AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE E IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES NA ENDOMETRITE BOVINA E EQUINA

Letícia Gonçalves Bolonha, Caroline Santos de Souza, Marivan da Conceição Monteiro, Jordana Zambom Piassi, Joana Rocha Uliana, Giuliano Moraes Figueiró, Felipe Berbari Neto.

Universidade Federal do Espírito Santo/ Departamento de Medicina Veterinária/CCAE/UFES, - Caixa postal 16, Alto Universitário - 29500-00, Alegre - ES, Brasil, leticia.gbolonha@gmail.com, carol028santos@gmail.com, marivandaconceicaomonteiro3@gmail.com, jpiassiufes@gmail.com, joanauliana@gmail.com, giuliano.figueiro@ufes.br, Berbarineto@hotmail.com.

Resumo

A endometrite é uma enfermidade inflamatória que compromete o endométrio e apresenta importante impacto sobre a eficiência reprodutiva de bovinos e equinos. O diagnóstico precoce constitui um desafio, principalmente nos casos subclínicos, devido à dificuldade de identificação de alterações clínicas evidentes. Este estudo teve como objetivo identificar avanços no diagnóstico precoce e na identificação de biomarcadores inflamatórios relacionados à endometrite bovina e equina. Foi realizada uma revisão de literatura nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando descritores relacionados à endometrite, inflamação, biomarcadores e diagnóstico. Os estudos analisados demonstraram a utilização de diferentes métodos, com destaque para ELISA, AlphaLISA, ensaios multiplex, Cytobrush e transcriptômica. Entre os biomarcadores identificados destacam-se IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-10, haptoglobina, CCL2 e fetuína B. Os achados indicam que a utilização integrada de métodos diagnósticos e biomarcadores apresenta potencial para aumentar a precisão e a precocidade do diagnóstico da doença.

Palavras-chave: Infecção uterina. Bovinocultura. Equideocultura. Reprodução. Doença.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde. Medicina Veterinária.

Introdução

A endometrite é uma doença inflamatória que acomete o endométrio, comprometendo a fertilidade de vacas e éguas. Na espécie equina, processos inflamatórios uterinos persistentes podem estar associados a alterações degenerativas e fibróticas do endométrio, caracterizadas como endometrose, condição que pode comprometer a função uterina e a fertilidade (Santos; Alessi, 2016). Na maior parte dos casos, sua etiologia tem origem infecciosa, ocorrendo após cobertura ou inseminação artificial, infusões intrauterinas de compostos irritantes ou em veículo oleoso. Na vaca a infecção simultânea de *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* e *Prevotella* spp. no pós parto, induz um processo inflamatório que pode evoluir para endometrite (Santos, 2023).

A endometrite aguda está associada a hiperemia e edema com volume variável de exsudato, enquanto que, um caso crônico caracteriza-se por fibrose do endométrio (Santos, 2023). Essa doença se apresenta com sinais de repetição de cio, intervalo entre partos mais prolongados e secreção purulenta no canal vaginal, sinais que são comuns a diversas doenças reprodutivas (Silva, 2022).

Após a inseminação ou infusão, o útero apresenta normalmente uma resposta inflamatória aguda e transitória, processo fisiológico importante para a manutenção da saúde uterina. A presença do sêmen, de possíveis bactérias e outros contaminantes, estimula a quimiotaxia de neutrófilos para o lúmen uterino. Essas células realizam a fagocitose de espermatozóides excedentes ou defeituosos. Embora a inflamação torne temporariamente o ambiente uterino desfavorável aos espermatozóides, ela é fundamental para promover a limpeza uterina antes da chegada do embrião ao útero (Fiala, 2004).

Quando ocorre falha na limpeza uterina — relacionada, por exemplo, à dificuldade de abertura da cérvix, menor contratilidade miometrial ou comprometimento da drenagem linfática — bactérias e restos inflamatórios podem permanecer no útero, favorecendo a evolução de uma resposta pós-inseminação transitória para uma endometrite persistente (Fiala, 2004). A defesa do endométrio pelas células imunes envolve a liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que podem criar condições auto-agravantes (Katila; Ferreira-Dias, 2022).

Nesse contexto, conhecer e diagnosticar com precisão a endometrite nos rebanhos torna-se primordial para garantir além do bem-estar, a expressão do potencial produtivo dos animais e evitar custos desnecessários ao proprietário. O estudo teve como objetivo identificar os avanços do diagnóstico precoce e da identificação de biomarcadores inflamatórios na endometrite a fim de esclarecer a postura profissional do médico veterinário diante de doenças reprodutivas em bovinos e equinos.

Metodologia

O estudo foi realizado através de revisão de literatura com foco na endometrite bovina e equina. Foram selecionados artigos científicos originais com enfoque na fisiopatologia, no desenvolvimento e diagnóstico da doença e na identificação de biomarcadores, sendo descartadas revisões de literatura. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados PubMed (PubMed Central®), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2026, nos idiomas português e inglês, utilizando os descritores “endometrite”, “bovinos”, “equinos” “inflamação”, “biomarcadores” e “diagnóstico”.

Após a seleção dos estudos relacionados ao objetivo da revisão, as informações foram analisadas e organizadas de forma descritiva, permitindo a comparação dos principais métodos diagnósticos descritos na literatura.

Resultados

A seleção e organização dos artigos foi realizada por espécie, sendo que os achados para bovinos se encontram no Quadro 1 e para equinos no Quadro 2. Embora boa parte dos métodos e biomarcadores encontrados sejam comuns a ambas espécies, as amostras biológicas utilizadas e as condições uterinas avaliadas apresentam particularidades. Os biomarcadores foram divididos de acordo com o diagnóstico diferencial. A variação dos marcadores seguiu o objetivo específico de cada estudo.

Quadro 1 - Métodos diagnósticos e principais biomarcadores identificados em vacas com endometrite.

Método diagnóstico	Diagnóstico	Biomarcadores	Referência
ELISA	Endometrite subclínica	TNF-α, IL-6, IL-10, SSA, haptoglobina	Brodzki *et al*., 2015
ELISA	Endometrite clínica	Haptoglobina, Hp-MMP 9	Barragan *et al*., 2019
ELISA	Endometrite clínica	IL-8, IL-1β, TNF-α	Peker; Musal, 2022
AlphaLISA	Endometrite subclínica	IL-1RA, IL-1β	Kneidi *et al*., 2022
Transcriptoma	Endometrite Clínica	IL-17, TNF, receptores Toll-like	Xie *et al*., 2026
Transcriptoma	Endometrite subclínica	IL-17, TNF	Xie *et al*., 2026

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Quadro 2 - Métodos diagnósticos e principais biomarcadores identificados em éguas com endometrite.

Método diagnóstico	Diagnóstico	Biomarcadores	Referência
ELISA	Endometrite supurativa subaguda	IL-6, IL-8 e IL-10, PGF2, TNF-α	Hedia, M. *et al.*, 2021
ELISA	Endometrite crônica	IL-6, IL-10	Hedia, M. *et al.*, 2021
ELISA	Endometrite	Fetuína B	Zhang, X. *et al.*, 2024
Ensaio *multiplex* baseado em microesferas fluorescentes	Endometrite aguda	IFN-γ, CCL2	Lection, J. *et al.*, 2024
Eletroforese unidimensional	Endometrite infecciosa	Anexina, malato desidrogenase, glutationa S-transferase, CCN2.	Soares, C. *et al.*, 2025
Cytobrush uterino	Endometrite	TNF-α	Lection, J. *et al.*, 2025

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Discussão

O diagnóstico de endometrite crônica tanto em vacas quanto em éguas, envolve avaliações clínicas, citológicas e microbiológicas, e o principal desafio nesse sentido é encontrar uma ferramenta não invasiva e precisa. A biópsia endometrial é a ferramenta padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de endometrite em éguas, mas é evitada pelos proprietários devido à invasividade. O exame vaginal é um método vantajoso, pois permite a diferenciação das secreções mucopurulentas cervicais e uterinas com outras casuísticas (Amorim *et al*., 2016; Silva, 2022). Conforme Boni e Cecchini (2022) ao analisar o líquido uterino ou o sangue periférico para identificar as alterações e os produtos inflamatórios da endometrite, é possível obter informações diagnósticas úteis em ambas espécies.

A maior parte das pesquisas utilizou o método ELISA (Ensaio de Imunoadsorção Ligada a Enzima) que é o mais tradicional para identificação de biomarcadores moleculares, pois possibilita detectar e quantificar antígenos e anticorpos em amostras biológicas. Através dele mede-se a resposta imunológica pela produção de citocinas ou presença de anticorpos (Tabatabaei; Ahmed, 2022). Em estudo com vacas leiteiras Peker e Musal (2022) correlacionam a expressão sérica de IL-8, IL-1β e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) na endometrite clínica. O diagnóstico de endometrite clínica em vacas também pode ser orientado pela associação do escore de secreção vaginal (ESV) e concentração de haptoglobina. Concentrações elevadas de haptoglobina foram observadas em animais com ESV 4/5 (fluido aquoso vermelho-acastanhado com ou sem sem odor), tanto em soro quanto em secreção, quando comparadas com animais ESV 1/3 (fluido límpido ou purulento branco) (Barragan *et al.*, 2019). De forma semelhante Brodzki *et al.* (2015) identificaram prevalência de IL-6, IL-10, TNF-α e proteínas de fase aguda (amilóide sérico-A e haptoglobina) na endometrite subclínica.

O ensaio imunoenzimático de proximidade luminescente amplificado (AlphaLISA) tem vantagens sobre o ELISA, com menor tempo total e de manipulação, menor interferência, alto rendimento e sensibilidade (Walck; Harkins, 2019). Utilizando esse ensaio Kneidi *et al.* (2022) constataram maiores concentrações de IL-1β em secreção uterina e de seu antagonista IL-1RA em soro, de vacas com endometrite subclínica, confirmando que a relação IL-1RA/ IL-1β se altera conforme a saúde uterina.

O transcriptoma é um exame que identifica vias de sinalização e expressão de genes específicos. O material uterino pode ser coletado por *Cytobrush* e seu RNA é extraído e sequenciado. Dessa forma, Xie *et al.* (2026) identificaram oito genes relacionados à adaptação à hipóxia, remodelação e destruição tecidual e sinalização anti-inflamatória em vacas com endometrite clínica e subclínica, além da ativação

das vias de IL-17 e TNF. Apesar disso, essas condições surgem por mecanismos diferentes necessitando de tratamentos distintos.

Zhang *et al.* (2024) identificaram seis proteínas com potencial de predição para endometrite equina, sendo a fetuína B a com maior capacidade preditiva. A fetuína B é uma proteína de fase aguda associada à defesa imunológica contra bactérias nas mucosas (Abebe *et al.*, 2022). Sua alteração sérica pode estar associada a lesões na mucosa uterina causadas por agentes. Para diagnóstico de endometrite aguda Lection *et al.* (2024), identificaram 100% de probabilidade para éguas com concentrações iguais ou maiores que 550 pg/ml de CCL2 em ensaio *multiplex* baseado em microesferas fluorescentes, capaz de identificar vários tipos de proteínas em uma única amostra, no caso, em lavado uterino de baixo volume.

Na endometrite infecciosa em éguas, a expressão de anexina associa-se à fase degenerativa no endométrio, tendo influência sobre mecanismos anti-inflamatórios regulando a resposta neutrofílica. A glutationa S-transferase é uma enzima com papel de defesa contra espécies reativas de oxigênio que estão presentes no processo inflamatório, mas também participam da biossíntese de hormônios esteróides. Tanto a malato desidrogenase quanto a CCN2 (*Cellular Communication Network Factor 2*) estão relacionadas a progressão da endometrite, nas disfunções e danos celulares e na formação de tecido fibroso, respectivamente (Soares *et al.*, 2025; Amorim, 2020).

No estudo de Hedia *et al.* (2021) a partir da identificação de citocinas inflamatórias em éguas com endometrite, a mensuração da razão entre os marcadores, como IL-6/ TNF-α, mostrou-se eficiente para diferenciar os graus de inflamação endometrial, enquanto a presença de IL-8 isolada mostrou-se um bom indicador para endometrite supurativa subaguda. O TNF-α também teve relevância como marcador, a partir do método *Cytobrush* (escova citológica) utilizado por Lection *et al.* (2025). O *Cytobrush* é uma técnica que associada a exames tradicionais de citologia pode auxiliar na identificação de éguas com falso negativo para endometrite.

A dificuldade de identificação de artigos de pesquisa brasileiros com relevância para o diagnóstico de endometrite pode ser um indício de que os investimentos em pesquisa no setor pecuário são escassos, mesmo o Brasil sendo um país em que a bovinocultura tenha atingido 42,94 milhões de cabeças abatidas, produção leiteira de 27,51 bilhões de litros e exportação de 3,09 milhões de toneladas de carne bovina *in natura* em 2025 (IBGE, 2026); além da equideocultura que se destaca pela relação entre negócio e tradição cultural em diferentes estados brasileiros que reuniu cerca de 5,7 milhões de animais em 2024 (IBGE, 2025).

Conclusão

A revisão evidenciou avanços na utilização de biomarcadores inflamatórios como ferramentas auxiliares no diagnóstico da endometrite bovina e equina, especialmente em casos subclínicos, nos quais a identificação da doença representa um desafio. Biomarcadores como IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-10, haptoglobina e CCL2, além de proteínas e alterações relacionadas à expressão gênica, apresentaram potencial para auxiliar na identificação e diferenciação dos processos inflamatórios uterinos. Embora métodos tradicionais, como avaliação clínica, citologia, microbiologia e biópsia endometrial, permaneçam relevantes, técnicas como ELISA, AlphaLISA, ensaios multiplex, Cytobrush e análise transcriptômica ampliam as possibilidades diagnósticas. Dessa forma, a associação entre métodos convencionais e novos biomarcadores pode contribuir para diagnósticos mais precoces e precisos, favorecendo a tomada de decisão pelo médico veterinário e a redução dos impactos reprodutivos e econômicos associados à endometrite.

Referências

ABEBE, E. C.; MUCHE Z. T.; T/MARIAM A. B.; AYELE, T. M. et al. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review. **Front Cell Dev Biol**, v. 10, 2022. DOI: 10.3389/fcell.2022.945287.

AMORIM, M. D.; GARTLEY, C. J.; FOSTER, R. A. et al. Comparison of clinical signs, endometrial culture, endometrial cytology, uterine low-volume lavage, and uterine biopsy and combinations in the

diagnosis of equine endometritis. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 44, p. 54–61, 2016. DOI: 10.1016/j.jevs.2015.10.012.

AMORIM, M. D.; KAHAN F. A.; CHENIER T. S.; SCHOLTZ E. L.; HAYES M. A. Analysis of the uterine flush fluid proteome of healthy mares and mares with endometritis or fibrotic endometrial degeneration. **Reproduction Fertility and Development**, v. 32, p. 572–581, 2020. https://doi.org/10.1071/RD19085.

BARRAGAN, A. A.; LAKRITZ, J.; CARMAN, M. K. et al. Short communication: Assessment of biomarkers of inflammation in the vaginal discharge of postpartum dairy cows diagnosed with clinical metritis. **Journal of Dairy Science**, v. 102, p. 7469-7475, 2019. DOI: https://doi.org/10.3168/jds.2018-15854.

BONI, R.; CECCHINI, G. S. Relationship between oxidative stress and endometritis: exploiting knowledge gained in mares and cows. **Animals**, v. 12, n. 18, p. 2403, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/ani12182403.

BRODZKI, P.; KOSTRO, K.; KRAKOWSKI; L. *et al.* Inflammatory cytokine and acute phase protein concentrations in the peripheral blood and uterine washings of cows with subclinical endometritis in the late postpartum period. **Vet Res Commun**, v. 39, p. 143–149, 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/s11259-015-9635-4.

FIALA, S. M. **Transporte espermático e resposta inflamatória na égua após inseminação com diferentes concentrações de espermatozóides.** Dissertação (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2004.

HEDIA, M.; IBRAHIM, S.; MAHMOUD, K. et al. Hemodynamic changes in cytokines, chemokines, acute phase proteins and prostaglandins in mares with subclinical endometritis. **Theriogenology**, v. 171, p. 38-43, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.05.011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Indicadores IBGE: Estatística da Produção Pecuária. 18 mar 2026. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/2380/epp_2025_4tri.pdf Acesso em: 12 ago. 2026.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Rebanho de Equinos (Cavalos). 2025. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/equinos/br Acesso em: 12 ago. 2026.

KATILA, T.; FERREIRA-DIAS, G. Evolution of the Concepts of Endometrosis, Post Breeding Endometritis, and Susceptibility of Mares. **Animals**, v. 12 p. 779, 2022

WALCK A. J.; HARKINS, K. R. Modification of AlphaLISA Excitation Wavelength Leads to Improved Assay Sensitivity for Photosynthetic Tissue Samples. **SLAS Technol**, v. 24, p. 429–36, 2019. DOI: 10.1177/2472630318821338.

KNEIDI, A. M.; MARTH, C. D.; KIRSCH, S. et al. Is the IL1RA/IL1B Ratio a Suitable Biomarker for Subclinical Endometritis in Dairy Cows? **Animals**, v. 12, p. 3363, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/ani12233363.

LECTION, J.; SCHNOBRICH, M.; WAGNER, B. et al. Inflammatory marker analysis of uterine cytobrush samples helps identify mares with endometritis. American Journal of Veterinary Research, v. 86, p. 8, 2025. DOI: https://doi.org/10.2460/ajvr.25.02.0059.

LECTION, J.; WAGNER, B.; BYRON, M. et al. Inflammatory markers for differentiation of endometritis in the mare. **Equine Veterinary Journal**, v. 56, p. 678-687, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/evj.14058.

PEKER, C.; MUSAL, B. Assessment of inflammatory cytokine concentrations during diagnosis and after treatment of postpartum dairy cows with clinical and subclinical endometritis. **Large Animal Review**, v. 28, n. 5, p. 213-220, 2022.

SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia veterinária.** 2. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Editora Roca Ltda, v. 1, 2016.

SILVA, E. C. **Endometrite Bovina: Relatos na Bacia Leiteira de Nossa Senhora da Glória, Sergipe.** Dissertação (Bacharel em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Sergipe. 2022.

SOARES, C. M.; VIANA, A. G.; CARVALHO, R. P. R. et al. Unraveling the uterine fluid proteome of mares diagnosed with post-breeding and infectious endometritis. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 167, 2025. DOI: 10.1016/j.jri.2024.104401.

TABATABAEI M.S. , AHMED M. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). **Methods Mol Biol,** v. 2508, p. 115-134, 2022. DOI: 10.1007/978-1-0716-2376-3_10.

TIZARD, Ian R. **E-book Imunologia Veterinária**. 11. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2026. *E-book*. ISBN 9786561110495.

XIE, L.; RASHID, M. H.; DONG, Q. et al. Transcriptomic landscapes of the endometrium of dairy cows with clinical or subclinical endometritis. **Journal of Dairy Science**, v. 109, p. 4383-4396, 2026. DOI: https://doi.org/10.3168/jds.2025-27374.

ZHANG, X.; MAI, Z.; GAO, Y.; ZHAO, X.; ZHANG, Y. Selecting potential biomarkers of plasma proteins in mares with endometritis. **Equine Veterinary Journal**, v. 56, p. 660-669, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/evj.14092.

Este trabalho contou com o auxílio da ferramenta de inteligência artificial ChatGPT, desenvolvida pela OpenAI, para revisão ortográfica, gramatical e aprimoramento da clareza textual.