

LETÍCIA PATRÃO DE MACEDO

**ENDOMETRITE PERSISTENTE PÓS - COBERTURA
EM ÉGUAS**

Monografia apresentada à Disciplina de Seminários I, do Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Câmpus Botucatu. Área de Concentração : Reprodução Animal.

Professores Responsáveis : Profa. Dra. Maria Denise Lopes
Prof. Dr. Sony Dimas Bicudo

Botucatu
Maio- 2002

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVO	4
2. REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1. CONCEITO DE ÉGUAS RESISTENTES E SUSCEPTÍVEIS	5
2.2. MECANISMOS DE LIMPEZA UTERINA	6
2.2.1. Neutrófilos polimorfonucleares (PMNs)	6
2.2.1.1. <i>Fatores que interferem na resposta inflamatória</i>	7
2.2.2. Imunoglobulinas	8
2.2.3. Contratilidade Uterina e Drenagem Linfática	8
3. DIAGNÓSTICO	10
4. TRATAMENTO	11
4.1. LAVADOS UTERINOS	11
4.2. OCITOCINA	11
4.3. PROSTAGLANDINAS	12
4.4. ANTIBIÓTICOS	12
4.5. INFUSÕES INTRAUTERINAS DE PLASMA HOMÓLOGO	12
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

LISTA DE ABREVIATURAS

EEPC: endometrite persistente pós-cobertura

EV: endovenoso

IA: inseminação artificial

IM: intramuscular

PGF2 α : prostaglandina F2 α

PMNs: polimorfonucleares

UI: unidades internacionais

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVO

O estudo das endometrites na espécie equina desperta o interesse de vários cientistas há vários anos em todo mundo. Isso se deve ao fato de ser uma das maiores causas de subfertilidade e infertilidade em éguas.

É sabido que o processo inflamatório induzido pós-cobertura pelo sêmen e por microrganismos é um evento fisiológico e necessário para manter o ambiente uterino adequado para o recebimento do embrião. Entretanto, algumas éguas consideradas susceptíveis à endometrite são incapazes de debelar esse processo inflamatório no tempo adequado e desenvolvem endometrite persistente pós cobertura, resultando em altos índices de perda embrionária.

Os primeiros estudos para identificar as possíveis causas da susceptibilidade dessas éguas se baseavam na hipótese da deficiência de algum fator imunológico envolvido no processo de limpeza uterina, denominado por alguns autores de “clearance” uterino. Entretanto, muitos autores propuseram que a deficiência poderia estar no mecanismo físico do processo de “clearance” que inclui tanto as contrações uterinas quanto a drenagem linfática. As descobertas dessas pesquisas foram muito importantes para um delineamento mais correto dos tratamentos a serem utilizados.

O presente seminário tem como objetivo revisar as informações existentes sobre a etiopatogenia, formas de diagnóstico e tratamentos da endometrite persistente pós cobertura em éguas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

As taxas de fertilidade variam notavelmente entre éguas. Fora o manejo inadequado e o momento de cobertura incorreto, provavelmente a causa mais importante das baixas taxas de prenhez é a endometrite (WATSON, 2000). Contudo, devido à natureza multifatorial desse processo, recentemente foi proposta sua subdivisão em 4 categorias, baseada na etiologia e fisiopatologia do processo, são elas: (1) endometriose (endometrite crônica degenerativa), (2) doenças sexualmente transmissíveis, (3) endometrite persistente pós cobertura (EPPC), e (4) endometrite infecciosa crônica (TROEDSSON, 1999 e WATSON, 2000). Essas categorias não são absolutas e algumas éguas podem mudar de categoria entre uma estação reprodutiva e outra e até mesmo dentro da estação reprodutiva, ou podem se incluir em mais de uma categoria (WATSON, 2000).

A ocorrência de um processo inflamatório transitório e fisiológico pós cobertura tem como objetivo remover o excesso de espermatozoides, plasma seminal e contaminantes do útero das éguas, tornando-o adequado para o recebimento do embrião no quinto dia após a ovulação (LE BLANC *et al.*, 1998; ZENT *et al.*, 1998). Se o processo persistir, o ambiente uterino se torna incompatível com o estabelecimento da gestação (WATSON, 2000). As éguas que falham nos mecanismos de limpeza da resposta inflamatória uterina pós cobertura desenvolvem endometrite persistente que resulta em problemas de fertilidade (LE BLANC *et al.*, 1998, ZENT *et al.*, 1998).

2.1. CONCEITO DE ÉGUAS RESISTENTES E SUSCEPTÍVEIS

As éguas que removem os contaminantes do útero diminuindo a endometrite pós cobertura em 24 a 48 horas são consideradas resistentes. Em contraste, as éguas susceptíveis são incapazes de remover completamente os contaminantes do útero e por isso, têm altas taxas de mortalidade embrionária e baixos índices de prenhez (MATTOS *et al.*, 1999). A evidenciação por ultrassonografia de fluido uterino mais de 12 horas pós cobertura é uma das evidências de patologia uterina. (WATSON, 2000). De acordo com Nikolakopoulos e Watson (1997) a resposta à inseminação artificial (IA) é, provavelmente, o desafio uterino que melhor classifica as éguas como resistentes ou susceptíveis.

A susceptibilidade à endometrite é a causa mais importante de subfertilidade em éguas (NIKOLAKOPOULOS & WATSON, 1997). Um estudo feito por Zent *et al.* (1998) com 411 éguas da mesma raça, demonstrou que 10 a 15 % eram susceptíveis à permanência da

endometrite induzida, tendo como característica o atraso na limpeza uterina resultando em um acúmulo de fluido uterino após monta natural ou inseminação artificial por mais de 2 dias.

2.1.MECANISMOS DE LIMPEZA UTERINA

2.1.1. Neutrófilos polimorfonucleares (PMNs)

Após a indução de processo inflamatório, pela cobertura ou inseminação artificial (IA), o útero responde rapidamente aos antígenos com a liberação de mediadores quimiotáticos resultando na rápida migração de PMNs ao lúmen uterino (TROEDSSON,1999).

Antigamente se acreditava que a resposta inflamatória uterina era resultado da contaminação bacteriana do útero no momento da cobertura (TROEDSSON *et al.*, 2001). Entretanto, Kotilainen *et al.* (1994) demonstrou que mesmo após a inoculação de sêmen livre de bactérias houve a endometrite transitória no lúmen uterino. Posteriormente, um estudo *in vitro* demonstrou que o espermatozóide equino ativa complemento presente na secreção uterina resultando na quimiotaxia mediada por C5a e consequente migração de PMNs ao lúmen uterino. O C3b opsoniza bactérias e espermatozóides facilitando a fagocitose e remoção desses produtos do trato reprodutivo (TROEDSSON *et al.*, 2001).

Um estudo desenvolvido por Katila (1995) teve como objetivo acompanhar o curso de eventos da resposta inflamatória em éguas após a IA. Os resultados obtidos permitiram concluir que a resposta inflamatória no útero após IA com sêmen fresco começa entre 0,5 a 1 hora pós inseminação, com pico por volta de 8 horas, e termina dentro de 48 horas. A grande maioria de bactérias e espermatozóides são removidos entre 4 horas, e a remoção completa ocorre dentro de 48 horas. De acordo com Williamson *et al.* (1987) o pico do número de neutrófilos não diferiu entre éguas resistentes e susceptíveis, mas nessas os PMNs se mantiveram em altos níveis por um longo período de tempo (WILLIAMSON *et al.*, 1987 apud KATILA, 1996)

De acordo com Katila (1996) não há diferença na migração de PMNs entre éguas resistentes e susceptíveis. Existem relatos de aumento e diminuição da função de PMNs em éguas susceptíveis. Estudos que demonstraram a diminuição nessa função contrastam com os que descreveram função similar ou até superior em éguas susceptíveis comparadas às resistentes. Esses resultados conflitantes podem ser explicados pelos diferentes estágios do ciclo estral e as metodologias experimentais utilizados nos experimentos.

De acordo com Troedsson *et al.* (1993) a migração inicial de PMNs ao útero também ocorre nas éguas susceptíveis e estes são ativados e plenamente funcionais. Além disso, a

concentração de anticorpos no útero é normal ou até aumentada porém, o “clearance” físico dos subprodutos da inflamação está prejudicado (LE BLANC *et al.*, 1994).

2.2.1.1. *Fatores que interferem na resposta inflamatória uterina*

Estudos recentes tentam elucidar a influência de diferentes substâncias na intensidade e duração da resposta inflamatória pós cobertura (BERGMAN & KRUIF, 1997). Katila (1997) comparou a influência de espermatozóides vivos e mortos na intensidade da resposta inflamatória pós cobertura. Em seu experimento, as éguas (n=5) foram inseminadas com sêmen de um garanhão fértil por dois ciclos (um com espermatozóides vivos e no outro com espermatozóides mortos). O número de neutrófilos após IA não diferiu estatisticamente e os espermatozóides haviam desaparecido quase totalmente em 5 horas em ambos tratamentos.

Há alguns anos já se conhece a influência do volume e concentração da dose inseminante na intensidade da resposta inflamatória pós cobertura. Kotilainen *et al.* (1994) relataram que a inseminação com pequenos volumes de sêmen altamente concentrado, fresco ou congelado, provoca maior resposta inflamatória. De acordo com os autores, o sêmen altamente concentrado deve ter sido mais irritante pelo maior contato entre os espermatozóides e o endométrio. Outra explicação pode estar relacionada ao volume inseminante e a drenagem linfática. A inseminação com um pequeno volume pode resultar numa drenagem menos efetiva, portanto mais tempo seria necessário para que o excesso de espermatozóides e os sub-produtos da inflamação fossem removidos do útero.

Bergman e Kruif (1997) testaram a influência do sêmen, diluidores e seus componentes na intensidade e duração da resposta inflamatória, demonstrando que tanto o sêmen fresco quanto o diluidor e seus componentes determinam uma rápida infiltração de PMNs no útero embora o sêmen fresco determine um pico de PMNs superior à inseminação com sêmen diluído. Esses resultados diferem dos encontrados por Kotilainen *et al.* (1994), que demonstrou que o diluidor não tem efeito no número de leucócitos. Parlevliet *et al.* (1997) num estudo semelhante compararam a influência do sêmen, diluidor e plasma seminal, concluindo que a intensidade da resposta depende mais do sêmen que do diluidor.

O plasma seminal, assim como os espermatozóides parecem exercer papéis ativos, mas diferentes na regulação da endometrite induzida pós- cobertura (TROEDSSON *et al.*, 2001). Tem-se atribuído ao plasma seminal equino um papel de modulação na endometrite induzida pós cobertura, devido à supressão da ativação do complemento, quimiotaxia de PMNs e da fagocitose. Num estudo realizado *in vivo*, observou-se que clinicamente as éguas inseminadas com sêmen descongelado, em que o plasma seminal é quase totalmente removido,

desenvolveram uma endometrite pós cobertura mais prolongada. É razoável se acreditar que a remoção do plasma seminal na preparação do sêmen para a criopreservação aumente a duração da resposta inflamatória uterina após a inseminação, predispondo clinicamente algumas éguas que normalmente seriam capazes de debelar essa inflamação a desenvolverem uma endometrite persistente, resultando na diminuição dos índices de prenhez (TROEDSSON et al., 2001). Mais estudos são necessários para determinar a influência do plasma seminal nos índices fertilidade na égua.

2.2.2. Imunoglobulinas

As imunoglobulinas foram detectadas em lavados uterinos pela primeira vez em 1975 quando foram identificadas seis classes: IgG_a, IgG_b, IgG_c, IgT, IgA, e IgM (KENNEY & KHALEEL, 1975 apud KATILA, 1996). Suposições iniciais que as éguas-problema não tinham IgA suficientes, levou ao uso de colostro como uma fonte de imunoglobulinas no tratamento de endometrites. Embora estes sejam componentes essenciais dos mecanismos de defesa, a susceptibilidade de algumas éguas parece não resultar da deficiências de imunoglobulinas (KATILA, 1996).

De acordo com Katila (1996) estudos avaliando imunoglobulinas, opsoninas, quimiotaxia, migração e fagocitose de neutrófilos fracassaram na demonstração de susceptibilidade nas éguas. As diferenças entre esses dois grupos de éguas são melhores explicados pelos fatores envolvidos na limpeza uterina: dilatação cervical, atividade miometrial, e drenagem linfática

2.2.3. Contratilidade Uterina e Drenagem Linfática

Nos casos de endometrite persistente pós cobertura as causas da presença, distribuição e retenção do fluido uterino são multifatoriais. A má conformação perineal, fibrose de cérvix, partições e idade, além de outros, causam alterações estruturais no útero que prejudicam a contratilidade uterina e a drenagem linfática, comprometendo o “clearance” uterino (NIKOLAKOPOULOS & WATSON, 1999).

Diferentes métodos têm sido usados para estudar a contratilidade uterina nas éguas, como os transdutores intra-uterinos de pressão, eletromiografia, ultra-sonografia transretal e cintilografia (KATILA, 1999).

O papel fundamental da contração uterina no transporte do sêmen é conhecido há décadas. Ultimamente tem-se reconhecido sua importância na remoção do excesso de sêmen, bactérias e sub-produtos da resposta inflamatória (KATILA, 1999). O processo inflamatório

resulta na secreção de $\text{PGF2}\alpha$ que, conseqüentemente, causa contrações miométriais que são essenciais para o “clearance” uterino pela cérvix ou pelos linfáticos. As éguas susceptíveis à endometrite persistente têm deficiência na contração uterina resultando em um “clearance” insuficiente (TROEDSSON, 1999).

De acordo com Cadario *et al.* (1995), existem várias hipóteses que poderiam explicar porque as éguas susceptíveis apresentam contrações uterinas reduzidas, como por exemplo: anormalidade nos padrões de contração uterina, exaustão da musculatura lisa do útero, sinais hormonais inapropriados para o controle das contrações e conformação anormal do períneo e do trato reprodutivo.

Segundo Carnevale e Ginther (1992) éguas consideradas susceptíveis à endometrite persistente pós cobertura são éguas mais velhas que têm atraso na limpeza física do conteúdo uterino associado à disfunção na contratilidade uterina. De acordo com Le Blanc *et al.* (1998), o atraso no “clearance” de fluidos uterinos após a cobertura é mais comumente evidenciado em éguas pluríparas com mais de 14 anos de idade. Raramente é visto em éguas nulíparas e quando isso ocorre há geralmente histórico de pouco relaxamento cervical durante o estro. Ainda, segundo estes autores, o envelhecimento e o número de partições coincidem com o alargamento da vulva e o aumento do seu ângulo de inclinação. Além disso, a perda do suporte estrutural do trato reprodutivo e o estiramento dos ligamentos largos após repetidas partições podem resultar na inclinação caudal e ventral do útero no abdômen. Neste estudo os autores afirmaram que houve diferença significativa no ângulo uterino-cervical nos cintilogramas de éguas que removeram o radiocolóide daquelas que não conseguiram removê-lo completamente, demonstrando que isso poderia impedir o trânsito livre do fluido do lúmen uterino para fora da cérvix. Além disso, as contrações uterinas poderiam não ser fortes o suficiente para empurrar o fluido dorsalmente e caudalmente. De acordo com os autores, ainda não está claro se as diferenças observadas entre os dois grupos de éguas são devido à idade, genética ou número de partições ou uma combinação desses 3 fatores.

Entretanto, Rigby *et al.* (2001) num estudo *in vitro* demonstraram que a disfunção contrátil do miométrio é intrínseca em éguas com atraso no “clearance” uterino mas não é dependente da idade ou do número de partições, e também não está relacionada com a regulação inadequada da concentração intracelular de Cálcio. Nikolakopoulos e Watson (1999) demonstraram pela primeira vez que a inibição da atividade miométrial nas éguas normais com a administração de clenbuterol resulta na presença de fluido intrauterino após 48 horas do desafio bacteriano e, deste modo, elas foram efetivamente convertidas a éguas susceptíveis.

Além das contrações miométriais, a drenagem linfática pode ser importante no processo de “clearance” uterino. Os vasos linfáticos e os linfonodos drenam da submucosa e do lúmen uterino o excesso de fluido (LE BLANC *et al.*, 1995). Estes autores realizaram um estudo para comprovar a hipótese de que existe diferença qualitativa na eficácia e na taxa de drenagem linfática uterina entre éguas normais e susceptíveis à endometrite pela administração de nanquim no miométrio e no lúmen uterino dessas éguas. Nesse estudo foi avaliada a capacidade das éguas absorverem o nanquim através dos vasos linfáticos. Os resultados obtidos confirmaram a hipótese de que a eficiência e a taxa de drenagem linfática estavam diminuídas nas éguas susceptíveis quando comparadas às resistentes e o nanquim permaneceu por um tempo prolongado induzindo a uma severa reação inflamatória aguda no endométrio. A partir desse dados os autores puderam concluir que a disfunção do mecanismo de drenagem linfática pode ser responsável pelo atraso na remoção do nanquim e subsequente severo processo inflamatório. Além disso, constataram que a pouca dilatação cervical também pode ser responsável pelo atraso no “clearance” uterino. Ainda observaram que as éguas susceptíveis tinham útero largo e penduloso exibindo lacunas linfáticas, “aninhamento” glandular com fibrose e inflamação nos exemplares de biópsia. Essas alterações anatômicas e patológicas do útero poderiam ter impedido o fluxo linfático nessas éguas. Os autores sugeriram que a disfunção linfática pode contribuir para a infertilidade.

3. DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico da endometrite persistente pós cobertura um detalhado histórico reprodutivo deve ser obtido (WATSON, 2000). Éguas com histórico de endometrite infecciosa crônica têm maior probabilidade de desenvolverem EPPC (TROEDSSON, 1997). As éguas devem ser meticulosamente avaliadas antes da realização da cobertura para verificar se a anatomia perineal e vulvar é normal, se a cérvix encontra-se relaxada no estro e tensa no diestro, que não há fluido intrauterino presente na ultra-sonografia transretal, e que a citologia uterina e cultura não contenham neutrófilos e crescimento significativo de patógenos uterinos (WATSON, 2000).

Se houver a suspeita de susceptibilidade à EPPC, deve-se monitorar, por ultra-sonografia transretal, o acúmulo de fluido uterino após 6 a 12 horas após a cobertura. Éguas normais podem reter fluido no lúmen uterino por mais de 6 horas, entretanto se o fluido estiver presente por mais de 12 horas pós cobertura deve-se considerar que a égua tenha EPPC (TROEDSSON, 1997 e WATSON, 2000).

4. TRATAMENTO

Inúmeros tratamentos pós- cobertura têm sido recomendados para aumentar os índices de fertilidade. Os tratamentos incluem lavagens uterinas, drogas uterotônicas, infusão de plasma homólogo enriquecido ou não com leucócitos e antibioticoterapia (MATTOS *et al.*, 1999).

Antes da cobertura de uma égua susceptível à EPPC, o trato reprodutivo deve estar livre de fatores predisponentes e de infecção. Isto pode ser obtido com correções cirúrgicas do genital externo defeituoso e um tratamento efetivo para endometrite bacteriana ou fúngica. Deve-se confirmar a ausência de infecção baseado na citologia e cultura. As éguas susceptíveis devem, se possível, serem cobertas não mais que uma vez por ciclo, o mais próximo da ovulação (TROEDSSON, 1997).

4.1. LAVADOS UTERINOS

Lavados uterinos com grandes volumes de solução de Ringer com Lactato, de 6 a 12 horas após a cobertura auxiliam efetivamente a eliminar os produtos inflamatórios do útero sem interferir na concepção. A lavagem deve ser repetida até que o fluido saia claro. A mensuração do fluido recuperado ou o exame ultrassonográfico do útero garantem que todo o fluido foi recuperado. Os lavados devem ser executados após cada cobertura para serem efetivos (TROEDSSON *et al.*, 1995).

4.2. OCITOCINA

O uso de drogas uterotônicas para estimular a contratilidade miometrial pode auxiliar a remoção de fluidos inflamatórios do útero. A administração de ocitocina (20 UI/ EV) de 4 a 8 horas após a cobertura (com ou sem lavagem uterina concomitante) tem se mostrado eficiente na limpeza uterina, resultando em melhora nas taxas de prenhez de éguas susceptíveis. A combinação do lavado uterino e terapia com ocitocina é o tratamento mais utilizado ultimamente, nos vários centros (WATSON, 2000).

De acordo com Cadario *et al.*(1999) a administração de 10 UI/ EV de ocitocina pode ser usada para induzir o “clearance” e a utilização de doses maiores pode induzir contrações tetânicas em algumas éguas resultando em retenção de algum fluido intrauterino. Tem-se proposto que a ocupação dos receptores miometriais de ocitocina estimule diretamente a contração das células miometriais. Os receptores ocupados induzem contração pelo influxo de cálcio na célula (CADARIO *et al.*, 1995). Esses autores conduziram um estudo para

determinar os mecanismos hormonais que controlam as contrações uterinas e a remoção do fluido uterino nas éguas normais. Os resultados obtidos demonstraram que a ocitocina e as prostaglandinas afetam a remoção de radiocolóide do útero de éguas. A ocitocina causa um rápido “clearance” tanto pela estimulação direta das células do miométrio como indiretamente pela síntese de prostaglandina (PGF2 α) pelo endométrio.

4.3. PROSTAGLANDINAS

As prostaglandinas também têm sido utilizadas para aumentar a atividade miometrial e ajudar na limpeza do lúmen uterino dos contaminantes. De acordo com Rigby *et al.* (2001) é possível que a redução na produção de PGF2 α estimulada pela ocitocina contribua para a redução da resposta contrátil do miométrio em éguas susceptíveis. Segundo Cadario *et al.* (1995) a prostaglandina e seus análogos aumentam o “clearance” de radiocolóide do trato reprodutivo de éguas normais, mas em uma taxa inferior à ocitocina. A dose de 10 mg de PGF2 α causa 5 horas de aumento da atividade mioelétrica, ao passo que, 20 UI de ocitocina causa somente 1 hora de atividade aumentada (WATSON, 2000). Os autores em questão não mencionam possíveis influências sobre as taxas de prenhez.

4.4. ANTIBIÓTICOS

Infusões intrauterinas de antibióticos têm sido usadas no manejo de éguas com EPPC. Troedsson *et al.*, (1995) realizaram um estudo comparativo entre lavagem uterina com salina, PGF2 α , ou penicilina 12 horas após a inoculação de *Streptococcus zooepidemicus*. Os resultados obtidos demonstraram que a lavagem uterina com salina e a PGF2 α foram igualmente eficazes na eliminação de bactérias do útero, assim como os tratamentos com penicilina. Esses resultados sugerem que os antibióticos podem ser desnecessários, mesmo nos casos de contaminação bacteriana se as éguas forem tratadas com lavagens ou drogas uterotônicas entre 12 horas após a cobertura.

4.5. INFUSÕES INTRAUTERINAS DE PLASMA HOMÓLOGO

Alguns autores recomendam a infusão intrauterina de plasma homólogo com leucócitos ou com antibiótico. De acordo com Mattos *et al.* (1997) a infusão de plasma homólogo adiciona fatores opsonizantes (complemento e imunoglobulinas) e promove contração uterina e eliminação de materiais. Além disso, a adição de sangue fresco com neutrófilos promove

melhor fagocitose. Essa interação de fatores físicos, humorais e celulares são os maiores mecanismos de defesa uterina.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve-se dar a devida importância às endometrites já que são responsáveis por índices reprodutivos insatisfatórios. Felizmente ao longo dos anos, muito se descobriu sobre os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das endometrites e a partir dessas descobertas pode-se definir um tratamento mais adequado e também um prognóstico reprodutivo do animal.

Há que se enfatizar a necessidade de monitorar as éguas consideradas susceptíveis antes e após as coberturas durante toda a estação reprodutiva, dando maior importância aos tratamentos que têm o intuito de auxiliar o útero a eliminar fisicamente o conteúdo uterino.

Entretanto, há ainda muito o que descobrir para que as endometrites não sejam mais responsáveis por índices reprodutivos aquém dos ideais na espécie eqüina.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERGMAN, H.J., KRUIF, A. Preliminary evaluation of the inflammatory response of the endometrium on semen, extender and its components in mares. **Pferdeheilkunde Abs.**, v.13, p.543, 1997.
- CADARIO, M.E., THATCHER M.-J.D., LE BLANC, M. Relationship between prostaglandin and uterine clearance of radiocolloid in the mare. **Biol. Reprod. Mono 1**, p.495-500, 1995.
- CADARIO, M.E., MERRIT, A.M., ARCHBALD, L.F., THATCHER, W.W., LE BLANC, M.M. Changes in intrauterine pressure after oxytocin administration in reproductively normal mares and those with a delay in uterine clearance. **Theriogenology**, v.51, p.1017-25, 1999.
- CARNEVALE, E.M., GINTHER, O.J. Relationships of age to uterine function and reproductive efficiency in mares. **Theriogenology**, v.37, p.1101-15, 1992.
- KATILA, T. Onset and duration of uterine inflammatory response of mares after insemination with fresh semen. **Biol. Reprod. Mono 1**, p. 515-17, 1995.
- KATILA, T. Uterine defence mechanisms in the mare. **Anim. Reprod. Sci.**, v. 42, p. 197-204, 1996.
- KATILA, T. Neutrophils in the uterine fluid after insemination with fresh live spermatozoa or with killed spermatozoa. **Pferdeheilkunde Abs**, v.13, p.540, 1997.
- KATILA, T. Uterine contractility in nonpregnant mares. **Pferdeheilkunde**, v.15, p.574-8, 1999.
- KOTILAINEN, T., HUHTINEN M., KATILA, T. Sperm- induced leukocytosis in the equine uterus. **Theriogenology**, v.41, p.629-36, 1994.

LE BLANC, M.M., NEUWIRTH, L. ASBURY, A.C., TRAN, T., MAURAGIS, D., KLAPSTEIN, E. Scintigraphic measurement of uterine clearance in normal mares and mares with recurrent endometritis. **Equine Vet. J.**, v.26, p. 109-13, 1994.

LE BLANC, M.M., JOHNSON, R.D., MAYS, M.B.C., VALDERRAMA, C. Lymphatic clearance of India Ink in reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. **Biol. Reprod. Mono.** 1, p.501-6, 1995.

LE BLANC, M.M., NEUWIRTH, L., JONES, L. CAGE, C., MAURAGIS, D. Differences in uterine position of reproductively normal mares and those with delayed uterine clearance detected by scintigraphy. **Theriogenology**, v. 50, p. 49-54, 1998.

MATTOS, R.C., MALSCHITZKY, MATTOS, R., GREGORY, R.M. Effects of different post breeding treatments on fertility of thoroughbred mares. **Pferdeheilkunde**, v.13, p.512-5, 1997.

MATTOS, R.C.; MEIRELLES, L.S.; MALSCHINTZKY, E. Oxytocin, plasma containing leukocytes or combination of both as treatment of postbreeding endometritis in the horse. **Pferdeheilkunde**, v.15, p. 584-7, 1999.

NIKOLAKOPOULOS, E., WATSON, E.D. Does artificial insemination with chilled, extended semen reduce the antigenic challenge on the mare's uterus compared with natural service? **Theriogenology**, v. 47, p. 583-90, 1997.

NIKOLAKOPOULOS, E., WATSON, E.D. Uterine contractility is necessary for clearance of uterine fluid but not bacteria after bacterial infusion in the mare. **Theriogenology**, v.52, p.413-23, 1999.

PARLEVLIET, J.M., TREMOLEDA, J.M., CHENG, F.P., PYCOCK, J.F. COLEBRANDER, B. Influence of semen, extender and seminal plasma on the defence mechanism of the mare's uterus. **Pferdeheilkunde Abs.**, v.13, p.540, 1997.

RIGBY, S.L., BARHOUMI, R., BURGHARDT, R.C., COLLERAN, P., THOMPSON, J. A., VARNER, D. D., BLANCHARD, T. L., BRINSKO, S.P., TAYLOR, T., WILKERSON,

M.K., DELP, M.D. Mares with delayed uterine clearance have an intrinsic defect in myometrial function. **Biol. Reprod.**, v. 65, p.740-7, 2001.

TROEDSSON, M.H.T., LIU, I.K.M., THURMOND M. Function of uterine and blood derived polymorphonuclear neutrophils (PMN) in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection (CUI): Phagocytosis and chemotaxis. **Biol. Reprod.**, v.49, p. 507-14, 1993.

TROEDSSON, M.H.T., SCOTT, M.A., LIU, I.K.M. Comparative treatment of mares susceptible to chronic uterine infection. **Am. J. Vet. Res**, v.56, p.468- 72, 1995.

TROEDSSON, M.H.T. Therapeutic considerations for mating- induced endometritis. **Pferdeheilkunde**, v.13, p. 516-20, 1997.

TROEDSSON, M.H.T. Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. **Theriogenology**, v.52, p.461-71,1999.

TROEDSSON, M.H.T., LOSET, K., ALGHAMDI, A.M., DAHMS B., CRABO, B.G. Interaction between equine semen and the endometrium: the inflammatory response to semen. **Anim. Reprod. Sci.**, v.68, p.273-8, 2001.

WATSON, E.D. Post-breeding endometritis in the mare. **Anim. Reprod. Sci.**, v.61, p. 221-32, 2000

ZENT, W.W., TROEDSSON, M.H.T., XVE, J.L. Postbreeding uterine fluid accumulation in a normal population of Thoroughbred mares: a field study. **Proc. Soc. Theriogenol.**, Baltimore, p. 78-9, 1998.