

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 07/05/2028.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CÂMPUS DE BOTUCATU**

**EXPRESSÃO GÊNICA DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM FÍGADO DE
VACAS LEITEIRAS DURANTE O PERÍODO SECO**

KAÍQUE PIRES MOURA DA SILVA

BOTUCATU

2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CÂMPUS DE BOTUCATU

EXPRESSÃO GÊNICA DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM FÍGADO DE
VACAS LEITEIRAS DURANTE O PERÍODO SECO

KAÍQUE PIRES MOURA DA SILVA

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Clínica Veterinária

Orientador: Prof. Assist. Dr. Wanderson
Adriano Biscola Pereira

Coorientadora: Dr^a. Roberta Martins Basso

BOTUCATU

2026

D229e	Da Silva, Kaíque Pires Moura Expressão gênica de proteínas de fase aguda em fígado de vacas leiteiras durante o período seco / Kaíque Pires Moura Da Silva. -- Botucatu, 2026 85 p. : tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu Orientador: Wanderson Adriano Biscola Pereira Coorientadora: Roberta Martins Basso 1. Expressão gênica. 2. Fígado. 3. Bovinos de leite. 4. Inflamação. 5. Proteínas. I. Título.
-------	---

Título da dissertação: EXPRESSÃO GÊNICA DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM FÍGADO DE VACAS LEITEIRAS DURANTE PERÍODO SECO

Impacto científico esperado

A abordagem genômica oferece múltiplas possibilidades de pesquisa avaliativa, incluindo a análise da expressão de inúmeros genes em organismos vivos. Assim, espera-se que os resultados deste estudo contribuam para a compreensão de lacunas relacionadas ao estabelecimento do processo inflamatório sistêmico decorrente da secagem abrupta das glândulas mamárias no terço final da lactação, por meio da expressão gênica das proteínas de fase aguda: haptoglobina (Hp), amiloide sérica A isoforma 3 (SAA3) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) no fígado de vacas leiteiras em período seco.

Impacto social e econômico

O estudo contribui para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Agenda 2030 da Organização das Nações Unidas (ONU), especificamente para as ODS 2 (Fome Zero e Agricultura Sustentável), 4 (Educação de Qualidade) e 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), ao promover a formação de recursos humanos qualificados e o fortalecimento do conhecimento científico básico em genômica aplicada à saúde animal e produção sustentável com inovação tecnológica.

Adicionalmente, esses objetivos dialogam com as ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), 8 (Trabalho Decente e Crescimento Econômico) e 12 (Consumo e Produção Responsáveis), uma vez que o conhecimento gerado pode contribuir para o aprimoramento do manejo no período seco, tanto na mitigação de doenças pós-parto, por meio da compreensão dos marcadores inflamatórios e de sua relação com a intensidade da inflamação, quanto no monitoramento do estado de saúde das vacas durante o período não lactante. Consequentemente, redução de custos relacionados à assistência veterinária, ao manejo e ao tratamento de enfermidades no periparto, além de produtos lácteos com mais qualidade e inocuidade.

KAÍQUE PIRES MOURA DA SILVA

**EXPRESSÃO GÊNICA DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM FÍGADO DE
VACAS LEITEIRAS DURANTE O PERÍODO SECO**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Clínica Veterinária

Data da defesa: 07 de maio de 2026

Conceito final: Aprovado

Banca examinadora:

Prof. Dr. Wanderson Adriano Biscola Pereira

Presidente da banca e Orientador

UNESP - FMVZ - Botucatu, SP

Prof. Dr. José Gabriel Gonçalves Lins

Membro da banca

UNESP - FMVZ – Botucatu, SP

Prof. Dr. Aleksandro Schafer da Silva

Membro da banca

UDESC – Departamento de Zootecnia – Chapecó, SC

Dedico este trabalho à criança sonhadora que fui,
mas que desde cedo manteve os pés no chão.

Ao homem íntegro, ético e perspicaz que me tornei.

À mainha, Lindacy Pires Moura, uma mãe baiana
arretada, exemplo de determinação e dona de um
caráter inviolável, em quem me inspiro.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a todas as forças de luz existentes, pela saúde, prosperidade, sabedoria, sustentação e proteção.

A mim, Kaíque Moura, pela garra, superação e audácia, como dizia Carolina Maria de Jesus. A caminhada foi árdua, cheia de desencontros (acadêmicos, principalmente) e reencontros, mas conseguimos chegar ao porto, firmes e mais fortes do que nunca.

À mainha, Lindacy Moura, pelas orações, conselhos e apoio durante esta jornada. Eu escolheria a senhora infinitas vezes para ser minha mãe. Amo-te!

Ao painho (*in memoriam*), Rômulo Silva, pelo companheirismo e apoio. Sempre te amarei!

Ao meu irmão, Wesley Moura, meu melhor amigo, pelo companheirismo, palavras de incentivo e confiança; sobretudo por ter me dado o prazer de ser padrinho da minha sobrinha, Maria Cecília Moura — o amor do dindo!

À minha eterna e querida avó (*in memoriam*), Judite Pires Moura, pelo amor e carinho incondicionais. Sigo te amando para além desta vida!

Aos familiares, pelo apoio, conselhos e cuidado, em particular às minhas tias maternas: Arlinda Moura, Adolfina Moura, Alzira Moura e Armindina Moura (Tia Maria) e, por fim, ao meu primo Rogério Moura Brito (*in memoriam*).

À tia Gislene (Gi), um presente de Deus na minha vida, pelo carinho, acolhimento, confiança e amor; para mim, uma segunda mãe. Meu muito obrigado, te amo!

Às minhas primas-irmãs, Aianne Silva e Neianne Silva, pelo acolhimento, carinho, apoio incondicional e fraternidade. Amo vocês duas!

A toda a grande família Costa, em especial às tias Janete (Neta), Janice, Rita e Joana (Joaninha), pela amizade, apoio, carinho e tanto amor.

Ao professor e orientador, Dr. Wanderson Adriano Pereira, pela oportunidade de execução deste projeto e conhecimento compartilhado.

À minha coorientadora, Dra. Roberta Martins, pela confiança, incentivo, amizade, conselhos e conhecimento compartilhado.

Aos professores membros da banca examinadora, por aceitarem o convite e por suas contribuições.

Aos docentes do Departamento de Clínica Veterinária da FMVZ/UNESP – Botucatu, em especial aos estimados professores: Dr. Alexandre Borges, Dr. José Filho e Dr. Rogério Martins, por toda orientação e auxílio durante a minha trajetória na instituição.

Aos amigos e colegas que a UNESP pôde me proporcionar durante minha jornada: Ana Maria, Thais Fernanda, Lucas Rocha, Dona Nilma e Paula, pelo acolhimento e pelos divertidíssimos momentos juntos.

Ao professor e amigo Dr. Danilo Andrade, pelo incentivo, conhecimento compartilhado e amizade desde a residência.

Aos demais colegas de pós-graduação, docentes da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, residentes e funcionários da Clínica de Grandes Animais, pelo convívio prazeroso e ajuda sempre que necessário.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ-UNESP), câmpus de Botucatu, pelo apoio institucional no desenvolvimento desta dissertação.

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

Aos animais.

“Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem ela tampouco a sociedade muda. A educação é um ato de amor, por isso, de coragem.”
– Paulo Freire

DA SILVA, K. P. M. **EXPRESSÃO GÊNICA DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA EM FÍGADO DE VACAS LEITEIRAS DURANTE O PERÍODO SECO**. Botucatu, 2026. 85 p. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, câmpus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

O período seco em vacas leiteiras corresponde à interrupção programada da produção de leite ao final da lactação, sendo essencial para a regeneração do tecido mamário e o desempenho produtivo futuro. A secagem abrupta pode desencadear resposta inflamatória sistêmica devido ao acúmulo de leite, levando à liberação de citocinas e à produção de proteínas de fase aguda (PFA). Níveis elevados de citocinas estão associados a maior incidência de mastite e redução produtiva. Entre as PFA positivas, a haptoglobina (Hp) destaca-se como marcador de gravidade e prognóstico, com alta sensibilidade a infecções e propriedades antioxidantes. A amiloide sérica A (SAA3) apresenta resposta rápida e intensa, com funções imunomoduladoras e antimicrobianas. Já a α 1-glicoproteína ácida (AGP) é considerada um marcador de inflamação crônica, atuando também no transporte de moléculas lipofílicas. Este estudo teve como objetivo avaliar a expressão gênica das proteínas de fase aguda Hp, SAA3 e AGP em vacas leiteiras durante o período seco. Foram utilizadas seis vacas clinicamente saudáveis, com produção superior a 15 kg/dia. Amostras de tecido hepático foram obtidas por biópsias percutâneas, tendo a área de punção sido previamente identificada por ultrassonografia nos momentos M0 (dia da secagem), M1(10 dias após) e M2 (20 dias após). A expressão gênica foi determinada por qPCR (TaqMan), utilizando GAPDH como gene de referência. Na análise estatística para medidas repetidas no tempo, cada animal atuou como seu próprio controle. Para os dados normais, aplicou-se ANOVA ($P \leq 0,05$) e, para não paramétricos, o teste de Friedman ($P \leq 0,05$). As expressões relativas dos genes codificadores de Hp ($p = 0,3$), SAA3 ($p = 0,4$) e AGP ($p = 0,7$) não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os momentos avaliados. No entanto, a Hp apresentou maior sensibilidade relativa de resposta em comparação às demais proteínas (SAA3 e AGP). Esses achados sugerem que a expressão gênica dessas proteínas pode refletir alterações inflamatórias iniciais da involução mamária. Contudo, os resultados devem ser interpretados com cautela devido às limitações do estudo, como o reduzido tamanho amostral e a ausência de dados zoossanitários, nutricionais e de avaliações complementares, reforçando a necessidade de abordagens experimentais mais integradas.

Palavras-chave: expressão gênica, fígado, bovinos de leite, inflamação, proteínas, secagem.

DA SILVA, K. P. M. **GENE EXPRESSION OF ACUTE-PHASE PROTEINS IN THE LIVER OF DAIRY COWS DURING THE DRY PERIOD.** Botucatu, 2026. 85 p. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, câmpus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The dry period in dairy cows corresponds to the planned interruption of milk production at the end of lactation, being essential for mammary tissue regeneration and future productive performance. Abrupt drying-off may trigger a systemic inflammatory response due to milk accumulation, leading to the release of cytokines and the production of acute phase proteins (APPs). Elevated cytokine levels are associated with a higher incidence of mastitis and reduced productivity. Among the positive APPs, haptoglobin (Hp) stands out as a marker of severity and prognosis, with high sensitivity to infections and antioxidant properties. Serum amyloid A (SAA3) shows a rapid and intense response, with immunomodulatory and antimicrobial functions. Meanwhile, α 1-acid glycoprotein (AGP) is considered a marker of chronic inflammation and also acts in the transport of lipophilic molecules. This study aimed to evaluate the gene expression of the acute phase proteins Hp, SAA3, and AGP in dairy cows during the dry period. Six clinically healthy cows with production above 15 kg/day were used. Liver tissue samples were obtained through percutaneous biopsies, with the puncture area previously identified by ultrasonography at time points M0 (day of drying-off), M1 (10 days after), and M2 (20 days after). Gene expression was determined by qPCR (TaqMan), using GAPDH as the reference gene. In the statistical analysis for repeated measures over time, each animal served as its own control. For normally distributed data, ANOVA was applied ($P \leq 0.05$), and for non-parametric data, the Friedman test ($P \leq 0.05$) was used. The relative expression of the genes encoding Hp ($p = 0.3$), SAA3 ($p = 0.4$), and AGP ($p = 0.7$) did not show statistically significant differences among the evaluated time points. However, Hp showed a greater relative magnitude of response compared to the other proteins (SAA3 and AGP). These findings suggest that the gene expression of these proteins may reflect early inflammatory changes during mammary involution. However, the results should be interpreted with caution due to study limitations, such as the small sample size and the lack of zootechnical, sanitary, nutritional, and complementary evaluation data, reinforcing the need for more integrated experimental approaches.

Keywords: gene expression, liver, dairy cattle, inflammation, proteins, drying-off.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Anatomia topográfica da glândula mamária bovina. 21

Gráfico 1. Expressão relativa média do gene responsável pela haptoglobina (Hp) em vacas leiteiras da raça Girolando (n = 6). 43

Gráfico 2. Expressão relativa média do gene responsável pela amiloide sérica A (SAA3) em vacas leiteiras da raça Girolando (n = 6). 44

Gráfico 3. Expressão relativa média do gene responsável pela α 1-glicoproteína ácida (AGP) em vacas leiteiras da raça Girolando (n = 6). 45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Comportamento temporal da resposta das proteínas de fase aguda haptoglobina (Hp), amiloide sérica A (SAA) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) em ruminantes durante o processo inflamatório..... 26

Quadro 1. Comportamento temporal da resposta das proteínas de fase aguda haptoglobina (Hp), amiloide sérica A (SAA) e α 1-glicoproteína ácida (AGP) em ruminantes durante o processo inflamatório..... 27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sequências dos primers de PCR e sondas TaqMan, para proteínas de fase aguda bovinas específicas. 39

Tabela 2. Valores de expressão relativa do gene codificador da haptoglobina (Hp) obtidos em três momentos diferentes (M0, M1 e M2) de vacas (VC) leiteiras (n = 6). 42

Tabela 3. Valores de expressão relativa do gene codificador da amiloide sérica A3 (SAA3) obtidos em três momentos diferentes (M0, M1 e M2) de vacas (VC) leiteiras (n = 6). 43

Tabela 4. Valores de expressão relativa do gene codificador da α 1-glicoproteína ácida (AGP) obtidos em três momentos diferentes (M0, M1 e M2) de vacas (VC) leiteiras (n = 6). 45

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	17
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Panorama da bovinocultura leiteira nacional	19
2.2 Anatomofisiologia da glândula mamária bovina	20
2.3 Processo inflamatório: local, sistêmico e da involução mamária	21
2.4 Aspectos moleculares e funcionais das proteínas de fase aguda	24
2.4.1 Haptoglobina (Hp)	25
2.4.2 Amiloide A Sérica (SAA)	30
2.4.3 α 1-Glicoproteína ácida (AGP)	32
3. OBJETIVO	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 Determinação do tamanho amostral (N)	34
4.2 Delineamento: grupo experimental e coletas das amostras	35
4.3 Extração e isolamento do RNA	36
4.4 Tratamento com DNase	37
4.5 Confecção do cDNA	37
4.6 Validação dos primers e sondas desenhados	38
4.7 PCR em tempo real (qPCR)	38
4.8 Análise estatística	40
CAPÍTULO II	41
5. RESULTADOS	42
6. DISCUSSÃO	45
7. CONCLUSÕES	48
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	49
9. REFERÊNCIAS	49
CAPÍTULO III	63
9. TRABALHO CIENTÍFICO	64
ANEXOS	84
Anexo A - Certificado de Comissão de Ética em Usos de Animais	85

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

O período seco, ou secagem, corresponde à fase final do ciclo de lactação, caracterizada pela interrupção programada da produção e secreção de leite, com o objetivo de restaurar a integridade do tecido mamário e otimizar o desempenho produtivo em lactações futuras (Hurley et al., 2022; Zhao et al., 2019). Esse período de involução mamária geralmente dura entre 45 e 60 dias antes do parto e envolve estratégias voltadas à redução da síntese láctea, como ajustes na dieta, uso de selantes e antimicrobianos intramamários, além da administração de inibidores da prolactina, como a cabergolina (Dancy; Ribeiro; DeVries, 2019; Fujiwara et al., 2018; Boutinaud et al., 2017).

Dois modelos de secagem são descritos na literatura: o gradual, no qual a interrupção da ordenha ocorre de forma escalonada, e o abrupto, caracterizado pela suspensão imediata da ordenha (Vilar; Rajala-Schultz, 2020). Em sistemas intensivos, o modelo abrupto é amplamente adotado por sua eficiência operacional, sendo utilizado em cerca de 74% das fazendas nos Estados Unidos e entre 73% e 83% nos países europeus (Vilar; Rajala-Schultz, 2020; Bertulat; Fischer-Tenhagen; Heuwieser, 2015; Fujiwara et al., 2018).

O acúmulo de leite decorrente da interrupção da ordenha promove ingurgitamento alveolar e aumento da pressão intramamária, ativando vias inflamatórias locais com efeitos sistêmicos (Holst; Hurley; Nelson, 1987; Putman et al., 2018). Estudos recentes indicam que vacas submetidas à secagem abrupta apresentam resposta inflamatória sistêmica mais intensa, especialmente na presença de enfermidades clínicas pré-existentes (Mezzetti et al., 2019; Cattaneo et al., 2021).

Nesse contexto, vacas de alta produção submetidas à secagem abrupta podem apresentar maior desafio fisiológico, tanto na contenção da inflamação quanto nas transformações gestacionais do periparto, com elevação de citocinas pró-inflamatórias, o que está associado ao aumento da incidência de mastite e à redução do desempenho produtivo (Rajala-Schultz et al., 2018; Trevisi et al., 2015). Durante o estado inflamatório, citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, produzidas principalmente por células do sistema imune, estimulam

a síntese de proteínas de fase aguda (PFA) pelo fígado, incluindo haptoglobina, amiloide sérica A e α 1-glicoproteína ácida (Murata; Shimada; Yoshioka, 2004).

Embora alguns estudos tenham avaliado a concentração sérica de PFA em estágios específicos do período seco (Tóthová et al., 2008; Menzetti et al., 2019), permanecem escassas as investigações que abordem o perfil de expressão gênica desses marcadores inflamatórios no contexto da secagem. Sua relevância decorre tanto da sensibilidade quanto da rapidez de resposta frente à ativação imunológica em quadros de mastite (Vels et al., 2009).

As PFA são biomoléculas cuja concentração sérica se altera durante a resposta inflamatória. São classificadas em positivas ou negativas conforme o aumento ou redução de seus níveis plasmáticos (Gabay; Kushner, 1999). Essas proteínas têm sido amplamente utilizadas como marcadores inflamatórios, permitindo a detecção e o monitoramento de diferentes condições patológicas em bovinos, incluindo doenças infecciosas, distúrbios metabólicos e processos inflamatórios localizados (Petersen; Nielsen; Heegaard, 2004).

A haptoglobina (Hp), por exemplo, é uma proteína de fase aguda positiva e um marcador inflamatório bastante sensível à gravidade da doença, atuando na ligação à hemoglobina livre e na modulação do estresse oxidativo (Eckersall; Bell, 2010; Quaye, 2008; Thomsen et al., 2013). A amiloide sérica A (SAA) destaca-se pela rápida elevação durante infecções agudas, podendo exercer funções imunomoduladoras e antimicrobianas, com expressão gênica variável entre tecidos (Meek; Benditt, 1986; Murata et al., 2020; Páres et al., 2020; Saco; Bassols, 2023).

Já a α 1-glicoproteína ácida (AGP) apresenta resposta mais moderada, com papel relevante na modulação da inflamação, transporte de metabólitos lipofílicos e perfil antioxidante (Ceciliani et al., 2012; Fournier; Medjoubi-N; Porquet, 2000). Em conjunto, essas proteínas refletem diferentes aspectos, intensidades e dinâmicas da resposta inflamatória sistêmica e local.

Considerando que a resposta inflamatória do período seco pode influenciar na saúde do úbere e no desempenho produtivo subsequente (De Prado-Taranilla et al., 2020; Gao et al., 2025), o objetivo desse estudo é

investigar a expressão gênica das proteínas de fase aguda Hp, SAA3 e AGP, em vacas leiteiras durante o período seco.

9. REFERÊNCIAS

AKERSTROM, B.; FLOWER, D. R.; SALIER, J. P. Lipocalins: unity in diversity. *Biochim Biophys Acta*, v. 1482, ed.1-2, p. 1-8. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(00\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00137-0)

ALLUWAIMI, A. M.; LEUTENEGGER, C. M.; FARVER, T. B.; ROSSITTO, P. V.; SMITH, W. L.; CULLOR, J. S. The cytokine markers in *Staphylococcus aureus* mastitis of bovine mammary gland. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, v. 50, n. 3, p. 105-111, 2003.

ANUÁRIO Leite 2025: produção de leite e as mudanças climáticas. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite, p. 126 2025. Disponível em: <http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/1176413> Acesso em: 3 out. 2025.

ASSIS, A. G.; STOCK, L. A.; CAMPOS, O. F.; GOMES, A. T.; ZOCCAL, R.; SILVA, M. R. Sistemas de produção de leite no Brasil. Circular Técnico, n. 85. Juiz de Fora, MG: Embrapa, 2005. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/595700/sistemas-de-producao-de-leite-no-brasil>. Acesso em: 08 out. 2024.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES (ABIEC). Perfil da Pecuária no Brasil – 2023. Beef Report, p.1-109 2023. Disponível em: <https://abiec.com.br/>. Acesso em: 04 mai. 2024.

AKERSTROM, B.; FLOWER, D. R.; SALIER, J. P. Lipocalins: unity in diversity. *Biochim Biophys Acta*, v. 1482, ed.1-2, p. 1-8. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(00\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00137-0)

ATABAI, K.; SHEPPARD, D.; WERB, Z. Roles of the innate immune system in mammary gland remodeling during involution. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, v. 12, n. 1, p. 37-45, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10911-007-9036-6>

BANNIKOV, G. A.; MATTOON, J. S.; ABRAHAMSEN, E. J.; PREMANANDAN, C.; GREEN-CHURCH, K. B.; MARSH, A. E.; LAKRITZ, J. Biochemical and enzymatic characterization of purified covalent complexes of matrix metalloproteinase-9 and haptoglobin released by bovine granulocytes in vitro. *American Journal of Veterinary Research*, v. 68, n.9, p. 995-1004, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.9.995>.

BENDER, E. C.; TAREQ, H. S.; SUGGS, L. J. Inflammation: a matter of immune cell life and death. *Biomedical Innovations*, v. 2, n. 7, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44385-025-00010-4>

BERRYHILL, G. E.; TROTT, J. F.; HOVEY, R. C. Mammary gland development—It's not just about estrogen. *Journal of Dairy Science*, v. 99, n. 1, p. 875-883, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2015-10105>

BERTONI, G.; TREVISI, E.; HAN, X.; BIONAZ, M. Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows. *Journal of dairy science*, v. 91, n.9, p.3300-3310, 2008) DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2008-0995>

BERTULAT, S.; FISCHER-TENHAGEN, C.; HEUWIESER, W. A survey of drying-off practices on commercial dairy farms in northern Germany and a comparison to science-based recommendations. *Veterinary Record Open*, v. 2, n. 1, p. e000068, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1136/vetreco-2014-000068>

BÖHM, F.; KÖHLER, U. A.; SPEICHER, T.; WERNER, S. Regulation of liver regeneration by growth factors and cytokines. *EMBO na Molecular Medicine*, 2010, v. 2, n. 8, p. 294-305, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/emmm.201000085>

BOUTINAUD, M.; ISAKA, N.; GANDEMER, E.; LAMBERTON, P.; WIART, S.; TARANILLA, A. D. P.; SORDILLO, L. M.; LOLLIVIER, V. Inhibiting prolactin by cabergoline accelerates mammary gland remodeling during the early dry period

in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v. 100, n. 12, p. 9787-9798, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12783>

BRAUN, U. Ultrasonography of the liver in cattle. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, v. 25, n. 3, p. 591-609, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2009.07.003>

BUEHLER, P. W.; ABRAHAM, B.; VALLELIAN, F.; LINNEMAYR, C.; PEREIRA, C. P.; CIPOLLO, J. F.; JIA, Y.; MIKOLAJCZYK, M.; BORETTI, F. S.; SCHOEDON, B.; ALAYASH, A. I.; SCHAER, D. J. Haptoglobin preserves the CD163 hemoglobin scavenger pathway by shielding hemoglobin from peroxidative modification. *Blood*, v. 113, n. 11, p. 2578-2586, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174466>

CATTANEO, L.; LOPREIATO, V.; PICCIOLI-CAPPELLI, F.; TREVISI, E.; MINUTI, A. Plasma albumin-to-globulin ratio before dry-off as a possible index of inflammatory status and performance in the subsequent lactation in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v. 104, n. 7, p. 8228-8242, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19944>

CECILIANI, F.; CERONB, J. J.; ECKERSALLC, P. D.; SAUERWEIND, H. Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics*, v. 75, n. 14, p. 4207-4231, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.04.004>

CECILIANI, F.; POCACQUA, V.; PROVASI, E.; COMUNIAN, C.; BERTOLINI, A.; BRONZO, V.; P. MORONI, P.; SARTORELLI, P. Identification of the bovine α 1-acid glycoprotein in colostrum and milk. *Veterinary Research*, v. 36, n. 5-6, p. 735-746, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1051/vetres:2005029>

CHAISSON, M. L.; BROOLING, J. T.; LADIGES, W.; TSAI, S.; NELSON FAUSTO, N. Hepatocyte-specific inhibition of NF- κ B leads to apoptosis after TNF treatment, but not after partial hepatectomy. *Journal of Clinical Investigation*, v. 110, n. 2, p. 193-202, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI15295>

CHAN, J.P.; CHU, C.C.; FUNG, H.P.; CHUANG, S.T.; LIN, Y.C.; CHU, R.M.; LEE, S.L. Serum haptoglobin concentration in cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 66, n.1, p. 43-46, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.66.43>

CHEN, L.; DENG, H.; CUI, H.; FANG, J.; ZUO, Z.; DENG, J.; LI, Y.; WANG, X.; ZHAO, L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, v. 9, n. 6, p. 7204-7218, 2017. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>

CONNOR, E. E.; SIFERD, S.; ELSASSER, T. H.; EVOCK-CLOVER, C. M.; VAN TASSELL, C. P.; SONSTEGARD, T. S.; FERNANDES, V. M.; CAPUCO, A. V. Effects of increased milking frequency on gene expression in the bovine mammary gland. *BMC genomics*, v. 9, n. 1, p. 362, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-362>

COSTA, J. F. R.; NOVO, S. M. F.; BACCILI, C. C.; SOBREIRA, N. M.; HURLEY, D. J.; GOMES, V. Innate immune response in neonate Holstein heifer calves fed fresh or frozen colostrum. *Research in Veterinary Science*, v. 115, p. 54-60, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.01.008>

DA ROCHA, D. T.; CARVALHO, G. R.; DE RESENDE, J. C. Cadeia produtiva do leite no Brasil: produção primária. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite: Circular Técnica, n.123, p. 15, 2020. AKERSTROM, B.; FLOWER, D. R.; SALIER, J. P. Lipocalins: unity in diversity. *Biochim Biophys Acta*, v. 1482, ed.1-2, p. 1-8. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(00\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00137-0)

DANCY, K. M.; RIBEIRO, E. S.; DEVRIES, T. J. Effect of dietary transition at dry off on the behavior and physiology of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v. 102, n. 5, p. 4387-4402, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15718>

D'ARMIENTO, J.; DALAL, S. S.; CHADA, K. Tissue, temporal and inducible expression pattern of haptoglobin in mice. *Gene*, v. 195, p. 19-27, 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(97\)00123-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(97)00123-6)

DE PRADO-TARANILLA, A. I.; HOLSTEGE, M. M. C.; BERTOCCHI, L.; APPIANI, A.; BECVAR, O.; DAVIDEK, J.; BAY, D.; JIMENEZ, L. M.; ROGER, N.; KRÖMKER, V.; PADUCH, J. H.; PIEPERS, S.; WUYTACK, A.; VEENKAMP, A.; VAN-WERVEN, T.; DALEZ, B.; LE-PAGE, P.; SCHUKKEN, Y. H.; VELTHUIS, A. G. J. Incidence of milk leakage after dry-off in European dairy herds, related risk factors, and its role in new intramammary infections. *Journal of Dairy Science*, v. 103, n. 10, p. 9224-9237, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-18082>

DOMÈNECH, A.; PARÉS, S.; BACH, A.; ARÍS, A. Mammary serum amyloid A3 activates involution of the mammary gland in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v. 97, n. 12, p. 7595-7605, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8403>

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, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009>

ECKERSALL, P. D.; CONNER, J. G. Plasma haptoglobin in cattle (*Bos taurus*) exists as polymers in association with albumin. *Comparative Biochemistry Physiology*, v. 96, n. 2, p. 309-14, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(90\)90379-8](https://doi.org/10.1016/0305-0491(90)90379-8)

ECKERSALL, P. D.; LAWSON, F. P.; BENCE, L.; WATERSTON, M. M.; LANG, T. L.; DONACHIE, W.; FONTAINE, M. C. Acute phase protein response in an experimental model of ovine caseous lymphadenitis. *BMC Veterinary Research*, v. 3, n. 35, 2007. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-3-35>

ELLIS, S.; MCFADDEN, T. B.; AKERS, R. M. Prepuberal ovine mammary development is unaffected by ovariectomy. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 15, n. 4, p. 217-225, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0739-7240\(98\)00009-5](https://doi.org/10.1016/S0739-7240(98)00009-5)

FERREIRA, A. M. ; BISLEV, S. L.; BENDIXEN, E.; ALMEIDA, A. M. The mammary gland in domestic ruminants: A systems biology perspective. *Journal*

of Proteomics, v. 94, p.110-123, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.09.012>

FERREIRA, T.; GAMA, A.; SEIXAS, F.; FAUSTINO-ROCHA, A.I.; LOPES, C.; GASPAR, V.M.; MANO, J.F.; MEDEIROS, R.; OLIVEIRA, P.A. Mammary Glands of Women, Female Dogs and Female Rats: Similarities and Differences to Be Considered in Breast Cancer Research. *Veterinary Sciences*, v. 10, n. 6, p. 379, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/vetsci10060379>

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATION (FAO). Agricultural production statistics 2010–2023. FAOSTAT Analytical Briefs, n. 96., 2024. Rome. Disponível em: <https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/cd3755en> . Acesso em: 22 set. 2024.

FOURNIER, T.; MEDJOUBI-N, N.; PORQUET, D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*, v. 1482, ed.1-2, p. 157-171, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.04.004>

FRIEDRICHS W. E.; NAVARIJO-ASHBAUGH A. L.; BOWMAN, B. H.; YANG, F. Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 209, n.1, p. 250-256, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1496>

FUJIWARA, M.; HASKELL, M. J.; MACRAE, A. I.; RUTHERFORD, K. M. Survey of dry cow management on UK commercial dairy farms. *Veterinary Record*, v. 183, n. 9, p. 297-297, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/vr.104755>

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 6, p. 448-454, 1999. DOI: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199902113400607>

GAO, J.; MARINS, T. N.; CALIX, J. O. S.; QI, Z.; SAVEGNAGO, C. G.; ROPER, A. M.; WOLDEMESKEL, M. W.; BERNARD, J. K.; TAO, S. Systemic and mammary inflammation and mammary gland development of Holstein dairy cows around dry-off and calving. *Journal of dairy science*, v. 108, n. 2, p. 2090-2110, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2024-25279>

GETTY, R.; SISSON, S.; GROSSMAN, J. *Anatomia dos Animais Domésticos*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.

GRAMSCI, B. Cytokine expression in milk somatic cells during mastitis in cattle and buffaloes. 2007. Doctoral dissertation: Anand Agricultural University, Anand. Disponível em: <http://krishikosh.egranth.ac.in/handle/1/5810024903> Acesso em: 03 mar. 2024.

HANNAN, F. M.; ELAJNAF, T.; VANDENBERG, L. N.; KENNEDY, S. H.; THAKKER, R. V. Hormonal regulation of mammary gland development and lactation. *Nature Reviews Endocrinology*, v.19, n.1, p. 46–61, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00742-y>

HARVEY, J. W.; WEST, C. L. Prednisone-induced Increases in Serum Alpha-2-Globulin and Haptoglobin Concentrations in Dogs. *Veterinary Pathology*, v. 24, n. 1, p. 90-92, 1987. DOI: <https://doi.org/10.1177/03009858870240011>

HEEGAARD, P. M.; GODSON, D. L.; TOUSSAINT, M. J.; TJØRNEHØJ, K.; LARSEN, L. E.; VIUFF, B.; RØNSHOLT L. The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary immunology and immunopathology*, v. 77, n. 1-2, p. 151-159, 2000: [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(00\)00226-9](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(00)00226-9)

HISS, S.; MIELENZ, M.; BRUCKMAIER, R. M.; SAUERWEIN, H. Haptoglobin concentrations in blood and milk after endotoxin challenge and quantification of mammary Hp mRNA expression. *Journal of Dairy Science*, v. 87, n. 11, p. 3778-3784, 2004. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73516-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73516-X)

HOLST, B. D.; HURLEY, W. L.; NELSON, D. R. Involution of the bovine mammary gland: histological and ultrastructural changes. *Journal of Dairy Science*, v. 70, n. 5, p. 935-944, 1987. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(87\)80097-8](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(87)80097-8)

HORADAGODA, N. U.; KNOX, K. M. G.; GIBBS, H. A.; REID, S. W. J.; HORADAGODA, A.; EDWARDS, S. E. R.; ECKERSALL, P. D. Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Veterinary Record*, v. 144, n. 16, p. 437-441, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1136/vr.144.16.437>

HOTT, M. C.; ANDRADE, R. G.; JUNIOR-MAGALHÃES, W. C. P. Análise Brasil: Distribuição da produção de leite no Brasil. *In: Anuário Leite 2024: avaliação genética multirracial*. Juiz de Fora, MG: Embrapa Gado de Leite, p.12, 2024. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/doc/1164754/1/Anuario-Leite-2024> Acesso em: 14 nov. 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2009.07.003>

HUMBLET, M.F.; GUYOT, H.; BOUDRY, B.; MBAYAH, F.; HANZEN, C.; ROLLIN, F.; AND GODEAU, J.M. Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 35, p.188-193, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2006.tb00112.x>

HURLEY, W. L.; LOOR, J. J.; LACASSE, P.; VARGAS-BELLO-PÉREZ, E. Growth, development and involution. *In: MCSWEENEY, P. L.H.; MCNAMARA, J. P. Eds. Encyclopedia of dairy sciences*. 3. ed. London: Academic Press, 2022. p. 175-183. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00002-7>

INMAN, J. L.; ROBERTSON, C.; MOTT, J. D.; BISSELL, M. J. Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*. v. 142, n. 6, p. 1028-1042, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.087643>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Produção da Pecuária Municipal. Rio de Janeiro. v. 51, p.1-12, 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9107-producao-da-pecuaria-municipal.html?=&t=o-que-e> . Acesso em: 7 de jul. 2024.

JANOWSKI, T; ZDUNCZYK, S.; MAŁECKI-TEPICHT, J.; BARANSKI, W.; RAS, A. Mammary secretion of oestrogens in the cow. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 23, n. 1-2, p. 125-137, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0739-7240\(02\)00151-0](https://doi.org/10.1016/S0739-7240(02)00151-0)

JASWAL, S.; JENA, M. K.; ANAND, V.; JASWAL, A.; KANCHARLA, S.; KOLLI, P.; MANDADAPU, G.; KUMAR, S.; MOHANTY, A. K. Critical Review on Physiological and Molecular Features during Bovine Mammary Gland Development: Recent Advances. *Cells*, v.11, n. 20, p. 3325, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11203325>

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 89, n. 6, p. 2548-2556, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>

KRISTIANSEN, M.; GRAVERSEN, J. H.; JACOBSEN, C.; SONNE, O.; HOFFMAN, H.-J.; S.K. ALEX LAW, A. S. K.; MOESTRUP, S. K. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*, v. 409, p. 198–201, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/35051594>

LARIONOV, A.; KRAUSE, A.; MILLER, W. A standard curve based method for relative real time PCR data processing. *BMC Bioinformatics*, v. 6, p. 1-16, 2005.

LARSON, M. A.; WEBER, A.; WEBER, A. T.; MCDONALD, T. L. Differential expression and secretion of bovine serum amyloid A3 (SAA3) by mammary epithelial cells stimulated with prolactin or lipopolysaccharide. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 107, n. 3-4, p. 255-264, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.05.006>

LEUTENEGGER, C. M.; ALLUWAIMI, A. M.; SMITH, W. L.; PERANI, L.; CULLOR, J. S. Quantitation of bovine cytokine mRNA in milk cells of healthy cattle by real-time TaqMan® polymerase chain reaction. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 77, n. 3-4, p. 275-287, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(00\)00243-9](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(00)00243-9)

LI, R. W.; MEYER, M. J.; TASSELL, C. P. V.; SONSTERGARD, T. S.; CONNOR, E. E.; AMBURGH, M. E. V.; BOISCLAIR, Y. R.; CAPUCO, A. V. Identification of estrogen-responsive genes in the parenchyma and fat pad of the bovine mammary gland by microarray analysis. *Physiological Genomics*, v. 27, n. 1, p. 42-53, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00032.2006>

LIU, J.; MAREY, M. A.; KOWSAR, R.; HAMBRUCH, N.; SHIMIZU, T.; HANEDA, S.; MATSUI, M.; SASAKI, M.; HAYAKAWA, H.; PFARRER, C.; MIYAMOTO, A. An acute-phase protein as a regulator of sperm survival in the bovine oviduct: alpha 1-acid-glycoprotein impairs neutrophil phagocytosis of sperm in vitro. *Journal of*

Reproduction and Development, v. 60, n. 5, p. 342–348, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1262/jrd.2014-049>

LOMBORG, S. R.; NIELSEN, L. R.; HEEGAARD, P. M. H.; JACOBSEN, S. J. V. R. C. Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. Veterinary research communications, v. 32, n. 7, p. 575-582, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11259-008-9057-7>

LOOR, J. J.; DANN, H. M.; EVERTS, R. E.; OLIVEIRA, R.; GREEN, C. A.; GURETZKY, N. A. J.; RODRIGUEZ-ZAS, S. L.; LEWIN, H. A.; DRACKLEY, J. K. Temporal gene expression profiling of liver from periparturient dairy cows reveals complex adaptive mechanisms in hepatic function. Physiological Genomics, v. 23, n. 2, p. 217-226, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00132.2005>

LOOR, J. J.; DANN, H. M.; GURETZKY, N. A. J.; EVERTS, R. E.; OLIVEIRA, R.; GREEN, C. A.; RODRIGUEZ-ZAS, S. L.; LEWIN, H. A.; DRACKLEY, J. K. Plane of nutrition prepartum alters hepatic gene expression and function in dairy cows as assessed by longitudinal transcript and metabolic profiling. Physiological genomics, v. 27, n. 1, p. 29-41, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00036.2006>

MALLE, E.; DE BEER, F. C. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. European Journal of Clinical Investigation, v. 26, n. 6, p. 427-435, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1996.159291.x>

MANTOVANI, A.; GARLANDA, C. Humoral innate immunity and acute-phase proteins. New England Journal of Medicine, v. 388, n. 5, p. 439-452, 2023. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2206346>

MCGROTTY, Y. L.; ARTEAGA, A.; KNOTTENBELT, C. M.; RAMSEY, I. K.; ECKERSALL, P. D. Haptoglobin concentrations in dogs undergoing trilostane treatment for hyperadrenocorticism. Veterinary Clinical Pathology, v. 34, n. 3, p. 255-258, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2005.tb00050.x>

MCGUCKIN, M. M.; GIESY, S. L.; DAVIS, A. N.; ABYETA, M. A.; HORST, E. A.; SAED, S. S.; ZANG, Y.; BUTLER, W. R.; BAUMGARD, L. H.; MCFADDEN, J. W.; BOISCLAIR, Y. R. The acute phase protein orosomucoid 1 is upregulated in early lactation but does not trigger appetite-suppressing STAT3 signaling via the leptin receptor. Journal of Dairy Science, v.103, n. 5, p. 4765-4776, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-18094>

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature, v. 454, n. 7203, p. 428–435, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07201>

MEEK, R. L.; BENDITT, E. P. Amyloid A gene family expression in different mouse tissues. The Journal of experimental medicine, v. 164, n. 6, p. 2006-2017, 1986. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.164.6.2006>

MEEK, R. L.; N. ERIKSEN; E. P. BENDITT. E. P. "Murine serum amyloid A3 is a high density apolipoprotein and is secreted by macrophages." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 89, n. 17, p. 7949-7952, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.17.7949>

MEZZETTI, M.; CATTANEO, L.; PASSAMONTI, M.M.; LOPREIATO, V.; MINUTI, A.; TREVISI, E. The Transition Period Updated: A Review of the New Insights into the Adaptation of Dairy Cows to the New Lactation. *Dairy*, v. 2, n. 4 p. 617-636, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/dairy2040048>

MEZZETTI, M.; MINUTI, A.; PICCIOLI-CAPPELLI, F.; TREVISI, E. Inflammatory status and metabolic changes at dry-off in high-yield dairy cows. *Italian Journal of Animal Science*, v.19, n.1, p. 51–65, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/1828051X.2019.1691472>

MOISÁ, S. J.; ALY, S. S.; LEHENBAUER, T. W.; LOVE, W. J.; ROSSITTO, P. V.; VAN EENENNAAM, A. L.; TROMBETTA, S. C.; BERTOLUZZI, E. M.; HULBERT, L. E. Association of plasma haptoglobin concentration and other biomarkers with bovine respiratory disease status in pre-weaned dairy calves. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, v. 31, n. 1, p. 40-46, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1177/1040638718807242>

MORIMATSU, M.; WATANABE, K.; NISHIMURA, M.; ABE, A.; ISHII, H.; KIMURA, S. Isolation and characterization of bovine haptoglobin from acute-phase sera. *Journal of Biological Chemistry*, v. 266, n. 19, p. 11833–11837, 1991. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)99032-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)99032-0)

MOTA-ROJAS, D.; NAPOLITANO, F.; CHAY-CANUL, A.; GHEZZI, M.; BRAGHIERI, A.; DOMÍNGUEZ-OLIVA, A.; BRAGAGLIO, A.; ÁLVAREZ-MACÍAS, A.; OLMOS-HERNÁNDEZ, A.; DE ROSA, G.; GARCÍA-HERRERA, R.; LENDEZ, P.; PACELLI, C.; BERTONI, A.; BARILE, V. L. Anatomy and physiology of water Buffalo mammary glands: an anatomofunctional comparison with dairy cattle. *Animals*, v. 14, n. 7, p. 1066, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani14071066>

MURAKAMI, T.; INOSHIMA, Y.; ISHIGURO, N. Systemic AA amyloidosis as a prion-like disorder. *Virus Research*, v. 207, p. 76-81, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.12.019>

MURATA, E; KOZAKI, S.; MURAKAMI, T.; SHIMIZU, K.; OKADA, A.; ISHIGURO, N.; INOSHIMA, Y. Differential expression of serum amyloid A1 and A3 in bovine epithelia. *Journal of Veterinary Medical Science*, v.82, n.6, p. 764-770, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0473>

MURATA, H.; SHIMADA, N.; YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, v. 168, n. 1, p. 28-40, 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(03\)00119-9](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00119-9)

NICKERSON S. C.; AKERS, R. M. Mammary Gland: Anatomy. In: FUQUAY, J.W.; FOX, P.F.; MCSWEENEY, P. L. H. Eds. *Encyclopedia of Dairy Sciences*, 2.ed., vol. 3. San Diego: Academic Press, 2011. p. 328–337.

NIKUNEN, S.; HÄRTEL, H.; ORRO, T.; NEUVONEN, E.; TANSKANEN, R.; KIVELÄ, S. L.; SANKARI, S.; AHO, P.; PYÖRÄLÄ, S.; SALONIEMI, H.; SOVERI, T. Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 30, n. 3, p. 43-51, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2006.11.004>

OSORIO, J.S.; TREVISI, E.; JI, P.; DRACKLEY, J.K.; LUCHINI, D.; BERTONI, G.; LOOR, J.J. Biomarkers of inflammation, metabolism, and oxidative stress in blood, liver, and milk reveal a better immunometabolic status in periparturient cows supplemented with Smartamine M or MetaSmart. *Journal of Dairy Science*, v. 97, n. 12, p.7437-7450, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7679>

PARÉS, S.; FÀBREGAS, F.; BACH, À.; GARCIA-FRUITÓS, E., DE PRADO, A.; ARÍS, A. Recombinant mammary serum amyloid A3 as a potential strategy for preventing intramammary infections in dairy cows at dryoff. *Journal of Dairy Science*, v. 103, n. 4, p. 3615-3621, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17276>

PELI, A.; LUCIANI, A.; DE SANTIS, P.; POLCI, A.; BRITTI, D. Quantitation of the Cytokines TNF- α , IL-8 and IL-10 in Bovine Milk Using Real-Time TaqMan® PCR. *Veterinary Research Communications*, v. 28, p. 359, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:VERC.0000045446.26734.ab>

PETERSEN, H.; NIELSEN, J.; HEEGAARD, P. M. H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary research*, v. 35, n. 2, p. 163-187, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1051/vetres:2004002>

PUTMAN, A. K.; BROWN, J. L.; GANDY, J. C.; WISNIESKI, L.; SORDILLO, L. M. Changes in biomarkers of nutrient metabolism, inflammation, and oxidative stress in dairy cows during the transition into the early dry period. *Journal of Dairy Science*, v. 101, n. 10, p. 9350-9359, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14591>

QUAYE, I. K. Haptoglobin, inflammation and disease. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*, v. 102, n. 8, p. 735-742, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.04.010>

RAHMANA, M. M.; LECCHI, C.; SAUERWEIN, H.; MANFRED MIELENZ, M.; HÄUßLER, S.; RESTELLI, L.; GIUDICE, C.; CECILIANI, F. Expression of α 1-acid glycoprotein and lipopolysaccharide binding protein in visceral and subcutaneous adipose tissue of dairy cattle. *The Veterinary Journal*, v. 203, n. 2, p. 223-227, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.12.001>

RAJALA-SCHULTZ, P. J.; GOTT, P. N.; PROUDFOOT, K. L.; SCHUENEMANN, G. M. Effect of milk cessation method at dry-off on behavioral activity of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v. 101, n. 4, p. 3261-3270, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13588>

REDMOND, A. K.; MACRAILD, C. A.; MALLIK, B.; GILL, A. C.; TAYLOR, L. D.; KRYLOV, E. N.; CRUZ, E.; SUN, Y.; DONG, J.; WALLACE, J.; CIHLA, M.;

CLARK, G. F.; STOLZ, D. B.; SLATER, J.; MARTIN, E. M.; MURPHY, C. L. Haptoglobin is a divergent MASP family member that displays structural features of both collectins and ficolins. *BMC Structural Biology*, v. 18, n. 1, p. 1–16, 2018. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800508>

RIBEIRO, A. J. M. Proteína. *Revista Ciência Elementar*, v.2, n. 3, p. 229, 2014. DOI: <http://doi.org/10.24927/rce2014.229>

RICKLIN, D., HAJISHENGALLIS, G., YANG, K.; LAMBRIS, J. D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology*, v. 11, 785–797, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.1923>

ROSSEVATIN, K.; ANDRESEN, P. K.; SLETTEN, K.; HUSEBEKK, A.; HUSBY, G.; NORDSTOGA, K.; JOHNSON K. H.; WESTERMARK, G. T.; WESTERMARK, P. The complete amino acid sequence of bovine serum amyloid protein A (SAA) and of subspecies of the tissue-deposited amyloid fibril protein A. *Scandinavian Journal of Immunology*, v. 35,n.2, p. 217-24, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1992.tb02853.x>

RUIZ, M. Into the Labyrinth of the Lipocalin α 1-Acid Glycoprotein. *Front Physiol.* 2021 Jun 8;12:686251. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.686251>

RUPRECHTER, G.; DE LOURDES ADRIEN, M.; LARRIESTRA, A.; MEOTTI, O.; BATISTA, C.; MEIKLE, A.; NORO, M. Metabolic predictors of peri-partum diseases and their association with parity in dairy cows. *Research in Veterinary Science*, v.118, p. 191-198, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.02.005> .

SACK, G. H. Serum amyloid A – A review. *Molecular Medicine*, v. 24, n. 46, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>

SACO, Y.; BASSOLS, A. Acute phase proteins in cattle and swine: A review. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 52, p. 50-63, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/vcp.13220>

SADRI, H.; GETACHEW, B.; GHAFARI, M. H.; HAMMON, H. M.; STEINHOFF-WAGNER, J.; SAUERWEIN, H. Plasma concentration and tissue mRNA expression of haptoglobin in neonatal calves. *Journal of Dairy Science*, v. 103, n. 7, p. 6684-6691, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18218>

SCHMITT, R.; STAUFENBIEL, R. Discrepancies of bovine haptoglobin concentrations between serum and plasma using two different anticoagulants and a colorimetric assay based on peroxidase activity. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 53, n. 4, p. 409-419, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/vcp.13386>

SCOTTÉ, M.; MASSON, S.; LYOUMI, S.; HIRON, M.; TÉNIÈRE, P.; LEBRETON, J. P.; DAVEAU, M. Cytokine gene expression in liver following minor or major hepatectomy in rat. *Cytokine*, v. 9, n. 11, p. 859-867, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0273>

SHIN, D. H.; JEONG, J. K.; CHOI, I. S.; MOON, S. H.; LEE, S. C.; KANG, H. G.; PARK, S. B.; KIM, I. H. Associations between serum haptoglobin concentration and peri-and postpartum disorders, milk yield, and reproductive performance in dairy cows. *Livestock Science*, v. 213, p. 14-18, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2018.04.015>

SORDILLO, L. M.; NICKERSON, S. C. Morphologic changes in the bovine mammary gland during involution and lactogenesis. *American Journal of Veterinary Research*, v. 49, n. 7, p. 1112-1120, 1988.

THEILGAARD-MÖNCH, K.; JACOBSEN, L. C.; RASMUSSEN, T.; NIEMANN, C. U.; UDBY, L.; BORUP, R.; GHARIB, M.; ARKWRIGHT, P. D.; GOMBART, A. F.; CALAFAT, J.; PORSE, B. T.; BORREGAARD, N. Highly glycosylated α 1-acid glycoprotein is synthesized in myelocytes, stored in secondary granules, and released by activated neutrophils, *Journal of Leukocyte Biology*, v. 78, n. 2, p. 462-470, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0105042>

THIELEN, M. A.; MIELENZ, M.; HISS, S.; ZERBE, H.; PETZL, W.; H.-J. SCHUBERTH, H.-J.; H.-M. SEYFERT, H. M.; SAUERWEIN, H. Cellular localization of haptoglobin mRNA in the experimentally infected bovine mammary gland. *Journal of Dairy Science*, v. 90, n. 3, p. 1215-1219, 2007. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(07\)71609-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(07)71609-0)

THOMSEN, J. H.; ETZERODT, A.; SVENDSEN, P.; MOESTRUP, S. K. The Haptoglobin-CD163-Heme Oxygenase-1 Pathway for Hemoglobin Scavenging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2013, p.11, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/523652>

TIZARD, I. R. E-book *Imunologia Veterinária*. 11. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2026. *E-book*. p.1-17. ISBN 9786561110495. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786561110495/>. Acesso em: 10 mar. 2026.

TÓTHOVÁ, C. S.; NAGY, O.; SEIDEL, H.; KONVIČNÁ, J.; FARKAŠOVÁ, Z.; KOVÁČ, G. J. A. V. B. Acute phase proteins and variables of protein metabolism in dairy cows during the pre-and postpartal period. *Acta Veterinaria Brno*, v. 77, n. 1, p. 51-57, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2754/avb200877010051>

TRELA, M.; DOMAŃSKA, D.; WITKOWSKA-PIŁASZEWICZ, O. Diagnostic Use of Serum Amyloid A in Dairy Cattle. *Agriculture*, v.12, n.4, p. 459, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/agriculture12040459>

TREVISI, E.; JAHAN, N.; BERTONI, G.; FERRARI, A.; MINUTI, A. Pro-Inflammatory Cytokine Profile in Dairy Cows: Consequences for New Lactation. *Italian Journal of Animal Science*, v. 14, n.3, p. 3862, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4081/ijas.2015.3862>

UHLAR, C. M.; BURGESS, C. J.; AFIADO, P. M.; WHITEHEAD, A. S. Evolution of the Serum Amyloid A (SAA) Protein Superfamily. *Genomics*, v.19, n. 2, p. 228-235, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1052>

UHLAR, C. M.; WHITEHEAD, A. S. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *European Journal of Biochemistry*, v. 265, n. 2, p. 501-523, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00657.x>

UNIPROT CONSORTIUM. Haptoglobin (*Bos taurus*). Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprot/A0A0M4MD5> Acesso em: 12 out. 2025.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). Dairy and Products Annual: Brazil. Foreign Agricultural Service: Global Agricultural Information Network, October n. 23, 2024. Report Number: BR2024-0029. Disponível em: <https://www.fas.usda.gov/data/brazil-dairy-and-products-annual-11> Acesso em: 08 jan. 2025.

UPADHYAYA, I.; THANISLASS, J.; VEERAPANDYAN, A.; BADAMI, S.; ANTONY, P. X. Characterization of Haptoglobin Isotype in Milk of Mastitis-Affected Cows. *Veterinary Sciences*, 2016, v. 3, n. 4, p. 29, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/vetsci3040029>

VELS, L.; RØNTVED, C. M.; BJERRING, M.; INGVARTSEN, K. L. Cytokine and acute phase protein gene expression in repeated liver biopsies of dairy cows with a lipopolysaccharide-induced mastitis. *Journal of Dairy Science*, v. 92, n. 3, p. 922-934, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1209>

VILAR, M. J.; RAJALA-SCHULTZ, P. J. Dry-off and dairy cow udder health and welfare: Effects of different milk cessation methods. *The Veterinary Journal*, v. 262, n.10550, p. 1-9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105503>

VOGEL, C.; MARCOTTE, E. Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. *Nature Reviews Geneicst*, v. 13, n. 4, p. 227-232, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg3185>

WATSON, C. J. Key stages in mammary gland development - Involution: apoptosis and tissue remodelling that convert the mammary gland from milk factory to a quiescent organ. *Breast Cancer Res* 8, 203 (2006). <https://doi.org/10.1186/bcr1401>

WELLS, B.; INNOCENT, G. T.; ECKERSALL, P.D.; MCCULLOCH, E.; NISBET, A. J.; BURGESS, S. T. Two major ruminant acute phase proteins, haptoglobin and serum amyloid A, as serum biomarkers during active sheep scab infestation. *Veterinary Research*, v. 44, n. 1, p. 103, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-103>

YART, L.; LOLLIVIER, V.; MARNET, P. G.; DESSAUGE, F. Role of ovarian secretions in mammary gland development and function in ruminants. *Animal*, v. 8, n.1, p. 72-85, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1751731113001638>

YOSHIOKA, M.; WATANABE, A.; SHIMADA, N.; MURATA, H.; YOKOMIZO, Y.; NAKAJIMA, Y. Regulation of haptoglobin secretion by recombinant bovine cytokines in primary cultured bovine hepatocytes. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 23, n. 3, p. 425-433, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0739-7240\(02\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S0739-7240(02)00174-1)

YU, T. C.; CHEN, S. E.; HO, T. H.; PEH, H. C.; LIU, W. B.; TIAN TONG, A.; NAGAHATA, H.; CHANG, C. J. Involvement of TNF- α and MAPK pathway in the intramammary MMP-9 release via degranulation of cow neutrophils during acute mammary gland involution. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 147, n. 3-4, p. 161-169, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.04.011>

ZHAO, X.; PONCHON, B.; LANCTÔT, S.; LACASSE, P. Invited review: Accelerating mammary gland involution after drying-off in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v. 102, n. 8, p. 6701-6717, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16377>AKERSTROM, B.; FLOWER, D. R.; SALIER, J. P. Lipocalins: unity in diversity. *Biochim Biophys Acta*, v. 1482, ed.1-2, p. 1-8. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(00\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00137-0)