



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS REALEZA
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MARIANY APARECIDA LOURENÇO DIAS

**BREVE REVISÃO – IMUNOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA DE BOVINOS: O
QUE SABEMOS E SUAS PERSPECTIVAS FUTURAS**

REALEZA

2021

MARIANY APARECIDA LOURENÇO DIAS

**BREVE REVISÃO – IMUNOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA DE BOVINOS: O
QUE SABEMOS E SUAS PERSPECTIVAS FUTURAS**

Trabalho de conclusão do curso de graduação
apresentado como requisito para obtenção do grau de
Bacharelado em Medicina Veterinária da Universidade
Federal da Fronteira Sul.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maiara Garcia Blagitz Azevedo

Realeza

2021

MARIANY APARECIDA LOURENÇO DIAS

**BREVE REVISÃO – IMUNOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA DE BOVINOS: O
QUE SABEMOS E SUAS PERSPECTIVAS FUTURAS**

Trabalho de conclusão do curso de graduação
apresentado como requisito para obtenção do grau de
Bacharelado em Medicina Veterinária da Universidade
Federal da Fronteira Sul.

Este trabalho de conclusão de curso foi defendido e aprovado pela banca em:

____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maiara Garcia Blagitz Azevedo
Orientador

Mestranda Luana Carolina Bachmann Gregolin
Membro Titular

Profa. Dra. Denise Maria Sousa de Mello
Membro Titular

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, sem ele nada disso seria possível, por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho, e todo o caminho percorrido até agora. Aos meus pais, Florisvaldo e Maria Isabel, por que eles, depois de Deus, são os responsáveis pelas minhas conquistas, nunca duvidaram de mim e falam com orgulho da filha que tanto lutou para realizar o sonho de infância. A meus avós Ana e José que no tempo que Deus permitiu viver sempre me apoiou e não médio esforço para sempre me ver bem, e que sempre se orgulhou de mim e falava de mim para seus conhecidos, sei que o senhor estará sempre ao meu lado me cuidando aí de cima. A todos da minha família que sempre esteve presente se preocupando e torcendo por mim. Ao meu namorado Jorge que estava ao meu lado, aguentou meus surtos e dias de stress. Amo vocês com todas as minhas forças.

À todos que de alguma maneira esteve ao meu lado, me dando apoio, segurando a minha mão para não desistir, obrigada aqueles que de certa forma secou minhas lágrimas quando achei não ser possível continuar, o caminho foi cheio de pedras, mas soube aproveitar cada uma para construir um futuro. Obrigada minhas amigas, Aldine, Bruna, Regiane, Priscila, Sônia, Luana, a todos que não está escrita aqui, mas que alguma maneira me ajudou a realizar meu sonho.

A minha orientadora Maiara Garcia Blagitz Azevedo, que me deu a oportunidade de voar mais alto, me deu um voto de confiança no momento em que eu mesma já não acreditava que era possível. Você que me ajudou e me fez acreditar que tudo iria dar certo. Aos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

Por fim, encerro um ciclo eternamente grata a todos que de alguma forma contribuíram para com esse projeto.

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

, Mariany Aparecida Lourenço Dias
BREVE REVISÃO ? IMUNOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA DE
BOVINOS: O QUE SABEMOS E SUAS PERSPECTIVAS FUTURAS /
Mariany Aparecida Lourenço Dias . -- 2021.
23 f.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maiara Garcia Blagitz
Azevedo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina Veterinária, Realeza, PR, 2021.

1. Imunologia. 2. Glândula Mamaria. 3. Bovinos. I.
Azevedo, Maiara Garcia Blagitz, orient. II. Universidade
Federal da Fronteira Sul. III. Título.

RESUMO

A mastite é a principal enfermidade que afeta a bovinocultura de leite. É considerada uma inflamação da glândula mamária e é causada principalmente por bactérias, mas que também pode ter etiologia traumática, viral e por algas. O objetivo deste trabalho foi realizar uma breve revisão bibliográfica sobre a imunologia da glândula mamária de bovinos, utilizando artigos e livros como referência. Foram abordados de maneira sucinta os principais tópicos a respeito do sistema imune e suas particularidades. Ao final dessa revisão é importante destacar que o sistema imune é peça chave fundamental para entender e controlar a mastite bovina.

Palavras chave: Células imunológicas, Glândula Mamária, Mastite.

ABSTRACT

Bovine Mastitis is the main illness that affects the dairy cattle farming. It's considered an inflammation of the mammary gland that is caused mainly by bacterium, but also can have a traumatic etiology, viral or seaweed. The goal of this paperwork is realized a brief literature review about bovine mammary gland immunology, using studies and book as a reference. The main topics is about the immune system and the particularities were briefly addressed in this paperwork. By the end of this review it's importante to highlight that the imune system it's the key to understand and control the bovine mastites.

Keywords: Immune cells, Gland. Mammary, Mastitis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	METODOLOGIA.....	7
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	7
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
5	REFERÊNCIAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A mastite é a principal enfermidade que acomete os rebanhos leiteiros bovinos de todo o mundo (LANGONI et al., 2011; LOPES et al., 2012; RUEGG, 2012; COSTA et al., 2013). Essa é uma das doenças mais prejudiciais que um rebanho leiteiro pode enfrentar (BLAGITZ et al., 2013). É considerada muito onerosa, pois além dos prejuízos econômicos com tratamentos e perdas produtivas, há prejuízos com o descarte precoce de animais (HUIJPS, LAM, HOGEVEEN, 2008; LANGONI et al., 2011; AGHAMOHAMMADI, et al., 2020; RABOISSON, et al., 2020).

A mastite é definida como inflamação da glândula mamária e pode ser causada por lesões traumáticas, irritação química além de ser associada à processos infecciosos causados principalmente por bactérias, fungos, algas e vírus (ZHAO; LACASSE, 2008).

Quanto à classificação, a mastite pode ser classificada pela forma de apresentação em subclínica e clínica (RADOSTITIS et al., 2002; ZAFALON et al., 2005), a última forma é caracterizada por anormalidades visíveis no úbere e no leite, cuja gravidade pode variar durante o estágio da doença (ZAFALON et al., 2005).

Já a mastite subclínica, é a forma mais predominante da doença, mas não é detectada por alterações visíveis no úbere e leite. Nestes casos, ambos apresentam aparência normal (ASHRAF; IMRAN, 2018). De acordo com Aghamohammadi et al., (2020), na mastite subclínica visualiza-se o aumento da celularidade do leite, conhecido como aumento da contagem de células somáticas (CCS), decorrente da migração de leucócitos para o foco infeccioso. Este aumento da celularidade é a principal forma utilizada para diagnosticar a mastite subclínica.

Por se tratar da principal enfermidade que afeta a glândula mamária bovina, e por ocorrer quando há uma falha do sistema imunológico (ARCANJO et al., 2017; FERREIRA et al., 2015), se torna essencial conhecer e entender como o sistema imune funciona na glândula mamária. Dessa forma o objetivo desse trabalho é realizar uma breve revisão de literatura do assunto imunologia da glândula mamária, destacando pontos importantes, principais conceitos e como esse sistema atua na mama bovina.

2. METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido um estudo exploratório que foi realizado por meio de breve pesquisa bibliográfica em material relacionado ao assunto. Artigos de revisão bibliográfica, livros, dissertações e teses foram utilizados para a busca ativa de material e as plataformas Google Acadêmico, Scielo, Elsevier, Scopus e PubMed foram as que deram suporte para busca teórica. O período dos documentos utilizados foi de 2000 a 2021.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A mastite é a principal afecção de bovinos leiteiros e possui alta prevalência em rebanhos (LANGONI et al., 2011). Pode ser classificada quanto à sua forma de apresentação em subclínica e clínica. Nestas, as alterações do tecido glandular geram alterações nas características físicas, químicas e organolépticas do leite (RADOSTITIS et al., 2002; ZAFALON et al., 2005).

Atualmente, o controle da mastite é uma das alternativas mais utilizadas mundialmente na tentativa de se evitar tantos os prejuízos econômicos como os produtivos (SVILAND; WAAGE, 2002). Além disso, ao controlar a mastite é possível reduzir o uso de antimicrobianos (LAGO et al., 2011, SOUZA et al., 2012). Uma das formas de se prevenir e controlar a mastite é pelo entendimento do funcionamento do sistema imune desses animais (REIS et al., 2016).

A compreensão da defesa imune da glândula mamária é fundamental para o desenvolvimento de medidas que visam o controle da mastite e para o avanço na prevenção de novas infecções (RAINARD; RIOLLET, et al., 2006).

Segundo Sordillo (2018), a capacidade das vacas resistirem ao estabelecimento de novas infecções intramamárias depende da eficiência do sistema imunológico da glândula mamária. O sistema imune de uma vaca acometida com mastite vai funcionar de forma complexa e tem como objetivo evitar a invasão bacteriana, eliminar a infecções existentes e ainda restaurar a função normal do tecido mamário (CARNEIRO, DOMINGUES; VAZ, 2009, SORDILLO, 2018).

Como forma de entender melhor a complexidade do sistema imune da glândula mamária, podemos dizer que refere-se de um sistema complexo de tecidos, células e moléculas que trabalham juntos para defender a glândula de patógenos invasores que causam

mastite (SORDILLO, 2018). Além disso, podemos classificar em respostas imunes inata e adaptativa ou adquirida (CARNEIRO, DOMINGUES; VAZ, 2009).

3.1 Imunidade Inata

A imunidade inata é predominante durante os estágios iniciais da infecção (CARNEIRO et al., 2009) e inclui um conjunto de mecanismos de resistência que podem ser acionados em segundos a minutos após o desafio bacteriano (SORDILLO, 2018). Esta é considerada a linha de defesa inicial contra os patógenos causadores de mastite.

A imunidade inata representa uma resposta rápida e padronizada a um grande número, mas limitado de estímulos. É representada por barreiras físicas (anatômicas), químicas e biológicas, células e moléculas solúveis. Estão presentes em todos os indivíduos, independentemente de contato prévio com antígenos ou agentes agressores (MEDZHITOV; JANEWAY, 2000).

3.1.1 Barreiras Anatômicas

Um dos componentes das barreiras anatômicas que realiza parte da imunidade inata é a pele. Quando a pele dos tetos apresenta-se intacta o risco de contaminações diminuem (CARNEIRO, 2009).

Além da pele, o canal do teto é fundamental, pois esta é a principal via de penetração dos agentes causadores da mastite bovina. Entre as ordenhas, esse canal encontra-se normalmente fechado por um anel muscular que é considerado uma barreira física e química, pois além do anel muscular, há um tampão de queratina derivado das células da parede do canal do teto que também está presente (CARNEIRO, 2006; CARNEIRO, 2009; NEVES, 2011).

O tampão de queratina tem atividade antimicrobiana, além de atuar como barreira física. Durante a ordenha ocorre a remoção deste tampão, causando a flacidez do esfíncter, fazendo com que o canal do teto esteja mais susceptível a infecções por um período de duas horas após a ordenha. Depois deste período a musculatura retoma seu tônus e o tampão de queratina é novamente formado (ROSA, 2009).

3.1.2 Barreiras solúveis

Quando as barreiras físicas não são suficientes, o patógeno acaba alcançando a cisterna da glândula mamária. Nesse ponto, as barreiras solúveis começam atuar, juntamente com as células da imunidade inata (RAINARD, 2003).

Segundo Carneiro (2009), diferentes fatores solúveis possuem atividade microbicida, mas destacam-se três grupos. No primeiro grupo estão fatores que promovem a lise da membrana celular microbiana, representado pelo sistema complemento. No segundo, destacam-se os peptídeos que ligam elementos essenciais, como ferro, representados pela lactoferrina. Por último está o grupo das enzimas hidrolíticas que estão focadas em estruturas microbianas, como a lisozima (LINDE et al., 2008).

O sistema complemento é um dos mais importantes sistemas protetores da imunidade inata (TIZARD, 2008). Ele é composto por proteínas produzidas por hepatócitos, macrófagos e monócitos e são encontrados na corrente sanguínea (TIZARD, 2008; CARNEIRO, 2009). Além disso, os fatores do sistema complemento estão presentes no leite de glândulas mamárias saudáveis em baixas concentrações durante a lactação (NEVES, 2011). Segundo Rainard, (2003), quando ocorre uma inflamação na glândula mamária, ou seja, mastite, os fatores do sistema complemento são mobilizados da corrente sanguínea para a glândula mamária e atuam fortemente para obter ações bactericidas. A intensidade de atuação vai depender muito da resposta inflamatória (NEVES, 2011).

Korhonen et al., (2000) e Barrio, Rainard ; Poutrel, (2003) destacam que as funções do sistema complemento incluem lise de bactérias, opsonização e atração de células fagocíticas para o local da invasão. Um exemplo é que no caso das bactérias Gram-negativas causadoras de mastite, como a *Escherichia coli*, são especialmente sensíveis à lise mediada pelo complemento. Além disso, mastites causadas por esses patógenos apresentam as melhores taxas de autocura (BICALHO et al., 2020). Enquanto que as bactérias Gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus*, são mais resistentes às medidas efetuadas pelo sistema complemento (KORHONEN, et al., 2000, BARRIO, RAINARD; POULTREL, 2003, OVIEDOBOYSO et al., 2007).

É importante salientar que todas as bactérias são susceptíveis à ação de opsoninas C3b e C3bi. O sistema complemento também pode funcionar em conjunto com um anticorpo específico como uma opsonina de neutrófilos e macrófagos que promoverá a fagocitose

bacteriana e morte intracelular na glândula mamária (KORHONEN et al., 2000), fato que tem se demonstrado muito eficaz em casos de mastite.

Outro componente das barreiras solúveis é a lactoferrina (Lf). Ela é uma glicoproteína produzida por células epiteliais, macrófagos e neutrófilos que possui a propriedade de promover a ligação aos íons férricos que estão livres no leite. Para a maioria das bactérias patogênicas, o íon ferro é um cofator do metabolismo. Assim, a Lf atua como bactericida ao tornar o ferro indisponível na glândula mamária (SORDILLO; STREICHER, 2002, CARNEIRO, 2009).

No leite de glândulas mamárias saudáveis é encontrada em baixas concentrações, assim como no colostro. Contudo, em secreções de vacas secas está presente em grandes concentrações, salientando a importância dessa barreira solúvel no período seco (RAINARD; RIOLLET, 2006).

Já a lisozima é uma proteína bactericida e é produzida pelas células epiteliais e leucócitos. Ela atua hidrolisando os peptidoglicanos da parede celular das bactérias. Na glândula mamária, saudável e alterada, está presente em pequenas concentrações, assim não é considerada uma defesa significativa da glândula mamária (RAINARD; RIOLLET, 2006).

Em contrapartida, a lactoperoxidase (Lp) é uma enzima natural e é a mais abundante no leite bovino. A função primária dessa enzima é catalisar a oxidação de certas moléculas por meio do peróxido de hidrogênio para gerar produtos reativos com intensa atividade antimicrobiana (BARREIROS, DAVID; DAVID, 2006). Para apresentar atividade antimicrobiana é necessário a presença de tiocianato ou um halogênio como segundo substrato para formar o sistema lactoperoxidase (KAWAI et al., 2015).

Finalizando as barreiras solúveis, temos as citocinas. Elas são produzidas por células do sistema imune que secretam proteínas diferentes que regulam as respostas imunológicas por mediar a comunicação entre as células (TIZARD, 2008). A própria glândula mamária é capaz de secretar as citocinas (RIOLLET, RAINARD; POUTREL, 2001).

De modo geral, as células do sistema imune secretam várias citocinas. Um exemplo é que os macrófagos secretam pelo menos quatro interleucinas (IL), a IL-1, IL-6, IL-12 e IL-18 (TIZARD, 2008), assim como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Essas citocinas são consideradas como marcadores das defesas da glândula mamária (ALLUWAIMI; CULLOR, 2002) e participam ativamente da resposta inflamatória, pois são essenciais para facilitar o extravasamento de leucócitos da corrente sanguínea e para o local da invasão bacteriana nos tecidos mamários (BOULANGER et al., 2003, SORDILLO, 2018).

3.1.3 Defesas celulares da imunidade inata

Ainda, dentro da imunidade inata, temos defesas celulares que trabalham de forma não específica. Estas são representadas pelos neutrófilos, macrófagos, células epiteliais e células *Natural Killer* (SORDILLO, 2018).

Segundo Carneiro (2009), as células do sistema imune inato apresentam receptores de reconhecimento de padrões (PRR, *pattern recognition receptors*) que são capazes de reconhecer padrões moleculares compartilhados pelos patógenos, que diferem dos padrões do hospedeiro expressos sobre a superfície dos patógenos (PAMPs, *pathogenassociated molecular pattern*).

Em uma glândula mamária saudável, os macrófagos residentes são as células predominantes e responsáveis por sintetizarem e liberarem citocinas pró-inflamatórias que atraem a migração dos polimorfonucleares da circulação periférica para o foco inflamatório (BANNERMAN, 2004, ALNAKIP et al., 2014). Esses atuam na primeira linha de defesa direcionada aos patógenos intramamários (PAAPE et al., 2003; CONEJEROS, 2011).

Os macrófagos se originam dos monócitos. Quando estão circulantes denominamos monócitos e quando estão no tecido ou parênquimas de órgãos, conhecemos por macrófagos (CRUVINEL et al., 2010). Os macrófagos são o tipo celular mais abundante na glândula mamária saudável (CARNEIRO, DOMINGUEZ e VAZ, 2009; CARNEIRO, 2009; AKERS; NICKERSON, 2011; SORDILLO, 2018).

Os monócitos e macrófagos são fagócitos eficientes e são responsáveis por removerem patógenos e restos celulares. Ao contrário dos neutrófilos, os macrófagos podem permanecer no tecido por meses (CRUVINEL et al., 2010; AKERS; NICKERSON, 2011). Além disso, tem a capacidade de secretar várias substâncias mediadoras da inflamação, como as citocinas e componentes derivados do ácido araquidônico, conferindo aos macrófagos um papel de célula sentinela da glândula mamária (RAINARD; RIOLLET, 2003; CRUVINEL et al., 2010; AKERS; NICKERSON, 2011).

Quando há um foco inflamatório, as primeiras células a chegarem no local da inflamação na glândula mamária são os neutrófilos (CRUVINEL et al., 2010; SOUZA et al., 2012). Eles migram da circulação sanguínea para a glândula mamária, devido a sinalização dos mediadores inflamatórios, como as citocinas liberadas por macrófagos e proteínas do sistema complemento (CARNEIRO, 2009; CRUVINEL et al., 2010). Estas células atuam de

forma intensa, combatendo a infecção por meio da fagocitose e sinalizam para que as demais células migrem ao local da inflamação (TIZARD, 2008).

Os neutrófilos agem rapidamente no foco da inflamação, mas tem uma vida útil muito curta, permanecendo pouco tempo ativo nesse local (CRUVINEL et al., 2010). No leite de quartos saudáveis, os neutrófilos compreendem 5 a 20% da população de células presentes (SORDILLO, 2018). Após infecção da glândula mamária, o número de neutrófilos aumenta consideravelmente, chegando a uma porcentagem de 95% das células presentes (RAINARD; RIOLLET, 2006).

Outro tipo celular presente na imunidade inata da glândula mamária são as células *Natural Killer* (NK). Estas são consideradas uma subpopulação de linfócitos granulares inespecíficos que possuem atividade citotóxica (CARNEIRO, 2009; SORDILLO, 2018). São importantes na vigilância imunológica, fazem parte da imunidade inata e correspondem a cerca de 10 a 20% dos linfócitos circulantes (JOBIM; JOBIM, 2008).

Como peculiaridade, as células NK usam receptores Fc para participar na citotoxicidade mediada por células e dependente de anticorpos. As células NK quando são estimuladas por citocinas destroem bactérias ao liberar proteínas bactericidas. Além disso, as células NK isoladas de tecido mamário bovino exibem atividade bactericida contra *S. aureus*, o que é considerada uma importante forma de prevenção da mastite (JOBIM; JOBIM, 2008; CARNEIRO, 2009; SORDILLO, 2018).

3.2 Imunidade Adaptativa

Após a exposição microbiana, a imunidade adaptativa leva mais tempo do que a imunidade inata para se desenvolver. Sabemos que a imunidade inata age de forma generalizada, já a imunidade adaptativa é capaz de induzir respostas imunes a fatores específicos associados a patógenos bacterianos, que são chamados de antígenos (SORDILLO; STREICHER, 2002; SORDILLO, 2018).

A resposta imune adaptativa é desencadeada juntamente com a imunidade inata, quando o microrganismo já é conhecido. Quando se trata de invasores estranhos e há uma falha da imunidade inata em eliminar o patógeno, a imunidade adaptativa é acionada posteriormente para reforçar a resposta ao invasor. Ela é caracterizada pela geração de linfócitos específicos frente ao antígeno e células de memória com a capacidade de reconhecer determinantes antigênicos específicos de um patógeno (AITKEN, CORL; SORDILLO, 2011).

Sordillo (2018), destaca que é encantadora a capacidade do sistema imunológico adaptativo de uma vaca, pois ele é capaz de reconhecer e responder a bilhões de antígenos. Quando um antígeno é encontrado mais de uma vez, ocorre uma elevada reatividade imunológica como consequência da memória imunológica (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010; AITKEN, CORL; SORDILLO, 2011; RAINARD, CUNHA; GILBERT, 2016).

Dessa forma, a resposta contra um patógeno em que o animal já foi exposto é muito mais rápida, forte, duradoura e muitas vezes é mais eficaz no combate de microrganismos patogênicos comparada com a exposição inicial a um patógeno desconhecido (RAINARD, CUNHA; GILBERT, 2016; SORDILO, 2018). Sordillo (2018), é pontual ao falar que a capacidade das respostas imunes adaptativas serem amplificadas pela exposição repetida a um patógeno específico fornece a base das estratégias de vacinas contra a mastite, o que é muito importante por ser a principal doença que afeta o gado leiteiro.

Os recursos exclusivos da imunidade adaptativa são a base dos protocolos de vacinas contra a mastite. Ambas as defesas imunológicas inatas e adaptativas da glândula mamária devem ser altamente interativas e coordenadas a fim de fornecerem proteção ideal contra mastite (AITKEN, CORL; SORDILLO, 2011).

O sistema imune adaptativo é capaz de reconhecer células do próprio organismo ou microrganismos estranhos (JOBIM & JOBIM, 2008; SORDILLO, 2018). Essa capacidade de reconhecer antígenos estranhos é mediada por proteínas que foram ligadas geneticamente a membranas, chamadas complexo de histocompatibilidade principal (MHC) (MESQUITA JÚNIOR, et al., 2010; SORDILLO, 2018).

Uma resposta imune específica ocorre se os antígenos são combinados com uma molécula MHC na superfície das células, um processo conhecido como apresentação de antígeno (SORDILLO, 2018). Os antígenos capturados são processados dentro da célula e apresentados em sua superfície e inseridos em moléculas do MHC (CRUVINEL et al., 2010), facilitando a destruição pelos linfócitos e demais células efetoras. É crucial para uma formação completa da imunidade específica, que as células apresentadoras de antígenos e os linfócitos trabalhem em harmonia (SORDILLO, 2018).

A resposta imune adaptativa pode levar dias para se desenvolver por causa da expansão clonal dos linfócitos B e T específicos para o patógeno invasor (AITKEN, CORL; SORDILLO, 2011).

A função dos linfócitos B é sintetizar e secretar anticorpos que reconhecem e neutralizam fatores de virulência bacteriana específicos para cada antígeno. Já os linfócitos T,

tem funções efetoras, que incluem a produção de citocinas que vão facilitar a imunidade mediada por células, regulando a magnitude e a duração da resposta imune (CRUVINEL et al., 2010; AITKEN, CORL; SORDILLO, 2011).

Os linfócitos B (LB) produzem anticorpos, também chamados de imunoglobulinas (Igs), contra patógenos invasores. Para a formação de memória, os LB usam moléculas de anticorpos ligadas à membrana para reconhecer patógenos específicos. Após esse reconhecimento, os LB podem internalizar, processar e apresentar antígenos para os linfócitos T Helper (TH), também chamados de linfócitos CD4+. Estas células são ativadas e começam a secretar citocinas, incluindo IL-2, que por sua vez induz a proliferação e diferenciação dos LB em células plasmáticas produtoras de anticorpos ou produtoras de memória (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010; CRUVINEL et al., 2010; SORDILLO, 2018).

Os anticorpos funcionam como efetores solúveis da resposta imune adaptativa. Os LB ativados por antígenos proliferam e se diferenciam em células plasmáticas secretoras de anticorpos (SORDILLO, 2018).

Os anticorpos no leite são sintetizados na própria glândula mamária ou são transportados da circulação sanguínea. Existem quatro classes de anticorpos conhecidos na defesa da glândula mamária contra bactérias causadoras de mastite, que são as imunoglobulinas (Ig) IgG1, IgG2, IgA e IgM (AITKEN, CORL; SORDILLO, 2011; SORDILLO, 2018).

As Ig (IgG1, IgG2 e IgM) podem atuar como opsoninas para aumentar a fagocitose por neutrófilos e macrófagos. A IgM também é eficiente na fixação do complemento. Já a IgA funciona na aglutinação bacteriana que pode impedir a capacidade de certos patógenos de se espalharem pela glândula mamária, além de neutralizar algumas toxinas bacterianas. As Ig encontradas nas secreções lácteas influenciam significativamente no estabelecimento de novas infecções intramamárias (AITKEN, CORL; SORDILLO, 2011).

Na glândula saudável a concentração de Ig é baixa durante a lactação e aumenta durante a colostrogênese. A concentração de Ig aumenta também durante a inflamação e vai ser influenciada pelo grau de permeabilidade do tecido secretor e pelo número de células produtoras de Ig que estão presentes na glândula mamária naquele momento (AITKEN, CORL; SORDILLO, 2011; SORDILLO, 2018).

Assim como os LB presentes na glândula mamária, os linfócitos T (LT), desempenham um papel importante no sistema imunológico, pois são capazes de reconhecerem antígenos com alto grau de especificidade, de atuar como células efetoras e de

regular a natureza e a intensidade da resposta imune (KIMURA et al., 2000; SORDILLO, 2018).

Os Linfócitos T são classificados em Alfa Beta ($\alpha\beta$) e Gama Delta ($\gamma\delta$) com base na presença ou ausência de marcadores antigênicos. Esses autores ainda afirmam que a proporção de LT $\gamma\delta$ na circulação sanguínea de ruminantes é muito maior do que nas outras espécies, sugerindo um papel único dos LT $\gamma\delta$ na imunidade bovina, mas a presença e função destes ainda não estão bem estabelecidas (KIMURA et al., 2000; CRUVINEL et al., 2010).

Os LT $\alpha\beta$ são subdivididos em T-helper (CD4+) e T citotóxicas (CD8+).

Algumas células, como por exemplo, o LT (CD4+), funciona como sinalizador para ativar macrófagos, linfócitos e outras células do sistema imunológico. Em contrapartida, os LT (CD8+) exercem a função de eliminar bactérias, parasitas e células tumorais, além disso, produzem citocinas para inativar aspectos do sistema imunológico (KIMURA et al., 2000; BONNEVILLE et al., 2010).

Em relação as células $\gamma\delta$, elas apresentam uma enorme capacidade para produzir IL-17 (CHENG et al., 2012). A presença de células $\gamma\delta$ como fonte de IL -17 é relatada em camundongos, em induções de tuberculose e peritonite por *Staphylococcus aureus* (CHENG et al., 2012; MURPHY et al., 2014). Ambos autores sugerem que esse tipo celular é uma excelente célula de memória, respondendo de forma efetiva nas exposições subsequentes.

As células T $\gamma\delta$ tem tropismo para superfícies epiteliais, como as do fígado e da pele, e mucosas de vias respiratórias, digestivas e reprodutivas (BONNEVILLE; O'BRIEN; BORN, 2010). Os papéis desempenhados pelas células T $\gamma\delta$ incluem imunidade contra patógenos extra e intracelulares, vigilância tumoral, modulação da resposta imune inata e adaptativa, cicatrização tecidual e epitelial manutenção celular e regulação da função fisiológica (KIMURA et al., 2000; BONNEVILLE; O'BRIEN; BORN, 2010; HAYDAY, 2009). A grande maioria das informações que se tem até hoje sobre as células $\gamma\delta$ e seus aspectos fisiopatológicos foram revelados por análises em camundongos (CHENG et al., 2012; MURPHY et al., 2014).

Até então, o que se sabe sobre as células T $\gamma\delta$ é que elas desempenham um papel importante no combate de doenças infecciosas, fornecendo uma importante linha de defesa contra doenças bacterianas, sugerindo que elas sejam importantes no combate contra a mastite (SORDILLO, 2018).

Secreções e tecidos mamários expressam uma maior porcentagem de células T $\gamma\delta$ em comparação com o sangue periférico. O fato de que as porcentagens dessas células diminuem

significativamente na glândula mamária durante os períodos de maior suscetibilidade à doença sugere que esses linfócitos podem constituir uma linha essencial de defesa contra patógenos causadores de mastite (SORDILLO, 2018).

Acredita-se que, assim como nas infecções pulmonares e peritonites, causadas principalmente por *Staphylococcus aureus*, as células T $\gamma\delta$ tenham um papel importante na memória imunitária (MURPHY et al., 2014; CHENG et al., 2012), podendo ser uma importante aliada no controle da mastite (SORDILLO, 2018).

3.3 Perspectivas futuras

Atualmente podemos buscar alternativas no controle de doenças infecciosas, otimizando o sistema imune. Alternativas simples, como a suplementação alimentar com vitamina E, se mostraram eficazes, reduzindo o estresse oxidativo celular, aumentando a fagocitose e metabolismo oxidativo de neutrófilos e diminuindo a lipoperoxidação das membranas celulares e aumentando meia vida das células sanguíneas e lácteas (BERTAGNON et al., 2014).

Além disso, é possível utilizar imunomoduladores e vacinação, como estratégias que visam melhorar o sistema imune das vacas, permitindo um maior controle sobre a ocorrência de mastite (SORDILLO, 2018).

É importante destacar que ainda há muito a ser feito e muitos estudos precisam ser realizados para uma compreensão efetiva da resposta imune da glândula mamária. Todo o esforço no desenvolvimento de vacinas que protejam a glândula e que atuem de forma efetiva, não somente diminuindo a gravidade das infecções (SORDILLO, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreender a imunologia na glândula mamária bovina é de fundamental importância para um melhor entendimento sobre as enfermidades que podem acometer as glândulas mamárias, principalmente a mastite.

Por meio dessa revisão literária, foi possível observar a complexidade do sistema imune. A forma como ele atua é exemplar e vários processos ocorrem em perfeita simetria.

Além disso, foi possível compreender o sistema imune da glândula mamária, reunindo várias informações conceituais e funcionais, o que facilita a busca de ferramentas que nos ajudem no controle da mastite.

5. REFERÊNCIAS

- AGHAMOHAMMADI, M., HAINE, D., KELTON, D. F., BARKEMA, H. W., HOGEVEEN, H., KEEFE, G. P., e DUFOUR, S. Herd-level mastitis-associated costs on Canadian dairy farms. **Frontiers in veterinary science**, v. 5, p. 100, 2018.
- AITKEN, S.L., CORL, C.M & SORDILLO, L.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.
- AKERS, R. M., & NICKERSON, S. C. Mastitis and its impact on structure and function in the ruminant mammary gland. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 16, n. 4, p. 275-289, 2011.
- ALLUWAIMI, A.M.; CULLOR, J.S. Cytokines gene expression. patterns of bovine milk during middle and late stages of lactation. **Journal of Veterinary Medicine**, v.49, n.2, p.105-110. 2002.
- ALNAKIP, M.; QUINTELA-BALUJA, M.; BÖHME, K.; FERNÁNDEZ-NO, I.; CAAMAÑO-ANTELO, S.; CALO-MATA, P.; BARROS-VELÁZQUEZ, J. The immunology of mammary gland of dairy ruminants between healthy and inflammatory conditions. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 2014, 2014.
- ARCANJO, A. H. M., OLIVEIRA, P. C. S., MOREIRA, L. C., JAYME, C. G., DE AVILA SOARES, N., DE OLIVEIRA, A. R., PEREIRA, K. A e DOS REIS NOGUEIRA, M. A. Programa dos seis pontos de controle da mastite em rebanhos leiteiros. **Global Science and Technology**, v. 10, n. 1, 2017.
- ASHRAF, A., e IMRAN, M. Diagnosis of bovine mastitis: from laboratory to farm. **Tropical animal health and production**, v. 50, n. 6, p. 1193-1202, 2018.
- BANNERMAN, D. D., CHOCKALINGAM, A., PAAPE, M. J & HOPE, J. C. The bovine innate immune response during experimentally-induced *Pseudomonas aeruginosa* mastitis. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 107, n. 3-4,
- BARREIROS, A. L. B. S., DAVID, J. M., & DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n.1, p.113–123, 2006.
- BARRIO, M. B., RAINARD, P & POUTREL, B. Milk complement and the opsonophagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* mastitis isolates by bovine neutrophils. **Microbial Pathogenesis**, v.34, n.1, p.1-9, 2003.
- BERTAGNON, H. G., DA SILVA, E. B., CONNEGLIAN, M. M., NEUMANN, M., ESPER, G. V. Z., BASTOS, G. P., & RAMOS PEREIRA, J. Ação imunomoduladora da vitamina E na imunidade sistêmica e da glândula mamária de bovinos leiteiros alimentados com silagem. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 2, p. 857-865, 2014.

BICALHO, R. C., TOMAZI, T., SIQUEIRA, L. C., WOLKMER, P & BATISTA, C. P. Cultura microbiológica na fazenda para tratamento de mastite clínica reduz o uso de antibióticos sem afetar os índices produtivos. **Circular Técnica do Mestrado Profissional em Desenvolvimento Rural**, v.2, n. 11, 2020.

BLAGITZ, M.G.; SOUZA, F. N.; SANTOS, B. P.; BATISTA, C. F.; PARRA, A. C.; AZEVEDO, L. F. F.; MELVILLE, P. A.; BENITES, N. R.; DELLA LIBERA, A. M. M. P. Function of milk polymorphonuclear neutrophil leukocytes in bovine mammary glands infected with *Corynebacterium bovis*. **Journal of Dairy Science**, v. 96, p. 3750-3757, 2013.

BONNEVILLE, M., O'BRIEN, R. L., & BORN, W. K. $\gamma\delta$ T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. *Nature Reviews Immunology*, v. 10, n. 7, p. 467, 2010.

BOULANGER, D., BUREAU, F., MÉLOTTE, D., MAINIL, J & LEKEUX, P. Increased nuclear factor kappaB activity in milk cells of mastitis-affected cows. **Journal Dairy Science**, v.86, n.4, p.1259-1267, 2003.

CARNEIRO, D.M.V.F. **Efeito do uso de um selante interno de tetos na profilaxia de novas infecções intramamárias no período seco e no pós-parto**. 2006. 75p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Curso de Pós graduação em Ciências Veterinárias, Centro Agro-Veterinário – Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC. Lages, SC.

CARNEIRO, D. M. V. F., DOMINGUES, P. F., & VAZ, A.K. Imunidade inata da glândula mamária bovina: resposta à infecção. **Ciência Rural** , v. 39, p. 1934-1943, 2009.

CHENG, P., LIU, T., ZHOU, W. Y., ZHUANG, Y., PENG, L. S., ZHANG, J. Y., YIN, Z. N., MAO, X., GUO, G., SHI, Y., ZOU, Q. M. Role of gamma-delta T cells in host response against *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia. **BMC immunology**, v. 13, n. 1, p. 38, 2012.

CONEJEROS, I.; PATTERSON, R.; BURGOS, R. A.; HERMOSILLA, C.; WERLING, D. Induction of reactive oxygen species in bovine neutrophils is CD11b, but not dectin-1-dependent. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 139, p. 308-312, 2011.

COSTA G.M., BARROS R.A., CUSTÓDIO D.A.C., PEREIRA U.P., FIGUEIREDO D.J. & SILVA N. Resistência a antibióticos em *Staphylococcus aureus* isolados de mastite em bovinos leiteiros de Minas Gerais, Brasil. **Arquivos Instituto Biológico**, v. 80, n3, p.297-30, 2013.

CRUVINEL, W. D. M., MESQUITA JÚNIOR, D., ARAÚJO, J. A. P., CATELAN, T. T. T., SOUZA, A. W. S. D., SILVA, N. P. D., & ANDRADE, L. E. C. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 434-447, 2010.

FERREIRA, G. A., DO PRADO GUIRRO, E. C. B., BLAGITZ, M. G., & DELLA LIBERA, A. M. M. P. Estratégias de prevenção da mastite bovina no período de transição. **Veterinária em Foco**, v. 12, n. 2, 2015

HAYDAY, A. C. $\gamma\delta$ T cells and the lymphoid stress-surveillance response. **Immunity**, v. 31, n. 2, p. 184-196, 2009.

HUIJPS K, LAM TJ, HOGVEEN H. Costs of mastitis: facts and perception. **Journal of dairy Science**, v.75, n. 1, p. 113-20, 2008.

JOBIM, M., & JOBIM, L. F. Células natural killer e vigilância imunológica. **Jornal de Pediatria**, v. 84, p. S58-S67, 2008.

KAWAI K, KOREMATSU K, AKIYAMA K, OKITA M, YOSHIMURA Y, ISOBE N. Dynamics of lingual antimicrobial peptide, lactoferrin concentrations and lactoperoxidase activity in the milk of cows treated for clinical mastitis. **Animal Science Journal**, v.86, n.2, p.153-158, 2015.

KIMURA, K.; GOFF, J. P.; KEHRLI JR, M. E.; HARP, J. A. Phenotype analysis of peripheral blood mononuclear cells in periparturient dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 82, n. 2, p. 315-319, 2000.

KORHONEN, H.; MARNILA, P.; GILL, H. S. Milk immunoglobulins and complement factors. **British Journal of Nutrition**, v. 84, n. 1, p. S75-S80, 2000.

LAGO, A., GODDEN, S. M., BEY, R., RUEGG, P. L., & LESLIE, K. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: II. Effects on lactation performance, including clinical mastitis recurrence, somatic cell count, milk production, and cow survival. **Journal of dairy science**, v. 94, n.9, p. 4457-4467, 2011.

LANGONI, H., PENACHIO, D. D. S., CITADELLA, J. C., LAURINO, F., FACCIOLI-MARTINS, P. Y., LUCHEIS, S. B., MENOZZI, B. D & SILVA, A. V. D. Quality and microbiological aspects of bovine milk. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 12, p. 1059-1065, 2011.

LINDE, A. et al. Innate immunity and host defense peptides in Veterinary Medicine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, n.2, p.247-265, 2008.

LOPES JÚNIOR J.E.F., LANGE C.C., BRITO M.A.V.P., SANTOS F.R., SILVA M.A.S., MORAES L.C.D. & SOUZA G.N. Relationship between total bacteria counts & somatic cell counts from mammary quarters infected by mastitis pathogens. **Ciência Rural**, v. 42, n. 4, p. 691, 2012.

MEDZHITOV, R., JANEWAY, C. J. R. Innate immunity. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 338-344, 2000.

MESQUITA JÚNIOR, D., ARAÚJO, J. A. P., CATELAN, T. T. T., SOUZA, A. W. S. D., CRUVINEL, W. D. M., ANDRADE, L. E. C., & SILVA, N. P. D. Sistema imunitário-parte

II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 552-580, 2010

MURPHY, A. G., O'KEEFFE, K. M., LALOR, S. J., MAHER, B. M., MILLS, K. H., & MCLOUGHLIN, R. M. Staphylococcus aureus infection of mice expands a population of memory $\gamma\delta$ T cells that are protective against subsequent infection. **The Journal of Immunology**, v. 192, n. 8, p. 3697-3708, 2014

NEVES, R. B. S. RESPOSTA IMUNE DA GLÂNDULA MAMÁRIA DE BOVINOS: específica e inespecífica-Uso de citocinas na imunomodulação. 2011. 36p. Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. Goiânia – GO.

OVIEDO-BOYSO, J., VALDEZ-ALARCÓN, J. J., CAJERO-JUÁREZ, M., OCHOA-ZARZOSA, A., LÓPEZ-MEZA, J. E., BRAVO-PATINO, A., & BAIZABAL-AGUIRRE, V. M. Innate immune response of bovine mammary gland to pathogenic bacteria responsible for mastitis. **Journal of infection**, v. 54, n. 4, p. 399-409, 2007.

PAAPE, M. J.; BANNERMAN, D. D.; ZHAO, X.; LEE, J. L. The bovine neutrophil: structure and function. **Veterinary Research**, v. 34, p. 597-627, 2003.

RABOISSON, D., FERCHIOU, A., PINIOR, B., GAUTIER, T., SANS, P., E LHERMIE, G. The Use of Meta-Analysis for the Measurement of Animal Disease Burden: Losses Due to Clinical Mastitis as an Example. **Frontiers in veterinary science**, v. 7, p. 149, 2020.

RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C. **Clínica Veterinária - Um tratado de doenças de bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1737p.

RAINARD, P., & RIOLLET, C. Innate immunity of the bovine mammary gland. **Veterinary research**, v. 37, n. 3, p. 369-400, 2006.

RAINARD, P. The complement in milk and defense of the bovine mammary gland against infections. **Veterinary Research**, v. 34, p. 647-670, 2003.

RAINARD, P., CUNHA, P., & GILBERT, F. B. Innate and adaptive immunity synergize to trigger inflammation in the mammary gland. **PLoS One**, v. 11, n. 4, p. e0154172, 2016

REIS, J.F.; MADUREIRA, K.M.; SILVA, C.P.C.; BALDACIM, V.P.A.; FAGLIARI, J.J.; GOMES, V. Perfil sérico proteico de vacas Holandesas no período de transição. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, n. 3, 2016.

RIOLLET, C.; RAINARD, P.; POUTREL, B. Cell subpopulations and cytokine expression. In cow milk in response to chronic *Staphylococcus aureus* infection. **Journal of Dairy Science**, v. 84, p. 1077-1084, 2001.

ROSA, M. S. **Boas Práticas de Manejo – Ordenha**. Jaboticabal : Funep, 43 p, 2009

RUEGG P.L. New perspectives in udder health management. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 28, n. 2, p.149-163, 2012.

SORDILLO, L.M.; STREICHER, K.L. Mammary gland immunity and mastitis susceptibility. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, n. 2, p. 135-146, 2002.

SORDILLO, L. M. Mammary gland immunobiology and resistance to mastitis. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 34, n. 3, p. 507-523, 2018.

SOUZA, F. N. D., SANCHEZ, E.M.R., HEINEMANN, M.B., GIDLUND, M.A., REIS, L.C., BLAGITZ, M.G., LIBERA, A.M.M.P.D & CERQUEIRA, M.M.O.P. The Innate Immunity in Bovine Mastitis: The Role of Pattern-Recognition Receptors. **American Journal of Immunology**, v. 8, n.4, p.166-178, 2012.

SVILAND, S.; WAAGE, S. Clinical bovine mastitis in Norway. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 54, n. 1, p. 65-78, 2002.

TIZARD, I.R. **Imunologia veterinária** - Uma introdução. 8.ed. São Paulo: Roca, 2008. 532p.

ZAFALON, L. F., NADER FILHO, A., OLIVEIRA, J. V. D., & RESENDE, F. D. D. Comportamento da condutividade elétrica e do conteúdo de cloretos do leite como métodos auxiliares de diagnóstico na mastite subclínica bovina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, p. 159-163, 2005.

ZHAO, X e LACASSE, P. Danos ao tecido mamário durante a mastite bovina: causas e controle. **Journal of Animal Science**, v. 86, n.13, p. 57-65, 2008.