

## **BINÔMIO: SAÚDE DA GLÂNDULA MAMÁRIA E PRODUÇÃO LEITEIRA**

**Elizabeth Oliveira da Costa**

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia,

Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal

A mastite é um processo inflamatório da glândula mamária, que interfere diretamente na produção leiteira tanto em quantidade quanto em qualidade, determinando modificações na composição do leite. Estas alterações estão relacionadas ao grau de lesão e extensão do processo inflamatório, que é dependente da patogenicidade do agente etiológico. A mais constante manifestação é a redução da produção de leite na glândula mamária acometida, devido aos danos no tecido secretor, alteração na permeabilidade capilar, que acarreta um comprometimento da capacidade de síntese e, portanto, uma diminuição dos constituintes do leite que são sintetizados na glândula mamária, tais como: gordura, caseínas, lactose. Por outro lado, ocorre um aumento dos elementos de origem sanguínea, como: albumina, imunoglobulinas, células de defesa, cloreto, sódio, ácidos graxos livres. As alterações prejudicam a qualidade nutricional do leite para o consumo e para produção de derivados.

O leite e seus derivados ocupam um importante papel na nutrição do homem. Um litro de leite por dia supre todas as necessidades de proteína de crianças até 6 anos de idade, mais de 60 50% das necessidades protéicas dos adultos. Em relação ao cálcio, o consumo de 1 l de leite diário supre 100% das necessidades. A Organização Mundial de Saúde recomenda o consumo *per capita* diário de leite de 500 mL e anual de 200 litros, no Brasil o consumo médio diário per capita é de 170 mL e 62, 5 litros anuais, isto é, um total de cerca de 10 milhões e seiscentos mil litros.

**Na atualidade o leite é o sexto produto do agronegócio brasileiro, superou o café.** É o responsável por mais de três milhões de empregos diretos A produção de leite nacional é da ordem de 24 bilhões de litros/ano, sendo o sexto maior produtor mundial em volume de leite produzido.

**A mastite além alterar qualidade do leite comprometendo o valor nutricional do leite é responsável por determinar elevados prejuízos no agronegócio lácteo.** De acordo com o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos o prejuízo produzido pela mastite constitui cerca de 25% de todas as

enfermidades de importância econômica. EUA relataram que 40% das vacas em lactação apresentam mastite subclínica em pelo menos um quarto mamário, no Brasil pesquisas referiram índices de ocorrência em vacas da ordem de 72% de mastite subclínica e 17,5 % de mastite clínica.

Estimativas internacionais calculam que as perdas por mastite sejam da ordem de 10 a 15% da produção total de um país. A produção anual brasileira sendo da ordem de 24 bilhões de litros perde-se com a mastite mais de 2 bilhões e 400 milhões de litros, ou seja montante superior à toda a produção de Goiás, o segundo maior produtor.

Estudo realizado no Brasil, avaliando os prejuízos acarretados pela mastite subclínica, estimou o custo anual médio por vaca/ano e por rebanho leiteiro/ano, em população de 2.208 vacas leiteiras na região sudeste do País. **O custo da prevenção de mastite foi em média de US\$ 23,98/vaca/ano enquanto, em média, as perdas por mastite subclínica foram de US\$ 317,38/vaca/ano.** O custo total da prevenção de mastite em média para o produtor foi estimado em US\$ 1.558,59/rebanho leiteiro/ano. Os prejuízos devido aos casos de mastite subclínica para os produtores, nos rebanhos estudados, foram em média de US\$ 20.611,32/rebanho leiteiro/ano. Os resultados do estudo realizado na região sudeste do País permite estimar que o prejuízo determinado pela mastite na pecuária leiteira nacional seja superior aos registrados em outros países, como, por exemplo, nos Estados Unidos, que registraram perdas da ordem de US\$ 180,00 a US\$ 200,00/vaca/ano.

**Deve-se referir que o custo é um dos elementos do processo de produção e em qualquer análise econômica não pode estar dissociado da renda, uma vez que esta deve pagar o custo da produção leiteira, conviver com altos índices de mastite no rebanho representa significa que a renda estará de tal forma comprometida que poderá não cobrir os custos.** Esta constatação tem evidenciado a necessidade da profissionalização na gestão de produção leiteira, adequando-se o ótimo produtivo ao ótimo econômico. Na busca deste equilíbrio vários conceitos arraigados mereceram análises e muitos já foram derrogados. Estudos realizados em Minas Gerais, maior produtor brasileiro de leite, revelaram índices reduzidos de vacas em lactação no rebanho, em torno de 23 a 30%, ou seja, apenas 1/3 dos animais estavam gerando renda. Um rebanho com bom gerenciamento, conferindo rentabilidade no processo de produção deve ter acima de 50% das vacas produzindo leite, sendo que para se alcançar os índices recomendados como ideais, de cerca de 80%, as vacas do rebanho deveriam

ter intervalos entre partos de 12 meses e persistência de dez meses na lactação. Outro fator é a produtividade por área, países eficientes na produção leiteira são capazes de manter quatro ou mais vacas em lactação por hectare, enquanto que em estudo realizado em Minas Gerais, estado brasileiro de maior produção leiteira, a média é de 0,28 por hectare. Sob o ponto de vista de um bom gerenciamento para produção de leite o rebanho ideal seria aquele em que as novilhas teriam o primeiro parto aos 28 meses, a mortalidade seria menor que 5% e o descarte inferior a 20% ao ano e 85 % das vacas estariam em lactação com persistência de 10 meses, 15% estariam secas, em período entre partos não superior a 60 dias. Seriam mantidas cerca de 50% entre novilhas e bezerras para reposição do plantel. Desta forma num compito geral teríamos Cerca de 60% do rebanho produzindo leite o ano todo, uma propriedade rentável e lucrativa.

**Dever-se-á ressaltar os inconvenientes e prejuízos na prática comum no País, de se manter bezerros mamando ao pé da vaca, que representa um consumo de 500 a 600 litros de leite por bezerro,** que significa perda de renda na fazenda de 300 a 400 reais. Paralelamente, já foi demonstrado em estudos brasileiros realizados em propriedade leiteira do estado de São Paulo, que adotavam manejo de ordenha com bezerros ao pé, que vacas da raça Holandesa e mestiças apresentaram altos índices de mastite subclínica e clínica (respectivamente, 83,3% e 51,4%). Deve-se ressaltar que esta prática também poderá ser um dos fatores predisponentes para o problema de novilhas primíparas logo após parto apresentarem quartos mamários com mastite clínica.

Estima-se que em média, o produtor brasileiro, perde 15% de renda dentro da fazenda por não vender o leite produzido, sendo que em algumas foi detectado até 30%. Na essência falta controle não só das rendas e custos como dos fatores de produção, manter animais improdutivos na fazenda compromete diretamente o gerenciamento, paralelamente para otimizar a relação dever-se-á ter em foco que para se ter animais produtivos é imprescindível mantê-los saudáveis, fornecendo alimentação e instalações adequadas, minimizando condições estressantes, que permitam um bom manejo reprodutivo e produtivo.

**As considerações acima trazem ao foco um tripé de extrema importância para se alcançar eficiência na produção leiteira: ambiência, reprodução e nutrição.** O conforto dos animais de produção é preocupação internacional e pesquisadores têm demonstrado que muitas vezes o preconizado internacionalmente precisaria ser re-

avaliado nas condições brasileiras, onde prevalecem climas: tropical e subtropical úmido. Assim, evitar-se-iam gastos desnecessários, que além de não trazerem os benefícios almejados, podem em alguns casos até prejudicar a produtividade. Alguns estudos brasileiros com ambiência têm obtido resultados relevantes que comprovaram a necessidade de adequação às nossas condições ao invés de meramente se importar e implantar soluções.

O animal necessita reproduzir para produzir e as são condições de conforto total (manejo ambiental, nutricional) que permitem que um animal saudável tenha um desempenho reprodutivo satisfatório. A concepção e o estabelecimento da prenhez são eventos interrelacionados com o desenvolvimento folicular resultando na ovulação, fecundação do ovócito, transporte e desenvolvimento do embrião, reconhecimento materno da gestação e implantação (nidação). Para obter animais com a ciclicidade e a fertilidade otimizadas dever-se-á fazer manejo nutricional adequado, respeitando-se as exigências alimentares. Entre fatores nutricionais que exercem influência na reprodução em bovinos leiteiros destaca-se o Balanço Energético Negativo (BEN), o atraso na primeira ovulação após o parto e aumento nos dias para concepção está diretamente associado ao status energético da vaca, ou seja, quanto maior o BEN, maior o tempo para a primeira ovulação. Durante as últimas semanas da gestação e início da lactação as vacas leiteiras apresentam um período de Balanço Energético Negativo (BEN) porque a energia utilizada para manutenção e produção de leite é maior que a energia adquirida pela alimentação isto ocorre em decorrência do fato do pico da produção leiteira se estabelecer 4 a 5 semanas antes do pico de ingestão de matéria seca pelo animal em início de lactação. A restrição alimentar afeta padrões do ciclo estral e de ciclicidade, por reduzir concentrações de glicose e insulina entre outros. Por outro lado, alta ingestão alimentar está relacionada a um metabolismo elevado dos hormônios esteróides. O efeito positivo na reprodução de vacas leiteiras apresentado por alimentação rica em ácidos graxos poliinsaturados, durante estação de monta refletiu-se em taxas de concepção, taxas de prenhez superior a 56,5%, e proteína na proporção adequada, recomenda-se que 35% da proteína bruta (PB) sejam na forma não degradável no rumem e 65% na forma degradável. Deve-se ressaltar que alta concentração de PB na dieta tem sido associada a uma redução no desempenho reprodutivo.

**Diversas pesquisas têm sido dirigidas para estabelecer níveis de nutrientes**

**adequados não só para o desempenho reprodutivo, mas também com o objetivo da prevenção e controle de mastite, tais como selênio, vitaminas A e E entre outros.** Estudos têm demonstrado a relevância de diversos nutrientes apesar de alguns resultados controversos, têm se verificado que embora a administração nenhum destes por si só represente uma solução, é a deficiência destes elementos que constitui o real problema, que deverá ser corrigido pela administração em níveis adequados, pois o excesso pode agravar e mesmo ocasionar outros problemas na produção e na esfera reprodutiva e na sanidade dos animais. Pesquisas brasileiras apresentadas internacionalmente têm evidenciado esta assertiva.

Paralelamente, não se pode deixar de ressaltar que só se atinge desempenho reprodutivo satisfatório com um bom controle sanitário do rebanho. Além das clássicas doenças infecciosas e parasitárias da reprodução, como brucelose, leptospirose, campilobacteriose venérea, trichomonose, listeriose, IBR-IPV, neosporidiose, entre outras, **é perfeitamente conhecido desde o início da década de 1990 que a mastite bovina pode determinar morte embrionária, repetição de cio e mesmo em alguns casos até abortamento,** na dependência da intensidade da resposta inflamatória desencadeada, do número dos quartos mamários acometidos no animal e no tipo de agente etiológico.

Em relação à intensidade do processo inflamatório elido a mastite pode ser clínica ou subclínica. A forma clínica pode ser aguda, subaguda e crônica. As formas de evolução clínica aguda e subaguda apresentam na glândula mamária a sintomatologia clássica do processo inflamatório, facilmente evidenciáveis pela inspeção: edema, dor, calor, rubor. Na clínica subaguda a intensidade dos sintomas de inflamação na glândula mamária é discreta, mas há modificações visíveis no leite, observam-se grumos, filamentos, pus e às vezes, secreção apresenta-se sanguinolenta. Na forma clínica crônica observa-se modificação na textura da glândula, há fibrosamento pela substituição do tecido glandular produtivo por conjuntivo e observam-se alterações na secreção do leite. De sintomatologia não tão evidente, a mastite subclínica caracteriza-se pela diminuição da produção leiteira, sem que, contudo, se observem sinais de processo inflamatório ou fibrosamento. Esta forma de manifestação da mastite é a responsável pelos maiores prejuízos na produção leiteira; **estima-se que, para cada vaca com mastite clínica, existam em média sete, ou mais, com mastite subclínica. A proporção entre casos de mastite clínica e subclínica varia com os agentes**

**etiológicos de mastite prevalentes no rebanho, assim quando predominam mastites por microrganismos ambientais esta proporção é menor**, podendo ser de até de 1:2, quando predominam contagiosos a proporção pode chegar a 1:23, ou seja para um caso clínico poder-se-á verificar a ocorrência de 23 casos subclínicos.

Entre as mastites, a infecciosa é a mais importante devido aos aspectos econômicos e de saúde pública, pela veiculação de patógenos pelo leite, por não ser autolimitante, ser contagiosa e apresentar baixa porcentagem de cura espontânea, podendo evoluir eventualmente para um quadro de septicemia e, em alguns casos, determinar a morte do animal do acometido.

Os principais microrganismos (agentes etiológicos) da mastite foram convencionalmente classificados, quanto à sua origem e modo de transmissão, em dois grupos: microrganismos contagiosos ou transmissíveis, transmitidos principalmente durante a ordenha, que são aqueles também chamados “vaca-dependentes”, presentes principalmente no corpo do animal com ou sem mastite; e os chamados microrganismos ambientais, ubiqüitários, presentes no ar, cama, água e fezes.

Estão incluídos no primeiro grupo: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Staphylococcus aureus* e outros *Staphylococcus* spp e *Corynebacterium bovis*.

No segundo grupo encontram-se: *Streptococcus uberis* e os outros estreptococos, à exceção dos já citados, bactérias da família Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp, *Serratia* sp etc.), *Arcanobacterium pyogenes*, *Pseudomonas* sp e outros microrganismos ubiqüitários tais como fungos, principalmente leveduras e ainda algas aclorofiladas (*Prototheca* sp).

**A determinação da etiologia da mastite em rebanhos leiteiros permite estabelecer os pontos críticos e, portanto, a partir deste conhecimento poder-se-á estabelecer medidas de prevenção efetivas para o controle da afecção.**

No Brasil predominam as mastites de etiologia contagiosa o que indica que o principal momento de transmissão é a ordenha, portanto, adoção de medidas preventivas efetivas corrigindo eventuais falhas no manejo na ordenha, obter-se-ia redução da prevalência e incidência a níveis internacionalmente desejáveis.

**Um programa efetivo de controle da mastite deve estar baseado principalmente nas medidas de prevenção. A terapia deve ser utilizada como um elemento no controle da mastite.** Em cerca de 20% dos casos de mastite há cura

espontânea, mas é importante utilizar o tratamento, com o objetivo de auxiliar as defesas específicas e inespecíficas do animal na eliminação do microrganismo invasor. O sucesso terapêutico deve ser avaliado mais pela redução dos sintomas clínicos que pela total eliminação do patógeno da glândula. O melhor parâmetro da eficácia do tratamento é, em última análise, a produção de leite.

A adoção da antibioticoterapia para mastite deve visar a eficácia terapêutica e benefícios econômicos, tanto do ponto de vista do aumento da produção como na redução de fontes de infecção (quartos infectados).

O tratamento medicamentoso ideal da mastite seria aquele que pudesse controlar todos os processos infecciosos do úbere e não deixasse resíduos no leite. O tratamento efetivo e de curta duração depende do uso correto dos medicamentos e, portanto, para isso há necessidade de um sólido conhecimento das propriedades farmacológicas dos antimicrobianos.

A antibioticoterapia em vacas em lactação reduz o número de microrganismos patogênicos no leite após o tratamento, aumenta o número de quartos que retornam à normalidade em mais curto espaço de tempo e aumenta o número de quartos sadios. Além disso, melhora o bem-estar do animal, reduzindo o número de vacas infectadas na propriedade leiteira que funcionam como fontes de infecção para os animais sadios do rebanho, disseminando microrganismos contagiosos. O aumento da taxa de cura contribui para a longevidade do animal na propriedade leiteira e determina um maior retorno econômico do proprietário. Conseqüentemente, todos esses benefícios irão contribuir positivamente para melhorar a qualidade do leite, reduzindo a fonte potencial de microrganismos e determinando um decréscimo no nível de células somáticas.

**Sob o ponto de vista custo/benefício, o número de dias de tratamento de mastite clínica com antimicrobianos, sistêmicos e/ou intramamários não deve ultrapassar a 5, uma vez que no intervalo de 3 a 5 dias ocorrem os maiores índices de cura clínica.** Deve-se acrescentar a isso o benefício paralelo de um menor período de descarte de leite. Aqueles casos em que não se obtém sucesso nesse esquema de tratamento devem ser reavaliados, sendo as amostras de leite submetidas aos exames microbiológicos, tanto para realizar antibiogramas, como para estabelecer a natureza dos microrganismos (bactérias, fungos ou algas) envolvidos nas mastites resistentes aos tratamentos utilizados, uma vez que esses fatores podem estar interferindo diretamente com a eficácia terapêutica.

As propriedades físico-químicas dos medicamentos são levadas em consideração na farmacocinética, por influírem na concentração que atinge a glândula. Assim, antimicrobianos injetados pelo canal do teto difundem-se rapidamente e, em conseqüência, atingem toda a glândula e podem ser absorvidos do úbere para a corrente sanguínea e vice-versa, dependendo do grau de ligação às proteínas e  $pK_a$  do medicamento.

Outra característica a ser considerada é a farmacodinâmica, que relaciona interação do medicamento com o microrganismo, dentro do compartimento alvo; por exemplo, a ação antimicrobiana dentro do tecido glandular mamário inflamado, que é diferente do tecido glandular normal. Assim, **o pH do leite normal é de 6,4 a 6,8, portanto ligeiramente ácido; na glândula mamária com mastite, pelo aumento da permeabilidade vascular, o pH torna-se ligeiramente alcalino, aproximando-se do pH do plasma, de 7,2 a 7,4. Por outro lado, quando a mastite é causada por microrganismos fermentadores de lactose, na dependência do número destes microrganismos na glândula, o pH pode apresentar-se mais ácido ou não apresentar alteração.**

Estas considerações são importantes quando se analisa o problema de resíduos de antimicrobianos no leite de consumo. Uma vez que a farmacocinética e farmacodinâmica são avaliados em animais normais o que impede o estabelecimento dos períodos de carências seguros após a utilização destes medicamentos em animais com mastite. Alguns antibióticos preconizados para utilização em animais em lactação, considerados como não eliminados pelo leite, quando usados em animais com mastite são detectados no leite em níveis superiores aos permitidos pela legislação. Também os períodos de carência descritos nas informações técnicas (bulas) muitas vezes não eliminam o risco de resíduos de antimicrobianos no leite de consumo, pelas mesmas razões acima descritas. **Deve-se ressaltar que também o tratamento intramamário em um dos quartos mamários, não elimina o risco de resíduo no leite de quartos não tratados, pois apesar de não haver passagem de um quarto mamário para outro, o antimicrobiano é absorvido alcança circulação e por via sanguínea retornando ao úbere e sendo eliminado também pelos quartos mamários não tratados,** é fácil entender, pois, passam pela glândula mamária cerca de 670 litros de sangue para cada 1 litro de leite produzido. Os resíduos de antimicrobianos no leite constituem risco à saúde do consumidor e comprometem a qualidade e mesmo a

elaboração de derivados lácteos, muitas vezes inviabilizando a produção destes e, conseqüentemente, causando também sérios prejuízos econômicos.

A importância da mastite na produção e qualidade do leite reflete a preocupação que vem merecendo na atualidade, a questão da “qualidade e segurança” dos alimentos. A legislação brasileira que trata especificamente do assunto leite e seus derivados passou por um processo de modernização, pela criação da Instrução Normativa número 51 do Ministério da Agricultura, para acompanhar as tendências mundiais e introduzi-las no setor nacional como um todo. A Instrução Normativa 51 foi assinada em setembro de 2002, em substituição à legislação de 1952. As novas normas que entraram em vigor em julho de 2005, nos Estados do Sul, Sudeste e Centro-Oeste, e a partir de julho de 2007 para os demais Estados, estabeleceram índices mais rígidos de contagem de células somáticas (CCS), contagem bacteriana e detecção de resíduos de antimicrobianos (antibióticos e quimioterápicos) no leite. **A presença de resíduos de antimicrobianos no leite está estreitamente associada ao tratamento de mastite, e o aumento de células somáticas no leite reflete a ocorrência de mastite.**

**O leite de uma glândula mamária normal contém macrófagos, neutrófilos e linfócitos, em geral menos de 50.000 célula/mL, não ultrapassando 200.000 células/ml de leite.** Foi verificado em estudos recentes que o melhor limiar de positividade a ser adotado para diagnóstico de mastite bovina subclínica individual seria de 100.000 células/mL, ou seja, considerando-se CCS do leite como parâmetro individual de normalidade para glândulas mamárias bovinas, o nível seria de menos de 100.000 células/mL. No leite de animais com mastite, ou seja, quando há processo inflamatório, este número aumenta, principalmente devido ao maior afluxo de polimorfos nucleares neutrófilos (PMN). **Assim, em casos de mastite clínica, podem chegar a mais de 5.000.000 células/ml de leite, estudos internacionais tem demonstrado média de 2.300.000 células por mililitro de leite.**

Na atualidade tem sido estudada a seleção de resistência à mastite com base em CCS. Alguns autores defendem a hipótese que a seleção para redução da CCS pode reduzir a susceptibilidade à mastite (PHILIPSSON ET AL 1995). A hipótese é controversa, pois outros autores consideram que sendo o aumento da CCS é defesa do hospedeiro para defender a glândula mamária de patógenos, a seleção para CCS muito baixas poderia debilitar a resistência dos animais à mastite (SURIYASATHAPORN ET AL 2000).

A mastite conhecida e estudada desde o século XVII continua representando um dos mais difíceis problemas da produção leiteira mundial. Durante estes anos, soluções simples têm permitido muitas vezes controlar pontualmente sua ocorrência em alguns rebanhos. Observa-se, entretanto, que como um todo continua causando sérios prejuízos ao agronegócio leite. Novos agentes etiológicos vêm assumindo papel relevante e há o reaparecimento de antigos e quase esquecidos microrganismos. Também algumas das soluções adotadas foram desmistificadas e foram em alguns casos responsáveis pelo surgimento de outros fatores predisponentes e agravantes.

Estudos recentes evidenciaram que determinadas linhagens de *S. aureus*, caracterizadas por técnicas de biologia molecular (PFGE) apresentavam maior capacidade de produção de biofilme, que constitui fator de virulência por permitir a instalação e maior persistência do microrganismo na glândula mamária e conseqüentemente maior infectividade e capacidade de dispersão, inter e intra-rebanhos, determinando verdadeiros surtos, como os observados em alguns rebanhos. Maior capacidade na produção de biofilme, entretanto, não significa maior patogenicidade, uma vez que, em relação à intensidade do processo inflamatório, avaliado, pela CCS, não foram observadas diferenças significantes em relação aos pulsotipos estudados.

O advento de novas ferramentas, tais como, a aplicação de técnicas de biologia molecular têm propiciado um melhor conhecimento na relação parasita-hospedeiro-meio ambiente, que permitiram elucidar certos aspectos ainda obscuros, espera-se que em futuro próximo ou pelo menos, não remoto, tenha-se êxito no controle desta afecção.

## **Referências**

1. ANDRADE, L.M.; FARO L.E.; CARDOSO, V. L.; ALBUQUERQUE, L.G.; CASSOLI, L.D.; MACHADO, P. F. Efeitos genéticos e de ambiente sobre a produção de leite e a contagem de células somáticas em vacas holandesas. R. Bras. Zootec. Viçosa, v.36 n.2 . 2007.
2. ARCARO, J. R. P. Efeitos do sistema de resfriamento adiabático evaporativo em *free-stall* sobre a produção, a fisiologia comportamento e ocorrência de mastite em vacas em lactação. 2005. 123f. Tese doutorado (Nutrição Animal) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo.

3. BENITES, N.R. Estudos dos aspectos microbiológicos e histopatológicos da mastite infecciosa bovina. São Paulo, 1996. 169 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.
4. BENITES, N. R.. Estudo morfométrico de mastite bovina em vacas naturalmente infectadas. 1999. Tese (Patologia Animal) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia) - Universidade de São Paulo
5. BOOTH, J.M. The importance and costs of mastitis in Europe. In: ATTI INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BOVINE MASTITIS, Milão, 1992. p.8-11.
6. BRABES, K. C. S.. Detecção de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* spp e produtores de enterotoxinas em leite de bovinos leiteiros com mastite.. 1999. Dissertação de mestrado (Ciência dos Alimentos) - Universidade Federal de Lavras
7. BRAMLEY, A.J.; DODD, F.H. Reviews of the progress of dairy science: mastitis control progress and prospects. *Journal of Dairy Research*, v.51, p.481-512, 1984.
8. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 51, de 18 de setembro de 2002. Regulamento Técnico de produção, identidade e qualidade do leite de cabra. **Diário Oficial da União**. Brasília: 2002. 55p.
9. BRITO, J. R. F. Qualidade e segurança mitos e realidade. *Balde Branco*. v.539, p.52-58, 2009.
10. BRITO, M.A.V.P., BRITO, J.R.F., RIBEIRO, M.T., *et al.* Padrão de infecção intramamária em rebanhos leiteiros: exame de todos os quartos mamários das vacas em lactação. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.51, n.2, p.129-135, 1999
11. CHALOULT, Y. & HILLCOAT, G. **Planejamento e Políticas Públicas**. IPEA. Brasília, Nº13. Junho 1996.
12. COELHO, V.; COSTA, E. O Evaluation of antibiotic residue risk in untreated quarters adjacent to quarters treated for mastitis by intramammary route. In: **Le Médecine Vétérinaire, du Quebec**, v. 34 (1 et 2) p. 130-131, 2004.

13. CRISPIM, L.S.. Estudo de marcadores e fatores de virulência em cepas do gênero *Prototheca* isolados de casos de mastite bovina.. 1998. Tese (Microbiologia) ICB-Universidade de São Paulo
14. COSTA, E. O.; COUTINHO, S.D.; CASTILHO, W.; TEIXEIRA, C.M. Sensibilidade a antibióticos e quimioterápicos de bactérias isoladas de mastite bovina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 5:65-9, 1985.
15. COSTA, E. O.; COUTINHO, S.D.; CASTILHO, W.; TEIXEIRA, C.M.; GAMBALE, W.; GANDRA, C.R.P.; PIRES, M.F.C. Etiologia bacteriana da mastite bovina no Estado de São Paulo. *Revista Microbiologia*, 17:107-12, 1986.
16. COSTA, E.O. Importância econômica da mastite bovina. *Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v.15, p. 21-6, 1991.
17. COSTA, E.O.; GANDRA, C.R.P.; GAMBALE, W; PIRES, M.F.C.; COUTINHO, S. D. A.; CASTILHO, W. Survey of bovine mycotic mastitis in dairy herds in the State of São Paulo, Brazil.. ***Mycopathologia***, v.124, p.13-7, 1993.
18. COSTA, E.O.; VIANI, F.C; MASCOLI, R. OLIVEIRA, P.L.J.; HIRATA., A.N.; WHITE, C.R.;. Evaluation of the carrier in epidemiology of infectious bovine mastitis. *Braz. J.Vet. Res. Anim, Sci.v.30*, p86, 1993.
19. COSTA, E.O.; RIBEIRO, A.R.; WATANABE, E.T.; PARDO, R.B.; SILVA, J.A.B., SANCHES, R.B. An increased incidence of mastitis caused by *Prototheca* species and *Nocardia* species on a farm in São Paulo, Brazil. ***Veterinary Research Communications***, v.20, p.237-41, 1996.
20. COSTA, E.O.; RIBEIRO, A.R.; MELVILLE, P.A.; PRADA, M.S.; CARCIOFI, A.C.; WATANABE, E.T. Bovine mastitis due to algae of the genus *Prototheca*. ***Mycopathologia***, v.133, p.85-8, 1996.
21. COSTA, E.O. Importância da mastite na produção leiteira do país. *Revista Educação Continuada CRMV-SP*, 1:3-9, 1998.

22. COSTA, E.O.; BENITES, N.R.; CARCIOFI, A.C.; MELVILLE, P.A.; PRADA, M.S.; RIBEIRO, A.R.; WATANABE, E.T. Survey on the etiology of intramammary infections in dairy cattle. In: CONGRESSO MUNDIAL DE BUIATRIA, 18., Bolonha, Itália., 1994a. Proceedings. p.853-5.
23. COSTA, E.O.; BENITES, N.R.; MELVILLE, P.A.; PARDO, R.B.; RIBEIRO, A.R.; WATANABE, E.T. Estudo etiológico da mastite clínica bovina. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v.17, n.4, p.156-8, 1995.
24. COSTA, E.O.; CARCIOFI, A.C.; MELVILLE, P.A.; PRADA, M.A.; RIBEIRO, A.R.; WATANABE, E. Bovine mastitis due to algae of the genus *Prototheca* sp. Mycopathologia, v.133, p.85-8, 1996.
25. COSTA, E.O.; CARCIOFI, A.C.; MELVILLE, P.A.; PRADA, M.S.; SCHALCH, U.; PAULA, C.R.; CORREA, B.; GAMBALE, W. *Prototheca* sp. outbreak of bovine mastitis. In: CONGRESSO PANAMERICANO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, 13, Santiago, 1992. Anais. p.92.
26. COSTA, E.O.; MELVILLE, P.A.; RIBEIRO, A.R.; VIANI, F.C.; WHITE, C.R. Dinâmica da resistência de agentes etiológicos da mastite bovina aos antimicrobianos. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, 17:260-3, 1995b.
27. COSTA, E.O.; MELVILLE, P.A.; RIBEIRO, A.R.; WATANABE, E.T. Infectious bovine mastitis caused by environmental organisms. Journal of Veterinary Medicine, v.45, p. 65-71, 1998.
28. COSTA, E.O. et al. Mastite subclínica: prejuízos causados e os custos de prevenção em propriedades leiteiras. **Rev Napgama**. v.2, p.16-20, 1999.
29. COSTA, E.O.; MELVILLE, P.A.; RIBEIRO, A.R.; WATANABE, E.T.; VIANI, F.C.; WHITE, C.R. Prevalence of intramammary infections in primigravid Brazilian dairy heifers. Preventive Veterinary Medicine. v.29, p. 151-155, 1996.
30. COSTA, E.O.; MELVILLE, P.A.; RIBEIRO, A.R.; WATANABE, E. Evaluation of the occurrence of algae of the genus *Prototheca* in cheese and milk from Brazilian

dairy herds. In: GARLAND, T.; BARR, A.C, **Toxic Plants and Other Natural Toxicants. Texas**, p.373-376, 1998.

31. COSTA, E. O.; MELVILLE, P.A.; E.T. WATANABE, N.R. BENITES , A.R. RIBEIRO, J.A.B. SILVA, F. GARINO J. R. Evaluation of the susceptibility of *Prototheca zopfii* to the pasteurization of milk. **Mycopathologia**, v.146, n.2, p.79-82, 1999.

32. COSTA, E. O.; MELVILLE, P.A.; N.R. BENITES , GUERRA, J.L.; Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* spp. Isolated from mammary parenchymas of slaughtered dairy cows. **J. Vet. Medicine**, v.47, P.99-103, 2000.

33. COSTA, E.O.; RAI, R.; WATANABE, E.T.; GARINO JÚNIOR, F.; COELHO, V. Influência do tratamento intramamário de casos de mastite de bovinos em lactação em relação à presença de resíduos de antibióticos no leite dos quartos sadios não tratados. **Revista Napgama, São Paulo**, v.3, n.4, p14-17, 2000.

34. COSTA, E.O; N.B. BENITES, J.L. GUERRA and MELVILLE, P.A.. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* spp. isolated from mammary parenchymas of slaughtered dairy cows. *J. Vet. Med. B* 47, 99-103, 2000

35. COSTA, E.O. Uso de antimicrobianos na mastite. In: SPINOSA, H.S.; GORNI, S.L.; BERNARDI, M. *Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária*. 3ª ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, cap.42, 2001. p.443-455

36. COSTA, E. O., RIBEIRO, M. G., RIBEIRO, A. R., Souza Rocha, NARDI JÚNIOR, D. Diagnosis of clinical bovine mastitis by fine needle aspiration followed by staining and scanning electron microscopy in a *Prototheca zopfii* outbreak. *Mycopathologia*. Holanda, 2004.

37. COSTA, E.O.; RIBEIRO, A.R.; GARINO JR, F.SILVA, J.A.B; WATANABE, E.T.; DEBLIRE, E.; LEÃO, E.F. Portador um importante elo na epidemiologia da mastite infecciosa bovina. **Revista Napgama, São Paulo**, v.8, p3-6, 2005.

38. COSTA, E.O.; SANTOS, F.G.B.; MÁRMORE, C.; ARCARO, J.R.P.; PERES, A.A.C.; RAI, R.B. Influência da intensidade da mastite subclínica por microrganismo

do Gênero *Staphylococcus*, estimada por escores de CMT e CCS, na composição do leite.: gordura, proteína e lactose. **Revista Nappama, São Paulo**, v.9, p13-18, 2006.

39. DEKKERS, J.C.M.; van ERP, T.; SCHUKKEN, Y. H. Economic benefits of reducing somatic cell count under the milk quality program of Ontario. **Journal of Dairy Science**, v. 79, p. 396-401, 1996.

40. DEGRAVES, F.J.; FETROW, J. Economics of mastitis and mastitis control. *Veterinary Clinician North American - Food Animal Practice*, 9:421-34, 1993.

41. DE OLIVEIRA, A P.; WATTS, J.L.; SALMON, S.A; AARESTRUP,F.M. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and the United States. **Journal of Dairy Science**, v. 83, p.855-862, 2000

42. DU PREEZ, J.H.; GIESECKE, W.H. Mastitis. In: COETZER, J.A.W. (ed.) *Infectious diseases of livestock*. London : Oxford University Press, 1994. p. 1564-1595.

43. FAGUNDES, H. Ocorrência de resíduos de antimicrobianos no leite no pós parto de animais tratados na interrupção da lactação. 2003, 76f. Dissertação mestrado. (Nutrição Animal) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo.

44. GABLER, M.T.; TOZER, P.R.; HEINRICHS, A.J. Development of a cost analysis spreadsheet for calculating the costs to raise a replacement dairy heifer. *Journal Dairy Science*, v.83, n.5, p.1104-1109, 2000.

45. GARINO Jr, F. Avaliação da sensibilidade “in vitro” de sorogrupos de *Escherichia coli* de casos de mastite bovina e pesquisa da produção de lactamases e detecção de múltipla-resistência. 2004. 115f. Tese doutorado (Microbiologia). Instituto de Ciências Biomédicas- Universidade de São Paulo.

46. GARINO Jr, F.; COSTA, E.O “In vitro” sensitivity pattern and betalactamase production of escherichia coli strains isolated from bovine mastitis cases. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BOVINE MASTITIS. Vancouver./Canadá. 11 a 16 de Setembro de 2001

47. GENTILINI, E.; DENAMIEL, G.; LIORENTE, P.; GODALY, S.; REBUELTO, M.; DEGREGORIO, O. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Argentina. **Journal Dairy Science**, v.83, n.6, p.1224-1227, 2000.
48. GOMES, A.T.; LEITE, J. L.B.; CARNEIRO. O agro-negócio do leite no Brasil. Juiz de Fora: EMBRAPA, 262 p., 2001.
49. HARMON, R.J. Physiology of mastitis and factors affecting somatic cell counts. *Journal of Dairy Science*, v.77, p.2103-12, 1994.
50. INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION – IDF. The World Dairy Situation: 2005. Bulletin of IDF. v. 399, p. 1-86, 2005.
51. LANGONI, H.. Tendências de modernização do setor lácteo: monitoramento da qualidade do leite pela contagem de células somáticas. Ver. Educ. Cont. CRMV-SP, v.3, p. 57-64, 2000.
52. MELVILLE, P. A.. Estudos sobre algas do Gênero *Prototheca* Isoladas de leite e de Infecções Intramamárias em bovinos leiteiros. 1995. Dissertação mestrado ((Microbiologia) - Instituto de Ciências Biológicas-Universidade de São Paulo.
53. MELVILLE, P. A. Correlação de morfotipos de *Prototheca zoopfi* com perfis de susceptibilidade “*in vitro*” aos antibióticos e quimioterápicos e estudos da ultra estrutura após exposição aos antimicrobianos. 2000. Tese (MICROBIOLOGIA) - Instituto de Ciências Biomédicas- Universidade DE São Paulo.
54. MONTEIRO, T.T.P.; ANDRADE, F. M.; CASTRO, M.C.D. Os reflexos da abertura comercial sobre as cooperativas de leite no País. **Rev. Inst. Latic.** “Cândido Tostes” nº317, 54:13-16, 2000.
55. NEERHOF, H.J.; MADSEN, P.; DUCROCQ, V.P.; VOLLEMA, A.R.; JENSEN, J.; KORSGAARD, I.R. Relationship between mastitis and functional longevity in danish black and white dairy cattle estimated using survival analysis. **Journal Dairy Science**, v.83, n.5, p.1064-1071, 2000.

56. OLIVEIRA, A.P.; WATTS, J.L.; SALMON, S.A.; AARESTRUP, F.M. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovina in Europe and the United States. **Journal Dairy Science**, v.83, n.4, p.855-862, 2000.
57. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. 1997. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. A tentative standards. NCCLS document M31-T. Wayne, PA.
58. PHILIPSSON, J.; RAL, G.; BERGLUND, B. Somatic cell count as a selection criterion for mastitis resistance in dairy cattle. **Livestock Production Science**, v.41, p. 195-200, 1995.
59. PIETRO, H. P.. Influência dos processos de interrupção da lactação na ocorrência de mastite bovina.. 1993. Dissertação mestrado(Epidemiologia Experimental Aplicada A Zoonoses) FMVZ- Universidade de São Paulo
60. PRIMO, W.M. Impactos da década de 90 para a indústria de laticínios. In: Perspectivas e avanços em laticínios. Juiz de Fora, CT/ILCT-EPAMIG, 2000.
61. RAIA R.B., COSTA E.O, GARINO JÚNIOR F., WATANABE E.T., THIERS F.O., GROFF M.R. Estudo da persistência de eliminação de resíduos de antibióticos no leite após tratamento sistêmico e intramamário de mastite. **Revista Napgama, São Paulo**, v.2., n.2, p. 4-8, 1999.
62. RAIA, R.; GARINO JR, F.; COSTA, E.O. Interferência da ocorrência de inibidores naturais do leite sobre teste microbiológico comercial para detecção de resíduos de antimicrobianos. **Revista Napgama, São Paulo**, v.6., n.1, p.10-14, 2003.
63. RAIA, R.B.; RIBEIRO A R.; GARINO JR., F.; SILVA, J. B.; TOLEDO, P. S. .; COSTA, E.O. Use of the association of microbiological and imunoenzymatic tests in the evaluation of residues in bulk tanks milk. In: CONGRESSO MUNDIAL DE BUIATRIA, 21, Punta Del Este. 4 a 8 de dezembro de 2000. P.137.
64. RAIA, R.B.; RIBEIRO A R.; GARINO JR., F.; TOLEDO, P.S. ; COELHO, V.P.; COSTA, E.O.. Detection of tetracycline residues using delvotest® sp and snap®

tetracycline in milk of treated cows In: CONGRESSO MUNDIAL DE BUIATRIA, 21, Punta Del Este. 4 a 8 de dezembro de 2000. P.137.

65. RAIA JUNIOR, R. B. **Influência da mastite na ocorrência de resíduos de antimicrobianos no leite.** 2001. 78 f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

66. RAIA JUNIOR, R. B. **Resíduos de antimicrobianos no leite em diferentes protocolos de tratamento e controle de mastite em bovinos leiteiros** 2006. 94 f. Tese (Doutorado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

67. RAIA JR. R., COSTA E. O. **Influence of mastitis on the withdraw period of several intramammary and parenteral antimicrobial agents used in lactating cows.** In: INTERNATIONAL MASTITIS CONGRESS. 12 –15 September. Vancouver. CA. 2001.

68. RASMUSSEN, M.D.; MADSEN, N.P. Effects of milklime vacuum, pulsator airline vacuum, and cluster weight on milk yield, teat condition, and udder health. **Journal Dairy Science**, v.83, n.1, p.77-84, 2000.

69. RENTERO, N. Alguns conceitos importantes numa fazenda de leite. Balde Branco. V.539, p.64-68, 2009.

70. RIBEIRO, A. R.. **Influência da Anti-Sepsia Pós-Ordenha no Controle da Mastite Bovina.** 1996. Dissertação de mestrado (Microbiologia) - (Instituto de Ciências Biológicas-Universidade de São Paulo).

71. RIBEIRO, A. R. **Estudo da mastite bovina causada por microrganismos ambientais: influência do manejo e higiene, sazonalidade e qualidade microbiológica e qualidade microbiológica da água.** 2001. Tese (Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-USP

72. RIBEIRO, A.R ; RAIÁ, R.B.; GARINO JR, F.; COSTA, E.O. Delvotest<sup>®</sup>: detection of pre-dipping antiseptic products residues of in milk. In: CONGRESSO MUNDIAL DE BUIATRIA, 21, Punta Del Este. 4 a 8 de dezembro de 2000. P.136.
73. RIBEIRO, M. G.. Fatores de virulência em cepas de *Escherichia coli* isoladas de mastite bovina clínica e subclínica. 2001. Tese (Epidemiologia Aplicada Às Zoonoses) - FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA- Universidade de São Paulo.
74. RIBEIRO, M. G., COSTA, E.C.; FERREIRA, LEITE, D.S., LANGONI, H., GARINO JÚNIOR, F., Iron-uptake mechanisms as virulence factors of *Escherichia coli* isolated from bovine mastitis. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BOVINE MASTITIS. Vancouver./Canadá. 11 a 16 de Setembro de 2001.
75. SANTOS, F.G.B. Estudo epidemiológico-molecular e de fatores de virulência de *Staphylococcus aureus* associados à mastite bovina em propriedades leiteiras dos estados de São Paulo e Pernambuco. Tese doutorado. 2009. 122f. (Microbiologia) Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo
76. SANTOS, F.G.B.; RIVERA, I.N.G., ARCARO,J.R.P.; MAMIZUKA, E.M.; MENDONÇA, C.L.; MELVILLE, P.A. COSTA, E.O. Genotyping of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis cases and asymptomatic Carrier mammary glands. World Buiatrics Congress. 2008, Budapest, p. XX
77. SANTOS, F.G.B.; REY, C.M.A., MATARAZZO, S.V.; ARCARO,J.R.P.; COSTA, E.O. Epidemiology of infectious mastitis: a PCR evaluation of *Staphylococcus aureus* carrier mammary glands Carrier mammary glands. World Buiatrics Congress. 2008, Budapest, p. XX
78. SANTOS, F.G.B.; MÁRMORE, C.; ARCARO,J.R.P.; COSTA, E.O. Evidências epidemiológico-moleculares do estágio de portador assintomático de *Staphylococcus aureus* em glândulas mamárias bovinas. Encontro de Pesquisadores de mastite. 2007 Botucatu: UNESP, 2007. p90
79. SABOUR, P.M.; GILL, J. J. LEPP, D.; , PACAN, J. C.; AHMED, R.; DINGWELL, R.; LESLIE, K. Molecular Typing and Distribution of *Staphylococcus*

aureus Isolates in Eastern Canadian Dairy Herds† *Journal of Clinical Microbiology*, August, , Vol. 42, No. 8, p. 3449-3455,2004.

80. SURIYATHAPOM, W; SCHUKKEN, Y; NIELEM, M; BRAND, A. Low somatic cell count: a risk factor for subsequent clinical mastitis en dairy herd. **Journal of Dairy Science**, v.83, p.1248-1255, 2000

81. THIERS, F.O. Análise do conteúdo de células somáticas de amostras de leite de bovinos leiteiros em diferentes fases de lactação e do tanque de expansão de propriedades produtoras de leite do Estado de São Paulo e Minas Gerais. São Paulo, 1998. 129 p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.

82. VALLE, C. R. do. Influência de Vitamina E na mastite bovina. 2000. Dissertação de mestrado (Nutrição Animal) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo.

83. WAAGE, S.; SKEL, H.R.; RISE, J.; ROGDO, T.; SVILAND, S.; ODEGAARD, S.A. Outcome of clinical mastitis in dairy heifers assessed by reexamination of cases one month after treatment. **Journal Dairy Science**, v.83, n.1, p.70-76, 2000.

84. WANNER, J.M.; ROGERS, G.W.; KEHRLI, M.E.; COOPER, J.B. Clinical mastitis in primiparous Holsteins: comparisons of bovine leukocyte adhesion deficiency carriers and noncarriers. **Journal Dairy Science**, v.82, n.11, p.2517-2523, 1999.

85. Watanabe, E.T.. Avaliação *in vitro* e *in vivo* de tratamentos sistêmicos e intramamários para vacas em lactação e vacas no período seco. 1999. Dissertação (Microbiologia) ICB - Universidade de São Paulo.

86. WATTS, J.L. Etiological agents of bovine mastitis. *Veterinary Microbiology*, v.16, p.41-59, 1988.

87. ZANI, J. Potencial de infecção e vias de transmissão da mastite por *Corynebacterium bovis*. 2005. 59 p. Tese (Doutorado) – (Epidemiologia Aplicada às Zoonoses)-Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.