

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS REALEZA
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

RODRIGO MATEUS DE SOUZA

**INFECÇÃO UTERINA EM VACAS:
EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO LOCAL ASSOCIADO À ANÁLISE DE RESÍDUOS
ANTIMICROBIANOS NO LEITE**

REALEZA – PR

2022

RODRIGO MATEUS DE SOUZA

**INFECÇÃO UTERINA EM VACAS:
EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO LOCAL ASSOCIADO À ANÁLISE DE RESÍDUOS
ANTIMICROBIANOS NO LEITE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Adalgiza Pinto Neto

REALEZA – PR

2022

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Souza, Rodrigo Mateus de

Infecção uterina em vacas:: EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO LOCAL ASSOCIADO À ANÁLISE DE RESÍDUOS ANTIMICROBIANOS NO LEITE / Rodrigo Mateus de Souza. -- 2022.

31 f.:il.

Orientadora: Doutora Adalgiza Pinto Neto

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Bacharelado em Medicina Veterinária, Realeza, PR, 2022.

1. Reprodução. 2. Bovinocultura. 3. Endometrite. 4. Infusão uterina. I. Pinto Neto, Adalgiza, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RODRIGO MATEUS DE SOUZA

**INFECÇÃO UTERINA EM VACAS:
EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO LOCAL ASSOCIADO À ANÁLISE DE RESÍDUOS
ANTIMICROBIANOS NO LEITE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 31/03/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Adalgiza Pinto Neto – UFFS
Orientadora

Prof. Dr. Antônio Campanha Martinez – UEM
Avaliador

Profa. Dra. Denise Maria Sousa de Mello – UFFS
Avaliadora

A dedicação deste trabalho é a Deus que me deu saúde e força; à *José Carlos*, meu pai e *Aparecida (in memoriam)*, minha mãe, que fizeram o possível e impossível para que eu conseguisse realizar minha graduação

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, toda minha gratidão a Deus, nosso Pai, que possibilitou-me chegar até aqui e me deu forças e saúde para conseguir concluir esta etapa da minha formação, e, também a Nossa Senhora Aparecida, nossa Mãe, que guiou cada passo e me livrou de todo e qualquer tipo de perigo durante esses cinco anos de faculdade;

À minha família que nunca mediu esforços para que eu pudesse entrar na graduação, enfrentando junto a mim cada obstáculo e passando por todos os empecilhos, mesmo estando tão longe sempre estiveram presentes em meu coração e em minhas orações;

Aos meus amados pais, muito obrigado por tanto! Serei eternamente grato pelo esforço que tiveram desde minha infância. Em especial a minha mãe, que infelizmente nos deixou, tão próximo da conclusão desse sonho que era tanto meu quanto dela, eu vou te amar por toda eternidade, e um dia estaremos novamente juntos;

Aos meus irmãos mais velhos, *Luiz Fernando e Antônio Marcos!* Fica aqui meu agradecimento por todo amor e ajuda que manifestaram durante essa caminhada, amo vocês;

A minha querida e amada namorada, *Dandara*, que sempre segurou em minha mão e me ajudou a levantar em todos os momentos difíceis, e aproveitou cada momento de alegria ao meu lado, te amo além da vida;

A minha querida orientadora, Profa. *Adalgiza*, que confiou em mim e me ajudou sempre que precisei, mesmo além da faculdade, saiba que levarei nossa amizade para sempre;

Aos meus amigos, pela parceria e ajuda durante todos os momentos, especialmente à *Naiara Vitória, Matheus Rosin, Daniel Tobias, Douglas Cordeiro* e a equipe do Laboratório de Reprodução Animal – LABRA, da UFFS, que de alguma forma ou de outra foram importantes na minha formação e na execução deste trabalho;

A toda a comunidade UFFS – Realeza, todos os servidores, técnicos, terceirizados e professores, que sempre estiveram à disposição para todos os momentos e buscaram promover o melhor o ambiente possível para o aprendizado, e

Por fim, e não menos importante, ao veterinário *Braion Becher*, aos cooperados da Pioneiros Arapoti – PR, e ao laticínio LATCO Realeza – PR, em nomes do M.V. *Valdomiro Leite* e da Tecnóloga em Alimentos, *Mari Angela Berti*, que foram essenciais na realização prática deste estudo.

Muito obrigado!

Cada dia é um show! Cada dia é um espetáculo! Só não o descobre quem está mortalmente ferido pelo tédio. O drama e a comédia estão em nosso cérebro. Basta despertá-los (Augusto Cury, 2008).

RESUMO

As infecções uterinas (IUs) destacam-se entre as doenças na bovinocultura de leite, sendo responsáveis pela queda produtiva e transtornos no manejo reprodutivo dos animais. A endometrite é a inflamação e acometimento do endométrio e das glândulas uterinas, seu diagnóstico pode ser feito com base em exame clínico e físico, com a palpação transretal, vaginoscopia e ultrassonografia, além de exames complementares. Para o tratamento os principais protocolos terapêuticos utilizados baseiam-se em antibioticoterapia e prostanóides análogos da $PGF2\alpha$. A viabilidade da infusão intra-uterina (IFU) ainda é discutida e sem muita informação sobre a eliminação dos resíduos dos medicamentos, principalmente tratando-se de rebanhos de bovinos leiteiros. Nesse contexto, objetivou-se com esse estudo avaliar a eficiência do tratamento local de infecção uterina, por meio de IFU, associado a análise de resíduos de antimicrobianos no leite. Para tanto, foi feita avaliação ginecológica em 19 vacas leiteiras a partir de 40 dias de pós-parto, e após diagnóstico de infecção uterina do tipo endometrite, esses animais foram distribuídos ao acaso em dois grupos experimentais, sendo o grupo 1 (G1 – 10 animais) tratados com IFU a base de cefapirina; e o grupo 2 (G2 – 9 animais) tratados com IFU de gentamicina. Foi realizada coleta de leite de todas as vacas tratadas, que foram armazenadas e congeladas, para análise de resíduo dos antimicrobianos utilizados no tratamento, do dia zero (dia do tratamento, antes da aplicação do medicamento) até o dia cinco (D5) após o tratamento. Semanalmente as fêmeas foram submetidas a avaliação ultrassonográfica do útero, sendo consideradas curadas da infecção uterina aquelas que não apresentavam conteúdo no útero e parede uterina normal (sem espessamento). Não se observou presença de resíduo de cefapirina e gentamicina no leite dos animais submetidos a infusão uterina em nenhum dos grupos estudados ($p>0,05$). Os animais do Grupo 1 e 2, tratados com cefapirina e gentamicina, apresentaram tempo de cura semelhante, sendo em média $35 + 7,3$ e $40 + 9,4$ dias, respectivamente ($p>0,05$). Nas condições desse estudo, conclui-se que tanto a cefapirina, quanto a gentamicina, quando utilizados na IFU não levam a eliminação de resíduos no leite, ou abaixo do limite máximo de resíduo (LMR), além de proporcionarem aos animais tratados tempo de cura semelhantes.

Palavras-chave: reprodução; saúde; pós-parto; endometrite.

ABSTRACT

Uterine infections (UIs) stand out among the diseases in dairy cattle, being responsible for the drop in production and disorders in the reproductive management of animals. Endometritis is inflammation and involvement of the endometrium and uterine glands, its diagnosis can be made based on clinical and physical examination, with transrectal palpation, vaginoscopy and ultrasound, in addition to complementary exams. For treatment, the main therapeutic protocols used are based on antibiotic therapy and PGF₂ α analogues prostanoids. The feasibility of intrauterine infusion is still being discussed and without much information about the elimination of drug residues, especially in the case of dairy cattle. In this context, the aim of this study is to evaluate the efficiency of the local treatment of uterine infection, through intrauterine infusion (IFU), associated with the analysis of antimicrobial residues in milk. Therefore, a gynecological evaluation was carried out in dairy cows from 40 days postpartum, from 19 animals, and after diagnosis of endometritis-type uterine infection, these animals were randomly distributed into two experimental groups, being group 1 (G1 – 10 animals) treated with cefapirin-based IFU; and group 2 (G2 – 9 animals) treated with gentamicin IFU. Milk was collected from all treated cows, which were stored and frozen, for analysis of antimicrobial residues used in the treatment, from day zero (day of treatment, before application of the drug) until day five (D5) after treatment. Weekly the females were submitted to ultrasound evaluation of the uterus, being considered cured of the uterine infection those that did not present content in the uterus and normal uterine wall (without thickening). No presence of cefapirin and gentamicin residue was observed in the milk of animals submitted to uterine infusion in any of the studied groups ($p>0.05$). The animals in Groups 1 and 2, treated with cefapirin and gentamicin, showed similar cure times, with an average of $35 + 7.3$ and $40 + 9.4$ days, respectively ($p>0.05$). Under the conditions of this study, it is concluded that both cefapirin and gentamicin, when used in the IFU, do not lead to the elimination of residues in the milk, or below the maximum residue limit (MRL), in addition to providing the treated animals with curing time similar.

Keywords: reproduction; cheers; post childbirth; endometritis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Testes de detecção de resíduo a partir de fluxo lateral Betastar®, evidenciando resultado negativo e positivo para cefapirina. | 15 |
| Figura 2 – Testes de detecção de resíduo Somaticell®, evidenciando resultado negativo para gentamicina..... | 16 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Presença (+) ou ausência (-) de resíduo antimicrobiano no leite de vacas submetidas a infusão uterina (IFU) no dia zero (D0) | 19 |
| Tabela 2 – Tempo de cura (dias) das vacas tratadas com infusão uterina com cefapirina (G1) e gentamicina (G2). | 21 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------------|---|
| CEUA | Comitê de Ética no Uso de Animais |
| IFU | Infusão uterina |
| IA | Inseminação artificial |
| IATF | Inseminação artificial em tempo fixo |
| LMR | Limite Máximo de Resíduo |
| IU | Infecção uterina |
| IUs | Infecções uterinas |
| PGF2 _a | Prostaglandina – tipo F2 _a |
| POA | Produtos de origem animal |
| SUHVU | Superintendência Hospitalar Veterinária Universitária |
| UFFS | Universidade Federal da Fronteira Sul |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|-------------------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | METODOLOGIA..... | 14 |
| 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 17 |
| 4 | CONCLUSÃO..... | 22 |
| | REFERÊNCIAS..... | 23 |

1 INTRODUÇÃO

Diversas afecções culminam com o comprometimento dos órgãos reprodutivos de vacas no pós-parto, como as infecções uterinas (IUs), resultando em queda da fertilidade do animal. Essas enfermidades desencadeiam-se por diferentes fatores, como traumas, deficiências imunológicas (BUSO et al., 2015; DAHIYA et al., 2018) e nutricionais, lesão durante a inseminação artificial e própria monta natural, além de alterações fisiológicas e genéticas (BUSO et al., 2015), entre outras.

As IUs destacam-se por possuírem papel importante no desempenho produtivo e reprodutivo na bovinocultura (RADOSTITS et al., 2002). Podem ter início ainda durante a gestação, levando a complicações neste período, porém as maiores apresentações ocorrem no pós-parto, principalmente na fase do puerpério (SHELDON et al., 2008) que compreende a completa involução uterina até o retorno cíclico do animal. Dentre as IUs encontram-se as metrites, endometrites e a piometra (BORALLI; ZAPPA, 2012).

Metrite é a inflamação que envolve todas as camadas do útero, endométrio, submucosa, miométrio e perimétrio (BONDURANT, 1999). A metrite puerperal ocorre próximo a primeira semana pós-parto, sendo que o animal apresenta o útero aumentado, presença de secreção de coloração vermelho-acastanhada, odor fétido e liquefeito (SANTIN, 2018). Associado a queda no desempenho produtivo, apatia, desidratação, taquicardia, sinais de toxemia e diminuição da temperatura (SHELDON et al., 2008). A retenção de placenta, natimortos, distocias, manobras obstétricas, partos gemelares ou sêmen contaminado são fatores ligados a seu desenvolvimento, podendo permanecer no animal até a terceira semana pós-parto (BORALLI; ZAPPA, 2012). A metrite clínica abrange sinais de elevação da temperatura com secreção vulvar purulenta (acima de 50% de pus) de odor fétido, entre 14 e 21 dias após o parto (SHELDON, 2006).

As endometrites são inflamações superficiais apenas do endométrio (BONDURANT, 1999). Sua ocorrência em rebanhos leiteiros é maior que 20% (LEBLANC et al., 2002; WILLIAMS et al., 2005). A endometrite clínica apresenta leve descamação tecidual e secreção purulenta (até 50% de pus) na vagina, a partir de 21 dias pós-parto (SHELDON et al., 2006), associada com atraso no intervalo de partos e maior número de serviços por concepção (LEBLANC et al., 2002). Ainda, define-se como endometrite subclínica a inflamação endometrial com ausência de conteúdo purulento, sendo determinado por meio de citologia (GILBERT et al., 1998; FÖLDI et al., 2006).

Piometra é quando há acúmulo de exsudato purulento no útero (HAFEZ, 2004). Compreende distensão uterina e presença ativa de corpo lúteo ovariano. O lúmen da cérvix pode estar aberto com descarga do conteúdo (SHELDON et al., 2006).

As principais técnicas macroscópicas de diagnóstico utilizadas atualmente baseiam-se na palpação transretal, vaginoscopia e ultrassonografia (MARQUES JÚNIOR; MARTINS; BORGES, 2011), que permitem diagnóstico rápido e preciso. Ainda existe a possibilidade da realização de exames complementares para o auxílio no diagnóstico clínico, principalmente de endometrites (BARLUND et al., 2008). Os principais métodos complementares são cultura bacteriana, biópsia uterina e citologia em casos de endometrite subclínica (DOS SANTOS, 2019).

Diferentes medicamentos, vias de administração e dosagem são descritos, e variam quanto a eficiência na utilização para o tratamento (SANTOS et al., 2009; DUBUC et al., 2011; COTRIM e FERREIRA, 2017). As principais alternativas na terapia se dão por meio da antibioticoterapia e administração de prostanóides sintéticos, como a $PGF_2\alpha$ e seus análogos (MATEUS et al., 2002; RODRIGUES et al., 2008; GALVÃO et al., 2009). Ainda em quadros mais agudos indica-se o uso de antiinflamatórios não esteroidais (BORALLI; ZAPPA, 2012).

A via de administração das drogas para o tratamento mais eficaz das IUs ainda é discutida (SANTOS e VASCONCELOS, 2006; COTRIM e FERREIRA, 2017, GALVÃO, 2018; MILEVA et al., 2020), não existindo um consenso sobre qual se utilizar, tendo a via sistêmica mais opções de medicamentos que podem ser administrados, e a infusão intra-uterina sendo administrada diretamente no local da infecção, possuindo menor distribuição para outros tecidos.

Em contrapartida, o emprego de alguns antimicrobianos no tratamento de enfermidades em vacas leiteiras implica na eliminação de resíduos no leite desses animais por determinados períodos. Muitas vezes são ultrapassados os limites máximos de resíduos (LMR), que é determinado pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), União Europeia (UE) e Códex Alimentarius (MARTIN, 2011).

O descuido na observação, ou descumprimento das orientações empregadas nas bulas dos medicamentos, pode fazer com que o leite seja fornecido aos consumidores com presença de princípios químicos medicamentosos (GONÇALVES, 2008), que podem causar grandes riscos à saúde humana, como a resistência antimicrobiana e a hipersensibilidade (SCHLEMPER e SACHET, 2017). Dessa forma, é de extrema importância o conhecimento da população sobre os riscos da exposição a produtos que possam estar contaminados com

antibiótico, bem como que as indústrias lácticas tenham uma avaliação rigorosa na inspeção do leite, de maneira que proporcione o consumo seguro (MILEVA et al., 2020).

Faz-se necessário que os produtores optem por tratamentos seguros e eficientes, atentando-se não só ao medicamento, como também a via de administração, que garantam a recuperação do animal, que eliminem o mínimo possível de resíduos no leite e a segurança das pessoas (DO BRASIL, 2012).

Nesse contexto, existe um amplo debate sobre qual o método de administração de medicamento mais eficiente no combate à IU, e poucos estudos sobre a presença de resíduos no leite a partir de tratamentos por IFU. Desta forma, esse estudo objetivou avaliar a eficiência da IFU como tratamento de endometrite clínica associada a análise de resíduos antimicrobianos no leite.

2 METODOLOGIA

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFFS, sob protocolo CEUA n° 7919110221 (ID 000210).

Para tanto, 120 fêmeas bovinas da Raça Holandesa, oriundas de duas propriedades leiteiras assistidas pelo grupo Policlínicas Veterinária Pioneiros, da cidade de Arapoti, Estado do Paraná, Brasil, foram submetidas a avaliação ginecológica a partir de 40 dias de pós-parto para diagnóstico de infecção uterina. Para tanto, o exame ginecológico se iniciou pela inspeção da região externa vulvar, seguido pela palpação transretal e por último ultrassonografia com transdutor retal linear de 5-10 MHz (DP-2200 VET®, Mindray, Shenzhen, China).

Diagnosticou-se 19 fêmeas com infecção uterina, classificada como endometrite, por apresentarem leve inflamação endometrial, presença de conteúdo hiperecoico no lúmen uterino, algum tipo de descarga vaginal mucopurulenta e ainda, em alguns casos, a presença de corpo lúteo ovariano, coincidindo com as descrições de SHELDON et al. (2008).

Essas fêmeas foram divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo 1 (G1 – 10 animais) que receberam administração local intrauterina de medicamento a base de cefapirina; e o grupo 2 (G2 – 9 animais) que receberam administração de medicamento a base de gentamicina.

Os animais tratados com infusão uterina foram identificados com uma tornozeleira verde no pé esquerdo a fim de facilitar o manejo. A realização do tratamento foi feita no dia zero (D0 - dia do diagnóstico) utilizando antibioticoterapia local, via infusão uterina (IFU), no G1 com 500 mg de cefapirina benzatina (Metricure®, MSD, BOXMEER – Holanda); e no G2 com 300 mg de gentamicina (Gentrin®, Ourofino Saúde Animal, Brasil).

A IFU foi feita por meio do acoplamento de uma seringa contendo solução (50mL) do antimicrobiano em uma pipeta estéril, transposta nos anéis cervicais até o útero, através da manipulação transretal, com a deposição desse conteúdo no lúmen uterino.

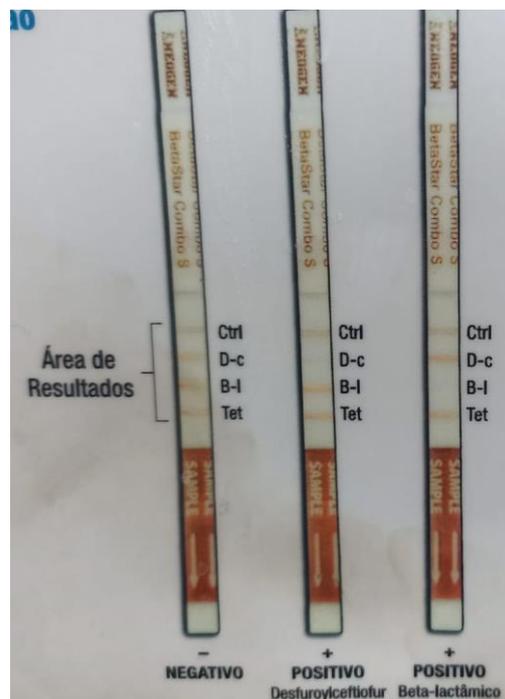
Durante cinco e três dias, após a IFU, coletou-se amostras de leite dos animais estudados dos G1 e G2, respectivamente, em intervalos de 24 horas, que foram congeladas na própria fazenda para análise posterior no Laboratório. O manejo realizado por cinco e três dias para os grupos G1 e G2 foi por conta da disponibilidade permitida pelos proprietários das fazendas, sendo que a ideia inicial era realizar coleta por cinco dias em todos os animais. Para a coleta das amostras de leite, higienizou-se os tetos das vacas com água e sabão, seguido por solução degermante (hipoclorito de sódio 0,2%, iodo 0,2% e clorexidina a 0,4%), secagem dos

tetos com papel toalha e antissepsia com álcool 70°GL do óstio de cada teto. Em seguida, amostras de leite (10mL) de tetos aleatórios foram coletados em tubos identificados do tipo Falcon, estéreis, identificados com número do animal e dia da IFU. Desprezou-se os três primeiros jatos de leite antes de cada coleta. No D0 a coleta de leite foi realizada antes da IFU.

Após coleta das amostras de leite de todos os animais experimentais realizou-se avaliação de resíduos de antimicrobianos no leite, nas instalações do Laboratório em um Laticínio particular do município de Realeza (*Laticínios Latco Ltda.*). Para tanto, as amostras de leite foram descongeladas, e submetidas a testes de caráter qualitativo.

Para análise das amostras do G1, alíquotas de 300µL de leite foram transferidas para tubo descartável estéril, mantidas em temperatura de $47,5 \pm 1^\circ\text{C}$, em bloco aquecedor. Em seguida foi utilizado o teste de detecção de resíduo a partir do fluxo lateral Betastar® S Combo (Neogen, Michingan, EUA), sendo inserida a extremidade adequada da tira do teste e incubada por cinco minutos na amostra de leite. Após a incubação, retirou-se a tira do teste, sendo possível realizar interpretação visual sobre a presença ou ausência de resíduo, uma vez que a ausência de resíduo se dava quando a linha teste da fita apresentava coloração mais forte que a linha controle (Figura 1).

Figura 1 - Testes de detecção de resíduo a partir de fluxo lateral Betastar®, evidenciando resultado negativo e positivo para cefapirina.



Fonte: Arquivo Pessoal (2022).

Para análise das amostras do G2, alíquotas de 200µL do leite foram transferidas para um micropoço contendo reagente para auxílio na detecção de resíduo específico, homogeneizada com a ponteira da pipeta e mantidas em temperatura de $40 \pm 2^\circ\text{C}$, em bloco aquecedor por três minutos. Em seguida foi utilizado o Teste Somaticell® (Bioeasy, China), sendo inserido a extremidade adequada da tira do teste e incubada por seis minutos na amostra de leite. Após a incubação, retirou-se a tira do teste, sendo possível a interpretação visual sobre a presença ou ausência de resíduo, uma vez que a presença de resíduo se dava quando a linha teste (linha 3) da fita apresentava coloração mais fraca que a linha controle (linha 1) (Figura 2).

Figura 2 - Testes de detecção de resíduo Somaticell®, evidenciando resultado negativo para gentamicina.



Fonte: Arquivo Pessoal (2022).

Para verificação da eficiência do tratamento após IFU das fêmeas experimentais, realizou-se avaliação ultrassonográfica do útero, sendo consideradas curadas da infecção uterina aquelas que não apresentavam conteúdo no útero e parede uterina de espessura normal.

Os dados obtidos foram submetidos a análise de variância. A presença ou ausência de resíduo de antimicrobiano no leite foi avaliada pelo Qui-quadrado, enquanto a eficiência do tratamento (média de dias) foi testada pelo Teste t de Student, considerando 5% de significância ($p < 0,05$), utilizando-se o pacote estatístico SAS versão 9.2.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A antibioticoterapia implica muitas vezes na eliminação de resíduos através dos produtos de origem animal (POA), como o leite (PACHECO-SILVA et al., 2014). Agentes químicos são encontrados com frequência em amostras de leite no mundo todo (NERO et al., 2007) e podem causar graves riscos à saúde humana (SCHLEMPER e SACHET, 2017). Nesse estudo, mesmo antes do tratamento proposto, verificou-se a presença de resíduos de antimicrobiano no leite de dois animais experimentais (Tabela 1). Esse achado indica que, possivelmente, esses animais tinham sido submetidos ao tratamento com betalactâmicos anteriormente, e não foi respeitado o período de carência estabelecido.

Urbano (2021) relatou que os antimicrobianos da classe dos betalactâmicos, como a cefapirina, são utilizados para os mais diversos fins terapêuticos, como nos casos de mastites, doenças respiratórias, geniturinárias, podais e da via digestiva, afecções consideradas como comuns em rebanhos leiteiros. Dessa forma, é coerente supor, que algumas dessas afecções poderia ter sido tratada nas vacas que apresentaram resíduos do antimicrobiano antes mesmo da IFU.

No entanto, há a necessidade ética e legal de se considerar o período de carência do fármaco utilizado, principalmente quando se implica na eliminação de resíduos através de produtos que se destinam ao consumo, como o leite. A detecção de resíduos químicos eliminados no leite é de suma importância em relação a saúde humana (TELES et al., 2019), pois podem acarretar problemas como hipersensibilidade e choque anafilático, diarreias e falhas no desenvolvimento fetal (MARTIN, 2011; TROMBETE et al., 2014), além de que podem causar grandes riscos à saúde, como a resistência antimicrobiana (SCHLEMPER e SACHET, 2017).

Tabela 1 – Presença (+) ou ausência (-) de resíduo antimicrobiano no leite de vacas submetidas a infusão uterina (IFU) no dia zero (D0)

| Grupo experimental | Antimicrobiano | Animal | Dias do Tratamento após IFU | | | | |
|--------------------|----------------|--------|-----------------------------|----|----|----|----|
| | | | D0 | D1 | D2 | D3 | D4 |
| G1 | Cefapirina | 1 | - | - | - | - | - |
| | | 2 | - | - | - | - | - |
| | | 3 | - | - | - | - | - |
| | | 4 | - | - | - | - | - |
| | | 5 | + | - | - | - | - |
| | | 6 | - | - | - | - | - |
| | | 7 | - | - | - | - | - |
| | | 8 | + | - | - | - | - |
| | | 9 | - | - | - | - | - |
| | | 10 | - | - | - | - | - |
| G2 | Gentamicina | 1 | - | - | - | | |
| | | 2 | - | - | - | | |
| | | 3 | - | - | - | | |
| | | 4 | - | - | - | | |
| | | 5 | - | - | - | | |
| | | 6 | - | - | - | | |
| | | 7 | - | - | - | | |
| | | 8 | - | - | - | | |
| | | 9 | - | - | - | | |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Após a IFU com cefapirina e gentamicina nas vacas não se encontrou resíduo de antimicrobiano no leite. No entanto, para o uso seguro de antibióticos é necessário a detecção de resíduos químicos eliminados no leite, uma vez a suma importância em relação a saúde

(MARTIN, 2011; TROMBETE et al., 2014; SCHLEMPER e SACHET, 2017; TELES et al., 2019). Nesse estudo, o método de administração do medicamento, por IFU não levou a eliminação de resíduos de antimicrobiano no leite das vacas de nenhum dos grupos experimentais ($p > 0,05$).

No entanto, no trabalho de Makki; Gheisar e Ahmadi (2016), com IFU de oxitetraciclina, outro fármaco utilizado por esta via, foi possível encontrar a presença do princípio ativo tanto no plasma sanguíneo, quanto no leite dos animais experimentais.

Para a segurança do consumidor, existem vários kits eficientes e sensíveis aos contaminantes (MORAIS et al., 2010). Nero et al., (2007), Moraes et al. (2010) e Schlemper; Sachet (2017) utilizaram com sucesso em seus estudos os kits Charm-test™, SNAP BL® e SNAP TET®, e SNAPduo™ Beta-Tetra ST Test respectivamente, para detecção de princípios ativos no leite. Muito utilizado na rotina em laticínios como um método rápido e prático, o BetaStar® S Combo é um teste qualitativo, capaz de detectar resíduos de antimicrobianos betalactâmicos e tetraciclina (BASTOS et al., 2020).

Os testes que foram utilizados neste estudo (Betastar® e Somaticell®) detectam concentrações inferiores as estabelecidas pelo Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal (PAMVet), criado em 2002 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), junto a órgãos do governo (BRASIL, 2009). O PAMVet estabelece os LMR para os principais princípios ativos utilizados na produção animal, sendo regulamentado que, não é permitido a utilização do leite de animais tratados com cefapirina quando presentes concentrações acima de 60 µg/L e para gentamicina de 100 µg/L (EMEA, 2001). No entanto, os testes utilizados neste estudo eram capazes de reagir positivamente quando detectavam valores de resíduos acima de 15 µg/L e 60 µg/L, respectivamente.

Escolheu-se como princípios ativos utilizados nesse trabalho, a cefapirina e a gentamicina, baseando-se na segurança das drogas, indicação terapêutica e eficiência quando utilizadas para alterações inflamatórias/infecciosas uterinas (MARTINS, 2016; GHONEIM.; DEEB; AL-FEHAED, 2018).

As cefalosporinas, semelhantes às penicilinas, são antimicrobianos betalactâmicos, comumente usados contra infecções bacterianas e são indicadas no tratamento de IU, sendo expresso nas bulas que não é necessário período de carência para bovinos leiteiros (MARQUES JÚNIOR MARTINS; BORGES, 2011). Medicamentos à base de cefapirina, cefalosporina de primeira geração, mostram alta eficiência e segurança para tratamento de endometrites

(BORALLI; ZAPPA, 2012). Atualmente, tem-se como padrão ouro a administração de associações a base de gentamicina no tratamento das IUs, visando sua eficiência bacteriostática e custo-benefício (RODRIGUES et al., 2008; COTRIM e FERREIRA, 2017). Os aminoglicosídeos possuem mecanismos de ação bactericida, alterando a síntese proteica dos microrganismos, alterações em membranas celulares e mal funcionamento, ocorrendo morte celular, como é o caso da gentamicina e estreptomicina (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006).

A Tabela 2 apresenta o número de dias necessários para que cada animal apresentasse recuperação completa da infecção uterina, avaliada por ultrassonografia como sugerido por Marques Júnior; Martins; Borges (2011).

Tabela 2 – Tempo de cura (dias) das vacas tratadas com infusão uterina com cefapirina (G1) e gentamicina (G2).

| Grupo 1 | | Grupo 2 | |
|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
| Animal | Tempo de Cura (dias) | Animal | Tempo de Cura (dias) |
| 1 | 28 | 1 | 42 |
| 2 | 35 | 2 | 42 |
| 3 | 52 | 3 | 35 |
| 4 | 28 | 4 | 28 |
| 5 | 35 | 5 | 49 |
| 6 | 42 | 6 | 42 |
| 7 | 28 | 7 | 56 |
| 8 | 35 | 8 | 24 |
| 9 | 35 | 9 | 42 |
| 10 | 35 | | |
| Média | 35+/-7,3 | Média | 40+/-9,4 |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Apesar da diferença numérica entre o número de dias para a recuperação da infecção uterina entre os tratamentos, não houve diferença estatística entre eles ($p > 0,05$ – Tabela 2).

Galvão (2018) relatou que a IFU com cefapirina tem representado uma das melhores opções para o tratamento de endometrite, tanto clínica, quanto subclínica, melhorando as características inflamatórias endometriais e reduzindo o intervalo de partos. Sheldon et al. (2009), ao estudarem animais com endometrite clínica, relataram acréscimo de 32 dias na média do intervalo de partos. McDougall et al. (2001) ao estudarem IFU de cefapirina em vacas leiteiras, relataram melhora no desempenho reprodutivo dos animais com fatores de risco de doença uterina.

A recuperação clínico-reprodutiva das vacas, avaliadas pela resolução da infecção uterina, com retorno de todos os animais ao programa reprodutivo das propriedades indicam que os medicamentos utilizados foram efetivos para o tratamento local intrauterino. A aplicação local intrauterina permite garantir que o medicamento estará em concentrações efetivas na região adequada, o que pode não ser totalmente possível quando administrado por via sistêmica (MILEVA et al., 2020). Esta via ainda possui o benefício de menor custo de tratamento, devido menor quantidade de fármaco usado e maior concentração no útero, porém sem atingir camadas mais profundas (COTRIM e FERREIRA, 2017). Adicionalmente, Oliveira et al. (1997), Leblanc et al. (2002) e Santos et al. (2009) acrescentaram que o tratamento com a antibioticoterapia intrauterina foi positivo, reduzindo o intervalo para o primeiro estro, primeira inseminação e a porcentagem de animais gestantes.

4 CONCLUSÃO

Nas condições desse estudo, o uso de cefapirina e gentamicina via IFU, em vacas diagnosticadas com endometrite não levou a eliminação de resíduos medicamentosos no leite, ou abaixo do limite máximo de resíduo (LMR), além de proporcionarem aos animais tratados efetividade e tempo de cura semelhantes.

REFERÊNCIAS

BASTOS E. C. et al. Descarte de leite devido à presença de resíduos de antibióticos no Sul de Minas Gerais. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e72791110347-e72791110347, 2020. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10347/9284>>. Acesso em: 10/02/2022.

BARLUND, C. S. et al. comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. **Theriogenology**, v. 69, n. 6, p. 714-723, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X07007005?casa_token=hx-NKBM6p8IAAAAAA:pUPu52ouDr386aJ8GV4NmlVdu16_SmMN409mj6087PqhO1nDbrso5sYIFQF-5MGLBVZhLvc7E0rb>. Acesso em: 30/09/2021.

BIOEASY®. Bioeasy Milk Antibiotic Rapid test kits. Disponível em: http://en.bioeasy.com/?page_id=1148. Acesso em: 11 mar. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - PAMVet - Relatório 2006/2007 - Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo (5º e 6º anos de atividades). Brasília: ANVISA, 2009. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/alimentos/pamvet-monitoramento-de-residuos-em-leite-exposto-ao-consumo-relatorio-2006-2007.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2022.

BONDURANT, R. H. Inflammation in the bovine female reproductive tract. **Journal of Animal Science**, v. 77, n. suppl_2, p. 101-110, 1999. Disponível em: <https://academic.oup.com/jas/article-abstract/77/suppl_2/101/4625560>. Acesso em: 30/09/2021.

BORALLI, I. C.; ZAPPA, V. ENDOMETRITE EM BOVINOS: REVISÃO DE LITERATURA. **REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA**, Ano IX – Número 18 – janeiro de 2012. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/TvGYU92HVo8yigK_2013-6-25-18-0-35.pdf>. Acesso em: 30/09/2021.

BUSO, R. R. et al. Retenção de placenta e endometrite subclínica: prevalência e relação com o desempenho reprodutivo de vacas leiteiras mestiças. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 1, p. 1-5, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2018000100001&script=sci_arttext>. Acesso em: 30/09/2021.

COTRIM.; G. A. M.; FERREIRA, J. E. Avaliação da antibioticoterapia por via intrauterina em vacas com infecções uterinas. **Saber Digital**, v. 9, n. 2, 2017. Disponível em: <<http://revistas.faa.edu.br/index.php/SaberDigital/article/download/211/173>>. Acesso em: 30/09/2021.

DAHIYA, S. et al. Postpartum uterine infection & ovarian dysfunction. **The Indian journal of medical research**, v. 148, n. Suppl 1, p. S64, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469370/>>. Acesso em: 30/12/2020.

DO BRASIL, GOVERNO. Mastite bovina: controle e prevenção. **Boletim Técnico**-n. °, v. 93,

p. 1-30, 2012. Disponível em: <<https://professormarcosaurelio.com.br/wp-content/uploads/2019/08/bt-93-Mastite-prevencao-1.pdf>>. Acesso em: 30/10/2021.

DOS SANTOS, L. M. R. II Encontro em Diagnóstico em Medicina Veterinária. **Revista de Saúde**, v. 10, n. 1Sup, 2019. Disponível em: <<http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/1906/1215>>. Acesso em: 30/09/2020.

DUBUC, J. et al. Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. **Journal of dairy science**, v. 94, n. 3, p. 1325-1338, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030211000877>>. Acesso em: 10/02/2022.

EMEA. The European Agency for the evaluation of medicinal products veterinary medicines and inspections. **Committe for veterinary medicinal products**. Nov. 2001. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vetlmrls/080301en.pdf>. Acesso em: 19/03/2022.

FÖLDI, J. et al. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. **Animal reproduction science**, v. 96, n. 3-4, p. 265-281, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378432006003794?casa_token=RV2BCo6z6CUAAAAA:dMggo5dgc5G2FJ4-KHLOcZCINUmLroaWXpmUcpsTcejRbeZyAayeUJmAYKo-tDvPDe9gxVJiAvPq>. Acesso em: 30/05/2021.

GALVÃO, K. N. et al. Effect of prostaglandin F2 α on subclinical endometritis and fertility in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 10, p. 4906-4913, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030209708203>>. Acesso em: 15/09/2021.

GALVÃO, K. N. Postpartum uterine diseases in dairy cows. **Animal Reproduction (AR)**, v. 9, n. 3, p. 290-296, 2018. Disponível em: <<https://www.animal-reproduction.org/article/5b5a6058f7783717068b46e8>>. Acesso em: 10 mar. 2022.

GHONEIM, I. M.; DEEB, W. El; AL-FEHAED, H. F. Efficiency of single-dose administration therapies for treatment of endometritis in the camels (*Camelus dromedarius*). **Journal of Camel Practice and Research**, v. 25, n. 3, p. 291-294, 2018. Disponível em: <<https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:jcpr&volume=25&issue=3&article=008>>. Acesso em: 10/02/2022.

GILBERT, R. O. et al. Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows. **Theriogenology**, v. 1, n. 49, p. 251, 1998. Disponível em: <<https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-d553cb9f-c3c7-32e7-8d10-3eb7c4c4c44c>>. Acesso em: 10/12/2020.

GONÇALVES, S. **Avaliação da presença de resíduos de gentamicina em leite de vaca após o tratamento de mastite**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-13092017-120641/en.php>>. Acesso em: 30/09/2020.

HAFEZ, B. **Reprodução animal** / B. Hafez, E. S. E. Hafez; [coordenador de tradução da 7. ed. original Renato Campanarut Barnabe]. – Barueri, SP: Manole, 2004.

LEBLANC, S. J. et al. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. **Journal of dairy science**, v. 85, n. 9, p. 2223-2236, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030202743026>. Acesso em: 30/09/2021.

MAKKI, M.; GHEISARL, H.R.; AHMADI, M.R. Effect of different intrauterine oxytetracycline treatment on reproductive performance of dairy cows with clinical endometritis and determination of oxytetracycline residues in milk. **Acta Vet. Eurasia** 2016, 42, 80–88. Disponível em: <https://dergipark.org.tr/en/pub/iuvfd/issue/18556/195967>. Acesso em: 19/03/2022.

MARQUES JÚNIOR, A. P.; MARTINS, T. M.; BORGES, Á. M. Abordagem diagnóstica e de tratamento da infecção uterina em vacas. **R. bras. Reprod. Anim.**, p. 293-298, 2011. Disponível em: <http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/v35n2/RB342%20Martins%20pag293-298.pdf?viewType=Print&viewClass=Print>. Acesso em: 25/09/2021.

MARTIN, J. G. P. Resíduos de antimicrobianos em leite—uma revisão. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 18, n. 2, p. 80-87, 2011. Disponível em: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/san/article/view/8634680>. Acesso em: 10/05/2021.

MARTINS, C. F. G. et al. Avaliação ginecológica e citológica em vacas Holandesas com mais de três repetições de cio. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 2, p. 3787-3794, 2013. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4457/445744138007.pdf>. Acesso em: 10/05/2021.

MARTINS, T. M. et al. Modelo experimental de endometrite em vacas inoculadas com *Escherichia coli* inativada por meio de infusão uterina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, n. 1, p. 247-251, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352016000100247&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 30/09/2020.

MATEUS, L. et al. Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 37, n. 1, p. 31-35, 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1439-0531.2002.00317.x>. Acesso em: 30/09/2020.

MCDOUGALL, S. Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 49, n. 4, p. 150-158, 2001. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00480169.2001.36223>. Acesso em: 10/05/2021.

MILEVA, R. et al. Oxytetracycline pharmacokinetics after intramuscular administration in cows with clinical metritis associated with *Trueperella pyogenes* infection. **Antibiotics**, v. 9, n.

7, p. 392, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/7/392>. Acesso em: 20 fev. 2022.

MORAIS, C. M. Q. D. J. et al. Presença de resíduos de antibióticos em leite bovino pasteurizado. **Food Science and Technology**, v. 30, p. 33-35, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-20612009005000002&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 10/05/2021.

NERO, L. A. et al. Resíduos de antibióticos em leite cru de quatro regiões leiteiras no Brasil. **Food Science and Technology**, v. 27, n. 2, p. 391-393, 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-20612007000200031&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 28/09/2020.

OLIVEIRA, M. A. L. et al. Terapia intrauterina com antibiótico imediatamente após a inseminação artificial de vacas leiteiras com hipocolesterolemia. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 32, n. 5, p. 549-553, 1997. Disponível em: <https://seer.sct.embrapa.br/index.php/pab/article/view/4676/7368>. Acesso em: 28/09/2020.

OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J.; BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 21, n. 4, p. 444-452, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1678-97412006000400015&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 02/10/2020.

PACHECO-SILVA, E.; SOUZA, J. R.; CALDAS, E. D. **Resíduos de medicamentos veterinários em leite e ovos**. 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422014000100020&script=sci_arttext. Acesso em: 10/05/2021.

RADOSTITS, O. M. et al. Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos. **Guanabara Koogan**, 2002.

RODRIGUES, C. D. F. M. et al. Diagnóstico e tratamento de endometrite em bovinos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. ano VI, n. 10, 2008. Disponível em: http://www.faeF.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/VGuiosiZdOWOirA_2013-5-29-10-28-58.pdf. Acesso em: 28/09/2020.

SANTIN, T. **Avaliação da progressão da microbiota vaginal no período de transição em vacas leiteiras, associada com infecções uterinas**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10131/tde-17102018-085512/en.php>. Acesso em: 10/05/2021.

SANTOS, A. D. F. et al. TRATAMENTO DE ENDOMETRITE BOVINA PÓS PUERPERAL PELAS VIAS INTRAMUSCULAR E INTRA-UTERINA. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 2, p. 602-609, 2009. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/vet/article/view/3360>. Acesso em: 13 nov. 2019.

SANTOS, R. M.; VASCONCELOS, J. L. M. Classificação das infecções uterinas das vacas leiteiras. **Milk Point (on line)**, ago./2006. Disponível em: <https://www.milkpoint.com.br/colunas/jose-luiz-moraes-vasconcelos-ricarda-santos/classificacao-das-infecoes-uterinas-das-vacas-leiteiras-30546n.aspx>. Acesso em:

10/05/2021.

SCHLEMPER, V.; SACHET, A. P. Resíduos de antibióticos no leite pasteurizado e não pasteurizado comercializados no sudoeste do Paraná, Brasil. **Ciência Rural**, v. 47, n. 12, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-84782017001200451&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 28/09/2020.

SHELDON, I. M. et al. Defining postpartum uterine disease in cattle. **Theriogenology**, v. 65, n. 8, p. 1516-1530, 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X05003821>>. Acesso em: 28/09/2020.

SHELDON, I. M. et al. Uterine diseases in cattle after parturition. **The Veterinary Journal**, v. 176, n. 1, p. 115-121, 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023307004327>>. Acesso em: 28/09/2020.

SHELDON, I. M. et al. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. **Biology of reproduction**, v. 81, n. 6, p. 1025-1032, 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biolreprod/article/81/6/1025/2557722?login=false>>. Acesso em: 05/12/2021.

TELES, J. A. A. et al. LEVANTAMENTO DO RESÍDUO DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE BOVINO COMERCIALIZADO EM HIPERMERCADOS E SUPERMERCADOS NO NORDESTE BRASILEIRO. **ENVIRONMENTAL SMOKE**, v. 2, n. 2, p. 47-57, 2019. Disponível em: <<http://www.environmentalsmoke.com.br/index.php/EnvSmoke/article/view/53>> Acesso em: 28/09/2020.

TROMBETE, F. M.; SANTOS, R. R. DOS; SOUZA, A. L. R. Resíduos de antibióticos en la leche comercializada en Brasil: una revisión de los estudios publicados en los últimos años. **Revista chilena de nutrición**, v. 41, n. 2, p. 191-197, 2014. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75182014000200010&script=sci_arttext>. Acesso em: 28/09/2020.

URBANO, J. J. Ñ. Efeito da mastite subclínica na produção de leite e seu tratamento na Unidade de Produção Allpachaka a 3.500 metros acima do nível do mar. Ayacucho. Peru. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n. 2, p. 2105-2125, 2021. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJAER/article/view/29465/23238>>. Acesso em: 10 mar. 2022.

WILLIAMS, E. J. et al. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. **Theriogenology**, v. 63, n. 1, p. 102-117, 2005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X04001220?via%3Dihub>>. Acesso em: 10/10/2021.