

**EFICÁCIA DE VACINAS CONTRA MASTITE POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

DÊNIO GARCIA SILVA DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, ULISSES DE PÁDUA PEREIRA<sup>2</sup>, LUCIANE DOS REIS MESQUITA<sup>3</sup>, GERALDO MÁRCIO DA COSTA<sup>4</sup>, LUCIANO JOSÉ PEREIRA<sup>5</sup>

**RESUMO**

A mastite bovina é a doença que causa maiores perdas econômicas na produção de leite em todo o mundo, sendo *Staphylococcus aureus* o agente mais frequentemente associado à doença. Com isso, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia de vacinas contra mastite por *S. aureus* e, quando possível, sugerir quais protocolos imunoterápicos demonstraram resultados mais promissores. A pesquisa eletrônica foi realizada nos bancos de dados PubMed e Web of Science no mês de novembro de 2009. Apenas foram incluídos no estudo trabalhos que testaram vacinas *in vivo* na espécie bovina. Dos 24 artigos selecionados, foram analisados o design experimental, a qualidade metodológica, tipo de vacinas (bacterinas mais toxoides, vacinas de DNA mais proteínas recombinantes e apenas de proteína recombinante) e os resultados encontrados pelos trabalhos. Este trabalho de revisão sistemática sugere que, tanto as vacinas as quais empregaram as novas tecnologias, quanto algumas daquelas há muito tempo consolidadas (vacinas de bacterinas) têm demonstrado bons resultados, o que endossa sua utilização como ferramentas na prevenção e controle da mastite bovina causada por *S. aureus*. Contudo, as variações metodológicas e, em alguns casos, a falta de critérios científicos dificultam a avaliação da eficiência destas vacinas.

**Palavras-chave:** Mastite bovina, Vacina, *Staphylococcus aureus*.

**INTRODUÇÃO**

A mastite bovina é a principal doença causadora de perdas econômicas na produção de leite em todo o mundo. Dentre vários patógenos, *Staphylococcus aureus* é o agente etiológico mais frequentemente associado à doença, normalmente relacionado a infecções subclínicas ou crônicas. A taxa de cura dos tratamentos antibióticos para este agente é baixa e por isso a doença não tem sido efetivamente eliminada e/ou controlada em muitos rebanhos (CARTER & KERR, 2003). Isto pode ser atribuído a habilidade de *S. aureus* de formar biofilme e de sobreviver dentro das células epiteliais e macrófagos e, com isso, resistir aos tratamentos antibióticos (ALMEIDA et al., 2006;).

Devido às limitações do tratamento, o desenvolvimento de vacinas que confirmam proteção contra novas infecções por *S. aureus* é de extremo interesse para o setor produtivo. De modo geral vacinas contra *S. aureus* possuem resultados variados dependendo do tipo de vacina, adjuvantes, dentre outros fatores (HOEDEMAKER et al., 2001).

Devido à grande variedade de tipos de vacinas contra *S. aureus* e de estudos com resultados discrepantes não há um consenso de qual protocolo imunoterápico resulta em proteção efetiva e/ou resultados mais promissores para futuras pesquisas. Alguns trabalhos são realizados com menor rigor científico e, com isso, seus resultados podem ser questionados. Vacinas contra mastite bovina causada por *S. aureus* são amplamente estudadas há décadas, porém há uma carência de revisões sistemáticas sobre o assunto. Revisões sistemáticas permitem uma visualização mais clara dos resultados e também por sugerir de forma imparcial os melhores protocolos a serem utilizados e/ou pesquisados. Portanto, o objetivo deste estudo foi sistematicamente revisar a eficácia das vacinas contra novas infecções da glândula mamária por *S. aureus* já descritas na literatura e quando possível sugerir qual ou quais vacinas tiveram melhores e/ou promissores resultados.

---

<sup>1</sup> Doutorando em Ciências Veterinárias, DMV/UFLA, Professor do UNIFOR-MG, deninvet@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Doutorando em Ciências Veterinárias, DMV/UFLA, upadua@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Mestranda em Ciências Veterinárias, DMV/UFLA, lrmesquita@yahoo.com.br

<sup>4</sup> Professor Adjunto, DMV/UFLA, gmcosta@dmv.ufla.br

<sup>5</sup> Professor Adjunto, DMV/UFLA, lucianojosepereira@dmv.ufla.br

## **MÉTODOS**

### **Estratégia de pesquisa:**

Uma pesquisa eletrônica foi realizada no mês de novembro de 2009, utilizando o banco de dados PubMed com as seguintes palavras: ("cow" OR "bovine") AND ("mastitis" AND "*Staphylococcus aureus*") AND ("vaccine"). Para confirmar a busca e também com o intuito de obter trabalhos suplementares, estratégia similar foi utilizada no banco de dados Web of Science.

### **Seleção dos estudos:**

Foram selecionados apenas estudos nos quais foram testadas vacinas *in vivo* na espécie bovina, ou seja, trabalhos *in vivo* que utilizaram camundongos, ratos, coelhos e cobaias foram excluídos. Resultados não concordantes em relação à virulência em camundongos e bovinos de amostras de *S. aureus* isoladas de mastite bovina já foram relatados (CHANG et al., 2008).

Todos os tipos de vacinas foram selecionados, com o intuito de se verificar o efeito dos diferentes protocolos vacinais na resposta imune e na proteção frente ao desafio experimental ou frente às infecções naturais durante a lactação. Não houve restrição de data nem de número de animais para os artigos selecionados. Apenas artigos em inglês foram incluídos.

### **Extração dos dados:**

Dois autores realizaram as buscas separadamente e posteriormente conferiram os artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão. Quando houve divergência entre os artigos encontrados, todos os critérios foram revisados e discutidos.

Os dados relacionados ao delineamento experimental dos artigos estão apresentados na Tabela 1.

### **Crítérios de qualidade:**

Nem todos os parâmetros utilizados foram pontuados em escala de qualidade, porém foram levados em consideração por poderem ser relevantes para posterior discussão (como por exemplo, o tipo de vacina, o tipo de adjuvante utilizado, se a vacina é oriunda de uma estirpe autógena ou não). Adaptados de acordo com outras revisões sistemáticas (NEGRI et al., 2009; NOLI & AUXILIA, 2005), alguns parâmetros foram classificados como adequados (score= 2), não claros ou parcialmente adequados (score= 1) e inadequados (score= 0). Alguns parâmetros foram classificados apenas como adequados (score= 1) ou inadequados (score= 0). Os parâmetros pontuados foram: Número amostral; Randomização; Detecção de animais negativos para *S. aureus* antes do experimento; Realização de desafio experimental; Estirpe bacteriana utilizada no desafio experimental; Indução da resposta imune celular e humoral; Nível de proteção vacinal frente ao desafio experimental ou a infecções naturais por *S. aureus* durante a lactação; Efeito vacinal adverso; Efeito na contagem de células somáticas (CCS).

O ranqueamento dos trabalhos de acordo as pontuações dos parâmetros se encontra na Tabela 1, sendo a pontuação máxima de 15 pontos.

## **RESULTADOS**

A busca pelo banco de dados PubMed resultou em 57 artigos, sendo que 14 foram excluídos por não realizarem estudos *in vivo* na espécie bovina, 7 por serem artigos de revisão de literatura e 14 por estudarem apenas estrutura de antígenos e/ou proteínas bacterianas. Com isso, um total de 22 artigos foram selecionados para este trabalho. Dos 22 artigos selecionados, em 16 deles se testaram vacinas de bacterinas (bactérias inativadas) usando uma única ou mais de uma estirpe bacteriana, toxoide e diferentes adjuvantes. Em dois artigos, se testaram bactérias vivas como vacina (cepa atenuada e cepa mutante avirulenta). Dois outros trabalhos testaram vacinas de DNA mais proteínas recombinantes e em outro estudo testou apenas proteína recombinante. Um estudo testou a infusão intramamária de lipopolissacarídeos (LPS) de *E. coli* com o intuito de aumentar a resposta inflamatória local e com isso impedir a adesão e invasão da glândula mamária por *S. aureus*.

Dois trabalhos adicionais, ausentes na busca do PubMed, foram selecionados na busca feita na base de dados da Web of Science. Estes dois trabalhos estudam o efeito de vacinas de bacterinas utilizando diferentes adjuvantes.

Nove trabalhos testaram o efeito protetor da vacina realizando desafio experimental *in vivo* em bovinos. Desses nove trabalhos, apenas cinco resultaram em proteção de pelo menos 50% dos quartos mamários infectados, um resultou em proteção intermediária (entre 30% a 50%) e três resultaram em baixa proteção. O número de animais utilizados por grupo experimental nesses

**XIX CONGRESSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UFLA**  
**27 de setembro a 01 de outubro de 2010**

trabalhos variou de três a 10 animais e a dose bacteriana utilizada no desafio experimental variou de 50 a 8000 UFC (unidades formadoras de colônias).

Tabela 1- Pontuação dos critérios de avaliação dos artigos selecionados.

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
Leitner et al., 2003 <sup>a</sup>	1	2	1	1	1	1	2	1	1	11
Shkreta et al., 2004	1	2	1	2	1	1	2	0	1	11
Chang et al., 2008	1	2	1	1	1	1	2	1	1	11
Watson 1984	1	1	1	2	1	0	2	0	2	10
Hu et al., 2003	1	2	0	2	1	1	0	0	2	9
Pellegrino et al., 2008	1	2	1	1	1	1	0	0	2	9
Prenafeta et al., 2009	1	2	1	1	1	1	0	0	2	9
Nickerson et al., 1993	1	1	1	1	1	1	1	0	1	8
O'brien et al., 2000	1	2	0	2	0	1	0	0	2	8
Carter e Kerr 2003	1	2	0	2	0	1	0	0	2	8
Derosa e Sordillo, 1997	0	0	1	1	1	0	2	0	2	7
Leitner et al., 2003b	2	2	0	1	0	1	0	1	1	8
Watson et al., 1994	1	2	0	0	2	0	0	0	1	6
Watson et al., 1996	2	1	0	0	0	1	0	0	2	6
Calzolari et al., 1997	2	1	0	0	0	1	0	0	2	6
Hoedemaker et al., 2001	2	1	0	1	0	1	0	0	1	6
Kauf et al., 2007	1	1	1	0	1	1	0	0	1	6
Middleton et al., 2009	2	2	0	0	0	1	0	0	1	6
Yoshida et al., 1984	2	0	0	0	0	1	0	0	2	5
Nordhaug et al., 1994b	2	0	0	1	0	0	0	0	2	5
Tenhagen et al., 2001	2	1	0	0	0	1	0	0	1	5
Lee et al., 2005	1	0	0	2	0	1	0	0	1	5
Nordhaug et al., 1994 <sup>a</sup>	2	0	0	0	0	0	0	0	2	4
Giraud et al., 1997	1	0	0	0	0	1	0	0	2	4

- 1- Número médio de animais por grupo experimental: score 0 (< que 4 animais/grupo), score 1 (4-19 animais/grupo) e score 2 (igual ou acima de 20 animais/grupo).
- 2- Forma de detecção de animais negativos antes do experimento: foram classificados como adequados (score= 2) os estudos em que os animais foram submetidos a testes sorológicos (ELISA) comprovando não terem tido exposição prévia à bactéria ou antígeno utilizado na vacina. Trabalhos que fizeram apenas testes por exemplo: California Mastitis Test-CMT e cultura bacteriana do leite de cada quarto mamário foram classificados como parcialmente adequados (score= 1). Já apenas avaliação clínica da glândula mamária foram classificados como inadequados (score= 0).
- 3- Desafio *in vivo*: adequados (score= 1) quando realizaram o desafio experimental *in vivo* e inadequados (score= 0) quando não realizaram.
- 4- Avaliação do efeito da vacina na resposta imune: boa proteção frente ao desafio experimental ou infecção natural (score= 2), proteção > que 50% dos quartos mamários desafiados, intermediários (score= 1) proteção entre 30 e 50% e com baixa proteção (score= 0) < que 30% ou trabalhos que não fizeram desafio experimental.
- 5- Vacina testada com amostras homólogas e heterólogas: cepas bacterianas homólogas e heterólogas (score= 2), cepas bacterianas homólogas ou heterólogas (score= 1) quando testado apenas com incidência natural de infecções de *S. aureus* (score= 0).
- 6- Efeito adverso: presença de efeitos adversos (granulomas, abscessos, dor à palpação) (score= 0) sem efeitos adversos (score= 1).
- 7- Nível de proteção ao desafio exposto (desafio experimental): adequados (score= 2) resposta imune humoral e celular *in vitro* no grupo vacinado foi significativamente maior que no grupo controle, parcialmente adequados (score= 1) quando apenas a resposta imune humoral do grupo vacinado foi significativamente maior que o grupo controle e inadequados (score= 0) quando não houve mensuração de nenhum parâmetro de imunidade ou não houve diferença estatística entre os grupos.
- 8- Redução de CCS no grupo vacinado após desafio: score= 1 quando a vacina resultou em redução significativa da CCS e score= 0 quando não houve a redução da CCS ou quando não determinada.
- 9- Tipo de ensaio: adequados (score= 2), inadequados (score= 0) trabalhos não randomizados e não claros (score=1).

Os trabalhos que apresentaram melhores resultados em relação à proteção contra novas infecções foram os que apresentaram as maiores pontuações de acordo com os critérios de qualidade avaliados. Seis desses nove trabalhos fizeram o desafio experimental com estirpes heterólogas e apenas dois deles foram randomizados. Dos estudos *in vivo*, apenas duas das vacinas estudadas, classificadas como de boa proteção, apresentaram efeito adverso (abscessos/ inchaço e elevação da temperatura retal) após sua aplicação (Tabela 1).

Os tipos de vacinas utilizadas nestes trabalhos os quais resultaram em proteção acima de 50% dos quartos infectados foram: bacterina de três estirpes bacterianas distintas, vacina viva atenuada, vacina de DNA mais proteína recombinante e vacina de proteína recombinante.

Já, dentre os 15 trabalhos os quais não realizaram desafio experimental, nove foram randomizados e três relatam a observação de efeito adverso (granulomas, dor e/ou edema) após a vacinação. Quatro estudos resultaram em aumento significativo tanto da resposta imune humoral quanto celular, e dois trabalhos foram feitos com estirpes bacterianas autógenas. O número de animais utilizado por grupo experimental variou de cinco a 730 animais.

## **DISCUSSÃO**

A maioria dos trabalhos, nos quais se fez desafio experimental, utilizou um “N” pequeno por grupo experimental, o que pode dificultar a mensuração do efeito vacinal pesquisado. Devido a isto, ao fato de que muitas vacinas testadas não terem demonstrado bons resultados na proteção contra novas infecções de *S. aureus* (MIDDLETON, 2008) e também ao fato de a mastite bovina causada por este agente ser de difícil tratamento e controle, as vacinas que resultaram em pelo menos 50% de proteção dos quartos infectados foram classificadas com pontuação máxima para este critério.

Adicionalmente à imunogenicidade natural do antígeno, a eficácia das vacinas contra mastite também pode ser determinada pelo seu adjuvante. Geralmente os adjuvantes utilizados são adjuvante incompleto de Freund (FICA) e hidróxido de alumínio (COX & COULTER, 1997; YIP et al., 1999), além de microesferas de poli (DL-lactideco-glycolide).

A incidência de novas infecções intramamárias naturais durante a lactação pode ser devido a vários fatores, tais como manejo e a prevalência do agente no rebanho (LeBLANK et al., 2006). A cura espontânea possivelmente interfere na avaliação do efeito protetor de vacinas contra *S. aureus*. Dentre os fatores que podem interferir na capacidade de cura espontânea de um animal, destaca-se a idade, status imunitário, resistência genética, dentre outros (SEARS & McCARTHY, 2003). Por isso, uma randomização criteriosa dos trabalhos faz-se necessária, pois assim o efeito do indivíduo se dilui e torna os resultados mais confiáveis.

Houve uma grande variação em relação ao tipo de estirpe utilizada no desafio (homóloga ou heteróloga) e na dose de bactéria administrada no desafio. Dosagem bacteriana muito elevada no desafio experimental pode não mimetizar o desafio real que o animal sofre nos rebanhos e resultar em efeito protetor vacinal subestimado (PELLEGRINO et al., 2008). Estes fatores podem dificultar a avaliação da capacidade protetora real das vacinas.

O trabalho de Leitner et al. (2003a), que foi classificado com boa proteção contra novas infecções, protegeu 70% dos quartos mamários desafiados no grupo vacinado e resultou também na redução significativa da CCS após o desafio experimental.

Três dos quatro trabalhos que tiveram boa proteção dos quartos infectados no desafio experimental demonstraram efeito significativo da vacina no grupo vacinado em relação à resposta imune humoral e celular. Nos outros dois trabalhos que também tiveram boa proteção da vacina ( $\geq 50\%$ ), apesar de terem demonstrado resultado significativo no grupo vacinado em relação à resposta imune humoral, a resposta imune celular não foi quantificada. Com isso, podemos sugerir que o estímulo vacinal, a resposta imune humoral e celular estão associado a proteção vacinal.

Em alguns países, como a Alemanha, não há vacinas registradas contra mastite por *S. aureus*, com isso, o uso de vacinas oriundas de estirpe bacteriana do próprio rebanho tem se tornado popular. De acordo com os critérios avaliados, pode-se sugerir que essas vacinas não demonstraram ser efetivas na prevenção contra novas infecções de *S. aureus*. Isto se deve ao fato de que dentro de um rebanho pode-se ter vários genótipos de *S. aureus* diferentes (ANNEMÜLLER et al., 1999; FITZGERALD et al., 1997). Com isso, apesar de resultados não muito satisfatórios, estas vacinas ainda foram pouco estudadas testando-se estirpes bacterianas de diferentes fenótipos e/ou genótipos.

Entre os trabalhos que não se fez desafio experimental, quatro deles estimularam de forma significativa a resposta imune humoral e celular, sendo que, desses quatro trabalhos, dois deles utilizaram vacina de bacterina oriunda de uma ou três estirpes bacterianas e um utilizou vacina de DNA na primeira dose e vacina de proteína recombinante na dose de reforço. Porém, somente submetendo-se os animais vacinados ao desafio experimental com cepas homólogas e heterólogas pode-se ter resultados mais confiáveis a respeito do efeito protetor destas vacinas.

Sabe-se que *S. aureus* possui uma grande variedade de fatores de virulência e que a presença destes fatores pode variar em diferentes amostras bacterianas (CLARKE et al., 2006). Desta forma, uma vacina que estimule uma resposta imune eficiente contra as principais proteínas de adesão e/ou invasão bacteriana será eficiente contra diferentes estirpes bacterianas que utilizam tais mecanismos de

adesão e/ou invasão. Este é o objetivo da nova geração de vacinas, ou seja, vacinas de DNA e proteínas recombinantes. Estas novas tecnologias visam estimular uma resposta imune contra os principais mecanismos (presentes em diferentes estirpes) utilizados na patogênese da bactéria de forma eficiente e precisa (BROULLETTE et al., 2002; GAUDREAU et al., 2007). Devido a esta diferença entre os fatores de virulência presentes em diferentes estirpes bacterianas, muitas vacinas de bacterinas são oriundas de mais de uma estirpe bacteriana.

Aproximadamente metade dos trabalhos que resultaram em boa proteção vacinal dos quartos mamários infectados utilizaram as novas tecnologias de vacinas, ou seja, vacinas de DNA e/ou proteínas recombinantes. Com esses resultados, podemos sugerir que essas novas tecnologias devem ser mais pesquisadas empregando-se genes de fatores de virulência ainda não testados e, se possível, associando-se dois ou mais genes com o intuito de produzir uma vacina de melhor eficácia conforme também sugerido por Middleton (2008).

Tanto as vacinas nas quais empregaram as novas tecnologias, quanto aquelas há muito tempo consolidadas (vacinas de bacterinas) têm demonstrado bons resultados, o que endossa sua utilização como ferramentas na prevenção e controle da mastite bovina causada por *S. aureus*.

Contudo, as variações metodológicas e, em alguns casos, a falta de critérios científicos dificultam uma avaliação real e imparcial da eficiência destas vacinas.

## REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

- ALMEIDA, Raul A.; MATHEWS, Karl R.; CIFRIAN, Eduardo; GUIDRY, Albert J.; OLIVER, Stephen P. Staphylococcus aureus invasion of bovine mammary epithelial cells. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 79, n. 6, p. 1021–1026, June 1996.
- ANNEMÜLLER, C.; LÄMMLER, C.; ZSCHÖCK, M. Genotyping of Staphylococcus aureus isolated from bovine mastitis. **Veterinary Microbiology**, USA, v. 69, p. 217-224, 1999.
- BROULLETTE, Eric; LACASSE, Pierre; SHKRETA, Lulzim; BÉLANGER, Jérôme; GRONDIN, Gilles; DIARRA, Moussa S.; FOURNIER, Sylvie; TALBOT, Brian G. DNA immunization against chumping factor(CifA) of Staphylococcus aureus. **Vaccine**, USA, v. 20, n. 17-18, p. 2348-2357, 2002.
- CALZOLARI, Aldo; GIRAUDO, José A.; RAMPONE, Horácio; ODIERNO, Liliana; GIRAUDO, Ana T.; FRIGERIO, Cecília; BETTERA, Susana; RASPANTI, Cláudia; HERNANDES, Jorge; WEHBE, Mônica; MATTEA, Miguel; FERRARI, Mirian; LARRIESTRA, Alejandro; NAGEL, Rosa. Field Trials of a Vaccine Against Bovine Mastitis. 2. Evaluation in Two Commercial Dairy Herds. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 80, n. 5, p. 854-858, May 1997.
- CARTER, E. W.; KERR, D. E. Optimization of DNA-based Vaccination in Cows Using Green Fluorescent Protein and Protein A as a Prelude to Immunization Against Staphylococcal Mastitis. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 86, n. 4, p. 1177-1193, Apr. 2003.
- CHANG, Byoung Sun; MOON, Jin San; KANG, Hyun Mi; KIM, Young In; LEE, Hong Kyun; KIM, Jong Duk; LEE, Byung Saeng; KOO, Cheong; PARK, Yong Ho. Protective effects of recombinant staphylococcal enterotoxin type C mutant vaccine against experimental bovine infection by a strain of Staphylococcus aureus isolated from subclinical mastitis in dairy cattle. **Vaccine**, USA, v. 26, n. 17, p. 2081-2091, Apr. 2008.
- CLARKE, S. R.; BRUMMELL, K. J.; HORSBURGH, M. J.; McDOWELL, P. W.; MOHAMAD, A. S.; STAPLETON, M. R.; ACEVEDO, J.; READ, R. C.; DAY, N. P.; PEACOCK, S. J.; MOND, J. J.; KOKAI-KUN, J. F.; FOSTER, S. J. Identification of in vivo expressed antigens of Staphylococcus aureus and their use in vaccinations for protection against nasal carriage. **Journal of Infectious Diseases**, USA, v. 193, n. 8, p. 1098-1108, Apr. 2006.
- COX, J., COULTER, A.R. Adjuvants - a classification and review of their modes of action. **Vaccine**, USA, v.15, p. 248–256, 1997.
- DEROSA, D. C. & SORDILLO, L. M. Efficacy of a Bovine Staphylococcus aureus Vaccine using Interleukin-2 as an Adjuvant. **Journal of Veterinary Medical B** 44, Berlin 599-607 March. 1997.
- FITZGERALD, J. R.; MEANEY, W. J.; HARTIGAN, P. J.; SMYTH, C. J.; KAPUR, V. Fine-structure molecular epidemiological analysis of Staphylococcus aureus recovered cows. **Epidemiology and Infection**, USA, v. 119, p. 261-269, 1997.
- GAUDREAU, M. C.; LACASSE, P.; TALBOT, B. G. Protective immune responses to a multi-gene DNA vaccine against Staphylococcus aureus. **Vaccine**, USA, v. 25, n. 5, p. 814-824, Jan. 2007.
- GIRAUDO, José A.; CALZOLARI, Aldo; RAMPONE, Horácio; RAMPONE, Alberto; GIRAUDO, Ana T.; BOGNI, Cristina; LARRIESTRA, Alejandro; NAGEL, Rosa. Field Trials of a Vaccine Against Bovine Mastitis.1. Evaluation in Heifers. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 80, n. 5, p. 845–853, May 1997.
- HOEDEMAEKER, M.; KORFF, B.; EDLER, B.; EMMERT, M.; BLECKMANN, E. et al. Dynamics of Staphylococcus aureus Infections during Vaccination with an Autogenous Bacterin in Dairy Cattle. **Journal of Veterinary Medical B**, USA, v. 48, n. 5, p. 373-383, June 2001.
- HU, S.; CONCHA, C.; LIN, F.; PERSSON WALLER, K. Adjuvant effect of ginseng extracts on the immune responses to immunization against *Staphylococcus aureus* in dairy cattle. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, USA, v. 91, p. 29–37, September 2002.
- KAUF, A. C. W.; VINYARD, B. T.; BANNERMAN, D. D. Effect of intramammary infusion of bacterial lipopolysaccharide on experimentally induced Staphylococcus aureus intramammary infection. **Research in Veterinary Science**, USA, v. 82, n. 1, p. 39-46, Feb. 2007.

**XIX CONGRESSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UFPA**  
**27 de setembro a 01 de outubro de 2010**

---

- LEBLANK, S.J., LISSEMORE, K.D., KELTON, D.F., DUFFIELD, T. F., LESLIE, K. E. Major advances in diseases prevention in dairy cattle. **Journal Dairy Science**, v. 89, n. 4, p. 1267-1279. 2006.
- LEE, Jai-Wei; O'BRIEN, Celia N.; GUIDRY, Albert J.; PAAPE, Max J.; SHAFER-WEAVER, Kimberley A., ZHAO, X. et al. Effect of a trivalent vaccine against *Staphylococcus aureus* mastitis lymphocyte subpopulations, antibody production, and neutrophil phagocytosis. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Bethesda, v. 69, n. 1, p. 11–18, Jan. 2005.
- LEITNER, Gabriel; LUBASHEVSKY, Evgenia; GLICKMAN, Anita; WINKLER, Marta; SARANA, Arthur; TRAININ, Zeev. Development of a *Staphylococcus aureus* vaccine against mastitis in dairy cows: I. Challenge trials. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, USA, v. 93, n. 1-2, p. 31–38, May 2003 a.
- LEITNER, Gabriel; YADLIN, Nathan; LUBASHEVSKY, Evgenia; EZRA, E.; GLICKMAN, Anita; CHAFFER, Marcelo; WINKLER, Marta; SARAN, Arthur; TRAININ, Zeev. Development of a *Staphylococcus aureus* vaccine against mastitis in dairy cows: II. Field trial. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, USA, v. 93, n. 3-4, p. 153–158, June 2003 b.
- MICHIE, C. A. *Staphylococcal* vaccines. **Trends in Immunology**, USA, v. 23, n. 9, p. 461–463, Sept. 2002.
- MIDDLETON, J. R. *Staphylococcus aureus*, antigens and challenges in vaccine development. **Expert Review of Vaccines**, USA, v. 7, n. 6, p. 805-815, Aug. 2008.
- NEGRI, Amélie; BENSIGNOR, Emmanuel; GUILLOT, Jacques. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for *Malassezia dermatitis* in dogs. **Veterinary Dermatology**, USA, v. 20, n. 1, p. 1-12, Feb. 2009.
- NICKERSON, S. C.; OWENS, W. E.; BODDIE, R. L. Effect of a *Staphylococcus aureus* Bacterin on Serum Antibody, New Infection, and Mammary Histology in Nonlactating Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 76, n. 5, p. 1290-1297, May 1993.
- NOLI, C.; AUXILIA, S. T. Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. **Veterinary Dermatology**, USA, v. 16, n. 4, p. 213–232, Aug. 2005.
- NORDHAUG, M. L.; NESSE, L. L.; NORCROSS, N. L.; GUDDING, R.. A Field Trial with an Experimental Vaccine Against *Staphylococcus aureus* Mastitis in Cattle. 1. Clinical Parameters. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 77, n. 5, p. 1267-1275, May 1994.
- O'BRIEN, C. N.; GUIDRY, A. J.; FATTOM, A.; SHEPHERD, S.; DOUGLASS, L. W.; WESTHOFF, D. C.. Production of Antibodies to *Staphylococcus aureus* Serotypes 5, 8, and 336 Using Poly(DL-Lactide-co-Glycolide) Microspheres I. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 83, n. 8, p. 1758-1766, Aug. 2000.
- PELLEGRINO, Matias; GIRAUDO, José; RASPANTI, Cláudia; NAGEL, Rosa; ODIERNO, Liliana; PRIMO, Valéria; BOGNI, Cristina. Experimental trial in heifers vaccinated with *Staphylococcus aureus* avirulent mutant against bovine mastitis. **Veterinary Microbiology**, USA, v. 127, n. 1-2, p. 186–190, Feb. 2008.
- PRENAFETA, Antoni; MARCH, Ricard; FOIX, Antoni; CASALS, Isidre; COSTA, Lorenzo. Study of the humoral immunological response after vaccination with a *Staphylococcus aureus* biofilm-embedded bacterin in dairy cows: Possible role of the exopolysaccharide specific antibody production in the protection from *Staphylococcus aureus* induced mastitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, USA, 2009. In press.
- RANJAN, R., SWARUP, D., PATRA, R.C., NANDI, D. Bovine protothecal mastitis: a review. Perspectives in Agriculture, Veterinary Sciences, **Nutricion Natural Research**, USA, v. 1, n. 17, p. 1-7. 2006.
- SEARS, P.H., MCCARTHY, K.K. Management and treatment of staphylococcal mastitis. **Veterinary Clinics North American Food Animal Practice**, USA, v. 19, n. 1, p. 171-185. 2003.
- SHKRETA, Lulzim; TALBOT, Brian G.; DIARRA, Moussa S.; LACASSE, Pierre. Immune responses to a DNA/protein vaccination strategy against *Staphylococcus aureus* induced mastitis in dairy cows. **Vaccine**, USA, v. 23, n. 1, p. 114–126, Nov. 2004.
- TENHAGEN, A.; EDINGER, D.; BAUMGARTNER, B.; KALBE, P.; KLUNDER, G.; HEUWIESER, W.. Efficacy of a Herd-Specific Vaccine Against *Staphylococcus aureus* to Prevent Post-Partum Mastitis in Dairy Heifers. **Journal of Veterinary Medical Series A**, USA, v. 48, n. 10, p. 601-607, 2001.
- WATSON, D. L. Evaluation of Attenuated, Live *Staphylococcal* Mastitis Vaccine in Lactating Heifers. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 67, n. 11, p. 2608-2613, Nov. 1984.
- WATSON, D. L. Vaccination against experimental staphylococcal mastitis in dairy heifers. **Research in Veterinary Science**, USA, v. 53, n. 3, p. 346-353, 1992.
- WATSON, D. L.; DAVIES, H. I. Influence of adjuvants on the immune response of sheep to a novel *Staphylococcus aureus* vaccine. **Veterinary Microbiology**, USA, v. 34, n. 2, p. 139-153, Feb. 1993.
- WATSON, D. L.; MCCOLL, M. L.; DAVIES, H. I. Field trial of a staphylococcal mastitis vaccine in dairy herds: clinical, subclinical and microbiological assessments. **Australian Veterinary Journal**, Australia, v. 74, n. 6, p. 447-450, Dec. 1996.
- YIP, H. C., KARULIN, A. Y., TARY-LEHMANN, M., HESSE, M. D., RADEKE, H., HEEGER, P. S., TREZZA, R. P., HEINZEL, F. P., FORSTHUBER, T., LEHMANN, P.V. Adjuvant-guided type-1 and type- immunity: infectious/noninfectious dichotomy defines the class of response. **Journal Immunology**, v.162, p. 3942–3949. 1999.
- YOSHIDA, K.; ICHIMAN, Y.; NARIKAWA, S. et al. *Staphylococcal* Capsular Vaccine for Preventing Mastitis in Two Herds in Georgia. **Journal of Dairy Science**, USA, v. 67, n. 3, p. 620-627, Mar. 1984.