



## **Principais proteínas de fase aguda do leite de vacas com mastite subclínica – revisão sistemática.** Main acute phase milk proteins from cows with subclinical mastitis – systematic review.

[Gabriely Amaro de Oliveira Borges](#)<sup>1</sup>, [André Marcos Santana](#)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal – Universidade Estadual de Maringá – UEM, *Campus Umuarama* – PR. E-mail: [gabriely.aborges@gmail.com](mailto:gabriely.aborges@gmail.com)

<sup>2</sup> M. V. Dr. Docente do Curso de Medicina Veterinária e do Programa de Pós-graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal – Universidade Estadual de Maringá – UEM, *Campus Umuarama* – PR.

### **Resumo**

A mastite é um sério problema no rebanho leiteiro mundial causando diversos prejuízos. A sua forma subclínica é a mais difícil de ser diagnosticada, mas o uso de biomarcadores como as proteínas de fase aguda pode ser uma solução para identificar a doença de forma mais precoce. Diversos estudos foram realizados para avaliar as principais proteínas de fase aguda envolvidas no processo de mastite subclínica e sua cinética durante a infecção por diferentes patógenos. A presente revisão reuniu trabalhos publicados de 2018 a 2023 relacionados ao estudo das proteínas de fase aguda na mastite subclínica, evidenciando quais os possíveis biomarcadores atualmente investigados.

**Palavras-chave:** Biomarcadores. Bovinos leiteiros. Glândula mamária. Proteoma.

### **Abstract**

Mastitis is a serious problem in the global dairy herd, causing various damages. Its subclinical form is the most difficult to diagnose, but the use of biomarkers such as acute-phase proteins can be a solution to identify the disease earlier. Several studies have been carried out to evaluate the main acute-phase proteins involved in the subclinical mastitis process and their kinetics during infection by different pathogens. This review collected published works from 2018 to 2023 related to the study of acute-phase proteins in subclinical mastitis, highlighting the possible biomarkers currently being investigated.

**Keywords:** Biomarkers. Dairy cattle. Mammary gland. Proteome.



## Introdução

A mastite é a principal enfermidade que afeta o rebanho leiteiro, com prejuízos envolvendo o bem-estar animal bem como a rentabilidade desse setor produtivo (RUEGG, 2017). Essa doença é caracterizada pela inflamação da glândula mamária e atualmente estima-se que aproximadamente 150 espécies microbianas são causadoras dessa patologia, no entanto, os principais agentes responsáveis são bactérias, dentre elas, o *Staphylococcus* spp coagulase-negativa (SCN) é observada com elevada frequência em diferentes casos de mastite (BENÍĆ et al., 2018; WALLER et al., 2011). A mastite pode ser categorizada em duas apresentações distintas: mastite clínica e subclínica.

A mastite clínica é caracterizada por sinais evidentes de inflamação na glândula mamária afetada e alterações nas amostras de leite, tornando-a facilmente identificável. Por outro lado, a mastite subclínica manifesta-se de maneira mais sutil, com sinais de inflamação ou infecção imperceptíveis, sendo sua detecção possível somente por meio de testes. A incidência de mastite subclínica representa um desafio significativo no manejo da mastite em rebanhos leiteiros, uma vez que a detecção apropriada de animais afetados e a identificação do leite comprometido não são prontamente alcançadas, dificultando a execução das intervenções necessárias (HUSSEIN et al., 2018; THOMAS et al., 2015).

Tipicamente, a identificação da mastite bovina subclínica é baseada na eficácia e confiabilidade de métodos que estimam a contagem de células somáticas (CCS), indicam inflamação, reconhecem os microrganismos patogênicos envolvidos ou quantificam os biomarcadores associados à manifestação da doença. Este último abrange um conjunto de proteínas de fase aguda séricas (APP), importantes para a homeostase do organismo após a instalação do distúrbio e são proteínas sintetizadas pelo fígado sob a influência de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas-1 $\beta$  e -6 (IL-1 $\beta$  e IL-6) e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), em resposta a eventos como infecções, inflamações ou traumas, podendo então serem empregadas como biomarcadores diagnósticos para avaliar a saúde dos rebanhos bovinos (BOCHNIARZ et al., 2020; NIRALA et al., 2019; SACO; BASSOLS, 2023). Atualmente, as proteínas de fase aguda do leite vem sendo objeto de grande interesse para a pesquisa científica (DALANEZI et al., 2020).

As proteínas de fase aguda são classificadas de acordo com a sua concentração, se aumentadas ou diminuídas, após o evento desencadeante, dessa forma são classificadas como positivas (maiores, moderadas ou menores) ou então negativas (SACO; BASSOLS, 2023). As proteínas de fase aguda são predominantemente produzidas no fígado, mas também podem ser originadas ou liberadas em locais extra-hepáticos, como a glândula mamária, sistema reprodutivo, trato urinário e digestivo e tecido adiposo (CECILIANI et al., 2012). Aumentos na liberação de haptoglobina, proteína amiloide A sérica, proteína C-reativa e alfa-1-glicoproteína ácida nas células da glândula mamária foram observados em casos de mastite, sugerindo uma síntese local dessas APPs em resposta à infecção bacteriana (DALANEZI et al., 2020). Alguns estudos recentes identificaram APPs como moduladores da resposta inflamatória, isso por interagir tanto com células defensivas quanto com patógenos. Tem-se que essas proteínas de fase aguda executam funções importantes em diversos aspectos da reação sistêmica perante a inflamação, isso inclui opsonização de diversos patógenos, eliminação de substâncias que são potencialmente tóxicas e também regulação dos diferentes estágios da inflamação (CECILIANI et al., 2012). Pesquisas atuais feitas com mastite de ocorrência natural ou mastites induzidas para estudos vem desenvolvendo valores de haptoglobina e Amilóide A para

diagnóstico de mastite subclínica, nesses casos, ambas as proteínas de fase aguda podendo ser mensuradas no leite (WOLLOWSKI et al., 2021).

Através dos avanços recentes na tecnologia e bioinformática, é possível que análises mais aprofundadas e a identificação mais completa do proteoma do leite seja realizada, em particular de proteínas menos abundantes, ainda, essa técnicas permitiram identificação de diversas novas proteínas produzidas por neutrófilos, que estão envolvidas nas respostas imunes à mastite (BOEHMER et al., 2010; LIPPOLIS; REINHARDT, 2005).

Essa revisão de literatura sistemática teve como objetivo avaliar quais a principais proteínas de fase aguda envolvidas no processo de mastite subclínica e sua relevância, objetivando assim, identificar os potenciais biomarcadores desta patologia que vem sendo investigados.

## Metodologia

Para realização da pesquisa sistemática foi utilizado a plataforma de busca Periódicos CAPES, por sua confiabilidade, além de se tratar de uma biblioteca virtual que reúne e disponibiliza bases de dados internacionais e revisadas por pares. Para realização da pesquisas foram utilizadas na caixa de busca a seguinte frase: *acute phase proteins bovines subclinical mastitis*.

A busca limitou-se a artigos em língua inglesa publicados nos últimos cinco anos, sendo então um recorte temporal de 2018 a 2023. Os critérios de exclusão incluíram artigos de revisão, artigos que não relacionava a mastite subclínica, artigos que se tratava de outra espécie que não fosse bovina, trabalhos voltados para o tratamento e para testes de detecção de proteínas, trabalhos sem a determinação das proteínas encontradas ou proteínas que não fossem de fase aguda, utilização de sangue ao invés de leite e mensuração de outras variáveis que não fossem proteínas A sequência de eliminação está exposta na Figura 1.

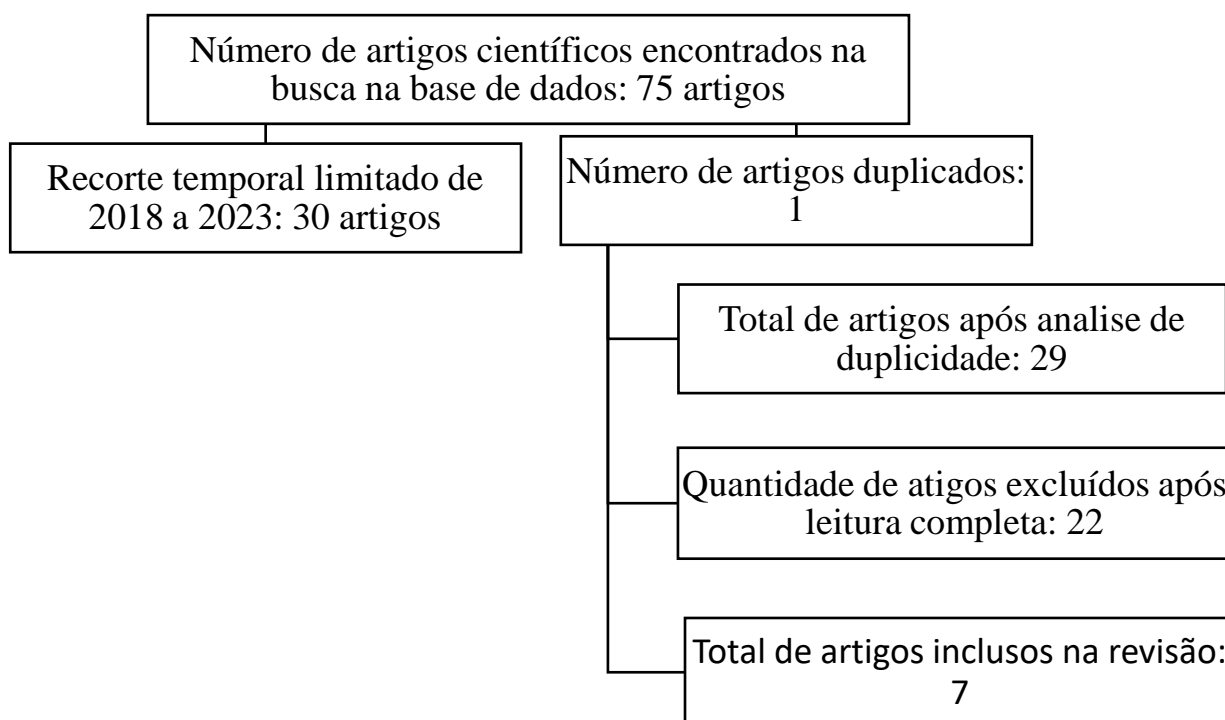


Figura 1 - Fluxograma das fases de eliminação dos artigos utilizados para composição da revisão sistemática.

## Resultados e discussão

Atualmente, as proteínas de fase aguda (APPs) têm se consolidado como biomarcadores relevantes tanto na medicina humana quanto na veterinária. O interesse crescente nas APPs como potenciais biomarcadores no âmbito da medicina veterinária envolve a investigação de suas concentrações e alterações relacionadas a resposta do hospedeiro (HUSSEIN et al., 2018).

Em estudo feito por Wollowski et al. (2021), foi avaliado os níveis da proteína amiloide A do leite (MAA) em diferentes grupos de fêmeas bovinas, os grupos foram divididos em fêmeas saudáveis, fêmeas com mastite clínica e fêmeas com mastite subclínica. Nessa pesquisa constatou-se que as concentrações de MAA foi menor no grupo de animais saudáveis ( $1,06 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ), enquanto a maior concentração foi observada em fêmeas com mastite clínica ( $6,67 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$ ), já o grupo de fêmeas portadoras de mastite subclínica não diferiu estatisticamente dos demais, com uma concentração de  $2,62 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ . Os autores ainda citam que as concentrações de MAA nos animais com mastite clínica foram influenciadas pelo escore de gravidade de doença, sendo maiores nos escores mais altos. Nas amostras de leite provenientes de animais com mastite subclínica, houve diferenças estáticas nas concentrações da proteína de acordo com o patógeno envolvido, sendo que, os níveis foram menores em amostras positivas para *Staphylococcus* spp coagulase-negativa em comparação com os resultados com culturas negativas e positivas para *Staphylococcus aureus*.

Amostras de leite com mastite subclínica tiveram menores concentrações de amiloide A quando comparada ao grupo com mastite clínica em relação a cultura bacteriana negativa e positiva para *Streptococcus uberis*. Thomas et al. (2018), em um estudo onde foi relacionado a concentração das proteínas de fase aguda no leite relacionado ao tipo de patógeno e ao tipo de mastite, verificou que a amiloide sérica associada a mama A3, mensurada no leite, não teve diferença estatística significativa nos grupos com mastite clínica e subclínica, no entanto, quando o grupo com mastite subclínica foi comparado ao grupo saudável, esse teve diferença considerável.

Ainda no estudo realizado por Wollowski et al. (2021), os autores constataram que os níveis de catelicidina em quartos mamários com mastite subclínica infectados por *Staphylococcus* spp. coagulase-negativa, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus uberis* diferiram estatisticamente entre si. Além disso, as concentrações de catelicidina foram menores nos quartos com mastite subclínica em comparação aos quartos mamários portadores de mastite clínica. Novamente os resultados bacteriológicos influenciaram nos resultados obtidos em quartos com mastite subclínica, no entanto, se tratando de haptoglobina, onde amostras positivas para *Staphylococcus* spp. coagulase-negativa demonstraram níveis de haptoglobina inferiores ao serem comparados com quartos infectados por *Streptococcus uberis* e *Staphylococcus aureus*. Ainda, a concentração de haptoglobina em quartos com mastite subclínica com amostras negativas para cultura e positiva para *Streptococcus uberis* foram inferiores aos quartos com mastite clínica.

Thomas et al. (2018) avaliaram as concentrações de Amilóide A, haptoglobina e proteína C reativa no leite de vacas de diferentes fazendas, dos quais foram categorizados de acordo com a avaliação clínica, contagem de células somáticas e isolamento bacteriano, separados então por quartos saudáveis, quartos com mastite subclínica e quartos mamários com mastite clínica. De acordo com os pesquisadores, a forma de apresentação da mastite teve um efeito significativo nas concentrações de cada uma das proteínas de fase aguda analisadas, onde a análise revelou que a haptoglobina e os valores encontrados referente a proteína C reativa foram capazes de distinguir entre mastite clínica e subclínica, enquanto o mesmo não foi observado para Amilóide A.

Um experimento feito por Turk et al. (2021), realizado com vacas da raça Simental, observou que as proteínas de fase aguda que demonstraram um aumento significativo em animais com mastite subclínica em relação com animais saudáveis e um aumento ainda mais significativo com animais com mastite clínica foram: cadeia pesada de imunoglobulina (IGHG), macroglobulina  $\alpha_2$  (A2M), proteína da zona de prenhez (PXP) e catelicidina 3 (CATH3), enquanto que a amiloide sérica e a haptoglobina não demonstraram diferença significativa entre animais com mastite clínica e subclínica, porém tiveram quando comparados animais saudáveis com animais portadores de mastite clínica. Os mesmos pesquisadores também observaram que as proteínas que apresentaram diminuições significativas na mastite subclínica e reduções maiores na mastite clínica, por eles classificadas como tipo 5, incluíram um transportador de ligação ao ATP (ABCG2), mucina-1 (MUC1) e butirofilina (BTN1A1). Nesse mesmo estudo, 237 proteínas com diferenças significativas encontradas no leite, entre os grupos de animais saudáveis, com mastite clínica e subclínica, a maioria, correspondendo a 153 proteínas, apresentaram maior abundância nos grupos subclínico e clínico se comparados ao grupo de vacas saudáveis. Os autores reiteram que grande parte das proteínas encontradas se mostraram com diferença significativa entre os grupo com mastite subclínica e grupo saudável, demonstrando aumento, entretanto essa diferença não foi observada entre grupos subclínicos e clínicos, de acordo com eles, potencialmente, a produção dessas proteínas atinge um platô que não aumenta na doença clínica, seja por atingir um limite de síntese ou por serem removidas do leite em uma taxa equivalente à síntese durante a fase clínica da doença.

Em contraste do que foi citado, um estudo feito por Urvaylioglu et al. (2022), no qual 65 vacas holandesas foram divididas em 3 grupos sendo animais saudáveis, com mastite clínica e com mastite subclínica, onde foram analisadas as concentrações de haptoglobina e amiloide A no leite, observou que não houve diferença estatística significativa entre nenhum dos grupos, dessa forma, os autores concluíram que os níveis de haptoglobina e amiloide A no leite não mostraram parâmetros adequados para diagnosticar mastite subclínica em gado leiteiro.

Hussein et al. (2018) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o valor diagnóstico de Amiloide A no leite, por se tratar de uma proteína de fase aguda, para a detecção de infecções intramamárias, onde 68 vacas foram utilizadas para a coleta de leite, totalizando 272 amostras. Foram feitas estimativas de contagem de células somáticas e exame bacteriológico para divisão dos grupos, no qual a prevalência de mastite subclínica foi de 32,73%. Os resultados expressos demonstraram uma forte correlação positiva e proporção direta entre a concentração de Amiloide A e contagem de células somáticas de acordo com o exame bacteriológico. Foi observado um aumento da concentração dessa proteína cerca de 4 vezes maior no grupo de amostras com contagem de células somáticas  $\leq 200,000$  células/mL e bacteriologicamente positivo em comparação com o grupo de amostras com contagem de células somáticas  $\leq 500,000$  células/mL e bacteriologicamente negativo. Assim, os autores concluem com base nos resultados obtidos e também por meio de uma vasta literatura pesquisada que concorda com os achados que, a Amiloide A é um confiável biomarcador para a mastite subclínica, assim, os pesquisadores ainda relatam que a determinação de Amiloide A pelo método ELISA é considerada uma importante ferramenta prática aplicável juntamente com as já existentes para a detecção dessa patologia, devido de tratar de um marcador sensível e rápido, sendo que uma vantagem perante os demais marcadores diagnósticos de mastite subclínica é que essa proteína possui uma concentração mínima ou mesmo indetectável no leite de animais saudáveis além de não ser influenciado por demais fatores que não seja mastite. Dessa maneira, estimar a concentração de Amiloide A configura uma ferramenta útil e superior que a contagem de células somáticas, importante no monitoramento da saúde do rebanho bovino leiteiro.

A proteína inter-alfa-tripsina cadeia pesada 4 (ITI4) foi avaliada por Soler et al. (2019), onde os pesquisadores coletaram amostras de leite de 7 rebanhos de vacas, totalizando 1.356 amostras, das quais animais sem sinais sistêmicos, com CCS > 200.000 células/mL e cultura bacteriológica positiva foram considerados como portadores de mastite subclínica. Foi observado que a ITI4 mensurada no leite apresentou concentração significativamente maior em vacas com mastite subclínica causada por *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. em comparação com o grupo controle, além disso, concentrações superiores a 5µg/ mL foi encontrada em 55% dos animais infectados com *Streptococcus* spp. e em 40% dos animais infectados com *Staphylococcus* spp.

Um estudo feito por Abdelmegid et al. (2018), cujo objetivo foi avaliar as alterações do proteoma do soro lácteo durante a mastite subclínica por *Staphylococcus aureus* visando identificar proteínas potenciais para a função de biomarcador, revelou uma superabundância significativa de proteínas no leite mastítico. Foram reconhecidas 90 proteínas em um total, no qual 25 destas estão envolvidas em funções de defesa fêmea acometida pela infecção ou em processos inflamatórios, sugerindo que a infecção causada *S. aureus* reflete no proteoma do leite devido resposta imune do hospedeiro. Ainda foi observado no presente estudo por meio da análise de bioinformática que diversas proteínas podem ser subdivididas em categorias relacionadas as funções biológicas de defesa do hospedeiro, no qual foram citadas como proteínas de fase aguda a haptoglobina e a proteína de ligação a lipopolissacarídeos, sendo a haptoglobina uma proteína positiva de fase aguda que foi altamente abundante nas fêmeas com mastite subclínica no estudo citado, enquanto que a proteína de ligação a lipopolissacarídeos também encontrada em grandes concentrações nessa pesquisa corrobora com o fato de se tratar de uma proteína com intensa atividade imunológica e sendo uma das principais vias de defesa do hospedeiro para o controle da infecção intramamária, pois, além de ser produzida no fígado, a mesma também é sintetizada na glândula mamária em resposta à indução de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-6.

## Considerações finais

De acordo com os estudos analisados, a avaliação das proteínas de fase aguda é uma ferramenta útil na detecção e monitoramento da mastite subclínica em gado leiteiro. Vários estudos destacam a importância da concentração de APPs no leite, como a proteína amiloide A, haptoglobina, proteína C reativa, cadeia pesada de imunoglobulina, macroglobulina  $\alpha_2$ , proteína da zona de prenhez e catelicidina 3, que foram observadas em animais com mastite subclínica em relação a animais saudáveis. Além disso, essas proteínas são sensíveis e específicas na detecção da mastite subclínica em diferentes tipos de patógenos. Entretanto, alguns estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas na concentração de haptoglobina e amiloide A em animais com mastite subclínica em relação a animais saudáveis. Ainda assim, a investigação de Amiloide A pelo método ELISA foi considerada uma ferramenta prática aplicável e superior à contagem de células somáticas para a detecção da mastite subclínica. É importante destacar que a avaliação do proteoma do leite pode fornecer informações valiosas sobre as alterações proteicas em resposta à infecção intramamária, oferecendo possíveis proteínas potenciais para a função de biomarcador. Dessa forma, a avaliação das APPs apresenta-se como uma ferramenta importante na monitorização da saúde do rebanho e no diagnóstico precoce da mastite subclínica.

## Conflitos de interesse

Não houve conflito de interesses dos autores.

## Contribuição dos autores

Gabriely Amaro de Oliveira Borges – seleção dos artigos, leitura e interpretação das obras, escrita e correções; André Marcos Santana – ideia original do tema, orientação, seleção dos artigos.

## Referências bibliográficas

- ABDELMEGID, S.; MURUGAIYAN, J.; ABO-ISMAIL, M.; CASWELL, J. L.; KELTON, D.; KIRBY, G. M. Identification of host defense-related proteins using label-free quantitative proteomic analysis of milk whey from cows with *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, p. 1-14, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19010078>
- BENIĆ, M.; MAĆEŠIĆ, N.; CVETNIĆ, L.; HABRUN, B.; CVETNIĆ, Ž.; TURK, R.; ĐURIČIĆ, D.; LOJKIĆ, M.; DOBRANIĆ, V.; VALPOTIĆ, H.; GRIZELJ, J.; GRAČNER, D.; GRBAVAC, J.; SAMARDŽIJA, M. Bovine mastitis: a persistent and evolving problem requiring novel approaches for its control - a review. **Veterinarski Arhiv**, v. 88, n. 4, p. 535-557, 2018. [https://www.researchgate.net/publication/326651130\\_Bovine\\_mastitis\\_A\\_persistent\\_and\\_evolutionary\\_problem\\_requiring\\_novel\\_approaches\\_for\\_its\\_control- A\\_review](https://www.researchgate.net/publication/326651130_Bovine_mastitis_A_persistent_and_evolutionary_problem_requiring_novel_approaches_for_its_control- A_review)
- BOCHNIARZ, M.; SZCZUBIAŁ, M.; BRODZKI, P.; KRAKOWSKI, L.; DĄBROWSKI, R. Serum amyloid A as an marker of cows mastitis caused by *Streptococcus* sp. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 72, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101498>
- BOEHMER, J. L.; DEGRASSE, J. A.; MCFARLAND, M. A.; TALL, E. A.; SHEFCHECK, K. J.; WARD, J. L.; BANNERMAN, D. D. The proteomic advantage: label-free quantification of proteins expressed in bovine milk during experimentally induced coliform mastitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 138, n. 4, p. 252-266, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.10.004>
- CECILIANI, F.; CERON, J. J.; ECKERSALL, P. D.; SAUERWEIN, H. Acute phase proteins in ruminants. **Journal of Proteomics**, v. 75, n. 14, p. 4207-4231, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.04.004>
- DALANEZI, F. M.; SCHMIDT, E. M. S.; JOAQUIM, S. F.; GUIMARÃES, F. F.; GUERRA, S. T.; LOPES, B. C.; CERRI, R. L. A.; CHADWICK, C.; LANGONI, H. Concentrations of acute-phase proteins in milk from cows with clinical mastitis caused by different pathogens. **Pathogens**, v. 9, n. 9, p. 1-12, 2020. <https://doi.org/10.3390/pathogens9090706>
- HUSSEIN, H. A.; EL-RAZIK, K. A. E. H. A.; GOMAA, A. M.; ELBAYOUMY, M. K.; ABDELRAHMAN, K. A.; HOSEIN, H. I. Milk amyloid A as a biomarker for diagnosis of subclinical mastitis in cattle. **Veterinary World**, v. 11, n. 1, p. 34-41, 2018. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.34-41>
- LIPPOLIS, J. D.; REINHARDT, T. A. Proteomic survey of bovine neutrophils. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 103, n. 1/2, p. 53-65, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2004.08.019>
- NIRALA, N. R.; PINKER, N.; DESITTI, C.; SHTENBERG, G. Milk haptoglobin detection based on enhanced chemiluminescence of gold nanoparticles. **Talanta**, v. 197, p. 257-263, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.01.027>
- RUEGG, P. L. A 100-year review: mastitis detection, management, and prevention 1. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 12, p. 10381-10397, 2017. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13023>

- SACO, Y.; BASSOLS, A. Acute phase proteins in cattle and swine: a review. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 52, n. 1, p. 50-63, 2023. <https://doi.org/10.1111/vcp.13220>
- SOLER, L.; DĄBROWSKI, R.; GARCÍA, N.; ALAVA, M. A.; LAMPREAVE, F.; PIÑEIRO, M.; WAWRON, W.; SZCZUBIAŁ, M.; BOCHNIARZ, M. Acute-phase inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITI4) levels in serum and milk of cows with subclinical mastitis caused by *Streptococcus* species and coagulase-negative *Staphylococcus* species. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 1, p. 539-546, 2019. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14953>
- THOMAS, F. C.; WATERSTON, M.; HASTIE, P.; PARKIN, T.; HAINING, H.; ECKERSALL, P. D. The major acute phase proteins of bovine milk in a commercial dairy herd. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 207, p. 1-10, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0533-3>
- THOMAS, F. C.; GERAGHTY, T.; SIMÕES, P. B. A.; MSHELBWALA, F. M.; HAINING, H.; ECKERSALL, P. D. A pilot study of acute phase proteins as indicators of bovine mastitis caused by different pathogens. **Research in Veterinary Science**, v. 119, p. 176-181, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.06.015>
- TURK, R.; ROŠIĆ, N.; KULEŠ, J.; HORVATIĆ, A.; GELEMANOVIC, A.; GALEN, A.; LJUBIĆ, B. B.; BENIĆ, M.; STEVANOVIĆ, V.; MRLJAK, V.; CHADWICK, C. C.; ECKERSALL, P. D. Milk and serum proteomes in subclinical and clinical mastitis in Simmental cows. **Journal of Proteomics**, v. 244, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2021.104277>
- URVAYLIOGLU, N.; MERAL, O.; SAYINER, S.; FIDANCI, U. R.; ALTINTAS, A. Haptoglobin and amyloid A levels in milk of clinical and subclinical mastitic cows in Turkey. **Pakistan Journal of Zoology**, v. 55, n. 1, p. 1-9, 2022. <https://doi.org/10.17582/journal.pjz/20210616100638>
- WALLER, K. P.; ASPÁN, A.; NYMAN, A.; PERSSON, Y.; ANDERSON, U. G. CNS species and antimicrobial resistance in clinical and subclinical bovine mastitis. **Veterinary Microbiology**, v. 152, n. 1/2, p. 112-116, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.04.006>
- WOLLOWSKI, L.; HEUWIESER, W.; KOSSATZ, A.; ADDIS, M. F.; PUGGIONI, G. M. G.; MERIAUX, L.; BERTULAT, S. The value of the biomarkers cathelicidin, milk amyloid A, and haptoglobin to diagnose and classify clinical and subclinical mastitis. **Journal of Dairy Science**, v. 104, n. 2, p. 2106-2122, 2021. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18539>

Recebido em 29 de abril de 2023

Retornado para ajustes em 27 de julho de 2023

Recebido com ajustes em 31 de julho de 2023

Aceito em 17 de agosto de 2023