

ENDOMETRITE EM ÉGUAS: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTOS CONVENCIONAIS E/OU ALTERNATIVOS

(Endometritis in mares: diagnosis and conventional and/or alternative treatments)

Gustavo Ferrer CARNEIRO^{1*}; Antonio Brito da SILVA FILHO¹;
Luiza Campelo CARNEIRO²

¹Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Rua Dom Manoel de Medeiros, S/N,
Dois Irmãos, Recife/PE, Brasil. ²Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP),
Recife/PE. *Email: carneirogustavo1@gmail.com

RESUMO

A endometrite é a principal causa de redução da fertilidade em éguas, além de gerar grandes transtornos econômicos e produtivos dentro do mercado do cavalo. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre o tema, abordando sua etiologia e principais consequências, o estado senil dos animais acometidos assim como seus mecanismos próprios de defesa uterina quer sejam mecânicos e/ou quimiotáticos. Avaliamos ainda os principais microrganismos envolvidos na endometrite bem como sua virulência e resistência antimicrobiana, um dos problemas mais graves e preocupantes que nos deparamos nos dias atuais. A virulência está relacionada à existência de genes que participam de processos fisiológicos necessários para a sobrevivência, encontrados em microrganismos patogênicos e não patogênicos. Dentre os fatores de virulência relacionados a microrganismos patogênicos do útero equino, a formação de biofilme, é um tema de grande relevância visto que a maioria dos microrganismos encontrados são capazes de produzir biofilme *in vitro*. Tentamos delinear os tratamentos utilizados (convencionais ou alternativos), incluindo a combinação de medicações anti-inflamatórias e antimicrobianas associada à correção de defeitos anatômicos. Esses tratamentos vão desde a limpeza física do endométrio, ao uso de drogas antimicrobianas, ecbólicas, mucolíticas, bem como imunomoduladores, concentrado de proteínas de caráter biológico (PRP), células tronco e Ozonioterapia.

Palavras-chave: equino, biofilme, endometrite, bactéria, fungo.

ABSTRACT

Endometritis is the main cause of reduced fertility in mares, in addition to generating major economic and productive disorders within the horse market. The objective of this work was to carry out a systematic review on the subject, addressing its etiology and main consequences, the senile state of the affected animals as well as their own uterine defense mechanisms, whether mechanical and / or chemotactic. We also evaluated the main microorganisms involved in endometritis as well as their virulence and antimicrobial resistance, one of the most serious and worrying problems that we face today. Virulence is related to the existence of genes that participate in physiological processes necessary for survival, found in pathogenic and non-pathogenic microorganisms. Among the virulence factors related to pathogenic microorganisms in the equine uterus, biofilm formation is a topic of great relevance since most of the microorganisms found are capable of producing biofilm *in vitro*. We tried to outline the treatments used (conventional or alternative), including the combination of anti-inflammatory and antimicrobial medications associated with the correction of anatomical defects. These treatments range from physical cleaning of the endometrium, to the use of antimicrobial, ecboic, mucolytic drugs, as well as immunomodulators, biological protein concentrate (PRP), stem cells and ozone therapy.

Key words: equine, biofilm, endometritis, bacterium, fungus

INTRODUÇÃO

A endometrite pode ser definida como um processo inflamatório local, atingindo principalmente as camadas mais superficiais do útero em resposta a agentes estranhos como plasma seminal, espermatozoides, proteínas e bactérias do sêmen, infecções bacterianas e/ou

fúngicas oportunistas. As alterações causadas no endométrio devido ao processo inflamatório levam à incapacidade de concepção, morte embrionária precoce, resultando no incremento dos custos de produção (DIEL DE AMORIM *et al.*, 2015).

Objetivou-se com este trabalho realizar uma revisão sistemática sobre endometrite equina, sua etiologia, o estado senil dos animais acometidos assim como os mecanismos próprios de defesa uterina mecânicos e quimiotáticos. Avaliando ainda os principais microrganismos envolvidos no processo bem como sua virulência e resistência antimicrobiana. Além de delinear os tratamentos utilizados (convencionais ou alternativos), incluindo a combinação de medicações anti-inflamatória e antimicrobianas associadas a correção de defeitos anatômicos.

DESENVOLVIMENTO

Endometrite: causas e consequências

A endometrite pode ser classificada como: persistente pós-cobertura; crônica; subclínica; infecciosa; aguda pós-parto e venérea (KATILA, 2016). Na maioria das vezes, a endometrite infecciosa apresenta origem bacteriana, sendo as bactérias *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, mais identificadas nas culturas microbiológicas (TROEDSSON, 2011). Todavia, fungos leveduriformes e filamentosos, são potencialmente patogênicos para o endométrio das éguas (LEBLANC, 2011).

Os sintomas clínicos mais observados na endometrite são a presença de líquido intrauterino (LIU), edema endometrial excessivo ou com padrão incomum ao ultrassom, encurtamento do ciclo estral, vaginite, cervicite, exsudato mucopurulento e perda embrionária precoce, sendo que essas alterações clínicas podem variar em intensidade de acordo com a causa e o tipo de patógeno envolvido (DIEL DE AMORIM *et al.*, 2015).

Até o momento, para o diagnóstico da endometrite, ainda não há um método que compreenda facilidade de execução, baixo custo e rapidez nos resultados. Desta forma, o uso de múltiplos achados durante o exame ginecológico torna-se a forma mais eficiente de diagnosticar esta enfermidade (FERRIS *et al.*, 2016).

A endometrite quando mal diagnosticada e tratada de forma inespecífica pode evoluir para um processo chamado de endometrite degenerativa crônica ou endometrose, que consiste em uma alteração degenerativa que surge como resultado de processos normais de envelhecimento, de multiparidade ou pode ser produto de reinfecção contínua. (TROEDSSON, 2011).

Éguas resistentes x éguas suscetíveis

As éguas podem ser divididas em dois grupos de acordo com a sua predisposição ao desenvolvimento da endometrite, aquelas consideradas suscetíveis e as resistentes. As éguas suscetíveis são aquelas que têm propensão para desenvolver endometrite persistente, especialmente devido à dificuldade na eliminação de produtos da inflamação e detritos, após o parto ou cobrição. As éguas resistentes são aquelas que não têm tendência para desenvolver uma infecção uterina, pois conseguem executar uma rápida e eficaz depuração do útero (TROEDSSON *et al.*, 1993).

Mendonça *et al.* (2016), ao avaliarem as diferenças relacionadas as respostas imunológicas entre éguas resistentes e suscetíveis, demonstraram que as éguas resistentes apresentaram maior expressão de mRNA para IL-1, IL-6 e IL-10, enquanto éguas suscetíveis apresentaram um aumento significativo no número de neutrófilos. Este fato pode ser justificado devido a capacidade que as éguas suscetíveis possuem em expressar com maior quantidade mRNA endometrial para citocinas pró-inflamatórias e menor nível de citocinas anti-inflamatórias, o que favorece um elevado número de células em seu endométrio quando comparado às éguas resistentes.

Mecanismos de defesa uterina

Normalmente, as éguas dispõem de mecanismos de defesa físicos, mecânicos e celulares, capazes de eliminar os microrganismos e produtos inflamatórios causadores de endometrite. (FERRIS, 2016). A vulva, o esfíncter vestibulo-vaginal e a cérvix representam três barreiras físicas para prevenir infecções uterinas. Se uma dessas barreiras não é funcional, a égua estará propensa a pneumovagina, podendo levar a aspiração de bactérias e irritação do útero. A depuração uterina a partir das contrações miometriais, o relaxamento da cérvix e a drenagem linfática, são considerados formas de defesa mecânicas (TROEDSSON, 2011).

A resposta inflamatória no endométrio ocorre rapidamente após a entrada de patógenos no lúmen uterino, resultando na migração de neutrófilos para o interior do útero e do líquido intrauterino, o qual contém acúmulos de mediadores inflamatórios (TROEDSSON *et al.*, 1993). O início da quimiotaxia de polimorfonucleares é rápido e a duração de infiltração é relativamente curta, assegurando a remoção dos agentes externos, com subsequente retorno do endométrio a um estado de normalidade, preparando-o para receber o embrião (KATILA, 2016).

Durante os processos quimiotáticos nas infecções bacterianas, a resposta inicial do hospedeiro inclui uma produção exacerbada de citocinas, pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-17A e IFN- γ) promovem ativação e fagocitose de macrófagos, aumento de imunidade mediada por células e estimulação da síntese de proteínas de fase aguda. As citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) têm função imunorregulatória e no desenvolvimento da resposta imunológica humoral pela promoção de diferenciação de células B e produção de anticorpos. Sabe-se que esses mediadores atraem maior quantidade de células de defesa para o sítio da inflamação, favorecendo o acesso dessas células e melhorando a competência da eliminação do agente. Sendo as prostaglandinas responsáveis por causar alterações na permeabilidade vascular, as citocinas por manter ativo o processo inflamatório e as elastases, colagenases e gelatinases por beneficiarem o aporte de células, promovendo um processo de reparação imediato. O óxido nítrico torna-se encarregado de promover a lise de bactérias já fagocitadas pelos neutrófilos (MENDONÇA, 2016).

Principais microrganismos causadores de endometrite

Oliveira *et al.* (2010), relataram crescimento bacteriano em 39% dos animais que não possuíam inflamação uterina de acordo com o diagnosticado no exame citológico, com o isolamento de *E. coli* em 28% das éguas sadias e o citológico negativo. Como também observaram a prevalência de 25% para *E. coli*; 25% para *Klebsiella* spp.; 25% *Shigella* spp. e 25% para *Bacillus* spp. em animais com presença de processo inflamatório.

Apesar das infecções bacterianas em casos de endometrite na espécie equina serem mais comuns do que as fúngicas, a incidência de endometrite fúngica tem aumentado consideravelmente. Batista *et al.* (2008) demonstram a prevalência de 60% de casos de endometrite fúngica, causada por *Candida* sp. em culturas microbiológicas de éguas. Assim como, Ribas *et al.* (2014) demonstraram resultados com prevalência de 20,8% de endometrite fúngica, sendo *Candida* sp. o fungo mais prevalente, houve também incidência de fungos filamentosos como o *Trichosporon penicillatum*. Nascimento Júnior *et al.* (2019) demonstraram prevalência de 30,2 % de endometrite fúngica, sendo *Aspergillus* spp e *Candida albicans*, *Curvalaria* spp, *Cladosporium* spp. e *Zygomices* spp. os fungos isolados nas amostras processadas.

Virulência / Resistência microbiana

Define-se por virulência, a capacidade quantitativa de um agente infeccioso em provocar doença e permanecer dentro do hospedeiro. A sobrevivência desses patógenos sobre condições adversas impostas pelo ambiente é possível pela expressão de seus diferentes fatores de virulência, cujas funções primárias são inibir as respostas imunitárias do hospedeiro e contribuir para patogênese da infecção (ÜNA *et al.*, 2012).

Dentre os fatores de virulência que estão relacionados às bactérias patogênicas do útero equino, pode-se citar a formação de biofilme, fato este de grande relevância tendo em vista que, estudos comprovam que *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumonia*, são capazes de produzir biofilme *in vitro* (FERRIS *et al.*, 2016). Como também, *Aspergillus* spp. e *Candida* spp. possuem essa mesma capacidade (NASCIMENTO JÚNIOR *et al.*, 2019).

Outro fator importante como mecanismo de sobrevivência dos microrganismos é a resistência a agentes antimicrobianos. Através dela foram selecionadas características pelas quais as bactérias tornaram-se capazes de escapar da ação dos fármacos. Com o passar das décadas, essa resistência sofreu um aumento considerável, estabelecendo-se como umas das principais preocupações em saúde pública (KUEN, 1994).

Na medicina veterinária, o uso intensivo de antimicrobianos pode resultar na seleção de bactérias resistentes, tornando a ação dos princípios ativos menos eficazes e permitindo que bactérias patogênicas se adaptem ao ambiente competitivo. A associação de fatores de virulência e resistência a antibióticos são importantes mecanismos necessários para sobrevivência das bactérias sob condições adversas (BECEIRO *et al.*, 2013).

Em nosso laboratório, (dados no prelo para publicação) ao serem avaliadas 95 amostras positivas na cultura microbiológica de éguas da zona da mata e do agreste pernambucano, observou-se 100% de resistência para os antibióticos β -Lactâmicos, para bactérias do gênero *Klebsiella* sp. Além disso, todas as bactérias do gênero *Staphylococcus* sp. apresentaram 100% de resistência para todos os antibióticos testados (Tetraciclina, Neomicina, Estreptomicina, Azitromicina, Gentamicina e Penicilina).

Biofilme em casos de endometrite

Alguns estudos demonstram que os mecanismos que as bactérias utilizam para desenvolver os biofilmes são complexos e necessitam da participação de muitos tipos de proteínas e genes, dentre eles os antígenos capsulares PS/A chamado de polissacarídeo

capsular/adesina, o qual confere a capacidade dos microrganismos se aderirem a superfícies bióticas e abióticas, e o PIA (polissacarídeo intercelular adesina) que está relacionado à capacidade multiplicação dos microrganismos para formar o biofilme. Estes polissacarídeos são sintetizados a partir da liberação de proteínas codificadas pelo gene *icaABCD*, sendo desta forma fundamental para formação de biofilme e de outros fatores de virulência (NASR *et al.*, 2012).

Ferris *et al.* (2016), utilizando um modelo de endometrite infecciosa em éguas, conseguiram evidenciar uma infecção uterina envolvida por biofilme, onde foi possível observar que as micro-colônias de exopolissacarídeos são multifocais, com a maior aderência ocorrendo entre as dobras do tecido e nos cornos uterinos e que as bactérias estão em maior número nas porções mais profundas das glândulas endometriais em comparação com a superfície luminal. Isso pode levar a um diagnóstico de um animal falso negativo em virtude da dificuldade de isolamento dessas bactérias que se encontram nas porções mais profundas das glândulas endometriais caracterizando uma endometrite subclínica (VARGAS *et al.*, 2019).

Assim, uma das características mais impressionantes e consistentemente relatadas das populações microbianas que crescem como biofilmes é o aumento da resistência intrínseca aos agentes antimicrobianos. Como resultado, agentes antibióticos e biocidas convencionais frequentemente falham em erradicar microrganismos infecciosos de hospedeiros ou de superfícies duras inertes quando presentes em um biofilme (NASCIMENTO JÚNIOR *et al.*, 2019).

TRATAMENTOS CONVENCIONAIS E NÃO CONVENCIONAIS

O delineamento do tratamento mais adequado está intimamente relacionado à identificação da etiologia da enfermidade, desse modo é crucial sua determinação para a realização dos tratamentos mais indicados e eficazes para cada paciente. Geralmente as terapias incluem a combinação de medicações, comumente antimicrobianos, correção de defeitos anatômicos e utilização de anti-inflamatórios (LEBLANC, 2011). Tratamentos que parecem modular ou mesmo suprimir a resposta imune como forma de reduzir a inflamação uterina reprodutiva tem sido estudada nos últimos anos.

Lavagem uterina

É empregada como forma de promover limpeza física do endométrio, facilitando a ação de drogas a serem infundidas posteriormente, como antibióticos, que não agem satisfatoriamente na presença de piócitos ou tecidos necróticos, além disso, a lavagem uterina estimula a liberação de ocitocina endógena (ROMEIRAS, 2017).

Drogas Ecbólicas

Tais como a ocitocina trata-se de um método eficaz para o tratamento não invasivo para a eliminação de qualquer fluido intrauterino. Pode ser administrada após 4 horas da IA e dosada repetidamente nas próximas 24 a 48 horas para eliminar o líquido do útero. A dose baixa de ocitocina (10 UI / égua) por via intravenosa produz boas contrações que ajudam a expelir o fluido uterino. Uma maior duração da atividade pode ser obtida por administração

intramuscular (20 UI/égua). A $PGF_{2\alpha}$ tais como Cloprostenol (250mcg/égua) ou dinoprost (5mg/égua) também podem produzir contrações uterinas significativas.

Antibiotecoterapia

A endometrite é comumente tratada por infusão intrauterina de um antibiótico apropriado em um período de 3 a 7 dias, dependendo do grau de infecção, durante o estro. Os antibióticos mais comumente utilizados são o ceftiofur, seguido da gentamicina, ticarcilina com ácido clavulânico, Ampicilina, Penicilina Procaína, Amicacina, Penicilina Potássica e Ticarcilina. Sendo que a grande maioria desses fármacos, com exceção da Amicacina, não apresentam indicação para uso tópico intrauterino. Este fato passa a ser importante, pois o desenvolvimento da resistência bacteriana é considerado inexorável e o uso de antimicrobianos com espectro maior do que necessário associado a um esquema posológico inadequado são fatores que facilitam a seleção de cepas resistentes (DASCANIO, 2011).

Desta forma, uma das principais estratégias que pode ser adotada para evitar a resistência bacteriana é o uso racional dos antibióticos, pois para que determinado agente antimicrobiano apresente níveis séricos satisfatórios é necessário que os processos de absorção, distribuição e eliminação sejam eficientes e para tanto o respeito às doses e vias de administrações são fundamentais (HOEFEL e LAUTERT 2006).

Antifúngicos

A terapia para endometrite fúngica envolve o tratamento da infecção ativa por meio de métodos como lavagem uterina com ácido acético diluído ou iodopovidona diluída, além de infusão sistêmica e / ou intrauterina de agentes antifúngicos, bem como correção de fatores predisponentes que podem resultar em falha no tratamento (FERRIS, 2016).

Na Medicina Veterinária, existem duas classes de drogas antifúngicas que são comumente usadas: os azóis e os polienos. Estas drogas interferem na membrana citoplasmática de fungos por ligação ao ergosterol (polienos) ou inibindo a sua síntese (azóis). Em geral, polienos têm uma atividade fungicida contra a maioria dos fungos patogênicos, enquanto os azóis são considerados fungistático, ou seja, inibem o crescimento dos fungos (COUTINHO DA SILVA e ALVARENGA, 2011). Para tratamento de éguas contaminadas com fungos, recomenda-se a infusão intrauterina de 5000 UI de Nistatina (polieno) por 7 a 10 dias, ou 3200 mg de Cetoconazol (azois) durante o mesmo período.

Plasma Rico em Plaquetas

O plasma rico em plaquetas (PRP) trata-se de um concentrado de proteínas de caráter biológico, utilizado em terapias, que consiste em retirar uma quantidade de sangue do próprio animal ou de outro animal sadio. Este derivado do sangue total contém três a cinco vezes mais plaquetas do que os níveis fisiológicos. Sua ação visa atenuar ou até mesmo interromper o processo inflamatório e promover a recuperação do endométrio lesado através da sua ação mitogênica e neovascular (MONTEIRO *et al.*, 2019). Nestes estudos, Monteiro *et al.* (2019), concluíram que o PRP pode ser utilizado como adjuvante às terapias de suporte na tentativa de modular a resposta inflamatória pós-cobertura em éguas e com isso melhorar as taxas de fertilidade, através da ativação das plaquetas, com liberação de fatores de crescimento, tais como: fator de transformação de crescimento β (TGF- β), fator de crescimento semelhante a

insulina 1 (IGF-1), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento epidermal (EGF), fator de crescimento epidermal derivado das plaquetas (PDEGF), fator de crescimento hepatocitário (HGF), tromboplastina plaquetária, visto que estes fatores agem regulando o metabolismo celular, com isso haverá uma reparação tecidual e atuando sobre a inflamação.

Ozonioterapia

O uso do Ozônio (O₃) tem entrado como alternativa no tratamento de endometrites. O ozônio ajuda na estimulação de linfócitos e monócitos para auxiliar na liberação de várias citocinas que melhoram o tecido de regeneração e iniciar os processos de tecido granulação e formação epitelial. O ozônio rompe a membrana celular dos microrganismos. Os efeitos da ozonioterapia estão relacionados às suas propriedades reparadoras, oxigenantes, antioxidantes, imunomoduladora, vasodilatadora, analgésicas e antiinflamatórias. Além disso, o O₃ atua tanto como germicida quanto fungicida devido ao processo oxidativo dos peróxidos presentes na microbiota que são destruídas pelo ozônio. O ozônio ataca a membrana plasmática de bactérias pelos glicolípídeos ou aminoácidos como o triptofano e atua sobre grupos sulfidrila de certas enzimas interrompendo a atividade enzimática de bactérias (DURRANI *et al.*, 2017). Vargas *et al.* (2019), utilizando óleos vegetais ozonizados na dose de 40 mL na extremidade de cada corno uterino, observaram uma eficiente remoção do biofilme uterino em 100% das éguas doadoras de embriões tratadas e com histórico de endometrites recorrentes. As taxas de recuperação embrionária foram de 62,5% pós-tratamento.

Células tronco

Ferris *et al.* (2014) avaliaram a capacidade do soro autólogo (SCA) e das células tronco mesenquimais (CTMs) na modulação da resposta inflamatória ao desafio dos espermatozoides após acasalamento em éguas saudáveis e encontraram uma diminuição considerável do número de neutrófilos no lúmen uterino 6 horas após a IA. Além disso, o uso das CTMs ainda proporcionou um aumento da citocina antiinflamatória IL-1. As CTMs têm como função secretar moléculas bioativas em resposta a lesão tecidual e o soro condicionado autólogo tem altas concentrações de citocinas anti-inflamatórias e fatores de crescimento. Em outro estudo, Pavão (2013), observou que o tratamento de éguas com processo crônico degenerativo com células tronco mesenquimais (CTMs) oriundas da medula óssea foi eficiente em melhorar a arquitetura histológica no que diz respeito a atividade e distribuição glandular e bem como a diminuição do tecido fibrótico.

Imunomoduladores

A administração de imunomoduladores tem por objetivo o alcance do equilíbrio da expressão das citocinas pró e anti-inflamatórias e a reposição da homeostasia da resposta inflamatória local, colaborando para diminuição da endometrite relacionada à cobrição e aumento da taxa de concepção. Os glicocorticoides suprimem a resposta imunitária, diminuem a expressão das citocinas pró-inflamatórias, promovem melhorias dos mecanismos de defesa uterina e melhoram a resposta antiinflamatória. (PASOLINI *et al.*, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto é possível observar que endometrite ainda é um gargalo que em muitos casos impedem o desenvolvimento de resultados satisfatórios na reprodução equina. Os microrganismos estão a cada dia mais evoluídos no que diz respeito a capacidade de virulência e consequente resistência a antimicrobianos. A formação de biofilme é uma dessas características, que favorece o desenvolvimento das bactérias e fungos dentro do ambiente uterino. Este importante mecanismo de proteção microbiana interfere na efetividade de drogas antimicrobianas bem como formam um ambiente propício para a troca de material genético, incrementando a resistência microbiana a diferentes e inóspitas condições.

REFERÊNCIAS

- BATISTA, I.O.; OLIVEIRA, A.A.F.; PINHEIRO JÚNIOR J.W.; PEIXOTO, R.M.; TELES, J.A.A.; MOTA, R.A. Endometrite por *Candida* sp. e outros microrganismos associados em éguas doadoras de embrião na Zona da Mata do Estado de Pernambuco – Brasil. *Medicina Veterinária*, v.2, n.4, p.41-44, 2008.
- BECEIRO, A.; TOMÁS, M.; BOU, G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clinical Microbiology Reviews*. v.26, n.2, p.185-230, 2013.
- COUTINHO DA SILVA, M.A.; ALVARENGA, M.A. Fungal endometritis in mares. *Equine Reproduction*. Iowa: 2ª ed., Wiley-Blackwell, 2011. 3056p.
- DASCANIO, J. How and when to treat endometritis with systemic or local antibiotics. *AAEP Reproduction*, v.57, n.1, p.24–31, 2011.
- DIEL DE AMORIM, M.; GARTLEY, C.J.; FOSTER, R.A.; HILL, A.; SCHOLTZ, E.L.; HAYES, A.; CHENIER, T.S. Comparison of clinical signs, endometrial culture, endometrial cytology, uterine low volume lavage, and uterine biopsy, and combinations in the diagnosis of Equine Endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.44, n.1, p.54-61, 2015.
- DURRANI, A.Z.; RAZA, M.U.; CHANNA, A.A. An Alternative Therapy with Ozone to Avoid Antimicrobial Resistance (AMR) in Uterine Infections in Dairy Cattle. *Biomedical. Journal os Scientific & Technical Research*. v.1, n.1, p.774-778, 2017.
- FERRIS, R.A.; FRISBIE, D.D.; MCCUE, P.M. Use of mesenchymal stem cells or autologous conditioned serum to modulate the inflammatory response to spermatozoa in mares. *Theriogenology*, v.82, n.1, p.36–42, 2014.
- FERRIS, R.A.; HENNET, M.R.; BORLEE, B.R.; BORLEE, G.I.; MCCUE, P.M. Detection of Bacterial Biofilm and Evaluation of the Host Immune Response Using an Experimental Model of Bacterial Endometritis. In: *Proceeding of the AAEP 62nd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, Orlando, Florida, 2016.
- HOEFEL, H.H.K.; LAUTERT, L. Administração endovenosa de antibióticos e resistência bacteriana: responsabilidade da enfermagem. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v.8, n.3, p.441-449.

KATILA, T. Evaluation of diagnostic methods in equine endometritis. *Reproductive Biology*. v.198, n.1, p.8, 2016.

KUEN, M.J. Genetic, biochemical and structural studies of biogenesis of adhesive pill in bactéria. *Methods in Enzymology*. v.236, n.1, p.282-306, 1994.

LEBLANC, M.M.; MCKINNON, A.O. Breeding the problem mare. In: MCKINNON A.O., SQUIRES E.L., VAALA W.E., VARNER, D.V., *Equine Reproduction*, 2^a ed., U.K: Wiley-Blackwell, 2011. 3056p.

MENDONÇA, V.H. Variação da concentração de marcadores inflamatórios em lavados uterinos de éguas com endometrite naturalmente acometida. 2016. 72p. (Doutorado em Ciência Animal). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba/SP, 2016.

MONTEIRO, A.T.; TONGU, E.A.; SEGABINAZZI, L.G.T.M.; ALVARENGA, M.A. Plasma rico em plaquetas uma nova alternativa para o tratamento da endometrite fúngica. *Revista Brasileira de Medicina Equina*, n.81, 2019. 48p.

NASCIMENTO JÚNIOR, J.A.A.; CORREIA, M.T.S.; CARNEIRO, G.F. Identificação fúngica e Formação de Biofilme Provenientes de Amostra Endometriais de éguas. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v.43, n.2, p.601-603, 2019.

NASR, R.A.; ABUSHADADY, H.M.; HUSSEIN, S.H. Biofilm formation and presence of *icaAD* gene in clinical isolates of staphylococci, *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, v.13, n.3, p.269–274, 2012.

OLIVEIRA, I.B.; PEIXOTO, R.M.; SILVA, D.R.; PINHEIRO JÚNIOR, J.W.; OLIVEIRA, A.A.F.; MOTA, R.A. Análise comparativa entre o exame citológico e microbiológico no diagnóstico de endometrite equina. *Veterinária e Zootecnia* v.17, n.1, p.43-46, 2010.

PASOLINI, M.P.; PRETE, C.D.; FABBRI, S.; AULETTA, L. Endometritis and Infertility in the Mare – The Challenge in Equine Breeding Industry – A Review. In *Genital Infections and Infertility*, p.285–328, 2016. Acesso em 22/09/2020. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/genital-infections-and-infertility/endometritis-and-infertility-in-the-mare-the-challenge-in-equine-breeding-industry-a-review>.

PAVÃO, G.D.A. Utilização de células tronco mesenquimais autólogas para o tratamento de éguas com endometrite crônica degenerativa. 2013. 99p. (Doutorado em Medicina Veterinária). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. 2013.

ROMEIRAS, M.I.B. Abordagem da Endometrite num centro de reprodução equina: presença de fluido uterino como parâmetro indicador da inflamação. 2017. 113p. (Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2017.

TROEDSSON, M.H.T.; LIU, I.K.M.; THURMOND, M. Function of uterine and blooderived polymorphonuclear neutrophils in mares susceptible and resistente to chronic uterine infection: Phagocytosis and Chemotaxis. *Biology of Reproduction*. v.49, n1, p.507-514, 1993.

TROEDSSON, M.H.T. Endometritis. In: MCKINNON, A.O.; SQUIRES, E.L.; VAALA, W.E.; VARNER, D.V., editors. Equine Reproduction, 2^a ed., U.K: Wiley- Blackwell; 2011. 3056p.

ÜNA, N.; ASKAR, S.; MACUN, H.C.; SAKARYA, F.; ALTUN, B.; YILDIRIM, M. Pantovallentine leukocidin and some exotoxins of Staphylococcus aureus and antimicrobial susceptibility profile os staphylococci isolated from milks of small ruminants. Tropical Animal Health and Production, v.44, n1, p.573-579, 2012.

VARGAS, H.; CARNEIRO, G.F.; SILVA FILHO, A.B.; NASCIMENTO JUNIOR, J.A.A. Identificação de endometrite subclínica em éguas doadoras de embriões. Revista Acadêmica Ciência Animal, v.1, n1, p.281-282, 2019.

VARGAS, H.; NASCIMENTO JUNIOR, J.A.A.; MACIEL JÚNIOR, G.N.; OLIVEIRA, E.R.G.; OLIVEIRA, P.; FERNANDES, I.; OLIVEIRA, V.; CARNEIRO, G.F.; CORREIA, M.T. Natural Products Derivatives are able to biofilm breakge *in vitro* of bacteria isolated from mare uterus. Anais do Congresso Latinoamericano de Microbiologia. v.1, n1, p.222, 2019.