

EFEITOS DA METRITE E ENDOMETRITE NA EFICIÊNCIA REPRODUTIVA DE FÊMEAS BOVINAS

João Victor de Almeida Carvalho^{1*}, Maria Eduarda Amorim Antunes¹, Igor Ferreira Pinto¹, Isabella Garcia Valadares¹, Guilherme de Almeida e Silva¹,
Alessandra Silva Dias Campos²

¹Discente em Medicina Veterinária, UniBH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

²Docente em Medicina Veterinária, UniBH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

*joaovictordeacarvalho@hotmail.com

ABSTRACT: The peripartum period in bovine females presents a marked susceptibility to infections by opportunistic bacteria, and imbalances in the ability of uterine self-defense can result in infections. This article reviews recent data and concepts on metritis and endometritis in dairy cows, analyzing the impacts of these diseases on reproductive performance. Metritis, characterized by inflammation of the uterine wall, can manifest clinically or subclinically, while endometritis is characterized by inflammation of the endometrium, often assuming a subclinical nature. Both conditions exert detrimental effects on the uterine, ovary, and oocyte environment in the postpartum period, with multifactorial etiology involving extrinsic and intrinsic factors. In this context, the literature consolidates metritis and endometritis as reproductive health conditions that have a substantial impact on the reproduction of dairy cows, especially in the early stages of follicle and oocyte development. Therefore, the importance of continuous research for a comprehensive understanding of the mechanisms of these infections and the improvement of management strategies aimed at optimizing productivity in dairy herds is highlighted.

Keywords: dairy cattle, fertility, reproductive performance, risk factors, uterine diseases.

INTRODUÇÃO

No período periparto, as vacas leiteiras confrontam desafios substanciais que incluem o início da lactação, a transição do manejo de vacas secas para lactantes, a redução na ingestão de matéria seca, a alta demanda por nutrientes, a mobilização de reservas corporais e o processo de involução uterina (Mulligan e Doherty, 2008). Tais desafios aumentam a vulnerabilidade das vacas a distúrbios uterinos, especialmente a metrite e a endometrite, que são condições de saúde que afetam o útero das vacas leiteiras no período subsequente ao parto estando, frequentemente, associadas a infecções bacterianas (Esposito et al., 2014).

A resposta a infecções bacterianas envolve o reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos por meio do receptor *Toll-like*. Na maioria dos casos, esse processo leva à eliminação eficaz da infecção bacteriana e ao reparo epitelial (Mansilla et al., 2020). Contudo, alguns animais não são capazes de eliminar essas bactérias de maneira eficiente, resultando em uma reação inflamatória (Jeon et al., 2016).

Os efeitos, sejam eles agudos ou crônicos, da doença uterina sobre as estruturas ovarianas e as respostas ovarianas e uterinas ainda carecem de elucidação completa na literatura científica. No entanto, existem indicativos que a doença uterina tem impactos negativos sobre a fertilidade das vacas leiteiras, sendo que as potenciais consequências desse fenômeno estão associadas a reações inflamatórias persistentes, que desempenham um papel significativo na redução do desempenho reprodutivo (De-Boer et al., 2014; Eckel e Ametaj, 2016).

Com base nas considerações apresentadas, os objetivos desta revisão são: fornecer uma abordagem abrangente dos sintomas e incidências da metrite e endometrite em fêmeas bovinas; esclarecer os mecanismos pelos quais essas condições impactam a fertilidade desses animais; além de apresentar os fatores de risco, tanto de origem extrínseca quanto intrínseca, que contribuem para a ocorrência dessas infecções uterinas.

METRITE E ENDOMETRITE PÓS-PARTO

A metrite é caracterizada pela inflamação da parede uterina, conhecida como matriz uterina. Essa condição pode ser subdividida em metrite clínica, que se manifesta com sintomas visíveis e evidentes, e metrite subclínica, que não apresenta manifestações clínicas aparentes e, portanto, requer um diagnóstico específico, frequentemente conduzido por meio de técnicas diagnósticas, como a citologia uterina (Pinedo et al., 2020).

A manifestação de sintomas clínicos é mais comum nas primeiras três semanas após o parto, um período em que o útero se encontra em um estado de recuperação, tornando-se mais suscetível a infecções. Os sintomas da metrite abrangem diversas manifestações clínicas, incluindo a febre, apatia, redução da ingestão de alimentos, diminuição na produção de leite, presença de secreção vaginal anormal, cujas características variam, podendo ser purulenta ou sanguinolenta, bem como a manifestação de uma aparência geral de enfermidade e desconforto (Sheldon et al., 2020).

No que diz respeito à incidência da metrite em sistemas de produção intensiva, observa-se que, uma parcela considerável das vacas leiteiras, variando de 5% a 25%, manifesta a condição de metrite, geralmente durante um período compreendido entre três e dez dias após o parto (Van Schyndel et al., 2021).

A endometrite, por outro lado, é uma condição que se caracteriza pela inflamação do revestimento interno do útero, conhecido como endométrio. Em vacas leiteiras, a endometrite frequentemente assume um caráter subclínico, o que significa que não manifesta sintomas clínicos evidentes de forma consistente. Contudo, um sintoma que ocasionalmente se manifesta é a ocorrência de secreção vaginal anormal, cujas características podem variar em termos de consistência e coloração, sendo comumente purulenta ou sanguinolenta (Esposito et al., 2014).

Quanto a incidência da endometrite, uma proporção variando entre 10% e 40% das vacas leiteiras é diagnosticada (Wagener et al., 2017). No entanto, é relevante ressaltar que, em muitos casos, não apresenta sinais clínicos visíveis. Portanto, o diagnóstico preciso dessa condição requer a realização de exames específicos, como a citologia uterina, que é uma técnica que possibilita a detecção de células inflamatórias no endométrio, tipicamente realizadas entre

três e oito semanas após o parto. Assim, a presença ou ausência de sintomas clínicos pode variar consideravelmente entre as vacas afetadas, destacando a importância do diagnóstico precoce e do uso de técnicas diagnósticas apropriadas para a identificação da endometrite em vacas leiteiras (Madoz et al., 2014).

MECANISMOS PELOS QUAIS A METRITE E ENDOMETRITE AFETAM A FERTILIDADE

Os efeitos nos ovários decorrentes de doenças uterinas, como metrite e endometrite pós-parto, exercem uma influência mais substancial do que na habilidade de sustentar uma gestação. Diversos mecanismos podem explicar o modo como a metrite e endometrite podem influenciar na eficiência reprodutiva de fêmeas bovinas, abrangendo a probabilidade de ovulação, a competência do oócito e a qualidade inicial resultante do embrião, bem como na sua viabilidade (Gilbert, 2019).

De acordo com Herath et al. (2007) embora os folículos não contenham células imunes, eles apresentam a expressão do receptor *Toll-like* que é responsável por detectar endotoxinas. A exposição das células da granulosa à endotoxina bacteriana *in vitro* resultou na redução da produção de estradiol. Essa observação se correlaciona com os resultados do estudo conduzido por Williams et al. (2007), que destacou que a infecção uterina por patógenos, ocorrida uma semana após o parto, se associou a um menor crescimento do primeiro folículo dominante, culminando em menores concentrações de progesterona no sangue durante o primeiro corpo lúteo pós-parto.

Em relação à qualidade embrionária, estudos evidenciam que embriões saudáveis cultivados em meio proveniente de úteros inflamados ou expostos à endotoxina bacteriana *in vitro* apresentam uma redução na qualidade do embrião, refletida, em uma relação aumentada da massa celular interna em relação ao trofotoderma. Presumivelmente, essa redução na qualidade embrionária também se traduz em uma menor taxa de sobrevivência dos embriões (Magata e Shimizu, 2017).

Um estudo realizado por Ribeiro et al. (2016) mostrou que a transferência de embriões provenientes de doadoras saudáveis para vacas que apresentaram doenças pós-parto resultou em menor taxa de gestação

diagnosticada e maior número de perdas gestacionais. Além disso, ressaltaram uma redução das proporções de embriões clivados, viáveis e de alta qualidade, quando comparada a vacas saudáveis. Estes autores também identificaram que as vacas que desenvolveram doenças uterinas no início da fase de lactação apresentaram reduzidas quantidades de interferon-s (IFN-s) no útero e uma menor expressão de genes endometriais estimulados pela interferona. Esses achados fornecem evidências consistentes que corroboram a influência adversa de doenças uterina pós-parto, como a metrite e endometrite na redução do desenvolvimento embrionário até a fase de reconhecimento gestacional.

Tal fenômeno é suscetível de refletir principalmente em efeitos diretos nos ovócitos durante os estágios pré-antrais, apesar de os dados primários se basearem em observações de estágios posteriores do desenvolvimento folicular (Gilbert, 2019). Recentemente, foi realizada uma investigação dos transcriptomas de tecidos endometriais, ovidutos e células da granulosa obtidos de folículos com diâmetro superior a 8 mm. Essas amostras foram coletadas três meses após a indução de uma infecção experimental em novilhas, envolvendo as bactérias *Escherichia coli* e *Trueperella pyogenes*. Como resultado, foi observada a persistência de um quadro de endometrite crônica quatro dias após a infecção. Além disso, indicaram diferenças associadas à infecção nos mencionados tecidos, com maior destaque para as células da granulosa, o que corrobora a hipótese de que os efeitos adversos da doença uterina na fertilidade possam ser, em grande parte, atribuíveis às vias que envolvem os folículos pré-antrais e os ovócitos (Horlock et al., 2022).

Vale ressaltar que, embora os genes diferencialmente expressos tenham variado entre os diferentes tecidos, observou-se uma ausência significativa ou até mesmo completa de expressão de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (FNT) e interleucina-10 (IL-10), que são mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios frequentemente associados ao desenvolvimento de doenças uterinas. Tais resultados sugerem que não há evidência de inflamação ativa ou em fase de resolução nos tecidos reprodutivos, implicando que esses tecidos tenham efetivamente encerrado o processo inflamatório e concluído o reparo, retornando a um estado de homeostase (Horlock et al., 2022).

Piersanti et al. (2020) apresentaram descobertas de modificações no transcriptoma de oócitos coletados em dois momentos distintos, quatro e sessenta dias após a ocorrência de infecção uterina experimental. Tais modificações demonstraram variações significativas entre os dois intervalos de tempo analisados. Esse conjunto de resultados corrobora investigações anteriores conduzidas pelos mesmos pesquisadores no mesmo modelo experimental, as quais já haviam indicado um comprometimento no desenvolvimento dos oócitos, abrangendo desde a fase de maturação *in vitro*, passando pela fertilização, até a cultura de embriões (Piersanti et al., 2019).

Dickson et al. (2022) analisando o transcriptoma do endométrio dezesseis dias após inseminação artificial realizada 130 dias após a infecção, identificou diferenças significativas no transcriptoma associado à prenhez entre vacas que haviam desenvolvido doença uterina quatro meses antes do experimento, em comparação com aquelas que não haviam enfrentado tal condição. Esse conjunto de pesquisas corroboram com as consequências adversas da doença uterina persistente tanto nos oócitos quanto no endométrio, destacando que tais efeitos se estendem por vários ciclos estrais e influenciam o tempo necessário para o desenvolvimento de um folículo desde seu estágio primário até o pré-ovulatório.

FATORES DE RISCOS ASSOCIADOS A METRITE E ENDOMETRITE

A condição de doença uterina em bovinos se caracteriza por uma etiologia multifatorial, na qual diversos fatores interagem e exercem influência direta ou indireta na funcionalidade do útero. Os fatores de risco associados a essas enfermidades podem ser classificadas em duas categorias distintas: fatores extrínsecos e fatores intrínsecos (Adnane et al., 2017).

Fatores extrínsecos

Os fatores extrínsecos abrangem elementos associados às condições ambientais e características compartilhadas por todos os animais pertencentes a um mesmo rebanho, tais como a época de parto e o manejo nutricional.

Época de parto

Nas estações chuvosas, verifica-se uma diminuição na condição de saúde das vacas, tornando-as mais suscetíveis a infecções uterinas devido à contaminação do ambiente por produtos e resíduos de origem animal. A estação chuvosa proporciona condições favoráveis à proliferação de bactérias patogênicas, sendo que durante o processo de parto, os patógenos podem adentrar os órgãos reprodutivos, culminando em infecções uterinas, tais como metrite e endometrite (Mounir et al., 2017).

Manejo nutricional

Uma dieta que seja equilibrada e nutritiva desempenha um papel fundamental ao fortalecer o sistema imunológico, favorecer a manutenção do escore corporal apropriado e prover os nutrientes essenciais durante o período crítico de transição e as primeiras semanas de lactação. O adequado equilíbrio de nutrientes, a gestão eficiente de energia e proteína, o controle do balanço energético e a modulação da ingestão de fibras constituem elementos primordiais que, quando adequadamente administrados, têm o potencial de mitigar o risco de metrite e endometrite em vacas leiteiras, otimizando assim a eficiência reprodutiva no rebanho (Mounir et al., 2017).

Fatores intrínsecos

Os fatores intrínsecos se referem a características variáveis e específicas de cada animal, incluindo o número de partos da vaca, a ocorrência de distocia, a retenção de placenta, o estresse metabólico e o balanço energético negativo.

Número de partos

À medida que o número de partos aumenta, observa-se uma maior propensão de vacas à distocia, resultando potencialmente em lesões uterinas e, conseqüentemente, propiciando o desenvolvimento de doenças uterinas, tais como metrite e endometrite, em correlação com a gravidade das lesões uterinas iniciais. Vacas de maior idade, caracterizadas por uma elasticidade uterina reduzida, exibem uma taxa mais lenta de involução uterina em

comparação com vacas mais jovens. Essa condição aumenta a suscetibilidade de vacas mais velhas a infecções uterinas (Abdel et al., 2016).

Distocia

A distocia em vacas é caracterizada por complicações ou dificuldades durante o processo de parto. Essas complicações podem ser atribuídas a uma variedade de fatores, incluindo o tamanho inadequado do feto em relação ao canal de parto da vaca, a posição anormal do feto e possíveis anormalidades no útero ou no canal de parto. A ocorrência de distocia representa uma preocupação substancial na reprodução bovina, uma vez que, pode resultar em lesões no trato reprodutivo da vaca e aumentar a propensão a infecções, tais como metrite e endometrite (Mota-Rojas et al., 2020).

Retenção de placenta

A retenção do tecido placentário emerge como um fator de risco preponderante para o desenvolvimento de metrite e endometrite em vacas leiteiras. A persistência de tecido placentário após o parto cria um ambiente propício para a proliferação bacteriana no útero, e a presença de tecido necrótico retarda tanto a involução uterina quanto a regeneração do endométrio. Adicionalmente, os resíduos teciduais podem resultar na manutenção da abertura do colo do útero, amplificando a contaminação bacteriana do endométrio. De maneira indireta, partos induzidos por gestações prolongadas, presença de gêmeos e natimortos contribuem para o aumento da incidência de metrite e endometrite (Kamel, Ahmed e Hanssan, 2022).

Estresse metabólico

Em condições de estresse metabólico como no caso da hipocalcemia, caracterizada pela diminuição dos níveis séricos de cálcio, observa-se um impacto adverso na função muscular e na resposta imunológica em vacas. Quando ocorre uma deficiência na mobilização apropriada de cálcio, a capacidade do útero de realizar contrações eficazes durante o parto é comprometida. Essa circunstância propicia a ocorrência de uma retenção placentária prolongada, ampliando, assim, a probabilidade de infecções uterinas, incluindo metrite e endometrite (Rodrigues et al. 2020).

Balanço energético negativo

O estado de balanço energético negativo em vacas é caracterizado pela prevalência do gasto energético, especialmente durante o período de lactação, em detrimento da ingestão de energia proveniente da dieta. Este desequilíbrio, ao mobilizar reservas corporais para atender às demandas energéticas, acarreta implicações substanciais para a saúde reprodutiva da vaca uma vez que este processo tem potencial para comprometer a função do sistema imunológico e a eficácia da resposta inflamatória, tornando as vacas mais suscetíveis a infecções, notadamente metrite e endometrite (Zhang et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A metrite e endometrite exercem impacto significativo na saúde reprodutiva de vacas leiteiras, afetando o ambiente uterino, ovários e oócitos. Esse impacto compromete a aptidão reprodutiva, resultando em embriões de qualidade inferior, menor taxa de fertilização e maior incidência de perdas gestacionais.

A compreensão completa dos mecanismos subjacentes a esses efeitos, embora ainda não totalmente esclarecidos, sugere sua manifestação nas fases iniciais do desenvolvimento dos folículos e oócitos. Portanto, a pesquisa contínua é imprescindível para o desenvolvimento de estratégias eficazes na prevenção e tratamento dessas condições, contribuindo para a otimização da produtividade reprodutiva em rebanhos leiteiros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel, M.A., E. Emad, A.A. Gabr, A.F. El-Hawary, S.A. Ahmed, S.A. Ebrahim, and F. Mohamed. 2016. Impact of supplementing propylene glycol and calcium propionate to primiparous buffalo cows during the late gestation and early lactation period on reproductive performance and metabolic parameters. *Alex. J. Vet. Sci.* 51:114–121. <https://doi.org/10.5455/ajvs.240341>.
- Adnane, M., R. Kaidi, C. Hanzen, and G.C. England. 2017. Risk factors of clinical and subclinical endometritis in cattle: a review. *Turkish J. Vet.*

- Anim. Sci. 41:1–11. <https://doi.org/10.3906/vet-1603-63>.
- De-Boer, M.W., S.J. LeBlanc, J. Dubuc, S. Meier, W. Heuwieser, S. Arlt, R.O. Gilbert, and S. McDougall. 2014. Guest Review: Review Systematic diagnostic tests for infection and inflammation of the reproductive tract in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97:3983–3999. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7450>.
- Dickson, M.J., J.V. Bishop, T.R. Hansen, I.M. Sheldon, and J.J. Bromfield. 2022. The endometrial transcriptomic response to pregnancy is altered in cows after uterine infection. *PLoS One* 17:e0265062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265062>.
- Eckel, E.F. and B.N. Ametaj. 2016. Invited Review: Role of Bacterial Endotoxins in the Etiopathogenesis of Periparturient Cow Diseases leiteiras em transição. *J. Dairy Sci.* 99:1–24. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10727>.
- Esposito, G., P.C. Irons, C.E. Webb, and A. Chapwanya. 2014. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health, and immune response in dairy cows in transition. *Animates Reprod. Sci.* 144:60–71. <https://doi.org/10.1016/J.anireprosci.2013.11.007>.
- Gilbert, R.O. 2019. Symposium review: Mechanisms of fertility disruption by infectious diseases of the reproductive tract. *J. Dairy Sci.* 102:3754–3765. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15602>.
- Herath, S., E.J. Williams, S.T. Lilly, R.O. Gilbert, H. Dobson, C.E. Bryant, and I.M. Sheldon. 2007. Ovarian follicular cells possess innate immune capacities that modulate their endocrine function. *Reproduction* 134:683–693.
- Horlock, A.D., R.L. Piersanti, R. Ramirez-Hernandez, F. Yu, Z. Ma, K.C. Jeong, M.J.D. Clift, J. Block, J.E.P. Santos, J.J. Bromfield, and I.M. Sheldon. 2022. The uterine infection alters the transcriptome of the bovine reproductive system three months later. *Reproduction* 160:93–107. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0564>.
- Jeon S.J., F. Cunha, X. Ma, N. Martinez, A. Vieira-Neto, R. Daetz, R.C. Bicalho, S. Lima, J.E.P. Santos, K.C. Jeong, and K.N. Galvão. 2016. Uterine microbiota and immunological parameters associated with fever

in dairy cows with metritis. *PLoS One* 11:e0165740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165740>.

Kamel, E.R., H. Ahmed, and F.M. Hanssan. 2022. The effect of retained placenta on the reproductive performance and its economic losses in a Holstein dairy herd. *Iraqi J. Vet. Sci.* 36:359–365. [10.33899/IJVS.2021.130287.1791](https://doi.org/10.33899/IJVS.2021.130287.1791).

Madoz, L.V., M.J. Giuliadori, A.L. Migliorisi, M. Jaureguiberry, and R.L. de la Sota. 2014. Endometrial cytology, biopsy, and bacteriology for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97:195–201. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6836>.

Magata, F., and T. Shimizu. 2017. Effect of lipopolysaccharide on oocyte developmental competence. *Reprod. Toxicol.* 71:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.04.001>.

Mansilla, F., M. Takagi, V. Garcia-Castillo, H. Aso, M.E. Nader-Macias, G. Vignolo, H. Kitazawa, and J. Villena. 2020. Modulation of Toll-like receptor-mediated innate immunity in bovine intestinal epithelial cells by lactic acid bacteria isolated from feedlot cattle. *Benef. Microbes* 11: 269–282. <https://doi.org/10.3920/bm2019.0189>.

Mota-Rojas, D., J. Martínez-Burnes, F. Napolitano, M. Domínguez-Muñoz, I. Guerrero-Legarreta, P. Mora-Medina, R. Ramírez-Necochea, K. Lezama-García, and M. González-Lozano. 2020. Dystocia: Factors affecting parturition in domestic animals. *CABI Rev.* 1–16. <https://doi.org/10.1079/PAVSNNR20201501>.

Mounir A, Rachid K, Christian H, Gary CW. 2017. Risk factors for clinical and subclinical endometritis in cattle: a review. *Turk J. Vet. Anim. Sci.* 41:1–11. <https://doi.org/10.3906/veterinarian-1603-63>.

Mulligan, F.J. and M.L. Doherty. 2008. Productive diseases of the cow in transition. *Vet. J.* 176:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.018>.

Piersanti, R.L., A.D. Horlock, J. Block, J.E.P., Santos, I.M. Sheldon, and J.J. Bromfield. 2019. Persistent effects on the transcriptome of bovine granulosa cells after resolution of uterine disease. *Reproduction* 158, 35–46. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0037>.

Piersanti, R.L., J. Block, Z. Ma, K.C. Jeong, J.E.P. Santos, F. Yu, I.M. Sheldon, and J.J. Bromfield. 2020. Uterine infusion of bacteria alters

- the transcriptome of bovine oocytes. *FASEB Bioadvances* 2:506–520. <https://doi.org/10.1096/fba.2020-00029>.
- Pinedo, P., J.E.P. Santos, R.C. Chebel, C.M. Seaubury, G. Rosa, and W.W. Thatcher. 2020. Early-lactation diseases and fertility in 2 seasons of calving across US dairy herds. *J. Dairy Sci.* 103:10560–10576. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17951>.
- Ribeiro, E.S, G. Gomes, L.F. Greco, R.L.A. Cerri, A. Vieira-Neto, P.L.J. Monteiro Jr, F.S. Lima, R.S. Bisinotto, W.W. Thatcher, and J.E.P. Santos. 2016. Transfer effect of postpartum inflammatory diseases on developmental biology and fertility in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 99:2201–2220. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10337>.
- Rodrigues, R., R.F. Cooke, H.A.O. Ferreira, R.R. Florido, V. Camargo, H.O. Godoy, G. A. Bruni, and J.L.M. Vasconcelos. 2020. Impacts of subclinical hypocalcemia on physiological, metabolic, and productive responses of Holstein × Gir dairy cows. *Transl. Anim. Sci.* 4:1060–1069. <https://doi.org/10.1093/tas/txaa016>.
- Sheldon, I.M., P.C.C. Molinari, T.J.R. Ormsby, and J.J. Bromfield. 2020. Preventing postpartum uterine disease in dairy cattle depends on avoiding, tolerating and resisting pathogenic bacteria. *Theriogenology* 150:158–165. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01>.
- Van Schyndel, S.J., J. Dubuc, O.B. Pascottini, J. Carrier, D.F. Kelton, T.F. Duffield, and S.J. LeBlanc. 2021. The effect of pegbovigrastim on early-lactation disease, production, and reproduction in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 104, 10100–10110. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20266>.
- Wagener, K., C. Gabler, and M. Drillich. 2017. A review of the discussion at Course on definition, diagnosis and pathomechanism of endometritis subclinical in dairy cows. *Theriogenology* 94:21–30. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.02.005>.
- Williams, E.J., D.P. Fischer, D.E. Noakes, G.C. England, A. Rycroft, H. Dobson, and I.M Sheldon. 2007. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology* 68:549–559.
- Zhang, F., X. Nain, H. Wang, Y. Zhao, Y. Guo, and B. Xiong. 2020. Effects of Propylene Glycol on Negative Energy Balance of Postpartum Dairy

Cows. *Animals* 10:1526. <https://doi.org/10.3390/ani10091526>.