

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/04/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Campus de Botucatu, SP

Etiologia microbiana e multirresistência aos antimicrobianos em isolados obtidos de infecções umbilicais em borregos diagnosticados por espectrometria de massas

THAÍS SPESSOTTO BELLO

Botucatu-SP

Abril, 2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Campus de Botucatu, SP

Etiologia microbiana e multirresistência aos antimicrobianos em isolados obtidos de infecções umbilicais em borregos diagnosticados por espectrometria de massas

THAÍS SPESSOTTO BELLO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Medicina Veterinária como requisito para obtenção
do título de Mestre.

Orientador: Prof. Titular Márcio Garcia Ribeiro

Coorientadores: Prof. Dr. Geraldo de Nardi Júnior

Profa. Dra. Lorrayne de Souza Martins

Prof. Dr. Rodrigo Garcia Motta

BOTUCATU-SP

Abril, 2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Bello, Thaís Spessotto.

Etiologia microbiana e multirresistência aos antimicrobianos em isolados obtidos de infecções umbilicais em borregos diagnosticados por espectrometria de massas / Thaís Spessotto Bello. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Márcio Garcia Ribeiro

Coorientador: Geraldo de Nardi Júnior

Coorientador: Lorrayne de Souza Martins

Coorientador: Rodrigo Garcia Motta

Capes: 50502000

1. Cordeiros. 2. Etiologia. 3. Espectrometria de Massas.
4. Cordão umbilical. 5. Farmacorresistência bacteriana. 6. Infecções neonatais - Medicina veterinária.

Palavras-chave: Cordeiros; Etiologia; MALDI-TOF MS; Onfalopatias infecciosas; Resistência bacteriana.

Impacto potencial desta pesquisa

Etiologia microbiana e multirresistência aos antimicrobianos em isolados obtidos de infecções umbilicais em borregos diagnosticados por espectrometria de massas

Impacto científico esperado: Identificação molecular dos patógenos encontrados em infecções umbilicais em cordeiros, resistência múltipla bacteriana e avaliar a microbiota umbilical de cordeiros saudáveis.

Impacto social: A identificação dos micro-organismos isolados possibilitará o uso racional de antimicrobianos e a adoção de ações específicas de controle/profilaxia da doença.

Impacto econômico: A identificação dos principais patógenos permite ao produtor traçar estratégias de profilaxia e controle mais direcionadas, diminuindo as perdas econômicas com mortalidade e custos veterinários.

Potential impact of this research

Etiology and antimicrobial resistance in isolates from lamb's umbilical infection diagnosed by mass spectrometry

Scientific impact: Molecular identification of pathogens found in umbilical infections in lambs, multidrug-resistant bacteria and evaluate the umbilical cord's microbiota.

Social impact: The identification of microorganisms isolated from umbilical infections enables the rational use of antibiotics and the adoption of actions of prophylaxis/control of the disease.

Economic impact: The identification of the main pathogens allows the producer to build strategies to prevent and control the umbilical infection more efficiently, reducing the economic losses with mortality and veterinary costs.

Nome da autora: Thaís Spessotto Bello

Título: Etiologia microbiana e multirresistência aos antimicrobianos em isolados obtidos de infecções umbilicais em borregos diagnosticados por espectrometria de massas

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Titular Márcio Garcia Ribeiro

Presidente e Orientador

Departamento de Produção Animal e Medicina Veterinária Preventiva

FMVZ-UNESP, Botucatu, SP

Prof. Associado Rogério Martins Amorim

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ-UNESP, Botucatu, SP

Prof. Colaborador Rodolfo José Cavalcanti Souto

Membro

Clínica de Bovinos- UFRPE- Garanhuns/PE

UFRPE- Universidade Federal Rural de Pernambuco, Garanhuns, PE

Data da defesa: 19 de abril de 2024.

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial meus pais, Cristiana Cagnoni Spessotto Bello e Cícero Rubens Ribeiro Nogueira Bello, por serem meu alicerce e confiarem em mim até nos dias em que eu não confiava mais. Vocês dois são meus exemplos de resiliência e força. Amo vocês, essa conquista é nossa.

Ao professor Márcio Garcia Ribeiro, por ter aceitado ser meu orientador de estágios há 7 anos, me acompanhando também na residência e no mestrado. Obrigada por ser um exemplo de profissional, por ter confiado em mim para realização do trabalho, pela empatia e compreensão quando passei por momentos difíceis e por todos os conselhos.

Aos meus co-orientadores, Geraldo de Nardi Júnior, Lorryne de Souza Martins Motta e Rodrigo Garcia Motta. Agradeço pela ajuda nas coletas e pelos conselhos na pós-graduação. Sem a colaboração de vocês, esse trabalho não teria sido possível.

Ao técnico do laboratório (agora ex-técnico) Fernando José Listoni, por todos os ensinamentos microbiológicos e pelos inúmeros conselhos de vida. Sou muito grata por ter tido a oportunidade de aprender tanto com o senhor e espero ter o privilégio de passar seu conhecimento adiante.

Aos meu colegas do laboratório, em especial Fábio Portilho, pelos momentos compartilhados na bancada, pela ajuda com as burocracias da pós-graduação, com o SAGE-Fapesp, pelos conselhos e pelo companheirismo nos dois anos de mestrado. Quem ajuda pode não se lembrar, mas quem é ajudado, jamais esquecerá.

Aos meus amigos Wendel Carlos e Camila Mendes, pelo companheirismo, risadas e apoio durante o mestrado. Vocês tornaram a caminhada mais leve e por isso serei para sempre grata.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; processo 2021/15085-8).

Sumário

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 Aspectos da ovinocultura e criação de cordeiros	4
2.2.2 Etiologia das infecções umbilicais em cordeiros	6
2.2.3 Epidemiologia.....	6
2.2.4 Sinais clínicos.....	7
2.2.5 Métodos de diagnóstico.....	8
2.2.6 Prognóstico	9
2.2.7 Ações de profilaxia e controle.....	9
2.2.8 Abordagem terapêutica e resistência bacteriana aos antimicrobianos	10
3. OBJETIVOS.....	12
4. MATERIAL E MÉTODOS	13
4.1 Comitê de Ética e Uso dos Animais (CEUA).....	13
4.2 Delineamento amostral.....	13
4.3 Colheita e processamento de amostras.....	14
4.4 Cultivo bacteriológico e fúngico:	14
4.5 Teste de sensibilidade microbiana <i>in vitro</i> dos isolados.....	15
4.6 <i>Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry</i> (MALDI-TOF MS). 15	
4.7 Análise estatística.....	16
5. RESULTADOS	17
5.1 Dados dos cordeiros amostrados.....	17
5.2 Isolamento de micro-organismos de origem bacteriana e fúngica	18
5.3 Teste de sensibilidade microbiana <i>in vitro</i>	24
5.4 Análise estatística.....	28
6. DISCUSSÃO	31
7. CONCLUSÕES.....	37
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
Anexo I -	45

BELLO, T.S. **Etiologia microbiana e multirresistência aos antimicrobianos em isolados obtidos de infecções umbilicais em borregos diagnosticados por espectrometria de massas.** Botucatu, SP, 2024. 51p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP.

RESUMO

Os primeiros meses após o nascimento são considerados críticos na vida do cordeiro, em virtude da elevada ocorrência de mortalidade secundária às infecções umbilicais, comumente relacionadas ao consumo inadequado de colostro, deficiências na antissepsia umbilical pós-parto e manutenção dos animais recém-nascidos em ambientes com sujidades, fezes e umidade. Apesar dos prejuízos causados na ovinocultura, número restrito de estudos tem investigado os agentes causais de onfalopatias infecciosas em cordeiros, ficando restritos a relatos de caso e com o diagnóstico em nível de espécie dos micro-organismos usualmente baseados em testes fenotípicos convencionais. Diante deste cenário, o presente estudo investigou a etiologia microbiana das infecções umbilicais em cordeiros - diagnosticada por espectrometria de massas -, os escores de gravidade clínica das lesões umbilicais (escore 1 ou leve, escore 2 ou moderada e escore 3 ou grave) e a ocorrência de multirresistência dos isolados aos antimicrobianos. Foram coletados assepticamente suabes umbilicais de 128 cordeiros com sinais clínicos de infecções umbilicais e de 41 cordeiros hígidos. Os suabes foram submetidos ao cultivo microbiológico, teste de sensibilidade microbiana *in vitro* e identificação dos micro-organismos por espectrometria de massas. Foram identificados 214 micro-organismos (bactérias e leveduras) em amostras de infecção umbilical e 116 isolados em cordeiros sadios. Nos casos de infecções umbilicais, foi observado predomínio do grupo das enterobactérias (87/214=41%), com associação significativa ($p<0,05$) da *Escherichia coli* (24/214=11%) em cordeiros com escores 2 e 3 de gravidade clínica. Em cordeiros sadios, ampla variedade de bactérias foi isolada com número expressivo de micro-organismos gram-positivos, com predomínio de *Desemzia incerta* (14/116=12%). Nas infecções umbilicais envolvendo bactérias gram-negativas, gentamicina foi o antimicrobiano mais efetivo (106/131=81%), enquanto os isolados foram resistentes principalmente a ampicilina (66/87=75%). Para as bactérias gram-positivas, a amoxicilina com ácido clavulânico apresentou boa eficácia (20/26=77%). A multirresistência bacteriana foi observada em 20% (36/182) dos isolados obtidos de infecção umbilical. Dentre 60 animais com sinais clínicos compatíveis com complicações das infecções umbilicais (pneumonia, artrite, sepse), 58% (35/60) evoluíram para óbito. Grande variedade de espécies de bactérias foram identificadas nos animais amostrados, em cultura pura e/ou em associação, ressaltando a complexidade etiológica das infecções umbilicais em cordeiros, com predomínio de

enterobactérias, e a necessidade de adoção de ações de profilaxia/controla da doença nos criatórios.

Palavras-chave: onfalopatias infecciosas, cordeiros, etiologia, resistência bacteriana, MALDI-TOF MS

BELLO, T.S. **Etiology and antimicrobial resistance in isolates from lamb's umbilical infection diagnosed by mass spectrometry**. Botucatu, SP, 2023. 51p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP.

ABSTRACT

The first months after birth are considered critical in the life of the sucking lamb, due to the high occurrence of mortality secondary to umbilical infections, commonly related to inadequate consumption of colostrum, deficiencies in postpartum umbilical antisepsis, and maintenance of newborn animals in environments with dirt, feces, and moisture. Despite the losses in sheep farming, a lack of studies has focused on the causal agents of umbilical infections in lambs, and descriptions have been restricted to the report of cases and diagnosis at the species level of the pathogens based on conventional phenotypic tests. Considering this scenario, the present study investigated the bacterial and fungi etiology of umbilical infections in suckling lambs diagnosed by mass spectrometry, the clinical scores of umbilical severity of infections (score 1 or mild, score 2 or moderate and score 3 or severe), and multidrug resistance of isolates. Were aseptically collected 128 and 41 umbilical samples from diseased and apparently healthy lambs, respectively. All samples were subjected to microbiological culture, antimicrobial susceptibility pattern, and identification of agents based on mass spectrometry. Two hundred and fourteen bacteria and yeast species were identified among diseased lambs and 116 bacterial species from apparently healthy animals. Enterobacteria group (87/214=41%), particularly *Escherichia coli* (24/214=11%) showed significant association ($p<0,05$) in lambs with scores 2 and 3 at clinical severity. Among healthy umbilical samples, a set of bacteria was identified, particularly *Desemzia incerta* (14/116=12%). In animals with umbilical infection, gentamicin was the most effective antimicrobial (106/131=81%) in gram-negative bacteria, whereas the isolates revealed resistance mainly against ampicillin wasn't effective (66/87=75%). Among the gram-positive micro-organisms, amoxicillin/ clavulanic acid was effective (20/26=77%). Multidrug resistance was observed among 20% (36/182) of lambs with umbilical infections. Among 60 animals showing clinical signs compatible with complications secondary to umbilical infections (pneumonia, arthritis, sepsis) 58% (35/60) died. A variety of bacteria were identified among animals sampled, either in pure culture or in coinfections/cooccurrence, highlighting the nature

66 of umbilical infections in lambs, with a predominance of Enterobacteria group, and the need to
67 adopt measures to control/prevent the disease in farms.

68

69 ***Keywords:** infectious omphalopathies, lambs, etiology, bacterial resistance, MALDI-TOF
70 MS

1. INTRODUÇÃO

A produção de produtos e subprodutos de origem ovina tem aumentado em todo o mundo, incluindo carne, leite e produção de lã, particularmente por consumidores adeptos ao sabor da carne ovina ou intolerantes ao leite bovino. Estima-se que o Brasil detenha cerca de 21,5 milhões de ovinos, concentrados principalmente nas regiões nordeste e sul do país (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE, 2022).

Os processos infecciosos estão entre as principais causas de morbimortalidade nos primeiros três meses de vida dos ruminantes (HOLMØY et al., 2012; NÓBREGA JR. et al., 2014; TORA et al., 2021; MEE, 2023). Em bezerros, a taxa de morbidade por enfermidades infecciosas neste período pode atingir 73% dos animais. Entre as principais infecções em cordeiros merece destaque as onfalopatias infecciosas, que podem evoluir para complicações pulmonares, articulares, abscessos em órgãos e septicemias, com elevada mortalidade. Estima-se entre 6% e 31,3% a mortalidade de cordeiros relacionadas às infecções umbilicais (HOLMØY et al., 2012).

A inadequada transferência de imunidade passiva pelo colostro é considerado o principal fator de risco de mortalidade em cordeiros por causas infecciosas (incluindo umbilicais) (BINNS et al., 2002; BARRY et al., 2022), aliada às deficiências na antisepsia umbilical no pós-parto imediato, nascimento de animais fracos, má nutrição, e a permanência dos animais recém-nascidos em ambientes sujos, úmidos, com excesso de matéria orgânica (fezes) e variações bruscas de temperatura (GIADINIS et al., 2011; NÓBREGA JR. et al., 2014; WIELAND et al., 2016). Hordofa et al. (2021) referiram que, nas regiões de clima tropical, a temperatura e a umidade favorecem a transmissão e a multiplicação de micro-organismos patogênicos, favorecendo infecções em ruminantes domésticos nos primeiros meses de vida.

Cordeiros acometidos por infecções nos primeiros meses de idade impactam negativamente a produção, pois se tornam animais fracos, apresentam menor peso corporal (com consequente menor remuneração pela carcaça), e requerem gastos adicionais com assistência e tratamento (ROBINSON et al., 2015).

As onfalopatias de origem infecciosa em ruminantes domésticos - incluindo cordeiros - apresentam etiologia complexa, principalmente de origem bacteriana, com predomínio de enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), estafilococos, estreptococos e certos actinomicetos (*Trueperella pyogenes*) (HOLMØY et al., 2012; RUTHERFORD et al., 2014;

NÓBREGA JR. et al., 2014; RIBEIRO et al., 2015; CONSTABLE et al., 2016; MARTINS et al., 2022).

As infecções umbilicais em ruminantes domésticos ocorrem por via ascendente, a partir do contato do resquício do cordão umbilical com sujidades, matéria orgânica, solo, fezes e utensílios de uso comum (WINDEYER et al., 2014; CONSTABLE et al., 2016; GOMES, 2021). Os patógenos se estabelecem primariamente na região umbilical dos cordeiros e, comumente, se disseminam para outros órgãos, causando pneumonia, (poli)artrite, abscessos em órgãos, encefalites e/ou sepse, com prognóstico reservado e alta mortalidade neonatal (NÓBREGA JÚNIOR et al., 2014; SATO et al., 2021; SMISTAD et al., 2021).

Edema, dor à palpação e hiperemia do umbigo, com ou sem secreção purulenta aparente, representam os sinais clínicos mais comuns das onfalopatias de origem infecciosa em ruminantes domésticos (RUTHERFORD et al., 2014; STEERFORTH e VAN WINDEN, 2018), embora, frequentemente, os animais evoluam para sinais sistêmicos decorrentes da disseminação dos patógenos (HOLMØY et al., 2012; NÓBREGA JÚNIOR et al., 2014). Em bezerros bovinos, a gravidade das lesões umbilicais é classificada em escores: 1 (leve), 2 (moderada) e 3 (grave) (RODRIGUES et al., 2010; STEERFORTH e VAN WINDEN, 2018).

O diagnóstico de rotina das infecções umbilicais em cordeiros é baseado nos achados clínico-epidemiológicos, incluindo o exame físico do umbigo e parâmetros fisiológicos dos animais, além do cultivo microbiológico dos agentes (UNDERWOOD et al., 2015; STEERFORTH; VAN WINDEN, 2018). No entanto, o diagnóstico em nível de espécies dos agentes etiológicos identificados em infecções umbilicais em cordeiros tem sido fundamentado usualmente em testes fenotípicos convencionais (RUTHERFORD et al., 2014; NÓBREGA JÚNIOR et al., 2014; RIBEIRO et al., 2015).

O tratamento das infecções umbilicais em cordeiros tem sido baseado em antimicrobianos de amplo espectro, com apresentação por via sistêmica, em virtude dos riscos de disseminação linfo-hematógena dos patógenos (SCOTT et al., 2011; HOLMØY et al., 2012; NÓBREGA JÚNIOR et al., 2014; UNDERWOOD et al., 2015).

Apesar do impacto econômico decorrente das complicações clínicas e mortalidade de cordeiros secundárias às infecções umbilicais, estudos compreensivos sobre onfalopatias infecciosas em cordeiros estão praticamente restritos a espécie bovina (STEERFORTH e WINDEN, 2018; TORA et al., 2021; MARTINS et al., 2022) e a descrição de relatos de casos em ovinos com diagnóstico dos agentes baseados em testes fenotípicos convencionais (BINNS et al., 2002; REIS et al., 2009; NÓBREGA JÚNIOR et al., 2014; UNDERWOOD et al., 2015).

137 Ainda, na literatura consultada, não foram encontrados estudos que avaliassem a gravidade
138 clínica das infecções umbilicais em cordeiros, tampouco a associação dos escores de gravidade
139 das onfalopatias com os agentes etiológicos. Neste cenário, o presente estudo investigou a
140 etiologia microbiana das infecções umbilicais em cordeiros diagnosticada por espectrometria
141 de massas (*Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry* –
142 MALDI TOF MS), os escores de gravidade clínica das lesões umbilicais e a ocorrência de
143 multirresistência *in vitro* dos isolados aos antimicrobianos comumente utilizados no tratamento
144 da afecção.

987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009

7. CONCLUSÕES

1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018

- ✓ Grande variedade de espécies de micro-organismos, particularmente de origem bacteriana, foram identificados nos animais amostrados, em cultura pura ou em associação, ressaltando a complexidade etiológica e o comportamento oportunista dos patógenos na gênese das infecções umbilicais em cordeiros;
- ✓ Enterobactérias (em especial *E. coli*) e outras bactérias gram-negativas (como espécies de *Pseudomonas*) foram os principais micro-organismos identificados por

- 1019 espectrometria de massas, reforçando a participação desse grupo de bactérias ambientais
 1020 como agentes primários de infecções umbilicais em cordeiros;
- 1021 ✓ Foi observada associação significativa entre o isolamento de *E. coli* e a ocorrência de
 1022 casos moderados e graves de infecção umbilical em cordeiros, indicando elevada
 1023 patogenicidade/ virulência deste patógeno nas onfalopatias em cordeiros;
- 1024
 1025 ✓ Grande variedade de micro-organismos foram isolados em cordeiros saudáveis, com alta
 1026 frequência de bactérias gram-positivas (estafilococos, estreptococos e enterococos),
 1027 reforçando a presença destes grupos de micro-organismos como pertencentes a
 1028 microbiota de mucosas em animais domésticos, aumento significativo e relevante de
 1029 bactérias gram-positivas e diminuição visível do isolamento de enterobactérias.
- 1030
 1031 ✓ Várias espécies dos gêneros *Raoultella*, *Rahnella*, *Massilia*, *Achromobacter*,
 1032 *Acinetobacter*, *Arthrobacter*, *Kluyvera*, *Leclercia*, *Siccibacter*, *Oceanobacillus* e
 1033 *Wickerhamomyces* foram identificadas pela primeira vez como agentes primários em
 1034 infecções umbilicais em cordeiros devido ao uso no diagnóstico da técnica molecular
 1035 de espectrometria de massas, que apresenta alta capacidade de distinção de espécies
 1036 bacteriana e leveduras;
- 1037
 1038 ✓ Gentamicina e marbofloxacina foram os antimicrobianos de melhor eficácia *in vitro*
 1039 diante dos micro-organismos isolados e a amoxicilina com ácido clavulânico foi o de
 1040 melhor eficácia para bactérias gram-positivas, sugerindo que estes fármacos sejam
 1041 considerados em abordagens terapêuticas nas infecções umbilicais em cordeiros;
- 1042 ✓ Alta resistência múltipla aos antimicrobianos (20%) foi observada nos isolados
 1043 bacterianos obtidos das infecções umbilicais em cordeiros, particularmente para
 1044 ampicilina, sulfa/trimetoprim e tetraciclina, alertando para a necessidade do uso racional
 1045 de antimicrobianos no tratamento de infecções em cordeiros;
- 1046 ✓ Elevado desfecho letal (58%) foi observado nos cordeiros amostrados que apresentaram
 1047 graves complicações clínicas (poliartrite, pneumonia, sepse) secundárias às infecções
 1048 umbilicais, indicando a necessidade de adoção de ações sistemáticas de
 1049 profilaxia/controle nos criatórios amostrados nas onfalopatias, em especial, higiene do
 1050 ambiente, antisepsia umbilical e adequada ingestão de colostro nos cordeiros recém-
 1051 nascidos.
- 1052

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADHIKARI, A.; KURELLA, S.; BENERJEE, P.; MITRA, A. Aerosolized bacteria and microbial activity in dental clinics during cleaning procedures. **Journal of Aerosol Science**, v.114, p.209-218, 2017.
- AGERHOLM, J.S.; BOYE, M.; AALBÆK, B. Ovine fetal necrobacillosis. **Journal of comparative pathology**, v.136, p.231-221, 2007.
- ANDRADE, S.F., GIUFFRIDA, R. Quimioterápicos antimicrobianos e antibióticos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 25-72.
- BARRY, J.; BOKKERS, E.A.M.; SAYERS, R.; MURPHY, J.P.; DE BOER, I.J.M.; KENNEDY, E. Effect of feeding single-dam or pooled colostrum on maternally derived immunity in dairy calves. **Journal of Dairy Science**, v.105, p.560-571, 2022
- BATT C.A., TORTORELLO M.L.. **Encyclopedia of Food Microbiology**. 2nd ed. Academic Press, 2014. 3248p.
- BINNS, S.H.; COX, I.J.; RIZVI, S.; GREEN, L.E. Risk factors for lamb mortality on UK sheep farms. **Preventive veterinary medicine**, v.52, p.287-303, 2002.
- CARDONA Á. J., ÁLVAREZ P. J., & ARRIETA B. G. Aislamiento e identificación de agentes bacterianos productores de onfalitis en terneros del departamento de córdoba. **Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica**. v.14, n. 2, p. 95 – 99, 2011.
- CHAARANI B., ROBINSON R.A. & JOHNSON D.W. Lamb mortality in Meknes province (Morocco). **Prev. Vet. Med.**, v.10, p.283-298, 1991.
- Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI (2020a). **Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Test for Bacteria isolated from Animals** (CLSI VET 015). 5th edition. Wayne, PA. 250p.
- Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI (2020b). **Performance Standards of Antimicrobial Susceptibility Testing**. 30th Edition. Wayne, PA. 332p.
- CONSTABLE P.D., HINCHLIFF K.W., DONE S. & GRUENBERG W. **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats**. 11th ed. Philadelphia: Saunders Ltd., 2016. 2.278p.
- DEAN, A.G.; SULLIVAN, K.M.; SOE, M.M. **Open Epi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health**; 2013. [2020 Agost 20]. Disponível em: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>.
- DENAMUR, E.; CLERMONT, O.; BONACORSI, S.; GORDON, D. The population genetics of pathogenic Escherichia coli. **Nature Reviews. Microbiology**, v.19, p.37-54, 2021.
- DONKOR, G.Y.; ANDERSON, G.M.; STADLER, M.; TAWLAH, P.O.; ORELLANO, C.D.; EDWARDS, K.A.; DAHL, J.U. A novel ruthenium-silver based antimicrobial potentiates

- aminoglycoside activity against *Pseudomonas aeruginosa*. **mSphere**, v.8, p.1-21, 2023
- ELOY, A.M.X.; COSTA, A.L.; CAVALCANTE, A.C.; SILVA, E.; SOUSA, F.B.; SILVA, F.L.R.; ALVES, F.S.F.; VIEIRA, L.S.; BARROS, N.N.; PINHEIRO, R.R. **Criação de ovinos e caprinos**. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA, Brasília, DF. 2007. 98p.
- FARADONBEH, Y. K. & FARADONBEH, M. K. Evaluate the risk factors umbilical cord bacterial infection in calves in Shahrekord city. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 4, n. 2, p. 162-166, 2016.
- GANTER, M. Zoonotic risks from small ruminants. **Veterinary Microbiology**, v.181, p.53-65, 2015.
- GIADINIS, N.D.; LOUKOPOULOS, P.; TSAKOS, P.; KRITSEPI-KONSTANTINOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; KARATZIAS, H. Illthrift in suckling lambs attributed to lung pyogranuloma formation. **Veterinary Medicine International**, v.165, p.165-168, 2011.
- GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J.F.; BAGGOT, J.D.; WALKER, R.D.; DOWLING P.M. **Terapia antimicrobiana em medicina veterinária**. 4.ed. São Paulo: Roca, 2010. 683p.
- GOMES, V. Doenças na fase de aleitamento e práticas de manejo sanitário na criação de bezerras. **Revista Brasileira de Buiatria**, v.1. n.2, p.1-62, 2021.
- GÖKÇE, E.; ERDOĞAN, H.M. An Epidemiological Study on Neonatal Lamb Health. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, v.15, p.225-236, 2009.
- GONÇALVES, J.L.; TOMAZI, T.; BARREIRO, J.R.; BRAGA, P.A.; FERREIRA, R.; ARAÚJO JÚNIOR, J.P.; EBERLIN, M.N.; DOS SANTOS, M.V. Identification of corynebacterium spp. Isolated from bovine intra-mammary infections by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry. **Veterinary Microbiology**, v.173, p.147-151, 2014.
- GUNN, A. A.; HOUSE, J.K.; CHUCK, G.; CHIGERWE, M. Initial Management and Clinical Investigation of Neonatal Ruminants. In: SMITH, B. P.; PUSTERLA, N.; VAN METRE, D. **C. Large Animal Internal Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2015. p.286- 301.
- HOLMØY, I.H.; KIELLAND, C.; STUBSJØEN, S.M.; HEKTOEN, L.; WAAGE, S. Housing conditions and management practices associated with neonatal lamb mortality in sheep flocks in Norway. **Preventive Veterinary Medicine**, v.107, p.231-241, 2012.
- HORDOFA, D.; ABUNNA, F.; MEGERSA, B.; ABEBE, R. Incidence of morbidity and mortality in calves from birth to six months of age and associated risk factors on dairy farms in Hawassa city, southern Ethiopia. **Heliyon**, v.7(12), 2021
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa da Pecuária Municipal**. Rio de Janeiro, RJ. 50p.
- JANG, J.; HUR, H.G.; SADOWSKY, M.J.; BYAPPANAHALLI, M.N.; YAN, T.; ISHI, S.

- Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications – A review. **Journal of Applied Microbiology**, v.123, p.570-581, 2017.
- LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MELO, N.T. **Guia para identificação: Fungos, Actinomicetos e Algas de Interesse Médico**. São Paulo: Sarvier, 1998. 445p.
- LIU, D. **Molecular Detection of Human Fungal Pathogens**. Boca Raton: CRC Press, 2011. 958p.
- MARTINS, L. S. A.; MOTTA, R.G.; RIBEIRO, M.G. Virulence-encoding genes related to extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* and multidrug resistance pattern of strains isolated from neonatal calves with different severity scores of umbilical infections. **Microbial Pathogenesis JCR**, v.174, e.105861, 2022
- MCCULLOCH, H.; MAMIZUCA, E.M. **Microbiologia**. 6th ed. L. R. Trabulsi and F. Alterthum, ed. Atheneu, São Paulo, Brazil, 2015.
- MEE, J.F. Invited review: Bovine neonatal morbidity and mortality-Causes, risk factors, incidences, sequelae, and prevention. **Reproduction in Domestic Animals**, v.58, n.2, p.15-22, 2023.
- NÓBREGA JR, J.E.; MEDEIROS, J.M.; DAMASCENO, M. M.; PINTO, C.W.C. Mortalidade de cordeiros e cabritos por infecção não específicas no Sertão e Cariri Paraibano. **Tecnologia e Ciência Agropecuária**, p.79-82, 2014.
- OLIVEIRA, A.M. **Avaliação de protocolos utilizados na cicatrização umbilical de bezerros**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária) - Universidade Federal da Paraíba, 2017. 39p.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório global de resistência antimicrobiana e sistema de vigilância de uso Antimicrobiano. Genebra: OMS, 2022.
- PACHORI, P., GOTHALWAL, R., & GANDHI, P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. **Genes & diseases**, v.6(2), p.109–119, 2019.
- PETRINI, L. E.; PETRINI, O. **Identifying moulds: a practical guide**. Stuttgart: J. Cramer, 2013.
- QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; LEONARD, F.C.; FITZPATRICK, E.S.; FANNING, S.; HARTIGAN, P.J. **Veterinary Microbiology and Microbial Disease**, 2. ed. Wiley-Blackwell, UK, 2011. p.334-341, 2011.
- RATANAPOB, N.; VANLEEUEWEN, J.; MCKENNA, S.; WICHTEL, M.; STRYHN, H.; RODRIGUEZ-LECOMPTE, J.C.; MENZIES, P.; WICHTEL, J. Management factors associated with perinatal lamb mortality in Prince Edward Island flocks. *Preventive Veterinary Medicine*, v.180, p., 2020.
- REIS, A.S.B.; PINHEIRO, C. P.; LOPES, C. T.A.; CERQUEIRA, V.D.; OLIVEIRA, C. M. C.; DUARTE, M. D.; BARBOSA, J. D. Onfalopatias em bezerros de rebanhos leiteiros no Nordeste do estado do Pará. **Ciência Animal Brasileira**, v.1, p.29-34, 2009.

- 1159 RENGIFO, S. A.; SILVA, R. A.; PEREIRA, I. A.; ZEGARRA, J. Q.; SOUZA, M. M.; BOTTEON, R.
 1160 C. C. M. Isolamento de agentes microbianos a partir de amostras de sangue e umbigo de bezerros
 1161 mestiços neonatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science**, v. 43, n. 4, p.
 1162 442-447, 2006.
- 1163 RIBEIRO, M.G.; RISSETI, R.M.; BOLAÑOS, C.A.D.; CAFFARO, K.A.; MORAIS, A.C.B.; LARA,
 1164 G.H.B.; ZAMPROGNA, T.O.; PAES, A.C.; LISTONI, F.J.P.; FRANCO, M.M.J. *Trueperella*
 1165 *pyogenes* multispecies infections in domestic animals: a retrospective study of 144 cases (2002 to
 1166 2012). **The Veterinary Quarterly**, v.35, p.82-87, 2015.
- 1167 ROBINSON, A.L.; TIMMS, L.L.; STALDER, K.J.; TYLER, H.D. Short communication: The effect of
 1168 4 antiseptic compounds on umbilical cord healing and infection rates in the first 24 hours in dairy
 1169 calves from a commercial herd. **Journal of Dairy Science**, v.98, p.5726–5728, 2015.
- 1170 RODRIGUES, C.A.; SANTOS, P.S.P.; PERRI, S.H.V.; TEODORO, P.H.M. ... VIANA FILHO, M.N.
 1171 Correlação entre os métodos de concepção, ocorrência e formas de tratamento das onfalopatias em
 1172 bovinos: estudo retrospectivo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, p.618-622, 2010.
- 1173 RUTHERFORD, S.J.; RYCROFT, A.N.; RIDLER, A.L. Sources of *Streptococcus dysgalactiae* in
 1174 English and welsh sheep flocks affected by infectious arthritis (joint ill). **The Veterinary Record**,
 1175 v.174, p.579, 2014.
- 1176 SADAN, M. Superficial swellings in sheep (*Ovis aries*) and goats (*Capra hircus*): Clinical and
 1177 ultrasonographic findings. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.81, p.1326-1333, 2019.
- 1178 SALCI H, OZDEMIR SALCI E.S, OZAKIN C, SEYREK INTAS K. A brief study on hematological,
 1179 sero-biochemical and microbiological results of umbilical lesions in calves. **International Journal**
 1180 **of Veterinary Science**, v. 6, p.86–89, 2017.
- 1181 SANTANA, R.C.M.; ESTEVES, S.N.; CHAGAS, A.C.S. Circular Técnica 73. Embrapa - Pecuária
 1182 Sudeste. **Cuidados com o Cordeiro**, 2015. 9p.
- 1183 SANTOS, E. D. ONFALOPATIAS EM BEZERRAS LEITEIRAS: REVISÃO
 1184 BIBLIOGRÁFICA. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Zootecnia) – Faculdade de
 1185 Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho",
 1186 Jaboticabal, SP, 2021. 64p.
- 1187 SAROWSKA, J.; FUTOMA-KOLOCH, B.; JAMA-KMIECIK, A.; FREJ-MADRZAK, M.;
 1188 KSIAZCZYK, M.; BUGLA-PLOSKONSKA, G.; CHOROSZY-KROL, I. Virulence factors,
 1189 prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from
 1190 different sources: recent reports. **Gut Pathogens**, v.11, p., 2019.
- 1191 SATO, R.; YAMADA, K.; YOKOYAMA T.; TANIMOTO, K.; TAKEUCHI, S.; TATSUZAWA, N.;
 1192 NAKUI, S.; SATOH, H.; FADUL, M.; STEINER A. Partial hepatectomy for treatment of multiple
 1193 liver abscess in a calf: a case report. **BMC Veterinary Research**, v. 17, p., 2021.

- SCHAUER, B.; WALD, R.; URBANTKE, V.; LONCARIC, I.; BAUMGARTNER, M. Tracing Mastitis Pathogens—Epidemiological Investigations of a *Pseudomonas aeruginosa* Mastitis Outbreak in an Austrian Dairy Herd. **Animals**, v.11, p.279, 2021.
- SCOTT, L.C.; MENZIES, P.I. Antimicrobial resistance and small ruminant veterinary practice. **Veterinary clinics of North America: food animal practice**, v.27, p.23-32, 2011.
- SMITH, G.W.; HOUSE, J.K.; GUNN, A.A.; MCGUIRK, S.M.; IZZO, M. Manifestations and management of disease in neonatal ruminants. In: SMITH, B. P.; PUSTERLA, N.; VAN METRE, D. C. **Large Animal Internal Medicine**. 5.ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2015. p.302-338.
- SMISTAD, M.; TOLLERSRUD, T.S.; AUSTBØ, L.; PORCELLATO D.; WOLFF, C.; ASAL, B.; PHYTHIAN, C.J.; OPPEGAARD, O.; JØRGENSEN, H.J. Molecular detection and genotype characterization of *Streptococcus dysgalactiae* from sheep flocks with outbreaks of infectious arthritis. *Veterinary Microbiology*, v. 262, p., 2021.
- STEERFORTH, D.D.; VAN WINDEN, S. Development of clinical sign-based scoring system for assessment of omphalitis in neonatal calves. **Veterinary Record**, v.182, p.549-563, 2018.
- SUN, W.; QIAN, X.; WANG, X.; GU, J. Residual enrofloxacin in cattle manure increased persistence and dissemination risk of antibiotic resistance genes during anaerobic digestion. **Journal of Environmental Management**, v.326, p., 2023.
- TORA, E.; ABAYNEH, E.; SEYOUM, W.; SHURBE, M. Longitudinal study of calf morbidity and mortality on smallholder farms in southern Ethiopia. **PLoS One**, v.16, e)257139, 2021.
- TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 6.ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 920p.
- UNDERWOOD, W.J.; BLAUWIEKEL, R.; DELANO, M.L.; GILLESBY, R.; MISCHLER, S.A.; SCHOELL, A. Biology and Diseases of Ruminants (Sheep, Goats, and Cattle). In: FOX, J.J.; OTTO, G.M.; WHARY, M.T.; ANDERSON, L.C.; PRITCHETT- CORNING, K.R. **Laboratory animal medicine**. 3.ed. Academic Press, 2015. p. 623-694.
- VAN CAMP, M.B.; WINDER, C.B.; GOMEZ, D.E.; DUFFIELD, T.F.; SAVOR, N.K.; RENAUD, D.L. Evaluating the effectiveness of a single application of 7% iodine tincture umbilical dip as a prevention of infection of the external umbilical structures in dairy calves. **Journal of Dairy Science**, v.105, n.7, p.6083-6093, 2022.
- VAN DEN BROM, R.; DE JONG, A.; VAN ENGELN, E.; HEUVELINK, A.; VELLEMA, P. Zoonotic risks of pathogens from sheep and their milk borne transmission. **Small Ruminant Research**, v.189, e:106123, 2020.
- WEI, M.; FLOWERS, L.; KNIGHT, S.A.B; ZHENG, Q.I.; MURGA-GARRIDO, S.; UBEROI, A.; PAN, J.T.C; WALSH, J.; SCHROEDER, E.; CHU, E.W.; CAMPBELL, A.; SHIN, D.; BRADLEY, C.W.; DURAN-STRUUCK, R.; GRICE, E.A.; MCMAHON, K. Harnessing diversity and antagonism within the pig skin microbiota to identify novel mediators of colonization resistance to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **mSphere**, v.8, p., 2023.

- 1230 WIELAND, M.; MANN, S.; GUARD, C.L.; NYDAM, D.V. The influence of 3 different navel dips on
1231 calf health, growth performance, and umbilical infection assessed by clinical and ultrasonographic
1232 examination. **Journal of Dairy Science**, v.100, p.513-524, 2016.
- 1233 WINDEYER, M.C., LESLIE, K. E.; GODDEN, S. M.; HODGINS, D. C.; LISSEMORE, K. D.;
1234 LEBLANC, S.J. Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up
1235 to 3 months of age. **Preventive Veterinary Medicine**, v.113, p.231–240, 2014.
- 1236