

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/06/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

EFICÁCIA DA PREDNISOLONA ASSOCIADA À CEFOPERAZONA NO
TRATAMENTO INTRAMAMÁRIO DE CASOS NATURAIS DE MASTITE
CLÍNICA EM VACAS LEITEIRAS

ANANDA FINCO RAPOSO FRANCO

Botucatu – SP

Dezembro, 2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

EFICÁCIA DA PREDNISOLONA ASSOCIADA À CEFOPERAZONA NO
TRATAMENTO INTRAMAMÁRIO DE CASOS NATURAIS DE MASTITE
CLÍNICA EM VACAS LEITEIRAS

ANANDA FINCO RAPOSO FRANCO

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária para obtenção do
título de Mestre

Orientador: Prof. Ass. Dr. José Carlos de Figueiredo Pantoja

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Franco, Ananda Finco Raposo.

Eficácia da prednisolona associada à cefoperazona no tratamento intramamário de casos naturais de mastite clínica em vacas leiteiras / Ananda Finco Raposo Franco. - Botucatu, 2020

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

Orientador: José Carlos de Figueiredo Pantoja

Capes: 21202001

1. Bovino de leite - Doenças. 2. Mastite bovina.
3. Prednisolona. 4. Glicocorticoides. 5. Cefoperazona.

Palavras-chave: Cefoperazona; Glicocorticoides; Mastite clínica; Prednisolona; Vacas leiteiras.

Nome do Autor: Ananda Finco Raposo Franco

Título: EFICÁCIA DA PREDNISOLONA ASSOCIADA À CEFOPERAZONA NO TRATAMENTO INTRAMAMÁRIO DE CASOS NATURAIS DE MASTITE CLÍNICA EM VACAS LEITEIRAS

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. José Carlos de Figueiredo Pantoja
Presidente e Orientador
Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Márcio Garcia Ribeiro
Membro
Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. André Thaler Neto
Membro
Departamento de Zootecnia
Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV) – UDESC – Lages, SC.

23 de dezembro de 2020

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a minha avó Helena (em memória) pelo eterno incentivo e esforço que fez durante a sua vida para que eu pudesse investir em minha vida profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por tamanha bondade e misericórdia em relação a minha vida e da minha família. Aquele que é o Autor da vida, que me sustenta e me alimenta com força e sabedoria para que eu possa caminhar dia após dia, sob sua vontade e soberania. Toda a glória para Ele.

Agradeço ao meu marido, Michel, por principalmente me ensinar a caminhar nas mais difíceis estradas deslumbrando as mais belas paisagens junto Daquele que nos dá o verdadeiro sentido da Vida, nosso Senhor Jesus Cristo. Por conduzir e sustentar nossa família de forma sábia, leve, com temor ao Senhor, e por me incentivar e ajudar a enfrentar cada desafio.

Agradeço aos meus pais, Helder e Solange, por escolherem doar toda forma de amor que encontraram durante a vida. Espero um dia experimentar desse amor insano que os pais sentem pelos filhos, algo sobrenatural, divino, e que nos mostra ainda mais do amor de Deus por nós. Sou eternamente grata por tudo que fizeram e fazem por mim e para mim.

Agradeço aos meus avós, Helena (em memória) e Polidório, por tamanha dedicação para que eu pudesse chegar até aqui hoje. Meu coração transborda de alegria, gratidão, amor e constrangimento por ver tudo que fizeram por mim durante toda a minha vida. É sobrenatural. À minha eterna avó Helena, fica uma imensa saudade e tristeza em não a ter aqui conosco presenciando esses momentos que tanto sonhava. Mas, tenho a certeza de que está em um lugar muito melhor, com o nosso Senhor Jesus, provando das melhores coisas de tudo que já existiu.

À minha irmã Marina, que está sempre me ensinando sobre amizade e amor, acalmando meu coração nos momentos necessários e servindo de aconchego nos momentos difíceis.

À minha mais nova família Franco, por todo o carinho e amor com qual me adotaram desde sempre e para sempre, repleto de momentos especiais e únicos.

Ao meu orientador Prof. José Pantoja, por tudo que me ensinou não apenas no âmbito profissional, mas também sobre os valores pessoais, como humildade, sinceridade, simplicidade e honestidade. Levo esses ensinamentos comigo com muita gratidão. Além disso, agradeço pelos inúmeros ensinamentos técnicos e

profissionais, por toda paciência durante o período de trabalho, e principalmente, por alavancar minha carreira profissional. Não estaria aqui se não fosse por ele.

Aos meus colegas de pós-graduação, Giulia, Fábio e Tamiris, por todo o auxílio, principalmente nessa reta final, que em momento algum negaram ajuda, e tornaram a caminhada mais bonita e especial.

Aos amigos e irmãos que Botucatu me deu ao longo dos últimos anos. Sem eles, a jornada não seria a mesma. Em especial, gostaria de agradecer aos meus irmãos em Cristo, Guilherme e Antone, que me ajudaram muito durante o mestrado e disciplinas com as questões de escrita e estatísticas, e claro, com muitas orações.

À instituição FMVZ-UNESP Botucatu pela oportunidade de crescimento profissional.

Aos proprietários, funcionários e veterinários, em especial ao M.V. André Oliveira, colaborador desse projeto de mestrado que não só auxiliou com as fazendas participantes, mas em todo o processo da minha vida profissional, abrindo caminhos e novas oportunidades.

Por fim, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que financiou o projeto e concedeu a bolsa de mestrado durante grande parte do período (diante do protocolo 0081/2018).

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

LISTA DE TABELAS

Capítulo 2

- Tabela 1.** Características dos casos de mastite clínica (MC) após alocação aleatória em dois grupos experimentais38
- Tabela 2.** Distribuição de microrganismos isolados de casos de mastite clínica, por grupo, na detecção (D0), 14 (D14) e 21 (D21) dias após a detecção do caso.....40
- Tabela 3.** Estatísticas descritivas para resultados de saúde do úbere, por grupo42
- Tabela 4.** Investigação bivariada de fatores associados ao tempo para cura clínica e risco de cura microbiológica43

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 2

- Figura 1.** Fluxograma de dados faltantes e número total de observações usadas para a análise de cada desfecho do estudo. PCEF: os quartos receberam uma infusão intramamária de cefoperazona (250 mg) e prednisolona (4 mg) no dia da detecção de MC (D0) e 48 horas depois. CEF: quartos receberam uma infusão intramamária de cefoperazona (250 mg) no dia da detecção de MC (D0), e 48 horas depois.....45
- Figura 2.** Curvas de sobrevivência representando tempo de cura clínica (painel superior) e tempo de recorrência (painel inferior), até o 6^o (cura clínica) ou 90^o (recorrência) dia após a detecção do caso. PCEF: os quartos receberam uma infusão intramamária de cefoperazona (250 mg) e prednisolona (4 mg) no dia da detecção de MC (D0) e 48 horas depois. CEF: quartos receberam uma infusão intramamária de cefoperazona (250 mg) no dia da detecção de MC (D0), e 48 horas depois.....46
- Figura 3.** Médias dos quadrados mínimos para a contagem de células somáticas em nível de quarto (\log_{10} células / mL) entre os tratamentos, aos 14 e 21 dias após a detecção do caso. PCEF: os quartos receberam uma infusão intramamária de cefoperazona (250 mg) e prednisolona (4 mg) no dia da detecção de MC (D0) e 48 horas depois. CEF: quartos receberam uma infusão intramamária de cefoperazona (250 mg) no dia da detecção de MC (D0), e 48 horas depois.....47
- Figura 4.** Médias dos quadrados mínimos para contagem de células somáticas em nível de vaca (\log_{10} células / mL) ou produção de leite (kg / vaca / dia) entre os tratamentos, no 1^o, 2^o e 3^o testes mensais após a detecção de MC. PCEF: os quartos receberam uma infusão intramamária de cefoperazona (250 mg) e prednisolona (4 mg) no dia da detecção de MC (D0) e 48 horas depois. CEF: quartos receberam uma infusão intramamária de cefoperazona (250 mg) no dia da detecção de MC (D0), e 48 horas depois.....48

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AINE = Anti-inflamatórios não esteroidais

CCS = Contagem de células somáticas

IIM = Infecção intramamária

IMM = Intramamário

IM = Intramuscular

MC = Mastite clínica

MSC = Mastite subclínica

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
CAPÍTULO 2 – Trabalho científico	16
RESUMO.....	18
CAPÍTULO 3.....	50
DISCUSSÃO GERAL.....	50
CONCLUSÃO GERAL.....	52
REFERÊNCIAS.....	52
ANEXO I.....	61
ANEXO II – Normas de publicação da revista Livestock Science	65

FRANCO, A.F.C. **Eficácia da prednisolona associada à cefoperazona no tratamento intramamário de casos naturais de mastite clínica em vacas leiteiras.** Botucatu, 2020. 79p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da associação entre cefoperazona e prednisolona no tratamento de casos naturais de mastite clínica (MC) em bovinos leiteiros durante a lactação. Animais de 14 rebanhos comerciais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais, denominados como: 1) grupo PCEF: receberam tratamento intramamário contendo 250 mg de cefoperazona e 4 mg de prednisolona a cada 48h, totalizando 2 aplicações (N=147) e 2) grupo CEF: tratados somente com cefoperazona, conforme tratamento do grupo PCEF (N=141). Foram coletadas amostras de leite para cada quarto mamário incluído no estudo no dia da detecção do caso (D0), e 14 (D14) e 21 (D21) dias após D0, para realização de diagnóstico microbiológico e contagem de células somáticas (CCS). Os desfechos estudados foram cura microbiológica, cura clínica, recorrência de MC, risco de novas IMI em D14 e D21, CCS em D14 e D21 e produção de leite e CCS no 1º, 2º e 3º exames mensais após MC. Um total de 288 casos de MC foram randomizados em PCEF (n = 147) ou CEF (n = 141). A cura clínica (PCEF = 81,63% e CEF = 82,27%) e o tempo mediano (1º - 3º quartil) até a cura clínica [PCEF = 3,0 (2,5-4,0 dias) e CEF = 3,50 (3,0-4,0) dias] não foram diferentes entre os tratamentos. O risco de cura clínica foi 1,86 (IC 95%: 1,38-2,51) vezes maior para os casos leves, em relação aos moderados. A cura microbiológica (PCEF = 68,87% e CEF = 54,21%) não diferiu entre os tratamentos. Os casos associados a patógenos Gram-negativos foram 5,40 (IC 95%: 1,84-15,91) vezes mais propensos a serem curados do que aqueles associados a patógenos Gram-positivos. A recorrência de MC (PCEF = 26,67% e CEF = 21,93%) e o tempo mediano até a recorrência (PCEF = 63,5 e CEF = 65 dias) não diferiram entre os tratamentos. Para os casos com cultura negativa em D0, a incidência de nova IMI em D14 (PCEF = 18,75% e CEF = 34,78%) e D21 (PCEF = 28,13% e CEF = 39,13%) não foi diferente entre os tratamentos. A CCS foi numericamente maior em CEF do que em PCEF em D14 e D21, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente

significantes. Da mesma forma, não foram encontradas diferenças significantes entre a CCS ou a produção de leite no 1º, 2º e 3º teste mensal após o caso de MC. Os resultados deste estudo indicam que o tratamento intramamário de casos naturais de MC com PCEF não foi superior ao tratamento com CEF, com base no risco de cura clínica e microbiológica, recorrência de MC, risco de nova IMI, produção de leite e CCS.

Palavras-chave: mastite clínica, vacas leiteiras, prednisolona, glicocorticoides, cefoperazona.

FRANCO, A.F.C. **Efficacy of a combination of prednisolone and cefoperazone for intramammary treatment of natural cases of clinical mastitis in dairy cows.** Botucatu, 2020. 79p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the efficacy of a combination of cefoperazone and prednisolone for treatment of natural cases of clinical mastitis (CM) in dairy cattle. Cows from 14 commercial herds were randomly assigned to two experimental groups, as follows: 1) PCEF: received intramammary treatment (IMM) containing 250 mg of cefoperazone and 4 mg of prednisolone every 48 hours, totaling 2 applications (N = 143) and 2) CEF: treated only with cefoperazone, as previously described (N = 130). Milk samples were collected for each mammary quarter included in the study on the day of detection of the case (D0), and 14 (D14) and 21 (D21) days after D0, to perform microbiological diagnosis and somatic cell count (SCC). The outcomes were microbiological cure, clinical cure, recurrence of CM, risk of new IMI at D14 and D21, SCC at D14 and D21, and cow-level milk production and SCC at the 1st, 2nd, and 3rd monthly tests after CM. A total of 288 CM cases were randomized into PCEF (n = 147) or CEF (n = 141). Clinical cure (PCEF = 81.63% and CEF = 82.27%) and the median (1st - 3rd quartile) time to clinical cure [PCEF = 3.0 (2.5-4.0 days) and CEF = 3.50 (3.0-4.0) days] were not different between the treatments. The risk of clinical cure was 1.86 (95% CI: 1.38-2.51) times higher for mild cases, as compared with moderate cases. Microbiological cure (PCEF = 68.87% and CEF = 54.21%) was not different between the treatments. Cases associated with Gram-negative pathogens were 5.40 (95% CI: 1.84-15.91) times more likely to cure than those associated with Gram-positive pathogens. Recurrence of CM (PCEF = 26.67% and CEF = 21.93%) and the median time to recurrence (PCEF = 63.5 and CEF = 65 days) were not different between the treatments. For culture-negative quarters at D0, the incidence of new IMI at D14 (PCEF = 18.75% and CEF = 34.78%) and D21 (PCEF = 28.13% and CEF = 39.13%) were not different between the treatments. Quarter milk SCC was numerically higher in CEF than in PCEF at D14 and D21, although the differences were not statistically

significant. Likewise, no significant differences were found between cow-level SCC or milk production at the 1st, 2nd, and 3rd monthly DHI test after CM. The results of this study indicate that intramammary treatment of natural CM cases with PCEF was not superior to treatment with CEF, based on the risk of clinical and microbiological cure, CM recurrence, risk of new IMI, milk production, and SCC.

Key Words: clinical mastitis, dairy cows, prednisolone, glucocorticoids, cefoperazone.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A mastite é a doença mais prevalente em rebanhos leiteiros no mundo todo, resultando em prejuízos econômicos (HEIKKILÄ et al., 2012; ROLLIN et al., 2015), comprometimento do bem-estar animal (BEA) (LESLIE; PETERSSON-WOLFE, 2012; PETERS et al., 2015), e risco à saúde pública.

A forma clínica da doença afeta 24 a 35% das vacas anualmente (OLIVEIRA et al., 2015; SANTMAN-BERENDS et al., 2015; LEVISON et al., 2016) e o custo de um único caso foi estimado entre US\$ 161 a US\$ 444 (HALASA et al., 2007; HUIJPS et al., 2008; ROLLIN et al., 2015), incluindo a redução da produção leiteira, descarte de leite e comprometimento da qualidade (devido ao aumento nas concentrações de células somáticas e bactérias totais) além de outros custos como fármacos, mão de obra, infertilidade, transmissão para outras vacas e aumento do risco de morte ou descarte involuntário (HERTL et al., 2014; DETILLEUX et al., 2015; ROLLIN et al., 2015).

A mastite clínica (MC) também impacta diretamente o BEA. Fogsgaard et al. (2015), demonstraram que a alteração de comportamento foi evidente em vacas leiteiras com MC leve de ocorrência natural. Vacas com MC ingeriram menos ração (41,0 kg/d) e permaneceram menos tempo deitadas (732 min/d) quando comparadas com as vacas sem MC (43,5 kg/d e 756 min/d, respectivamente), e demonstraram maior ocorrência de comportamentos indesejáveis, tais como elevação das patas traseiras e coices durante a ordenha. Ademais, a MC é uma das principais razões do uso de antimicrobianos em rebanhos leiteiros (NOBREGA et al., 2017; REDDING et al., 2019) e, conseqüentemente, de violações devido à presença de resíduos de medicamentos no leite (ROBERSON, 2012; ROYSTER; WAGNER, 2015).

O uso indiscriminado de antimicrobianos na produção animal tem levado ao desenvolvimento de organismos resistentes a inúmeros antimicrobianos utilizados na medicina humana (SILBERGELD et al., 2008; LANDERS et al., 2012), aumentando a pressão da sociedade para o desenvolvimento de

programas que visem o uso racional destes medicamentos em propriedades rurais.

Dessa forma, em um cenário caracterizado pela emergência da MC em rebanhos leiteiros modernos, é importante destacar uma maior relevância que a MC ambiental possui uma vez que o controle de MC contagiosa tenha sido realizado, tornando-a como um dos maiores desafios para essas fazendas.

Portanto, pelo aumento da pressão da sociedade para a diminuição do uso de antimicrobianos e melhoria do BEA (CARDOSO et al., 2016), o desenvolvimento de novos protocolos que resultem em maior eficácia terapêutica e melhores condições de BEA são necessários para a sustentabilidade em longo prazo da pecuária leiteira.

Alguns pesquisadores têm investigado os efeitos dos glicocorticoides no tratamento da MC e demonstraram, em condições experimentais, que a sua utilização pode contribuir para a cura clínica e bacteriológica, além de amenizar os sinais clínicos da inflamação (ANDERSON; HUNT, 1989; SIPKA et al., 2013; WELLNITZ et al., 2014). Entretanto, é importante notar que os estudos publicados até o momento foram realizados a partir de infecções induzidas experimentalmente, e que o tratamento foi instituído antes do aparecimento dos sinais clínicos. Em condições de campo, a manifestação dos sinais clínicos pode ocorrer até aproximadamente 12 a 24 h após a infecção (ROBERSON, 2012), o que resultaria no tratamento em um momento caracterizado por uma reação inflamatória já estabelecida na glândula mamária. Dessa forma, estudos são necessários para avaliar a eficácia de anti-inflamatórios esteroides no tratamento de casos naturais de MC.

O objetivo dessa dissertação foi avaliar a eficácia da associação de cefoperazona e prednisolona no tratamento de casos naturais de MC de bovinos leiteiros durante a lactação, testando as hipóteses de que o tratamento intramamário (IMM) de MC com cefoperazona e prednisolona resultará em maiores taxas de cura bacteriológica e clínica, assim como retorno mais rápido da contagem de células somáticas (CCS) ao nível basal, do que o tratamento IMM com apenas cefoperazona.

CONCLUSÃO GERAL

Os resultados obtidos sugerem que o tratamento intramamário de casos naturais de MC com uma combinação de cefoperazona e prednisolona não foi superior ao tratamento apenas com cefoperazona, com base no risco de cura clínica ou microbiológica, risco de recorrência e novas IMI, produção de leite e CCS.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, K. L.; HUNT, E. Anti-inflammatory therapy in acute endotoxin-induced bovine mastitis. *Veterinary research communications*, v. 13, n.1, p. 17-26, 1989.

AITKEN, Stacey L.; CORL, Christine M.; SORDILLO, Lorraine M. Immunopathology of mastitis: insights into disease recognition and resolution. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, v. 16, n. 4, p. 291-304, 2011.

BARNOUIN, J.; BORD, S.; BAZIN, S.; CHASSAGNE, M. Dairy management practices associated with incidence rate of clinical mastitis in low somatic cell score herds in France. *Journal of dairy science*, v. 88, n. 10, p. 3700–3709, 2005.

BARRAGRY, T. B. Beta-lactam antibiotics. *Veterinary Drug Therapy*. Lea & Febiger, Philadelphia, PA. p. 221–240. 1994a.

BARRAGRY, T. B. Bovine mastitis. *Veterinary Drug Therapy*. Lea & Fabiger, Philadelphia, PA. p. 655–688. 1994b.

BYWATER, R., SILLEY, P., SIMJEE, S. Antimicrobial breakpoints-definitions and conflicting requirements. *Vet. Microbiol.* 118, 158–159. 2006.

BRADLEY, A. J.; GREEN, M. J. Factors affecting cure when treating bovine clinical mastitis with cephalosporin-based intramammary preparations. *Journal of dairy science*, v. 92, n. 5, p. 1941-1953, 2009.

CARDOSO, C. S.; HÖTZEL, M. J.; WEARY, D. M.; ROBBINS, J. A.; MARINA, A. G.; VON KEYSERLINGK, M. A. Imagining the ideal dairy farm. *Journal of dairy science*, v. 99, n. 2, p. 1663–1671, 2016.

Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Test for Bacteria Isolated from Animals; Approved Standard*, third ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA (ISBN Number: 1-56238-659-X) CLSI Document M31-A3. 2008a.

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). *Development of In Vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters for Veterinary Antimicrobial Agents; Approved Guideline*, third ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA (ISBN Number 1-56238-660-3) CLSI Document M 37-A3. 2008b.

DETILLEUX, J.; KASTELIC, J. P.; BARKEMA, H. W. Mediation analysis to estimate direct and indirect milk losses due to clinical mastitis in dairy cattle. *Preventive veterinary medicine*, v. 118, n. 4, p. 449-456, 2015.

DOSOGNE, H.; VANGROENWEGHE, F.; MEHRZAD, J.; MASSART-LEEN, A.M.; BURVENICH, C. Differential Leukocyte Count Method for Bovine Low Somatic Cell Count Milk. *Journal of dairy science*. v. 86, n. 3, p. 828–834, 2003.

ERRANTE, P. R.; MENEZES-RODRIGUES, F. S.; TAVARES, J. G. P.; REIS, M. D. C. M.; ICIMOTO, M. Y.; FERRAZ, R. R. N.; CARICATI-NETO, A. Mecanismo de Ação e Resistência ao uso de glicocorticoides. *Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica*, v.6, n. 2, 2014.

FOGSGAARD, K. K.; BENNEDSGAARD, T. W.; HERSKIN, M. S. Behavioral changes in freestall-housed dairy cows with naturally occurring clinical mastitis. *Journal of dairy science*, v. 98, n. 3, p. 1730-1738, 2015.

FITZPATRICK, C. E.; CHAPINAL, N.; PETERSSON-WOLFE, C. S.; DEVRIES, T. J.; KELTON, D. F.; DUFFIELD, T. F.; LESLIE, K. E. The effect of meloxicam on pain sensitivity, rumination time, and clinical signs in dairy cows with endotoxin-induced clinical mastitis. *Journal of dairy science*, v. 96, n. 5, p. 2847-2856, 2013.

GIGUÈRE, Steeve; PRESCOTT, John F.; DOWLING, Patricia M. (Ed.). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. John Wiley & Sons, 2013.

HALASA, T.; HUIJPS, K.; ØSTERÅS, O.; HOGVEEN, H. Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: A review. *Veterinary Quarterly*, v. 29, n. 1, p. 18-31, 2007.

HEIKKILÄ, A. M.; NOUSIAINEN, J. I.; PYÖRÄLÄ, S. Costs of clinical mastitis with special reference to premature culling. *Journal of dairy science*, v. 95, n. 1, p. 139-150, 2012.

HERTL, J. A.; SCHUKKEN, Y. H.; WELCOME, F. L.; TAUER, L. W.; GRÖHN, Y. T. Pathogen-specific effects on milk yield in repeated clinical mastitis episodes in Holstein dairy cows. *Journal of dairy science*, v. 97, n. 3, p. 1465-1480, 2014.

HUIJPS, K.; LAM, T. J.; HOGEVEEN, H. Costs of mastitis: facts and perception. *Journal of Dairy Research*, v. 75, n. 1, p. 113-120, 2008.

LAGO, A.; GODDEN, S. M.; BEY, R.; RUEGG, P. L.; LESLIE, K. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: I. Effects on antibiotic use, milk withholding time, and short-term clinical and bacteriological outcomes. *Journal of dairy science*, v. 94, n. 9, p. 4441-4456, 2011.

LANDERS, T. F.; COHEN, B.; WITTUM, T. E.; LARSON, E. L. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public health reports*, p. 4-22, 2012.

LESLIE, K. E.; PETERSSON-WOLFE, C. S. Assessment and management of pain in dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v. 28, n. 2, p. 289-305, 2012.

LEVISON, L. J.; MILLER-CUSHON, E. K.; TUCKER, A. L.; BERGERON, R.; LESLIE, K. E.; BARKEMA, H. W.; DEVRIES, T. J. Incidence rate of pathogen-specific clinical mastitis on conventional and organic Canadian dairy farms. *Journal of dairy science*, v. 99, n. 2, p. 1341-1350, 2016.

LOHUIS, J. A. C. M. et al. Effect of dexamethasone on experimental *Escherichia coli* mastitis in the cow. *Journal of dairy science*, v. 71, n. 10, p. 2782-2789, 1988.

MARTINS, Thamires et al. Tratamento intramamário com gentamicina em vacas com mastite clínica e subclínica durante a lactação. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 36, n. 4, p. 283-289, 2016.

NOBREGA, Diego B. et al. Comparison of treatment records and inventory of empty drug containers to quantify antimicrobial usage in dairy herds. *Journal of dairy science*, v. 100, n. 12, p. 9736-9745, 2017.

OLIVEIRA, C. S. F.; HOGVEEN, H.; BOTELHO, A. M.; MAIA, P. V.; COELHO, S. G.; HADDAD, J. P. A. Cow-specific risk factors for clinical mastitis in Brazilian dairy cattle. *Preventive veterinary medicine*, v. 121, n. 3, p. 297-305, 2015.

OLIVEIRA, L.; RUEGG, P.L. Treatments of clinical mastitis occurring in cows on 51 large dairy herds in Wisconsin. *Journal of dairy Science*. v. 97, n. 9, p. 5426–5436, 2014.

OLIVER, Stephen P.; MURINDA, Shelton E. Antimicrobial resistance of mastitis pathogens. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, v. 28, n. 2, p. 165-185, 2012.

PETERS, M. D. P.; SILVEIRA, I. D. B.; FISCHER, V. Impact of subclinical and clinical mastitis on sensitivity to pain of dairy cows. *Animal*, v. 9, n. 12, p. 2024-2028, 2015.

PRESCOTT, John F. Beta-lactam antibiotics: cephalosporins. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, p. 139-157, 2013.

POL, M.; RUEGG, P. L. Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms in Wisconsin. *Journal of dairy science*, v. 90, n.1, p. 249-261, 2007.

REDDING, Laurel E.; BENDER, Joseph; BAKER, Linda. Quantification of antibiotic use on dairy farms in Pennsylvania. *Journal of dairy science*, v. 102, n. 2, p. 1494-1507, 2019.

RIOLLET, C.; RAINARD, P.; POUTREL, B. Cells and Cytokines in Inflammatory Secretions of Bovine Mammary Gland. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. v. 480, p. 247-258, 2000a.

ROBERSON, J. R. Treatment of clinical mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v. 28, n. 2, p. 271-88, 2012.

ROLLIN, E.; DHUYVETTER, K. C.; OVERTON, M. W. The cost of clinical mastitis in the first 30 days of lactation: An economic modeling tool. *Preventive veterinary medicine*, v. 122, n. 3, p. 257-264, 2015.

ROYSTER, E.; WAGNER, S. Treatment of mastitis in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v. 31, n. 1, p.17-46, 2015.

SANTMAN-BERENDS, I. M. G. A.; LAM, T. J. G. M.; KEURENTJES, J.; VAN SCHAİK, G. An estimation of the clinical mastitis incidence per 100 cows per year based on routinely collected herd data. *Journal of dairy science*, v.98, n. 10, p. 6965-6977, 2015.

SCHUKKEN, Ynte H. et al. Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. *Veterinary immunology and immunopathology*, v. 144, n. 3-4, p. 270-289, 2011.

SCHUKKEN, Y. H.; ZURAKOWSKI, M. J.; RAUCH, B. J.; GROSS, B.; TIKOFSKY, L. L.; WELCOME, F. L. Noninferiority trial comparing a first-generation cephalosporin with a third-generation cephalosporin in the treatment of nonsevere clinical mastitis in dairy cows. *Journal of dairy science*, v. 96, n.10, p. 6763-6774, 2013.

SCHWAIGER, Julia et al. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*, v. 68, n. 2, p. 141-150, 2004.

SEEGERS, H.; FOURICHON, C.; BEAUDEAU. Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Veterinary Research*, v. 34, n. 5, p. 475–491, 2003.

SILBERGELD, E. K.; GRAHAM, J.; PRICE, L. B. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annual Review Public Health*, v. 29, p. 151-169, 2008.

SIMJEE, S. et al. Potential confusion regarding the term 'resistance' in epidemiological surveys. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 61, n. 1, p. 228-229, 2008.

SIPKA, A.; GURJAR, A.; KLAESSIG, S.; DUHAMEL, G. E.; SKIDMORE, A.; SWINKELS, J.; COX, P.; SCHUKKEN, Y. Prednisolone and cefapirin act

synergistically in resolving experimental *Escherichia coli* mastitis. *Journal of dairy science*, v. 96, n. 7, p. 4406-4418, 2013.

SORDILLO, L.M.; SHAFER-WEAVER, K.; DeROSA, D. Immunobiology of the Mammary Gland. *Journal of dairy science*. v. 80, n. 8, p. 1851-1865, 1997.

STEVENS, Marina; PIEPERS, Sofie; DE VliegHER, Sarne. Mastitis prevention and control practices and mastitis treatment strategies associated with the consumption of (critically important) antimicrobials on dairy herds in Flanders, Belgium. *Journal of dairy science*, v. 99, n. 4, p. 2896-2903, 2016.

TRUCHETTI, G.; BOUCHARD, É.; DESCÔTEAUX, L.; SCHOLL, D.; ROY, J. P. Efficacy of extended intramammary ceftiofur therapy against mild to moderate clinical mastitis in Holstein dairy cows: A randomized clinical trial. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 78, n. 1, p. 31-37, 2014.

WELLNITZ, O.; WALL, S. K.; SAUDENOVA, M.; BRUCKMAIER, R. M. Effect of intramammary administration of prednisolone on the blood-milk barrier during the immune response of the mammary gland to lipopolysaccharide. *American journal of veterinary research*, v. 75, n. 6, p. 595-601, 2014.

WENZ, J. R.; BARRINGTON, G. M.; GARRY, F. B.; DINSMORE, R. P.; CALLAN, R. J. Use of systemic disease signs to assess disease severity in dairy cows with acute coliform mastitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 218, n. 4, p. 567-572. 2001.

WILSON, C.D., Agger, N., Gilbert, G.A., Thomasson, C.A., Tolling, S.T. Field trials with cefoperazone in the treatment of bovine clinical mastitis. *The Veterinary Record*, v. 118, n. 1, p. 17-19, 1986.

WILSON, C. D.; GILBERT, G. A. Pharmacokinetics of cefoperazone in the cow by the intramammary route and its effect on mastitis pathogens in vitro. *The Veterinary record*, v. 118, n. 22, p. 607-609, 1986.

YEISER, E. E.; LESLIE, K. E.; MCGILLIARD, M. L.; PETERSSON-WOLFE, C. S. The effects of experimentally induced *Escherichia coli* mastitis and flunixin meglumine administration on activity measures, feed intake, and milk parameters. *Journal of dairy science*, v. 95, n. 9, p. 4939-4949, 2012.