) com aplicação de Ceftiofur e Itraconazol oral, iniciando no D-0, além de duas terapias de infusão de ácido acético no D-1 e D-2 após a ovulação, foi utilizado em apenas 1 tratamento(1,3%). O protocolo **VIII** foi utilizado 2 vezes em uma única égua. Nele foi realizado o tratamento sistêmico com Sulfadoxina acompanhado de lavagem uterina com RL, e em apenas 1 dos ciclos foi feito tratamento local com infusão de Nistatina durante o estro.

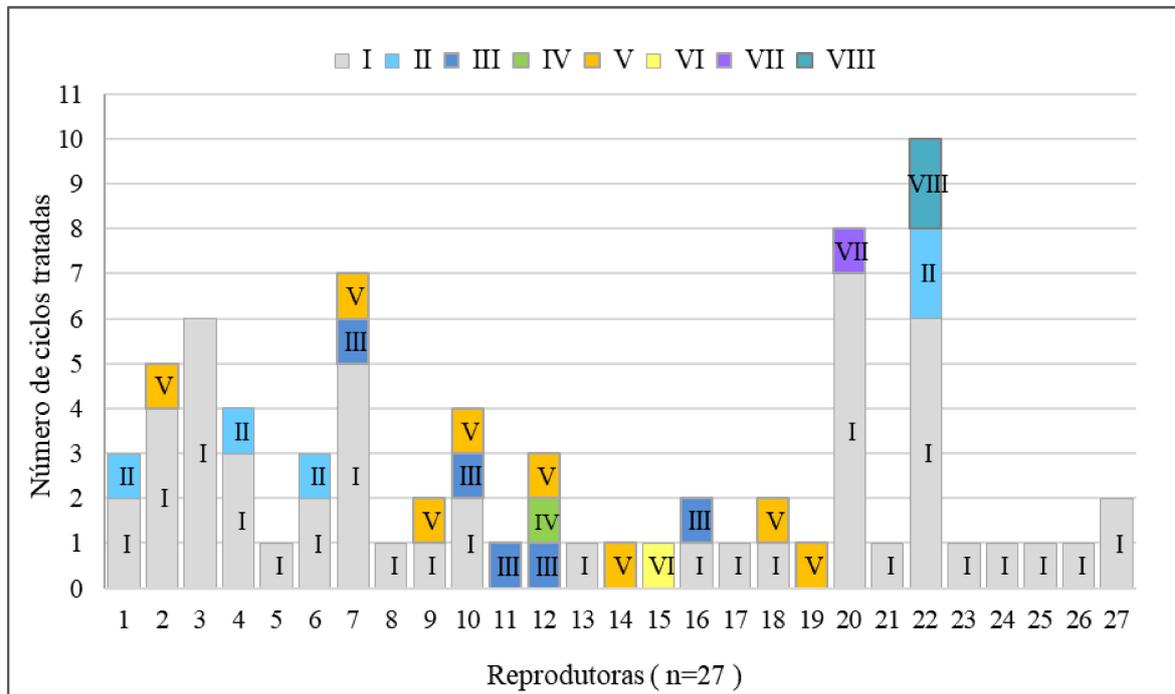
Tabela 7-Frequência dos tratamentos realizados, em relação ao número de éguas e ciclos reprodutivos

Protocolo	Número de éguas (n= 40)	Número de tratamentos
Grupo 1	23 (57,5%)	N= 67
I	17	45
II	4	5
III	5	5
IV	1	1
V	7	7
VI	1	1
VII	1	1
VIII	1	2
Grupo 2	17 (42,5%)	N= 6
I	5	6
Total de tratamentos realizados no rebanho		73

n= total de éguas de cada grupo

N= total de tratamentos em cada grupo

Gráfico I - Distribuição dos tratamentos realizados e número de ciclos tratados por égua da central



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Legenda do GRAF I (quantidade de tratamentos / protocolos utilizados / terapias realizadas) : (égua 1) 3 tratamentos / I e II / 2 lavados RL e 1 lavado H2O2; (égua 2) 5 tratamentos / I e V / 6 lavados RL e aplicação de Enrofloxaxina; (égua 3) 6 tratamentos / I / 7 lavados RL; (égua 4) 4 tratamentos / I e II / 3 lavados RL e 1 lavado H2O2; (égua 5) 1 tratamento/ I / 1 lavado RL; (égua 6) 3 tratamentos / I e II / 2 lavados RL e 1 lavado H2O2; (égua 7) 7 tratamentos/ I, III e V/ 9 lavados com RL, 1 lavado H2O2+DMSO e aplicação de Ceftiofur; (égua 8) 1 tratamento/ I / 1 lavado RL; (égua 9) 2 tratamentos / I e V / 2 lavado RL e aplicação de Enrofloxaxina; (égua 10) 4 tratamentos / I e III/ 3 lavados RL, 1 lavado H2O2+DMSO e aplicação de Enrofloxaxina; (égua 11) 1 tratamento/ III / 1 lavado H2O2+DMSO; (égua 12) 3 tratamentos / III, IV e V / 2 lavados RL, 1 lavado H2O2+DMSO, 2 infusões de O3, 2 infusões de ácido acético e aplicação de Enrofloxaxina; (égua 13) 1 tratamento / I / 1 lavado RL; (égua 14) 1 tratamento / V / 1 lavado RL e aplicação de Enrofloxaxina; (égua 15) 1 tratamento/ VI / 1 lavado H2O2+DMSO e aplicação de Enrofloxaxina; (égua 16) 2 tratamentos / I e III/ 1 lavado RL e 1 lavado H2O2+DMSO; (égua 17) 1 tratamento / I / 2 lavados RL; (égua 18) 1 tratamento / I / 2 lavados RL; (égua 19) 1 tratamento / V / 1 lavado RL e aplicação de Enrofloxaxina; (égua 20) 8 tratamento / I e VII / 10 lavado RL, 2 infusões de ácido acético; Ceftiofur e Itraconazol; (égua 21) 1 tratamento / I / 2 lavados RL; (égua 22) 10 tratamentos / I, II e VIII / 20 lavados RL, 3 lavado H2O2, 1 infusão de Nistatina e 2 aplicações de Sulfadoxina; (éguas 23;24;25;26) 1 tratamento / I / 1 lavado RL; (égua 27) 2 tratamentos / I / 2 lavados RL.

4.2.1 Grupo 1

As éguas do grupo 1 foram tratadas de acordo com sua manifestação clínica e avaliação do veterinário do centro de reprodução (n=22), apenas uma égua não foi submetida a tratamento durante a estação. No total, foram 67 tratamentos envolvendo diversas terapias (GRAF. II).

Seis éguas com sinais de endometrite não infecciosa (**rep. 3;5;8;13;17;18;21**) foram tratadas exclusivamente com lavagens uterinas com RL (I). Essas éguas receberam 12 tratamentos dos quais 8 foram efetivos. Basicamente, os tratamentos foram empregados ao observar o acúmulo de fluido uterino na tentativa de melhorar a eficiência uterina e prevenir a ocorrência de EPPC. A **reprodutora 3** foi acompanhada por onze ciclos reprodutivos apresentando acúmulo de fluido recorrente, ela foi submetida a 6 tratamentos com lavagem RL (I), onde 4 deles foram efetivos. Já a **reprodutora 13**, com idade de 11 anos, foi acompanhada durante 6 ciclos repetidos onde foi realizada uma lavagem uterina após a observação de fluido moderado durante o estro e após a inseminação. O tratamento com RL não foi efetivo e a estação reprodutiva dela foi sem aproveitamento. A **reprodutora 21** foi tratada com 2 lavagens RL após repetir quatro ciclos reprodutivos inférteis, sem relação com a presença de fluido. O ciclo tratado foi efetivo e ainda foi observada eficiência positiva dos ciclos seguintes.

Três éguas (7,5%) foram tratadas com protocolo I e II (**rep. 1, 4 e 6**). A **reprodutora 1** apresentou fluido estral exacerbado, diagnóstico de EPPC com repetição de 4 ciclos reprodutivos inférteis. Ela recebeu tratamento com lavado H2O2 (II) e 2 lavagens com RL (I). Os tratamentos foram considerados efetivos, observada o sucesso fértil dos ciclos seguintes ao

protocolo II e controle de novos quadros de endometrite persistente com o protocolo I. A **reprodutora 4** recebeu 1 tratamento com lavado H₂O₂ (II) eficiente e três ciclos tratados com lavado RL (I), dos quais 2 foram eficientes. Não foi observada a presença de fluido relacionado aos tratamentos realizados. A **reprodutora 6** recebeu uma lavagem com H₂O₂ após a repetição de 3 ciclos inférteis e uma lavagem com RL em outros dois ciclos, sem relação com fluido uterino. O protocolo II foi efetivo e os dois últimos ciclos não obtiveram embrião.

Duas reprodutoras foram tratadas com uma lavagem com H₂O₂ e DMSO (**rep. 11 e 16**). A **reprodutora 11** foi acompanhada por 4 ciclos, todos inférteis, um deles foi submetido ao protocolo III sem sucesso, foi observado ainda a presença de fluido discreto no dia seguinte ao tratamento. A **reprodutora 16** apresentou fluido moderado relacionado a hiperedema no estro e foi tratada sem sucesso com um lavado RL após a ovulação (I). Ela repetiu dois ciclos até ser submetida a um lavado com H₂O₂ e DMSO (III), obtendo sucesso na reprodução.

Dez éguas com diagnóstico de endometrite infecciosa receberam tratamento com antibiótico sistêmico, uma delas também foi associada a antibiótico local (Nistatina) e outra a administração oral de antifúngico (Itraconazol). Observou-se que a frequência da aplicação de antibióticos (tanto sistêmico quanto local) foi de 1 protocolo por égua durante toda a estação, com exceção da égua 22, que recebeu dois protocolos com Sulfadoxina durante a estação.

As **reprodutoras 2, 9, 14 e 19** receberam tratamento para endometrite bacteriana com aplicação de Enrofloxaxina e lavagem uterina com RL (V e I). As **reprodutoras 7 e 10** apresentaram idade elevada (18 e 13 anos), acúmulo de fluido frequente e acometimento infeccioso. Elas foram tratadas com aplicação de antibiótico, lavagens uterinas com RL e uma lavagem com H₂O₂ e DMSO cada (I, III e V). A **reprodutora 15** apresentou 16 anos de idade e acúmulo de fluido moderado tanto no estro quando após inseminação no único ciclo acompanhado, ela foi submetida a aplicação de Enrofloxaxina e lavagem com H₂O₂ e DMSO (protocolo VI).

A **reprodutora 12** apresentou endometrite com acúmulo de fluido moderado, inicialmente tratada com Enrofloxaxina (V), infusão de óleo ozonizado (O₃) e ácido acético (IV), e lavagem uterina com H₂O₂ e DMSO (III) no ciclo seguinte. Ambos os tratamentos foram considerados efetivos, sendo observado que após o tratamento primário foi obtido diagnóstico de gestação, seguido de morte embrionária (MEP).

A **reprodutora 20** foi tratada para endometrite fúngica de forma sistêmica com Ceftiofur e Itraconazol, e local com infusão de ácido acético e lavagens uterinas (VII). Também

foram realizadas terapias de lavagem uterina (I) em outros 7 ciclos para melhorar a eficiência do útero e evitar a reincidência do quadro infeccioso.

A **reprodutora 22** teve 10 ciclos submetidos a tratamentos para endometrite, entre eles foi utilizado antifúngico, antibiótico e lavagens uterinas com infusão de fármacos. Dois ciclos foram tratados com H₂O₂ (II), em um outro ciclo com infusão de Nistatina, lavagem uterina com RL e aplicação de Sulfadoxina (VIII). Apesar da efetividade inicial dos tratamentos, foi observada reincidência do quadro infeccioso e ela foi submetida a um novo protocolo antibiótico com Sulfadoxina e lavagens uterinas sucessivas (I).

4.2.2 Grupo 2

Cinco reprodutoras do grupo 2 receberam em média 1 tratamento preventivo de lavagem uterina com RL após a ovulação ou inseminação (rep. **32; 24; 25; 26 e 27**). Todos os tratamentos foram realizados após apresentarem pelo menos 1 ciclo infértil e ao observar fluido estral > 2cm nas éguas consideradas susceptíveis à endometrite. Basicamente, os tratamentos foram realizados para controlar a inflamação fisiológica provocada pelo sêmen e melhorar a eficiência uterina das éguas, sendo que 5 dos 6 tratamentos resultaram em eficiência reprodutiva positiva.

4.3 Efetividade dos tratamentos

A efetividade dos tratamentos foi estimada através da observação do sucesso fértil dos ciclos reprodutivos após sua aplicação e pelo beneficiamento da eficiência reprodutiva das éguas durante a estação, apresentados na (TAB.8). Em relação aos 73 ciclos tratados, 66% obtiveram êxito reprodutivo e em 34% não foi obtido embrião. O êxito dos tratamentos de lavado com ringer lactato foram verificados somente quando o ciclo de aplicação se apresentou fértil (por prenhez ou recuperação embrionária na coleta). Ao todo foram observados 33 tratamentos efetivos (45%) com protocolo I e 17 não efetivos (23%).

Já a efetividade dos tratamentos antimicrobianos foi avaliada tanto em relação a fertilidade do ciclo vigente, quanto sobre a melhora da fertilidade nos ciclos seguintes. Foram observados 3 tratamentos efetivos com o protocolo II (4%); 4 efetivos com protocolo III (5,4%); 1 tratamento com protocolo IV, respectivamente. Em relação aos tratamentos sistêmicos, 4 tratamentos com protocolo V e VI foram efetivos, e os tratamentos realizados com os protocolos VII e VIII também foram efetivos (TAB.8).

Tabela 8-Frequência da efetividade dos tratamentos utilizados, em relação a eficiência dos ciclos submetidos

Grupo 1			
Protocolo	N=67		TOTAL
	Efetivo	Não efetivo	
I	28	17	45
II	3	2	5
III	4	1	5
IV	1	0	1
V	3	4	7
VI	1	0	1
VII	1	0	1
VIII	2	0	2
	43 (59%)	24 (33%)	67

Grupo 2			
Protocolo	N= 6		
I	5	1	6
TOTAL	48 (66%)	25 (34%)	73

N= número de tratamentos em cada grupo

5 DISCUSSÃO

A endometrite representa um grande desafio na reprodução equina, apresentando altos índices de acometimento entre as éguas reprodutoras e comprometimento significativo de suas taxas reprodutivas. Tal fato pode se relacionar à alguns fatores agravantes, como o uso de animais susceptíveis, a falta de um manejo preventivo eficiente, tratamentos equivocados e a alta resistência de agentes infecciosos envolvidos. Por essa e outras razões, tal desafio deve ser manejado de forma prática e bem fundamentada na rotina da reprodução.

É ideal que o manejo terapêutico, assim como o reprodutivo, seja realizado de forma individual considerando todas as particularidades da égua para permitir adaptar o tratamento ao que melhor atende suas necessidades e combate os patógenos envolvidos. Por essa razão não houve protocolo de tratamento fixo no manejo das éguas avaliadas.

A repetição de ciclos e a presença de fluido uterino foram os principais marcadores de diagnóstico deste estudo, e as lavagens do útero representaram a base de todos os tratamentos

implementados na central. Foi verificado que 57,5% das éguas desenvolveram endometrite ao menos uma vez durante a estação (G1, n=23), ao contrário das 42,5% restantes não apresentaram sinais de acometimento (G2, n=17). No que diz respeito ao fluido uterino, ele foi observado em 62,5% (n=25) das éguas, e os lavados uterinos representaram 72,5% (n=82) das terapias realizadas da central.

A falha reprodutiva pode ser causada tanto por fatores inerentes a égua, quanto ao manejo reprodutivo e o sêmen utilizado na reprodução (CAMOZZATO et al., 2014). Apesar de não ter sido considerado os demais fatores que afetam a fertilidade dessas éguas, foi possível observar que, no geral, as reprodutoras do grupo 1 acumularam mais fluido, repetiram mais ciclos e conseqüentemente obtiveram eficiência reprodutiva inferior ao grupo 2 (21,6% inferior).

Foi notória a incidência de fluido nas reprodutoras que desenvolveram endometrite (n=21) e a importância da realização de lavagens uterinas no manejo dessas éguas. Embora frequentemente associados, a endometrite nem sempre está relacionada à presença de fluido intrauterino (SÁ et al., 2020). Foram identificadas 3 éguas que apresentaram endometrite subclínica (G1:13%) e 5 éguas susceptíveis que não desenvolveram endometrite (G2:29%).

De modo geral, foi observado que as éguas tratadas apenas com lavado (RL n=22) obtiveram sucesso no tratamento quando não houve acometimento infeccioso. Nestes casos, foi necessária a utilização de terapias adicionais com a infusão de fármacos e uso de antimicrobiano sistêmico. Os tratamentos adicionais foram adequados à cada égua, tendo em consideração sua clínica, histórico reprodutivo e o sucesso de tratamentos anteriores.

O diagnóstico de endometrite infecciosa foi independente da apresentação de fluido uterino, embora muito associada. O diagnóstico principal foi feito por meio de exames de cultura, antibiograma e antifungigrama para confirmar a presença de patógenos e direcionar a escolha dos antimicrobianos. O resultado de tais exames não foi avaliado neste estudo, não permitindo discutir sobre a etiologia infecciosa que acometeu as reprodutoras nem confirmar se o tratamento adicional realizado foi o mais adequado.

5.1 Presença de fluido uterino

O acúmulo de fluido uterino é o principal sinal de endometrite, porém não é um fator absoluto. É possível identificar inflamação uterina sem produção de conteúdo, assim como verificar a presença de fluido sem inflamação. Portanto, o que de fato define o desenvolvimento

da endometrite é a competência das éguas em eliminar rapidamente o conteúdo produzido e combater qualquer infecção (SÁ *et al.*,2020; PYCOC *et al.*, 2019).

A presença de fluido > 2 cm no estro e/ou por tempo superior à 12 horas pós a reprodução (IA ou cobertura) é um bom indicador da susceptibilidade das éguas, mas deve ser julgado também em relação ao seu aspecto ecográfico e em combinação à outros fatores, como a idade, histórico, manejo reprodutivo e o padrão de edema uterino (ROMEIRAS, 2017). Contudo, é muito importante reconhecer e manejar adequadamente as éguas que apresentam alto volume de fluido, pois a persistência desse conteúdo no útero por mais de 48 horas após a inseminação ou cobertura afeta a sobrevivência do embrião e aumenta as chances de infecção (PYCOCK *et al.*,2019; LIVINI *et al.*, 2013).

5.2 Lavagem uterina e tratamentos adicionais

O objetivo do manejo reprodutivo na central é maximizar a saúde e a eficiência reprodutiva das éguas. Na prática, o clínico veterinário trabalha com um número alto de reprodutoras e uma janela de tempo reduzida para se obter o aproveitamento. A realização de exames microbiológicos pode tornar o diagnóstico mais preciso, porém dificilmente atendem as demandas de tempo na rotina prática, por essa razão os tratamentos da endometrite são inicialmente instituídos com uma abordagem não específica (PYCOCK *et al.*, 2019).

A lavagem uterina foi a primeira linha de tratamento utilizada na rotina da central, representando uma prática fundamental para prevenção e o tratamento da endometrite nas reprodutoras (n=27). Seu uso foi descrito como método eficiente para promover a limpeza física do útero, além de ser descrito por trazer benefícios à resposta contrátil do útero, potencializar os mecanismos de defesa luminal pelo influxo de PMNs e melhorar as taxas reprodutivas (LIVINI, *et al.*, 2013; PYCOCK). Também vale ressaltar que a técnica permite a visualização das características do fluido e a coleta de amostra para exame de citologia e cultura (METCALF *et al.*,2015; LEBLANC *et al.*,2011).

Ao todo, foram realizadas 82 terapias de lavado RL (73%) distribuídas em 62 ciclos (21%) envolvendo 25 éguas do rebanho (62,5%). Destas, 6 reprodutoras (15%) receberam tratamento exclusivamente com ringer lactato (GRAF.I). As lavagens foram realizadas no período periovulatório, principalmente 24 horas após a inseminação para fins preventivos ou na necessidade de eliminar o excesso de conteúdo oriundo da inflamação. No geral, foi observado que a realização da terapia em alguns ciclos das reprodutoras que mostraram

acúmulo de fluido reduziu a frequência de EPPC e favoreceu seus índices reprodutivos (N=33 ciclos).

Entretanto, a solução de RL sozinha não é capaz penetrar o biofilme microbiano e combater a infecção uterina (CANISSIO *et al.*, 2020). Além disso, estudos mostraram que bactérias como a *Escherichia coli* podem utilizar lactato e outros cristaloides como substrato para o seu desenvolvimento, favorecendo o curso da infecção, portanto a lavagem uterina regular (sem fármacos) funciona apenas como terapia secundária no tratamento de endometrite bacteriana (CANISSIO *et al.*, 2020; MCDONNELL *et al.*, 1992). Nestes casos, a lavagem do útero foi combinada à infusão de fármacos e ao uso de antibióticos ou antifúngicos baseado no exame de cultura (40% / n=16 éguas).

Cerca de 12,5% (n=5) das éguas utilizaram a lavagem uterina com DMSO e/ou H₂O₂ como tratamento principal (GRAF.I). O peróxido de hidrogênio, o DMSO e o ácido acético (vinagre) são substâncias capazes de romper o biofilme e reduzir a biomassa de bactérias e fungos (YAHYA *et al.*, 2018). Apesar do amplo uso desses produtos, não se sabe exatamente como eles atuam sobre a microbiota uterina, e seu uso requer cautela para não lesionar o endométrio (SEGABINAZZI *et al.*, 2021; CANISSIO *et al.*, 2020).

O objetivo da lavagem do útero antes do tratamento farmacológico (seja ele sistêmico ou local) é reduzir o número de organismos infecciosos, remover o conteúdo inflamatório e potencializar a ação dos fármacos (LEBLANC, 2010). O tratamento antibacteriano específico foi feito com antibiótico sistêmico (Ceftiofur, Enrofloxaxina e Sulfadoxina), e o tratamento antifúngico utilizou infusão de nistatina (n=1), ácido acético (n=2), óleo ozonizado (n=1) e administração oral de Itraconazol (n=1).

Foi observada a reincidência da doença em diversas éguas, e daí a relevância de combinar diferentes terapias a fim de combater eficientemente os agentes envolvidos na endometrite. Cerca de 20% (n=8) das éguas receberam tratamento para endometrite bacteriana combinando as terapias intrauterinas e o uso de antibiótico, e 7,5% (n=3) combinando o tratamento antibacteriano, antifúngico e terapias de lavagem uterina (GRAF.I).

A resistência microbiana é uma grande preocupação e sabe-se que a produção de biofilme exerce papel essencial nesse sistema. Uma vez infectada por agentes resistentes, não só o tratamento desse animal se torna mais difícil, mas também o diagnóstico pode ser “mascarado”, resultando em infecções crônicas, tratamentos repetidos ou ainda ocasionar a disseminação de agentes multirresistentes (Carneiro, *et al.*, 2018). Pensando nisso, o uso de

terapias alternativas, capazes de combater a proliferação bacteriana a nível uterino é de grande valia para evitar o uso excessivo de antibióticos (MELO et al.,2019 ; LI et al., 2020).

6 CONCLUSÃO

A endometrite é uma patologia envolve uma abordagem multifatorial tanto etiológica quanto terapêutica. Os exames de ultrassom e citologia são os principais aliados na rotina de diagnóstico e permitem fazer a gestão rápida da égua que acumula fluido. Apesar deste não ser um parâmetro infalível, a visualização ecográfica de fluido uterino é um bom sinalizador para a abordagem das éguas. Entretanto é essencial a realização de exames de cultura e antibiograma para permitir o tratamento adequado e evitar resistência microbiana.

A lavagem uterina é a principal aliada no que diz respeito à prevenção e tratamento da endometrite nas éguas. Existem muitos fármacos não antibióticos disponíveis para associação, porém é necessário aprofundar melhor os estudos desses produtos para se obter melhores parâmetros para embasar sua utilização. O uso de antibióticos e antifúngicos é necessário no tratamento da endometrite infecciosa, e devem ser utilizados com responsabilidade.

Após o estudo de literaturas diversas sobre a fisiopatologia da endometrite e observando a dinâmica das éguas avaliadas, é condizente afirmar que a relação da endometrite e a presença de fluido é uma via de mão dupla. Pois que a inflamação uterina (patológica ou não) pode estimular à produção de fluido, do mesmo modo que o acúmulo de fluido permite a aderência de bactérias ao endométrio, infecção e manutenção do estado inflamatório. Sendo assim, o manejo terapêutico ideal é aquele que visa prevenir ou interromper este processo.

Contudo, é necessária uma avaliação mais aprofundada sobre as características intrínsecas e extrínsecas envolvidas em cada égua para permitir realizar uma análise confiável da eficiência dos tratamentos utilizados.

REFERÊNCIAS

- A. MORRIS, Lee H; MCCUE, P M; AURICH, Christine. Equine endometritis: a review of challenges and new approaches. **Reproduction**, [S.L.], v. 160, n. 5, p. 95-110, 3 nov. 2020. Bioscientifica. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1530/rep-19-0478>.
- BENKO T., M. BOLDIZAR, F. NOVOTNY, V.HURA, I. VALOCKY, K.DURIKOVA, M.KARAMANOVA, V.PETROVIC. **Incidence of bacterial pathogens in equine uterine swabs**. Equine Clinic, University of Veterinary Medicine and Pharmacy, Kosice, Slovak Republic. 2015. p.613-620. doi:10.17221/8529-VETMED
- BRINSKO, Steven P. BLANCHARD, T.; VARNER, D.; SCHUMACHER, J.; LOVE, C. **Manual of Equine Reproduction**. 3. ed. [S.L.]: Elsevier, 2011; 2003; 1998.
- BRINSKO, S.; BLANCHARD, T.; VARNER, D.; SCHUMACHER, J.; LOVE, C. Transrectal ultrasonography in broodmare practice. In: **Manual of Equine Reproduction**. Missouri: Elsevier Health Sciences, 2011. chap.5, p.65.
- BRINSKO S.P.; VARNER, D.D.; BLANCHARD, T.L.. The effect of uterine lavage performed four hours post insemination on pregnancy rate in mares. **Theriogenology**, [S.L.], v. 35, n. 6, p. 1111-1119, jun. 1991. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0093-691x\(91\)90358-k](http://dx.doi.org/10.1016/0093-691x(91)90358-k) .
- CAMOZZATO, Giovani Casanova. **Endometrite em Éguas**. 2010. 17 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre : Ufrgs, 2010.
- CAMOZZATO, G.C.; CAZALES, N.; PINHEIRO, E.M. et al. Endometritis in mares experimentally infected with three different strains of E. coli. **Pferdeheilkunde**, v.30, p.57-60, 2014.
- COLOMBO, Ilaria; MISLEI, Beatrice; MARI, Gaetano; IACONO, Eleonora; MERLO, Barbara. Effect of platelet lysate on uterine response of mares susceptible to persistent mating-induced endometritis. **Theriogenology**, [S.L.], v. 179, p. 204-210, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.12.001>.
- DASCANIO, John Joseph; MCCUE, Patrick. **Equine Reproductive Procedures**. Library Of Congress Cataloging-In-Publication, [S.I.], p. 1-106, 2014.
- DELL'AQUA JA, PAPA FO, LOPES MD, ALVARENGA MA, MACEDO LP & MELO CM 2006 Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. **Animal Reproduction Science** v. 94, p. 270–273. (<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.03.061>)
- ENGLAND, Gary C. W.. **Fertility and Obstetrics in the Horse**. [S.L.] 3^a ed.: Blackwell Publishing Ltd, 2005. 300 p.
- EVANS, T. J. *et al.* Clinical reproductive anatomy and physiology of the mare. In: YOUNGQUIST, R.; THRELFALL, W. **Current therapy in large animal theriogenology**. Philadelphia: WB Saunders, p. 46-47, 1997.
- FERRIS, Rayan *et al.* In vitro efficacy of nonantibiotic treatments on biofilm disruption of Gram-negative pathogens and an in vivo model of infectious endometritis utilizing isolates from the equine uterus. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s. l.], p. 631-639, 25 fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.02861-15> .
- FERREIRA, A. I. T. **Reprodução equina**. 54 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade do Porto, Porto, 2009.

FRISO, A.M.; SEGABINAZZI, L.G.T.M.; CYRINO, M.; CORREAL, S.B.; FREITASDELL'AQUA, C.P.; TEORO DO CARMO, M.; DELL'AQUA, J.A.; MIRÓ, J.; PAPA, F.O.; ALVARENGA, M.A. Perioovulatory administration of firocoxib did not alter ovulation rates and mitigated post-breeding inflammatory response in mares. **Theriogenology**, v. 138, p. 24- 30, 2019.

GINTHER, O.J. Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects (2nd ed). **EquiServices**, Cross Plains, WI., p.640, 1995.

GINTHER, O.J.; UTT, Matthew D.. Doppler ultrasound in equine reproduction: principles, techniques, and potential. **Journal Of Equine Veterinary Science**, [S.L.], v. 24, n. 12, p. 516-526, dez. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2004.11.005> .

GINTHER, O. J. *et al.* Luteal blood flow and progesterone production in mares. **Animal Reproduction Science**, v. 99, p. 213-220, 2007.

HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**. 7ª ed., Barueri: Manole, 2004. 513 p.

HUGHES JP, LOY RG. Investigations on the effect of intrauterine inoculations of Streptococcus zooepidemicus in the mare. In: **Proceedings Am Association of Equine Practices** 1969; 15:289-292.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica** 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 542p.

KATILA T. Evaluation of diagnostic methods in equine endometritis. **Reproductive Biology** , v.16 p. 189–196. 2016. (<https://doi.org/10.1016/j.repbio.2016.06.002>)

KENNEY RM., DOIG PA. **Equine endometrial biopsy**. In: Morrow DA (Ed). Current Therapy in Theriogenology. Philadelphia: WB Saunders. 1986; pg.723-729.

LEHMANN J, ELLENBERGER C, HOFFMANN C *et al.* (2011) “Morpho-functional studies regarding the fertility prognosis of mares suffering from equine endometrosis” **Theriogenology**. [S.L.] V 76, 1326-1336p.

LEBLANC, M. M. . Persistent Mating Induced Endometritis in the Mare: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment , in: **Recent Advances in Equine Reproduction**, B.A. Ball (Ed.). In: International Veterinary Information Service, New York. 2003.

LEBLANC, Mm; CAUSEY, Rc. Clinical and Subclinical Endometritis in the Mare: both threats to fertility. **Reproduction In Domestic Animals**, [S.L.], v. 44, p. 10-22, set. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01485.x>.

LEBLANC, M.M. Advances in the diagnosis and treatment of chronic infectious and post–mating-induced endometritis in the mare. **Reprod. Domest. Anim.**, [S.L.] v.45, p.21-27, 2010.

LEBLANC M.M.; MCKINNON A.O. Breeding the Problem Mare. In MCKINNON A.O.; SQUIRES E.L.; VAALA W.E.; VARNER D.D. **Equine Reproduction**, 2 ed. Estados Unidos: Wiley-Blackwell, 2011 cap. 272, p. 2620-2642.

LI, Jing; ZHAO, Yufei; GAO, Yu; ZHU, Yiping; HOLYOAK, G. Reed; ZENG, Shenming. Treatments for Endometritis in Mares Caused by Streptococcus equi Subspecies zooepidemicus: a structured literature review. **Journal Of Equine Veterinary Science**, [S.L.], v. 102, p. 103430, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103430>.

LIU IK & TROEDSSON MH. The diagnosis and treatment of endometritis in the mare: yesterday and today. **Theriogenology** 70 415–420. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.05.040>

- LIVINI, Marco; ZAMBONI, Armena; NECCHI, Denis. Effect of Pre-Insemination Uterine Lavage on Fertility in a Population of Subfertile Mares. **Aaep Proceedings: FROM THE TESTES TO THE OVARIES**, [S.I.], v. 59, p. 514-516, 2013. Disponível em: <https://aaep.org/sites/default/files/issues/TestesLivini.pdf> . Acesso em: 03 fev. 2022.
- LOPES, Jordana Luisa Portugal de Sena. Endometrite na égua [Monografia]. **Icbas - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**, Cidade de Porto, p. 1-21, 11 mar. 2013. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10216/66269>
- MALSCHITZKY, Eduardo; JOBIM, Maria Inês Mascarenhas; GREGORY, Ricardo Macedo; MATTOS, Rodrigo Costa. Endometrite na égua, novos conceitos. **Revista Brasileira Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 31, n. 1, p. 17-26, 2007.
- MATTOS, R.C.; CASTILHO, L.F.F.; MALSCHITZKY, E.; MATTOS, R.; GREGORY, R.M. Treatment of endometritis on experimentally infected mares : i – effect of lavagem, plasma and leucocytes on uterine bacterial clearance. **Arquivo Faculdade de Veterinária UFRGS**, v. 27, n.1, p.49-69, 1999.
- MATTOS, R.C.; MALSCHITZKY, E.; JOBIM, M.I.M. Endometrite na égua. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.27, n.2, p.150-157, 2003.
- MCCUE P & FERRIS RA. **Formulary and Protocols in Equine Reproduction**. Colorado State University, 2018.
- METCALF E.S.. 2015. The effect of Platelet-Rich Plasma (PRP) on intraluminal fluid and pregnancy rates in mares susceptible to Persistent Mating-Induced Endometritis (PMIE). **Journal of Equine Veterinary Science** Volume 34, Issue 1, January 2014, Page 128. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.10.087>
- MOREL, Davies; G., Mina C.. **Equine reproductive physiology, breeding and stud management**. 3. ed. [S.L.]: Cabi, 2008. 385 p.
- OLIVEIRA, I.B.D.; PEIXOTO, R.D.M.; SILVA, D.R.D. et al. **Análise comparativa entre o exame citológico e microbiológico no diagnóstico de endometrite equina**. **Vet. Zootec.**, v.17, p.43-46, 2010.
- PYCOCK, J.F. Therapy for Mares wiyh Uterine Fluid. In: SAMPER, J.C.; PYCOCK J.F.; MCKINNON, A.O. **Current Therapy in Equine Reproduction**. Estados Unidos: Elsevier, 2007. cap. 14, p. 93- 101.
- PYCOCK J.F. Treatment of Fluid Accumulation. In: MCKINNON A.O.; SQUIRES E.L.; VAALA W.E.; VARNER D.D. **Equine Reproduction**, 2 ed. Estados Unidos: Wiley-Blackwell, 2011. cap. 275, p. 2655-2664.
- ROSSDALE, P. D.; RICKETTS, S. W. **Equine Stud Farm Medicine**. Philadelphia. Baillière Tindall, 1980. p.564.
- SÁ, M.A.F. *et al.* Acute endometritis induced by Escherichia coli in mares evaluated through color doppler ultrasonography. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [S.L.], v. 72, n. 5, p. 1586-1598, set. 2020. Fap UNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-11904>.
- SAMPER, J. C. Artificial insemination with fresh and cooled semen. In: SAMPER, J. C. **Equine Breeding Management and Artificial Insemination**. 2. ed. Estados Unidos: **Elsevier Health Sciences**, p. 165-174, 2008.
- SÁNCHEZ, Gregorio Martínez et al. Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. **Ozone Therapy Global Journal**, v. 2, p. 121-139, 2012.

SEGABINAZZI, Lorenzo G. et al. 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

SERRA B, ZHANG J, MORALES MD, GUZMAN-Vazquez De Prada A, REVIEJO AJ & PINGARRON JM. A rapid method for detection of catalase-positive and catalase-negative bacteria based on monitoring of hydrogen peroxide evolution at a composite peroxidase biosensor. **Talanta**, v.75, p. 1134–1139. 2008. (<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.009>)

STRAUSS Jerome F.; BARBIERI, Robert L.; GARGIULO, Antonio R. **Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management**. 8. ed. [S.L.]: Elsevier, 2018. 1341 p.

THOMASSIAN, Armen. **ENFERMIDADE DOS CAVALOS**. 4. ed. [S.L.]: Livraria Varela, 2005. 573 p

TROEDSSON, M.H.T. Breeding-Induced Endometritis in Mares. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 705-712, dez. 2006. Elsevier BV. Disponível em : <http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2006.07.003>

TROEDSSON M.H.T ; WOODWARD EM. Our current understanding of the pathophysiology of equine endometritis with an emphasis on breeding-induced endometritis. **Reproductive Biology**. 2016 Mar;16(1):8-12. doi: 10.1016/j.repbio.2016.01.003 . pub. 2016 Jan 29. PMID: 26952748.

VANDERWALL, Dirk K.; WOODS, Gordon L.. Effect on fertility of uterine lavage performed immediately prior to nsemination in mares. **JYMA**, [S.I], v. 222, n. 8, p. 1108-1010, 2003. Disponível em: <http://www.equine-embryo-transfer.com/articles/JAVMA%20uterine%20lavage%20before%20breeding.pdf>.

WOLF CA, MASLCHITZKY E, GREGORY RM, JOBIM MI & MATTOS RC. Effect of corticotherapy on proteomics of endometrial fluid from mares susceptible to persistent postbreeding endometritis. **Theriogenology**, v. 77, p. 1351–1359, 2012. (<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.10.042>)

YAHYA MFZR, ALIAS Z & KARSANI AS. Antibiofilm activity and mode of action of DMSO alone and its combination with afatinib against Gram-negative pathogens. **Folia Microbiologica** v. 63, p. 23–30, 2018. ([Antibiofilm activity and mode of action of DMSO alone and its combination with afatinib against Gram-negative pathogens | SpringerLink](#))

GILBERT RO. Contagious equine metritis. In: Kahn CM, Line S, Aiello SE, editors. The Merck veterinary manual. 10th ed. **Whitehouse Station**, NJ: Merck and Co; 2014. Available at: http://www.merckvetmanual.com/mvm/reproductive_system/metritis_in_large_animals/contagious_equine_metritis.htm

ANNA ROVID. *Metrite Contagiosa Equina. **The center for food security and public health**. [s.i]: Csfph , 2015. Disponível em: [*Metrite Contagiosa Equina \(iastate.edu\)](#)

OIE (World Organization for Animal Health) Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris: OIE; 2012. Contagious equine metritis. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.05.02_CEM.pdf. Acessado em 03 de janeiro de 2022.

USDA / Metrite contagiosa Equina - [USDA APHIS | Meritite equina contagiosa \(CEM\)](#)

American Association of Equine Practitioners (AAEP) / Judicious use of antimicrobials guideline. <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/aaep-judicious-use-of-antimicrobials-guidelines>