

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 30/03/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

ABORDAGEM ANALÍTICA DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS E
DO PLASMA POBRE EM PLAQUETAS PARA O TRATAMENTO
DA ENDOMETRITE EM ÉGUAS

GUILHERME NOVELLO

Botucatu, SP
Setembro – 2025

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

ABORDAGEM ANALÍTICA DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS E
DO PLASMA POBRE EM PLAQUETAS PARA O TRATAMENTO
DA ENDOMETRITE EM ÉGUAS

Tese apresentada junto ao Programa de
Pós-graduação em Biotecnologia
Animal para obtenção do título de
DOUTOR

Guilherme Novello

Orientador: Prof. Dr. Igor Frederico
Canisso

Botucatu, SP
Setembro – 2025

N939a	Novello, Guilherme Abordagem analítica do plasma rico em plaquetas e do plasma pobre em plaquetas para o tratamento da endometrite em éguas / Guilherme Novello. -- Botucatu, 2025 67 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu Orientador: Igor Frederico Canisso 1. Éguas. 2. Endometrite. 3. Proteômica. 4. Plasma rico em plaquetas. 5. Imunomodulação. I. Título.
-------	--

Nome do autor: Guilherme Novello

Título: ABORDAGEM ANALÍTICA DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS E DO PLASMA POBRE EM PLAQUETAS PARA O TRATAMENTO DA ENDOMETRITE EM ÉGUAS

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Igor Frederico Canisso

Presidente e Orientador

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, FMVZ - UNESP - Botucatu/SP

Dra. Camila Freitas Dell'Aqua

Membro

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, FMVZ - UNESP - Botucatu/SP

Profa. Dra. Fabiana Ferreira de Souza

Membro

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, FMVZ - UNESP - Botucatu/SP

Dr. Marcio Teoro do Carmo

Membro

Médico Veterinário Autônomo

Dr. Fernando Paixão Lisboa

Membro

Médico Veterinário Autônomo

Data da defesa: 30 de setembro de 2025.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Deus, por me permitir seguir evoluindo e lutando pelos meus sonhos.

Aos meus pais, Juarez e Maria, que me apoiaram em todas decisões e caminhos percorridos, sempre se esforçando para me proporcionar o melhor e fazer com que eu conseguisse realizar meus sonhos e alcançar meus objetivos.

À minha irmã, Ivana e ao meu cunhado Marcelo, por todo apoio e por ter me dado o maior e melhor presente durante esse período, que foi minha sobrinha Luiza, que com certeza foi o maior estímulo para que eu seguisse em frente.

À minha esposa, Roberta pelo apoio incondicional e por acreditar em todos os meus projetos de vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Igor Frederico Canisso, pela confiança em mim depositada, e por todo conhecimento compartilhado.

As minhas colegas de pós-graduação e amigas Mariana Polesso e Camila Zanardi, que me ajudaram em muitas etapas desse projeto.

Ao apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), protocolo 2021/05152-0 e 2022/11253-6, que possibilitaram a realização e execução do meu projeto de pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho pudesse ter sido realizado.

RESUMO

NOVELLO, G. Abordagem analítica do plasma rico em plaquetas e do plasma pobre em plaquetas para o tratamento da endometrite em éguas. Botucatu – SP. 2025. p. 60. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

A endometrite é a principal causa de subfertilidade em éguas, podendo ter origem infecciosa ou não infecciosa. O tratamento geralmente segue uma abordagem multimodal, combinando lavagens uterinas, agentes ecbólicos, anti-inflamatórios e antibióticos. No entanto, com a crescente demanda por melhores resultados, terapias alternativas vêm ganhando espaço devido aos bons resultados obtidos com seu uso. Este estudo teve como objetivos avaliar as diferenças no proteoma do plasma rico em plaquetas (PRP) de éguas resistentes e susceptíveis à endometrite persistente pós-cobertura (EPPC) e analisar a estabilidade de soluções antibióticas para infusão uterina com a adição de PRP ou plasma pobre em plaquetas (PPP). No Experimento 1, foram utilizadas 12 éguas: 7 susceptíveis e 5 resistentes à EPPC. O PRP foi obtido por dupla centrifugação após coleta sanguínea em bolsas de transfusão. As contagens plaquetárias foram comparadas entre os grupos $561 \pm 152 \times 10^3/\mu\text{L}$ (resistentes) vs. $768 \pm 395 \times 10^3/\mu\text{L}$ (susceptíveis) ($p < 0,05$). As amostras foram criopreservadas a -196°C até a proteômica. Das 105 proteínas detectadas, quatro foram significativamente mais abundantes nas éguas resistentes: apolipoprotein C-II, serpin family G member 1, protection of telomeres protein 1, and non-specific serine/threonine protein kinase — todas associadas à resposta imune. No Experimento 2, foram utilizadas 14 éguas. A produção de PRP e PPP seguiram o protocolo descrito anteriormente, com contagens manuais de plaquetas: PPP ($59 \pm 3,92 \times 10^3/\mu\text{L}$) e PRP ($610 \pm 31,82 \times 10^3/\mu\text{L}$). As soluções antibióticas (amicacina, ampicilina e ceftiofur, 1 g cada) foram preparadas em 60 ml, usando solução ringer com lactato como diluente. A amicacina foi tamponada 1:2 com bicarbonato de sódio 8,4%. A cada 2,5 ml de PRP ou PPP, foram adicionados 2,5 ml da solução com antibiótico. As amostras foram avaliadas nos tempos 0, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas quanto a pH, turbidez, sedimentação e agregados plaquetários, sendo armazenadas em duplicata a 21°C e 5°C . A adição de qualquer um dos antibióticos ao PPP e PRP, causou alterações substanciais no pH, acidificando com amicacina e ceftiofur e alcalinizando com ampicilina. Em conclusão, o Experimento 1, demonstrou que éguas resistentes a EPPC, possuem maior quantidade de proteínas ligadas ao sistema imune, sugerindo que este plasma possa ser benéfico no tratamento da EPPC de éguas susceptíveis. Já no Experimento 2, embora o pH tenha sido afetado, as soluções mostraram-se estáveis, exceto as contendo ceftiofur. Sendo assim, acreditamos que a associação de PRP e PPP à antibióticos comumente utilizados na rotina possam ser utilizados para infusão intrauterina, entretanto estudos *in vivo* são necessários para confirmação da eficácia clínica.

Palavras chave: PRP, endometrite infecciosa, imunomodulação, resistência antimicrobiana

ABSTRACT

NOVELLO, G. Analytical approach to platelet-rich plasma and platelet-poor plasma for the treatment of endometritis in mares. Botucatu – SP. 2025. p. 60. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Endometritis is the leading cause of subfertility in mares and may result from either infectious or non-infectious sources. Treatment is commonly carried out using a multimodal approach, combining uterine lavage, ecboic agents, anti-inflammatories, and antimicrobials. However, in response to the increasing demand for improved fertility outcomes, alternative therapies have gained prominence due to the promising results demonstrated in their application. Thus, this study aimed to evaluate the proteomic differences in platelet-rich plasma (PRP) from resistant and susceptible mares to persistent breeding-induced endometritis (PBIE), as well as to assess the stability of antibiotic solutions for intrauterine infusion following the addition of platelet-poor plasma (PPP) and PRP. In experiment, 12 mares were used: 7 susceptible and 5 resistant to PBIE. Blood was collected using transfusion bags and subjected to double centrifugation to produce PRP. After preparation, PRP samples were cryopreserved in liquid nitrogen until proteomic analysis. Platelet counts in PRP from resistant ($561 \pm 152 \times 10^3/\mu\text{L}$) and susceptible ($768 \pm 395 \times 10^3/\mu\text{L}$) mares were statistically different ($p < 0.05$). A total of 105 proteins were detected in all mares; however, four proteins were significantly more abundant in resistant mares ($p < 0.05$): apolipoprotein C-II, serpin family G member 1, protection of telomeres protein 1, and non-specific serine/threonine protein kinase, all of them are associated to the immune response. For the second study, fourteen mares were used. PRP and PPP were prepared as described in experiment 1, and platelet counts were manually performed for PPP ($59 \pm 3.92 \times 10^3/\mu\text{L}$) and PRP ($610 \pm 31.82 \times 10^3/\mu\text{L}$). Antibiotic solutions were prepared in a final volume of 60 mL. The antibiotics concentration were 1 g for each. Amikacin was buffered in a 1:1 dilution with 8.4% sodium bicarbonate (NaHCO_3). Ringer's Lactate solution was used as a diluent to reach the final volume. Once prepared, 2.5 mL of PRP or PPP was added to 2.5 mL of the antibiotic solution. Samples were evaluated at 7 time points (0, 1, 2, 3, 4, 5, and 6 hours). Assessments included pH, turbidity, sedimentation, and platelet aggregation. Each sample was stored in duplicate: 21°C and 5°C . The addition of any of the antibiotics to PPP and PRP caused substantial changes in pH: amikacin and ceftiofur led to acidification, while ampicillin caused alkalinization. In conclusion, Experiment 1 demonstrated that mares resistant to EPPC have a higher amount of immune system-related proteins, suggesting that their plasma could be beneficial in treating EPPC in susceptible mares. These results suggest that PRP prepared from mares resistant to PBIE may be more beneficial in mitigating PBIE in mares and that homologous PRP could be superior to autologous; however, this remains to be determined with in vivo studies. In Experiment 2, although pH alterations occurred, the solutions remained stable, except for those containing ceftiofur. The authors believe that the combination of either PRP or PPP to commonly used antibiotics may be suitable to treat EPPC in mares. However, in vivo studies are necessary to confirm these hypotheses.

Keywords: PRP, infectious endometritis, immunomodulation, antimicrobial resistance

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	1
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	2
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1. Endometrite.....	3
2.1.1. Endometrite não-infecciosa.....	4
2.1.2. Endometrite infecciosa.....	5
2.2. Diagnóstico.....	6
2.3. Tratamento.....	7
2.3.1. Agentes ecbólicos.....	7
2.3.2. Antibióticos e antifúngicos.....	8
2.3.3. Principais antibióticos de uso intrauterino.....	9
2.3.3.1. Ampicilina.....	9
2.3.3.2. Amicacina.....	10
2.3.3.3. Ceftiofur.....	10
2.3.4. Lavagens uterinas.....	11
2.3.5. Anti-inflamatórios.....	11
2.3.6. Células tronco mesenquimais.....	12
2.3.7. Plasma rico em plaquetas.....	13
2.3.8. Plasma pobre em plaquetas.....	14
2.4. Proteômica do plasma rico em plaquetas.....	14
2.5. Avaliação da estabilidade de soluções antibióticas.....	15
3. HIPÓTESE E OBJETIVOS.....	17
3.1. Hipóteses.....	17
3.2. Objetivo geral.....	17
3.3. Objetivos específicos.....	17
4. REFERÊNCIAS.....	18
CAPÍTULO 2.....	28
Stability of intrauterine antibiotic solutions associate with platelet-rich and platelet-poor plasma.....	29
CAPÍTULO 3.....	47
Platelet-rich plasma proteome of mares susceptible to persistent breeding-induced endometritis differs from those of resistant.....	48

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A endometrite, inflamação e/ou infecção endometrial, é considerada a principal causa de subfertilidade e a terceira doença mais recorrente em equinos (Traub-Dargatz; Salman; Voss, 1991; Troedsson, 1999). Clinicamente, as fêmeas equinas são classificadas como susceptíveis ou resistentes à endometrite persistente pós-cobertura (EPPC), conforme sua capacidade de eliminar a inflamação/infecção em 48 horas após a cobertura (LeBlanc et al., 1994). Éguas susceptíveis, apresentam dificuldade em modular a inflamação, podendo apresentar alterações na conformação vulvar e útero penduloso (Scoggin, 2015), sendo que esta condição está comumente associada a fêmeas idosas (Allen; Pycck, 1988). Além disso, estima-se que 10-15% das éguas em programas reprodutivos são consideradas susceptíveis ao desenvolvimento da EPPC (Zent; Troedsson; Xue, 1998).

Os tratamentos para endometrite variam conforme a etiologia, entretanto, consistem inicialmente na lavagem uterina, possibilitando a remoção do muco desenvolvido pela inflamação exacerbada (Scott, 2020), além da remoção de debris inflamatórios e minimização da carga de microrganismos, podendo ser associada a outros agentes sanitizantes (Canisso; Segabinazzi; Fedorka, 2020; Ferris, 2017; Scoggin, 2016). No entanto, quando de origem infecciosa, a lavagem uterina deve ser associada a agentes antibióticos e antifúngicos capazes de impedir o desenvolvimento das bactérias patogênicas causadoras dessa condição (LeBlanc, 2009).

Os antibióticos são fármacos necessários para o tratamento de endometrite infecciosa em éguas (Zent; Troedsson; Xue, 1998). As classes de antibióticos comumente utilizadas em infusões uterinas incluem os aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), cefalosporinas (ceftiofur) e beta-lactâmicos (ticarcilina, penicilina e ampicilina) (Dascanio, 2009). Os antibióticos devem ser escolhidos com base no cultivo bacteriano, identificação dos microrganismos e testes de sensibilidade, a fim, de prevenir o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, sendo necessário para a eficácia da infusão uterina garantir que a solução se distribua por todo o útero (Ferrer, 2012; Ferris, 2016a).

Contudo, tratamentos tradicionais, como o uso de antibióticos, anti-inflamatórios e fármacos ecbólicos, estão sendo associados com terapias

alternativas, para aumentar as chances de sucesso nos programas de transferência de embriões (TE) especialmente. Uma dessas terapias alternativas é o plasma rico em plaquetas (PRP), do qual há inúmeros estudos nos últimos anos, com resultados promissores (Anitua et al., 2012; Pasch; Schmidt; King, 2021; Segabinazzi et al., 2021) e o plasma pobre em plaquetas (PPP) (Segabinazzi et al., 2021).

Este capítulo tem como objetivo apresentar os principais aspectos da endometrite em éguas, abrangendo desde a patogênese até o tratamento. Também inclui uma revisão das terapias alternativas para o tratamento da EPPC e aborda temas dos capítulos 2 e 3, como testes de estabilidade para antibióticos e o conceito de proteômica.

4. REFERÊNCIAS

ALLEN, W. E.; PYCOCK, J. F. Cyclical accumulation of uterine fluid in mares with lowered resistance to endometritis. **The Veterinary record**, v. 122, n. 20, p. 489–490, 1988.

ÁLVAREZ, M. E. *et al.* In vitro bactericidal activity of equine platelet concentrates, platelet poor plasma, and plasma against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 43, n. 2, p. 155–161, 2011.

ANDERSON, N. L.; ANDERSON, N. G. The Human Plasma Proteome: History, Character, and Diagnostic Prospects. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 1, n. 11, p. 845–867, 1 nov. 2002.

ANITUA, E. *et al.* Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF®-Endoret®) against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 37, n. 6, p. 652–657, 1 ago. 2012.

ANWAR, H.; STRAP, J. L.; COSTERTON, W. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 36, n. 7, p. 1347, 1992.

BANAT, G. B.; HAIJA, A. M. Photoelectrochemical advanced oxidation processes for simultaneous removal of antibiotics and heavy metal ions in wastewater using 2D-on-2D WS₂@CoFe₂O₄ heteronanostructures. **Environmental Pollution**, v. 339, p. 122753, 15 dez. 2023.

BERMUDEZ, V. *et al.* Effects of intrauterine infusion of sodium ceftiofur on the endometrium of mares. **Proceedings of the American Association of Equine Practitioners**, v. 41, p. 261–263, 1995.

BELTAIRE, K. A.; CHEONG, S. H.; COUTINHO DA SILVA, M. A. Retrospective study on equine uterine fungal isolates and antifungal susceptibility patterns (1999-2011). **Equine veterinary journal. Supplement**, v. 44, n. 43, p. 84–87, dez. 2012.

BIELECKI, T. M. *et al.* Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: An in vitro study. **Journal of Bone and Joint Surgery - Series B**, v. 89, n. 3, p. 417–420, 1 mar. 2007.

BIEMER J. J. Antimicrobial susceptibility testing by the kirby-bauer disc diffusion method. **Annals of Clinical Laboratory Science**, v. 3, n. 2, p. 135–140, 1973.

BOHN, A. A.; FERRIS, R. A.; MCCUE, P. M. Comparison of equine endometrial cytology samples collected with uterine swab, uterine brush, and low-volume lavage from healthy mares. **Veterinary clinical pathology**, v. 43, n. 4, p. 594–600, 1 dez. 2014.

BRINSKO, S. P. *et al.* The effect of postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares. **Theriogenology**, v. 33, n. 2, p. 465–475, 1 fev. 1990.

BROWN, M. R. W.; ALLISON, D. G.; GILBERT, P. Resistance of bacterial biofilms to antibiotics: a growth-rate related effect? **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 22, n. 6, p. 777–780, dez. 1988.

BRUMBAUGH, G. W.; LANGSTON, V. C. Principles of antimicrobial therapy. In: **Large animal internal medicine**. 3rd ed. SMITH, B., editor. St. Louis: Mosby Inc., p. 1349–1370, 2002.

BUCCA, S. *et al.* The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. **Theriogenology**, v. 70, n. 7, p. 1093–1100, 15 out. 2008.

BURNOUF, T. *et al.* Antimicrobial activity of platelet (PLT)-poor plasma, PLT-rich plasma, PLT gel, and solvent/detergent-treated PLT lysate biomaterials against wound bacteria. **Transfusion**, v. 53, n. 1, p. 138–146, jan. 2013.

CÁCERES, M. *et al.* Effects of platelet-rich and -poor plasma on the reparative response of gingival fibroblasts. **Clinical Oral Implants Research**, v. 23, n. 9, p. 1104–1111, 1 set. 2012.

CANISSO, I. F.; SEGABINAZZI, L. G. T. M.; FEDORKA, C. E. Persistent Breeding-Induced Endometritis in Mares—A Multifaceted Challenge: From Clinical Aspects to Immunopathogenesis and Pathobiology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1432, 1 fev. 2020.

CANISSO, I. F.; STEWART, J.; COUTINHO DA SILVA, M. A. Endometritis: Managing Persistent Post-Breeding Endometritis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 32, n. 3, p. 465–480, 1 dez. 2016.

CAUSEY, R. C. Uterine therapy for mares with bacterial infections. In: **Current therapy in equine reproduction**. editors. SAMPER, J. C.; PYCOCK, J. F.; MCKINNON, A. O., St. Louis: Saunders-Elsevier, p. 105–115, 2007.

CHRISTOFFERSEN, M. *et al.* Effect of immunomodulatory therapy on the endometrial inflammatory response to induced infectious endometritis in susceptible mares. **Theriogenology**, v. 78, n. 5, p. 991–1004, 15 set. 2012.

COLLARD, W. T. *et al.* Pharmacokinetics of ceftiofur crystalline-free acid sterile suspension in the equine. **Veterinary Pharmacology**, v. 34, n. 5, p. 476–481, 2011.

COUTINHO DA SILVA, M. A. *et al.* Lactoferrin Modulates Uterine Inflammation Postbreeding in the Mare. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 56, p. 63–67, 1 set. 2017.

CUERVO-ARANGO, J.; NEWCOMBE, J. R. Risk factors for the development of haemorrhagic anovulatory follicles in the mare. **Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene**, v. 45, n. 3, p. 473–480, jun. 2010.

DASCANIO, J. J.; SCHWEIZER, C.; LEY, W. B. Equine fungal endometritis. **Equine Veterinary Education**, v. 13, n. 6, p. 324–329, 1 dez. 2010.

DASCANIO J. J. How and When to Treat Endometritis With Systemic or Local Antibiotics. **Clinical Theriogenology**, v. 1, p. 411–432, 2009.

DAWOD, A. *et al.* Effect of intrauterine infusion of equine fresh platelets-rich plasma (PRP) or lyophilized PRP (L-GFequina) on ovarian activity and pregnancy rate in repeat breeder purebred arabian mares. **Animals : an Open Access Journal from MDPI**, v. 11, n. 4, p. 1123, 1 abr. 2021.

DELL'AQUA JR, J. A. *et al.* Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. **Animal Reproduction Science**, v. 94, p. 270–273, 2006.

DELONG, J. M.; RUSSELL, R. P.; MAZZOCCA, A. D. Platelet-Rich Plasma: The PAW classification system. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 28, n. 7, p. 998–1009, 1 jul. 2012.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**, v. 185, n. 1, p. 23–27, 1 jul. 2010.

FERRER, M. S. *et al.* Persistent breeding-induced endometritis after hysteroscopic insemination in the mare. **ReprodDomest Anim**, v. 47, p. 732–739, 2012.

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, p. 36-42. Jan. 2014.

FERRIS, R. A.; BOHN, A.; MCCUE, P. M. Equine endometrial cytology: Collection techniques and interpretation. **Equine Veterinary Education**, v. 27, n. 6, p. 316–322, 1 jun. 2015.

FERRIS, R. A. *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**, v. 54, n. 3, p. 631–639, 1 mar. 2016a.

FERRIS, R. A. Endometritis: Diagnostic tools for infectious endometritis. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 32, n. 3, p. 481–498, 1 dez. 2016b.

FERRIS, R. A. Therapeutics for Infectious Endometritis: A Clinical Perspective. **Rev. Bras. Reprod. Anim**, v. 41, n. 1, p. 175–179, 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, 1 jul. 2014.

FRISO, Aime M. *et al.* Periovarian administration of firocoxib did not alter ovulation rates and mitigated post-breeding inflammatory response in mares. **Theriogenology**, v. 138, p. 24–30, 15 out. 2019.

FRONTOSO, R. *et al.* Retrospective study of bacterial isolates and their antimicrobial susceptibilities in equine uteri during fertility problems. **Research in veterinary science**, v. 84, n. 1, p. 1–6, fev. 2008.

FUMUSO, E. *et al.* Endometrial IL-1 β , IL-6 and TNF- α , mRNA expression in mares resistant or susceptible to post-breeding endometritis. Effects of estrous cycle, artificial insemination and immunomodulation. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 96, n. 1–2, p. 31–41, 2003.

GHODASARA, P. *et al.* Clinical veterinary proteomics: Techniques and approaches to decipher the animal plasma proteome. **The Veterinary Journal**, v. 230, p. 6–12, 1 dez. 2017.

GIGUÈRE, S. Antimicrobial drug action and interaction: an introduction. In: **Antimicrobial therapy in veterinary medicine**. 5th ed. Hoboken. Editors: GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J. F.; DOWLING, P. M., NJ: John Wiley & Sons, Inc., p. 3–10, 2013.

GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J. F.; BAGGOT, J. D., *et al.* **Antimicrobial therapy in veterinary medicine**. 4th ed. Ames: Blackwell Publishing, 2006.

HARTWIG, J.; ITALIANO, J. The birth of the platelet. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, v. 1, n. 7, p. 1580–1586, jul. 2003.

HATAKEYAMA, I. *et al.* Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. **Tissue engineering. Part A**, v. 20, n. 3–4, p. 874–882, 1 fev. 2014.

HULTÉN, C. *et al.* Dynamics in serum of the inflammatory markers serum amyloid A (SAA), haptoglobin, fibrinogen and α 2-globulins during induced noninfectious arthritis in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 34, n. 7, p. 699–704, 1 nov. 2002.

ISSAQ, H. J.; XIAO, Z.; VEENSTRA, T. D. Serum and plasma proteomics. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 8, p. 3601–3620, ago. 2007.

JIANG, Z. *et al.* Platelet-rich plasma in young and elderly humans exhibits a different proteomic profile. **Journal of Proteome Research**, v. 23, n. 5, p. 1788–1800, 3 maio 2024.

KATILA, T.; FERREIRA-DIAS, G. Evolution of the Concepts of Endometrosis, Post Breeding Endometritis, and Susceptibility of Mares. **Animals : an open access journal from MDPI**, v. 12, n. 6, 1 mar. 2022.

KENNEY, R. M. Prognostic value of endometrial biopsy of the mare. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 23, p. 347–348, 1975.

KOTILAINEN, T.; HUHTINEN, M.; KATILA, T. Sperm-induced leukocytosis in the equine uterus. **Theriogenology**, v. 41, n. 3, p. 629–636, 2 fev. 1994.

LACHMAN, L.; DELUCA, P.; AKERS, J. M.. Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. *In*: **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Tradução: F. João Pinto; Tradução: I. Ana Fernandes. 1. ed. Lisboa : [S.n.]. v. 2 p. 1277–1356.

LEBLANC, M. M. *et al.* Scintigraphic measurement of uterine clearance in normal mares and mares with recurrent endometritis. **Equine Veterinary Journal**, v. 26, n. 2, p. 109–113, 1994.

LEBLANC, M. M. The current status of antibiotic use in equine reproduction. **Equine Veterinary Education**, v. 21, n. 3, p. 156–167, 1 mar. 2009.

LEBLANC, M. M. Persistent mating-induced endometritis. **Current Therapy in Equine Medicine: Fifth Edition**, p. 234–237, 1 jan. 2003.

LEBLANC, M. M; CAUSEY, R. C. Clinical and Subclinical Endometritis in the Mare: Both Threats to Fertility. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 44, n. SUPPL. 3, p. 10–22, set. 2009.

LEE, H. W. *et al.* Proteomic classification and identification of proteins related to tissue healing of platelet-rich plasma. **CiOS Clinics in Orthopedic Surgery**, v. 12, n. 1, p. 120–129, 2020.

LOVE, C. C.; STRZEMIENSKI, P. J.; KENNEY, R. M. Endometrial concentrations of ampicillin in mares after intrauterine infusion of the drug. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, p. 197–199, 1990.

LU, K. G. Update on antimicrobial therapy in mare reproduction. **Clinical Theriogenology**, v. 5, n. 4, p. 503–515, 2013.

MADILL, S. *et al.* Dose-response effect of intramuscular oxytocin treatment on myometrial contraction of reproductively normal mares during estrus. **Theriogenology**, v. 58, n. 2–4, p. 479–481, 2002.

MAMBELLI, L. I. *et al.* Changes in expression pattern of selected endometrial proteins following mesenchymal stem cells infusion in mares with endometrosis. **PloS one**, v. 9, n. 6, 5 jun. 2014.

MARX, R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? **Implant dentistry**, v. 10, n. 4, p. 225–228, 2001.

MEIRELLES, M. A. L. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 4, p. 06–26, 31 dez. 2014.

METCALF, E. S. 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**, v. 34, n. 1, p. 128, 1 jan. 2014.

METCALF, E. S.; SCOGGIN, K.; TROEDSSON, M. H. T. The effect of platelet-rich plasma on endometrial pro-inflammatory cytokines in susceptible mares following semen deposition. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 32, n. 8, p. 498, ago. 2012.

MIROSHNYCHENKO, O. *et al.* Proteomic analysis of platelet-rich and platelet-poor plasma. **Regenerative Therapy**, v. 15, p. 226–235, 1 dez. 2020.

MIROSHNYCHENKO, O.; CHANG, W. T.; DRAGOO, J. L. The use of platelet-rich and platelet-poor plasma to enhance differentiation of skeletal myoblasts: implications for the use of autologous blood products for muscle regeneration. **American Journal of Sports Medicine**, v. 45, n. 4, p. 945–953, 1 mar. 2017.

MØLLER NIELSEN, J. *et al.* Diagnosis of equine endometritis-Microbiology, cytology and histology of endometrial biopsies and the correlation to fertility *Pferdeheilkunde* 28 Diagnosis of equine endometritis-Microbiology, cytology and histology of endometrial biopsies and the correlation to fertility. **Pferdeheilkunde**, v. 28, p. 8–13, 2012.

MOOJEN, D. J. F. *et al.* Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. **Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society**, v. 26, n. 3, p. 404–410, mar. 2008.

MORRELL, J. M.; ROCHA, A. A novel approach to minimising acute equine endometritis that may help to prevent the development of the chronic state. **Frontiers in veterinary science**, v. 8, 6 jan. 2022.

MORRIS, L. H. A.; MCCUE, P. M.; AURICH, C.. Equine endometritis: a review of challenges and new approaches. **Reproduction (Cambridge, England)**, v. 160, n. 5, p. R95–R110, 1 nov. 2020.

MURAILLE, E.; GORIELY, S. The nonspecific face of adaptive immunity. **Current opinion in immunology**, v. 48, p. 38–43, 1 out. 2017.

MURNEY, P. To mix or not to mix-compatibilities of parenteral drug solutions. **Australian Prescriber**, v. 31, p. 98–101, 2008.

NASH, D. *et al.* Endometrial explant culture for characterizing equine endometritis. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 59, n. 2, p. 105–117, 2008.

Niikura, T. Tsogtgerel, ., Niikura, C. et al. Effect of prostaglandin F2 α administration on uterine polymorphonuclear neutrophil counts in Japanese heavy draft horses. **Journal Equine Science**, v. 32, n. 4, p. 117-124, 2021.

NIELSEN, H. J. Endometritis in the mare: a diagnostic study comparing cultures from swab and biopsy. **Theriogenology**, v. 64, n. 3, p. 510–518, 2005.

NIELSEN, J. M. *et al.* Diagnosis of endometritis in the mare based on bacteriological and cytological examinations of the endometrium: comparison of results obtained by swabs and biopsies. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 30, n. 1, p. 27–30, 1 jan. 2010.

NUNOKAWA, Y. *et al.* Evaluation of serum amyloid A protein as an acute-phase reactive protein in horses. **The Journal of veterinary medical science**, v. 55, n. 6, p. 1011–1016, 1993.

ORSINI, J. A.; PARK, M. I.; SPENCER, P. A. Tissue and serum concentrations of amikacin after intramuscular and intrauterine administration to mares in estrus. **Canadian Veterinary Journal**, v. 37, p. 157–160, 1996.

OVERBECK, W.; WITTE, T. S.; HEUWIESER, W. Comparison of three diagnostic methods to identify subclinical endometritis in mares. **Theriogenology**, v. 75, n. 7, p. 1311–1318, 15 abr. 2011.

PAPA, F. O. *et al.* Use of corticosteroid therapy on the modulation of uterine inflammatory response in mares after artificial insemination with frozen semen. **Pferdeheilkunde**, v. 24, p. 79–82, 2008.

PASCH, L.; SCHMIDT, A.; KING, W. Clinical Observations After Prebreeding Intrauterine Plasma Infusion in 18 Mares Inseminated With Thawed Frozen Semen. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 99, p. 103389, 1 abr. 2021.

PASCOE, D. R. Effect of adding autologous plasma to an intrauterine antibiotic therapy after breeding on pregnancy rates in mares. **Biology of Reproduction**, v. 52, n. 1, p. 539–543, 1 jan. 1995.

PATTERSON, S. D.; AEBERSOLD, R. H. Proteomics: the first decade and beyond. **Nature Genetics** 2003 33:3, v. 33, n. 3, p. 311–323, 2003.

PAUL, J. W. Drug interactions and incompatibilities. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 3, p. 145–151, 1987.

PEDERSOLI, W. M. et al. Endometrial and serum gentamicin concentrations in ponies given repeated intrauterine infusion. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 5, p. 1025–1028, 1985.

PETERSEN, M. R. *et al.* Activation of persistent *Streptococcus equi* subspecies zooepidemicus in mares with subclinical endometritis. **Veterinary microbiology**, v. 179, n. 1–2, p. 119–125, 2015.

POTTER, K.; STEVENS, K.; MENZIES-GOW, N. Prevalence of and risk factors for acute laminitis in horses treated with corticosteroids. **The Veterinary record**, v. 185, n. 3, p. 82, 2019.

PRESCOTT, J. F. Aminoglycosides and aminocyclitols. In: **Antimicrobial therapy in veterinary medicine**. Editors PRESCOTT, J. F.; BAGGOT, J. D.; WALKER, R., Ames: Iowa State University Press, p. 191–228, 2000.

REGHINI, M. F. S. *et al.* Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma. **Theriogenology**, v. 86, n. 2, p. 516–522, 2016.

RINK, B. E. BEYER, T. FRENCH, H. M. *et al.* The fate of autologous endometrial mesenchymal stromal cells after application in the healthy equine uterus. **Stem Cells Dev.** V. 27, n. 15, p. 1046-1052, 2018.

RICKETTS, S. W. Treatment of equine endometritis with intrauterine irrigations of ceftiofur sodium: a comparison with mares treated in a similar manner with a mixture of sodium benzylpenicillin, neomycin sulphate, polymixin B sulphate and furaltadone hydrochloride. **Pferdeheilkunde**, v. 13, p. 486–489, 1997.

RODRIGUEZ, J. S. *et al.* Consequences of intrauterine enrofloxacin infusion on mare endometrium. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 32, n. 2, p. 106–111, 1 fev. 2012.

SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. **Cell**, v. 101, n. 5, p. 455–458, 26 maio 2000.

SCOGGIN, C. F. Not just a number: effect of age on fertility, pregnancy and offspring vigour in thoroughbred brood-mares. **Reproduction, fertility, and development**, v. 27, n. 6, p. 872–879, 2015.

SCOGGIN, C. F. Endometritis: Nontraditional Therapies. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 32, n. 3, p. 499–511, 1 dez. 2016.

SCOTT, C. J. A review of fungal endometritis in the mare. **Equine Veterinary Education**, v. 32, n. 8, p. 444–448, 1 ago. 2020.

SEGABINAZZI, L. G. T. M. *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, 1 dez. 2017.

SEGABINAZZI, L. G. T. M. *et al.* Intrauterine blood plasma platelet-therapy mitigates persistent breeding-induced endometritis, reduces uterine infections, and improves embryo recovery in Mares. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 490, 1 maio 2021a.

SEGABINAZZI, L. G. T. M. *et al.* Three manual noncommercial methods to prepare equine platelet-rich plasma. **Animals : an open access journal from MDPI**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2021b.

SILVA, L. C. O.; ANDRADE, G. F.; OLIVEIRA, M. A. Estabilidade de fármacos e medicamentos: uma análise histórica das estratégias para a determinação do prazo de validade. **Health and Biosciences**, v. 5, n. 3, p. 25–52, 30 dez. 2024.

VANNI I. S. R. **Obtenção, Indicadores de Qualidade e Propriedades dos Hormônios Derivados de Plaquetas Humanas pela técnica de Lisado Plaquetário**. Botucatu: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO", 2016.

STOUT, T. A. E. Fungal endometritis in the mare. **Pferdeheilkunde**, v. 24, n. 1, p. 83–87, 2008.

TONGU, E. A. O. *et al.* Allogenic mesenchymal stem cell-conditioned medium does not affect sperm parameters and mitigates early endometrial inflammatory responses in mares. **Theriogenology**, v. 169, p. 1–8, 15 jul. 2021.

TRAUB-DARGATZ, J. L.; SALMAN, M. D.; VOSS, J. L. Medical problems of adult horses, as ranked by equine practitioners. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 198, n. 10, p. 1745–1747, 15 maio 1991.

TROEDSSON, M. H. T. Therapeutic considerations for mating-induced endometritis. **Pferdeheilkunde**, v. 13, n. 5, p. 516–520, 1997.

TROEDSSON, M. H. T. Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. **Theriogenology**, v. 52, n. 3, p. 461–471, 1999.

TROEDSSON, M. H. T. *et al.* Effect of periovulatory prostaglandin F2alpha on pregnancy rates and luteal function in the mare. **Theriogenology**, v. 55, n. 9, p. 1891–1899, 1 jun. 2001.

TROEDSSON, M. H. T.; WOODWARD, E. M. Our current understanding of the pathophysiology of equine endometritis with an emphasis on breeding-induced endometritis. **Reproductive Biology**, v. 16, n. 1, p. 8–12, 2016.

TROTTER, G. W.; MCKINNON, A. O. Surgery for abnormal vulvar and perineal conformation in the mare. **The Veterinary clinics of North America. Equine practice**, v. 4, n. 3, p. 389–405, 1988.

TROWBRIDGE, C. C. *et al.* Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. **The Journal of Extra-corporeal Technology**, v. 37, n. 4, p. 381, 2005.

VANDERWALL, D. K.; WOODS, G. L. Effect on fertility of uterine lavage performed immediately prior to insemination in mares. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 8, p. 1108–1110, 15 abr. 2003.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: Part 1: causes and threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277, 2015.

WALTER, J. *et al.* Cytological diagnosis of endometritis in the mare: investigations of sampling techniques and relation to bacteriological results. **Animal reproduction science**, v. 132, n. 3–4, p. 178–186, jun. 2012.

WASTERLAIN, A. S.; BRAUN, H. J.; DRAGOO, J. L. Contents and formulations of platelet-rich plasma. **Operative Techniques in Orthopaedics**, v. 22, n. 1, p. 33–42, 1 mar. 2012.

WILKINS, M. R. *et al.* Progress with proteome projects: Why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, v. 13, n. 1, p. 19–50, 1 dez. 1996.

XIAO, G.; LI, J.; SUN, Z. The combination of antibiotic and non-antibiotic compounds improves antibiotic efficacy against multidrug-resistant bacteria. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15493, 1 out. 2023.

YILMAZ, S. *et al.* Treatment of intrabony periodontal defects with platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma combined with a bovine-derived xenograft: a controlled clinical trial. **Journal of Periodontology**, v. 82, n. 6, p. 837–844, 1 jun. 2011.

YUAN, T.; ZHANG, C.; ZENG, B. Treatment of chronic femoral osteomyelitis with platelet-rich plasma (PRP): a case report. **Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis**, v. 38, n. 2, p. 167–173, abr. 2008.

ZENT, W. W.; TROEDSSON, M. H. T.; XUE, J. L. Postbreeding uterine fluid accumulation in a normal population of thoroughbred mares: A Field Study. *In*: 1998.