

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Avaliação do proteinograma e da bioquímica sérica em cabras com mastite subclínica experimental e submetidas a intervenções terapêuticas

Danielly Dias Moreira
Magister Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2026**

DANIELLY DIAS MOREIRA

Avaliação do proteinograma e da bioquímica sérica em cabras com mastite subclínica experimental e submetidas a intervenções terapêuticas

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Leandro Abreu da Fonseca

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

M838a
2026

Moreira, Danielly Dias, 2001-

Avaliação do proteinograma e da bioquímica sérica em cabras com mastite subclínica experimental e submetidas a intervenções terapêuticas / Danielly Dias Moreira. – Viçosa, MG, 2026.

1 dissertação eletrônica (117 f.): il. (algumas color.).

Orientador: Leandro Abreu da Fonseca.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Veterinária, 2026.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2026.288>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Caprinos - Doenças - Tratamento. 2. Mastite. 3. *Staphylococcus*. 4. Soro. 5. Úbere - Doenças. I. Fonseca, Leandro Abreu da, 1980-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Veterinária. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

CDD 22. ed. 636.3089819

DANIELLY DIAS MOREIRA

Avaliação do proteinograma e da bioquímica sérica em cabras com mastite subclínica experimental e submetidas a intervenções terapêuticas

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 9 de abril de 2026.

Assentimento:

Danielly Dias Moreira
Autora

Leandro Abreu da Fonseca
Orientador

Essa dissertação foi assinada digitalmente pela autora em 28/05/2026 às 22:17:07 e pelo orientador em 24/06/2026 às 15:39:55. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **JWLO.OB16.5EWO** e clique no botão 'Validar documento'.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me permitido chegar até aqui e por ter me aberto as portas, me mostrado o caminho e também por me guiar nos momentos de dificuldade.

Agradeço ao meu esposo Thiago, que sempre me apoiou e que, nos momentos difíceis, sempre foi meu suporte e também por confiar mais em mim do que eu mesma em alguns momentos.

Agradeço à minha família, que sempre esteve ao meu lado, especialmente ao meu pai, pois, sem ele, não teria concretizado meus estudos.

Agradeço aos meus professores da graduação, que confiaram no meu potencial, especialmente à professora Caroline, por seu apoio e paciência imensuráveis. Também agradeço ao professor Adriano, que se tornou um grande amigo e colega na pós-graduação, que confiou tanto em meu potencial que, se não fosse por seu apoio, não teria chegado até aqui.

Agradeço também ao meu orientador Leandro Abreu da Fonseca pela excelente orientação e, principalmente, por ter me recebido de portas abertas em seu laboratório. E também aos amigos e colegas do programa e do laboratório pelo apoio e parceria.

Agradeço ao autor primário desta obra, Richard, pois, sem sua genialidade, ajuda e orientações excepcionais, esta obra não existiria.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Agradeço à UFV pela oportunidade de realizar a pós-graduação. Uma universidade de excelência e lindíssima, um orgulho para mim. Obrigado pela formação de excelência.

RESUMO

MOREIRA, Danielly Dias, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, abril de 2026. **Avaliação do proteinograma e da bioquímica sérica em cabras com mastite subclínica experimental e submetidas a intervenções terapêuticas.** Orientador: Leandro Abreu da Fonseca.

A mastite é uma das principais causas de prejuízos na caprinocultura leiteira, de forma que os *Staphylococcus sp.* têm se destacado nos últimos anos como causadores da afecção em caprinos, porém, informações sobre a patogenicidade e efeitos sistêmicos da mastite subclínica (MSC) ainda são escassas. O objetivo desta dissertação foi investigar proteinograma e bioquímica no soro sanguíneo de cabras com mastite subclínica, e que foram posteriormente submetidas ao transplante de microbiota de leite (TML) seguido pela infusão de 7-epiclusianona por via intramamária. Além disso, um levantamento por meio de uma revisão sistemática com metanálise sobre o proteinograma sérico de pequenos ruminantes hígidos também foi realizado. Amostras de soro de seis cabras lactentes primíparas foram submetidas à eletroforese de zona capilar para o fracionamento proteico, assim como para avaliação dos parâmetros de função renal, enzimas hepáticas, lipídeos e minerais. A análise estatística realizada através do teste Anova One-Way com post-hoc de Tukey ($p < 0,05$), que comparou as fases do estudo: baseline, fase de infecção (dias 1-7), TML (dias 10-20) seguido pela infusão de 7-epiclusianona (dias 22-28) e período de resiliência (dias 30-38). A mastite subclínica causou impactos no proteinograma após a infecção, caracterizados pela elevação das frações de 2 e 1, aumento da fração de 2 durante o TML e da proteína e globulinas totais durante o tratamento com 7-epiclusianona ($p < 0,05$). Dentre os parâmetros bioquímicos, observou-se variação dos triglicerídeos ($p = 0,032$) e redução do magnésio ($p = 0,007$). No TML houve redução da concentração de ureia, creatinina, magnésio e cálcio, enquanto o tratamento com 7-epiclusianona resultou em aumento das enzimas GGT e FA. Durante a resiliência apresentou estabilidade das enzimas hepáticas e cálcio, e diminuição do magnésio. Um padrão de resposta tardio imune é descrito na MSC, a qual é associada a uma resposta humoral mais lenta em comparação à mastite clínica. A elevação de substratos lipídicos e magnésio após a infecção pode estar associada à mobilização de recursos atrelados à reação inflamatória. Por outro lado, o aumento das enzimas hepáticas durante o tratamento com 7-epiclusianona foi seguido por rápida recuperação durante a resiliência. A revisão sistemática reuniu ao todo vinte e quatro estudos elegíveis, totalizando 884 animais. Foi observado que houve diferenças na concentração sérica da proteína total

entre pequenos ruminantes, assim como variações importantes na distribuição das frações globulínicas entre os estudos. Além disso, a eletroforese utilizando o suporte de acetato de celulose foi a técnica mais utilizada na obtenção do proteinograma sérico. Conclui-se que a mastite por *Staphylococcus warneri* promoveu alterações no proteinograma e na bioquímica sérica. Além disso, os tratamentos empregados também foram capazes de repercutir em nível sistêmico, porém, sem prejuízos à homeostase orgânica, evidenciando o TML e 7-epiclusianona como métodos de tratamento alternativos potenciais da MSC em cabras.

Palavras-chave: caprinocultura; *Staphylococcus*; soro; terapia; úbere

ABSTRACT

MOREIRA, Danielly Dias, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, April, 2026.
Evaluation of proteinogram and serum biochemistry in goats with experimental subclinical mastitis and those undergoing therapeutic interventions. Adviser: Leandro Abreu da Fonseca.

Mastitis is one of the leading causes of economic losses in dairy goat farming, and *Staphylococcus spp.* have emerged in recent years as important etiological agents of the disease in goats. However, information regarding the pathogenicity and systemic effects of subclinical mastitis (SCM) remains scarce. The aim of this dissertation was to investigate the serum proteinogram and biochemical profile of goats with subclinical mastitis that were subsequently subjected to milk microbiota transplantation (MMT) followed by intramammary infusion of 7-epiclusianone. In addition, a survey through a systematic review with meta-analysis on the serum proteinogram of healthy small ruminants was also conducted. Serum samples from six primiparous lactating goats were subjected to capillary zone electrophoresis for protein fractionation, as well as evaluation of renal function parameters, hepatic enzymes, lipids, and minerals. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test ($p < 0.05$), comparing the study phases: baseline, infection phase (days 1–7), MMT (days 10–20) followed by 7-epiclusianone infusion (days 22–28), and resilience period (days 30–38). Subclinical mastitis caused changes in the proteinogram after infection, characterized by increased 2 and 1 fractions, elevation of the 2 fraction during MMT, and increased total protein and globulin concentrations during treatment with 7-epiclusianone ($p < 0.05$). Among the biochemical parameters, variations in triglyceride concentrations ($p = 0.032$) and a reduction in magnesium levels ($p = 0.007$) were observed. During MMT, reductions in urea, creatinine, magnesium, and calcium concentrations were detected, whereas treatment with 7-epiclusianone resulted in increased gamma-glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) activities. During the resilience period, hepatic enzyme and calcium concentrations remained stable, while magnesium levels decreased. A delayed immune response pattern has been described in SCM, which is associated with a slower humoral response compared to clinical mastitis. The increase in lipid substrates and magnesium following infection may be associated with the mobilization of resources linked to the inflammatory response. Conversely, the elevation in hepatic enzymes during treatment with 7-epiclusianone was followed by rapid recovery during the resilience period. The systematic review included a total of

twenty-four eligible studies, comprising 884 animals. Differences in serum total protein concentrations among small ruminants were observed, as well as important variations in the distribution of globulin fractions across studies. Furthermore, electrophoresis using cellulose acetate support was the most commonly employed technique for obtaining the serum proteinogram. In conclusion, mastitis caused by *Staphylococcus warneri* promoted alterations in the serum proteinogram and biochemical profile. In addition, the treatments employed were also capable of inducing systemic effects without impairing organic homeostasis, highlighting MMT and 7-epiclusianone as potential alternative therapeutic approaches for subclinical mastitis in goats.

Keywords: goat farming; *Staphylococcus*; serum; therapy; udder

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão sistemática e meta-análise

Figura 1 - Diagrama PRISMA para os processos de busca e seleção de estudos	36
Figura 2 - Distribuição de frações de globulina entre os estudos de acordo com a espécie	41
Figura 3 - Metanálise das variáveis proteína, albumina, globulina total e relação A/G	43
Figura 4 - Funnel plots apresentando a distribuição das médias entre os estudos	47

Material e Métodos

Figura 1 - Esquema ilustrativo da divisão das cabras utilizadas no estudo para indução de mastite e fases do resgate terapêutico	58
Quadro 1 - Cronograma de coletas e intervenções durante o período experimental	59

Capítulo 1

Figura 1 - Perfil eletroforético das proteínas séricas do soro sanguíneo das cabras pardas alpinas híbridas obtidas por meio de CZE	67
Figura 2 - Comportamento temporal do padrão eletroforético da proteína total sérica, albumina, globulinas totais, razão albumina/globulina, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e γ -globulina durante todo o período avaliado	74

Capítulo 2

Figura 1 - Parâmetros de função renal, enzimas hepáticas, perfil metabólico e mineral em cabras com mastite experimental por <i>Staphylococcus warneri</i>	102
--	-----

LISTA DE TABELAS

Revisão sistemática e meta-análise

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	37
---	----

Capítulo 1

Tabela 1 - Composição do proteinograma sérico das cabras no baseline, dia da inoculação do <i>Staphylococcus warneri</i> e até sete dias após a inoculação do intramamária	69
Tabela 2 - Composição do proteinograma sérico das cabras durante o tratamento com transplante de microbiota de leite.	70
Tabela 3 - Composição do proteinograma sérico das cabras durante o tratamento com 7-epiclusianona	71
Tabela 4 - Composição do proteinograma sérico das cabras durante o período de resiliência	73
Tabela 5 - Valores médios e desvio padrão de proteína sérica (g/dL) albumina, globulinas e relação A/G das cabras dentre as fases do estudo	76

Capítulo 2

Tabela 1 - Parâmetros bioquímicos séricos das cabras com mastite subclínica induzida por <i>Staphylococcus warneri</i> , avaliados no baseline, no D0 e até sete dias pós-inoculação do agente	93
Tabela 2 - Valores de bioquímica renal, enzimas hepáticas e perfil metabólico de cabras com mastite e submetidas ao transplante de microbiota e tratamento com 7-epiclusianona	97
Tabela 3 - Comparação do comportamento dos parâmetros de função renal, enzimas hepáticas, metabolismo energético e lipídico das cabras dentre as fases do estudo	101

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1. A produção de caprinos e o leite	13
2.2. Diagnóstico e manejo da mastite em cabras de leite.....	16
2.3. Uso de técnicas complementares no diagnóstico da mastite	18
2.3.1. O proteinograma sérico.....	18
2.3.2. A bioquímica sérica	20
2.4. Tratamento da mastite em ruminantes	21
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	23
3. OBJETIVOS.....	29
3.1. Objetivo geral.....	29
3.2. Objetivos específicos	29
4. REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE: PERFIL ELETROFORÉTICO DO PROTEINOGRAMA SÉRICO DE PEQUENOS RUMINANTES HÍGIDOS.....	30
4.1. INTRODUÇÃO	32
4.2. METODOLOGIA	33
4.2.1. Desenho experimental	33
4.2.2. Estratégia de busca	33
4.2.3. Critério de elegibilidade.....	34
4.2.4. Seleção dos estudos e extração de dados	34
4.2.5. Síntese e análise dos dados	35
4.3. RESULTADOS	36
4.3.1. Busca bibliográfica e características dos estudos	36
4.3.2. Análise qualitativa e padrão das frações globulínicas.....	40
4.3.3. Análise quantitativa e metanálise do proteinograma.....	42
4.3.4. Análise de viés	47
4.4. DISCUSSÃO.....	48
4.5. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
5. MATERIAL E MÉTODOS	56
5.1. Origem das amostras.....	56
5.1.1. Alocação e seleção dos animais	56
5.2. Desenho experimental	58
5.3. Transplante de microbiota de leite.....	60
5.4. Tratamento com 7-epiclusianona	60

5.5. Processamento das amostras	61
5.5.1. Eletroforese de zona capilar	61
5.5.2. Análises bioquímicas	62
5.6. Análise estatística	62
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS	63
Capítulo 1 - Proteinograma sérico de cabras com mastite subclínica experimental e resposta ao transplante de microbiota seguido por 7-epiclusianona	64
1. INTRODUÇÃO	65
2. RESULTADOS	66
2.1. Padrão eletroforético das proteínas séricas	66
2.2. Perfil eletroforético das cabras ao longo do estudo	68
2.3 Comportamento do proteinograma sérico das cabras do período sadio até o fim das intervenções terapêuticas	73
3. DISCUSSÃO	77
4. CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
Capítulo 2 - Avaliação da bioquímica sérica em cabras com mastite subclínica causada por <i>Staphylococcus warneri</i> e submetidas a intervenções terapêuticas	91
1. INTRODUÇÃO	92
2. RESULTADOS	93
2.1. Comportamento dos parâmetros bioquímicos: perfil renal, enzimas hepáticas, metabolismo lipídico e mineral	94
2.1.1. Perfil renal e hepático	94
2.1.2. Perfil lipídico	95
2.1.3. Homeostase mineral	95
2.2. Comportamento dos parâmetros bioquímicos avaliados durante o transplante de microbiota e tratamento com 7-epiclusianona	96
2.2.1. Perfil lipídico	96
2.2.2. Perfil renal e hepático	99
2.2.3. Homeostase mineral	100
2.3. Avaliação dos parâmetros bioquímicos de cabras com mastite causada por <i>S. warneri</i> e submetidas ao TML e infusão intramamária de 7-epiclusianona e suas implicações sistêmicas	100
3. DISCUSSÃO	105
4. CONCLUSÃO	111
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
CONSIDERAÇÕES FINAIS	117

1. INTRODUÇÃO GERAL

A produção do leite de cabra e seus derivados representa um dos setores mais rentáveis na caprinocultura, de forma que a qualidade do leite se torna um fator crucial para sua comercialização (AKTER et al., 2020). E em 2017 a população de cabras leiteiras no mundo foi estimada em aproximadamente 218 milhões de animais pela Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO, 2019). E em 2024 a população estimada de caprinos no Brasil foi mensurada em 13.292.884 animais (IBGE, 2024).

Algumas doenças podem afetar a integridade do úbere, causando perdas econômicas e produtivas, dentre as quais se destaca a mastite (AKTER et al., 2020; MACHADO et al., 2022). Está associada à agentes etiológicos distintos (YUAN; PENG; GURUNATHAN, 2017), destacando-se neste sentido as bactérias gram-positivas do gênero *Staphylococcus sp.* como causadoras de mastite subclínica em caprinos, responsáveis por grandes perdas produtivas e capazes de gerar surtos em larga escala em rebanhos leiteiros (MISHRA et al., 2014; NOVAC et al., 2022).

Alterações ocorrem na composição físico-química do leite produzido por animais acometidos pela mastite (YUAN; PENG; GURUNATHAN, 2017), que ocorrem em decorrência do processo inflamatório no úbere (NOVAC et al., 2022). Todavia, apesar de ser uma condição localizada, a mastite também pode causar alterações sistêmicas. Porém, estudos complementares se fazem necessários a fim de compreender de fato os mecanismos de lesão e impactos nos analitos sanguíneos. Visando complementar os métodos de diagnóstico preexistentes, especialmente em pequenos ruminantes considerando suas particularidades fisiológicas, proporcionando adequando estadiamento assim como em resposta a tratamentos empregados (ILIEV; GEORGIEVA, 2019).

O proteinograma sérico consiste na composição sérica de proteínas presentes no soro sanguíneo dos animais (TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014). De forma que, alterações em sua composição podem fornecer subsídios para a identificação de desordens orgânicas (ILIEV; GEORGIEVA, 2019). Já a bioquímica sérica fornece informações que permite a avaliação do funcionamento e lesão de diversos órgãos. Com base nisso, é possível realizar diagnósticos precoces e adotar intervenções

terapêuticas mais eficazes (KLINKE; SILVA, 2025), além de avaliar o nível de respostas celulares e sistêmicas de tecidos e órgãos aos danos (ABBA et al., 2013).

O uso generalizado de agentes antimicrobianos contribui para o aumento da resistência, tornando necessárias estratégias terapêuticas alternativas (UZOKA et al., 2024; UZOKA et al., 2025a). Neste sentido, o Transplante de Microbiota do Leite (TML) consiste na infusão de leite de uma cabra hígida no úbere mastítico visando o restabelecimento da microbiota, o qual já apresentou resultados positivos na restauração do microbioma e na composição do leite (POLVEIRO, 2022; UZOKA, 2025). Já a 7-epiclusianona é um composto bioativo com funções antimicrobianas (BARROS et al. 2017), que já demonstrou resultados satisfatórios no tratamento da mastite em caprinos (UZOKA et al., 2025a).

O modelo experimental de mastite aqui utilizado é compartilhado com estudos anteriores do grupo que avaliaram os impactos no leite causados pela mastite induzida experimentalmente por *S. warneri* e resposta ao transplante de microbiota de leite (POLVEIRO, 2022), estudo microbiológico e elementares do leite (CALDEIRA, 2024), a investigação prévia os efeitos dos protocolos de tratamento sobre a carga patogênica intramamária (UZOKA et al., 2025b) e sobre o perfil de elementos químicos e biomarcadores minerais no leite (UZOKA et al., 2025a), utilizando o mesmo modelo experimental. A presente dissertação teve como objetivo complementar os resultados desses estudos ao avaliar as repercussões sistêmicas da infecção e dos tratamentos por meio do proteinograma sérico e analitos bioquímicos no soro sanguíneo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. A produção de caprinos e o leite

A produção de caprinos está presente em todos os continentes (FAO, 2019), porém, já foi considerada restrita apenas a pequenos produtores ou ainda onde as condições de criação eram consideradas desfavoráveis para criação de bovinos ou ovinos, devido a sua grande capacidade de adaptação (MILLER; D. LU, 2019). Entretanto, atualmente o setor tem se tornado um negócio atrativo devido à valorização comercial de seus produtos no mercado, entre eles o leite (MILLER; D. LU, 2019). Além disso, a espécie desempenha um papel importante na manutenção

da biodiversidade e se destaca devido à elevada rusticidade e resistência (BAUDOIN et al., 2015; MHLANGA; MUTIBVU; MBIRIRI, 2018; MILLER; D. LU, 2019).

O leite é uma das fontes alimentares de origem animal mais populares no mundo e a demanda por produtos lácteos aumenta à medida que a população cresce (NOVAC et al., 2022). Em 2017 a população global de cabras leiteiras foi estimada em 218 milhões de animais, apresentando crescimento ascendente desde 1990 e que aumenta anualmente (FAO, 2019). A produção mundial foi estimada em 18,7 milhões de toneladas de leite em 2017, apresentando um aumento de 16% desde 2007 (FAO, 2019). Num cenário mundial, o continente asiático registrou maior aumento na produção entre os anos de 2007 a 2017, representando um aumento de aproximadamente 22% na produção mundial, seguido pelos continentes Africano (13%), Oceania (9%), Américas (5%) e Europa continental (4%) (MILLER; D. LU, 2019).

O continente americano foi responsável por aproximadamente 4,4% da produção mundial de leite na última avaliação realizada em 2017 (FAO, 2019). Por outro lado, quando em comparação com outros continentes, ainda é baixa (D. LU; MILLER, 2019). Contudo, o comércio do leite caprino demonstra-se promissor, devido à elevada valorização de seus produtos e apreciação pelos consumidores (DARCAN; SILANIKOVE, 2018; MILLER; D. LU, 2019), considerando seus benefícios nutricionais na saúde de seus consumidores (D. LU; MILLER, 2019).

Na América do Sul, o Brasil é o país que mais cresce a indústria caprina leiteira, mas a maior parte ainda é destinada ao consumo familiar em um sistema de agricultura (MONTEIRO; BRISOLA; FILHO, 2021), que conta com o apoio governamental no incentivar da produção (D. LU; MILLER, 2019). Em 2017, o Brasil produziu mais de 250 mil toneladas de leite (FAO, 2019). De forma que, aproximadamente 90% da população caprina está concentrada na região Nordeste do país, na qual o sistema é predominantemente extensivo, seguindo para as regiões Sul e Sudeste, com sistema em regime intensivo e semi-intensivo, respectivamente (D. LU; MILLER, 2019).

A qualidade do leite é extremamente importante para a sua comercialização (AKTER et al., 2020), entre as doenças que acometem pequenos ruminantes, a

mastite se destaca por comprometer o status de saúde das cabras lactantes (ZANINELLI et al., 2016; AKTER et al., 2020) e por causar perdas produtivas e da qualidade do leite (AKTER et al., 2020; PISANU et al., 2020). Os custos estão relacionados à redução da produtividade, descarte do leite, abate precoce, tratamento e manejo sanitário (SHARMA et al., 2013; MISHRA et al., 2018).

A mastite é definida como o surgimento de um processo inflamatório do tecido glandular do úbere e geralmente está associada à infecção (TIBEBU et al., 2025). Secundariamente, ocorrem reações físico-químicas no leite, atreladas a uma grande variedade de patógenos, incluindo vírus, bactérias, fungos e algumas toxinas (YUAN; PENG; GURUNATHAN, 2017; AKTER et al., 2020), de modo que as bactérias se destacam nesse sentido (MATUOZZO et al., 2020). Surtos de mastite em rebanhos estão altamente correlacionados com a falta de higiene durante a ordenha no ambiente (YUAN; PENG; GURUNATHAN, 2017). Reduzindo o bem-estar animal, além de gerar potenciais riscos à saúde pública (JOHLER et al., 2015; AKTER et al., 2020; MATUOZZO et al., 2020).

A casuística considerando as formas de apresentação clínica tem obtido importantes variações considerando diferentes localidades (CONTRERAS et al., 2007). Com isto, a mastite pode ser classificada em mastite clínica (MC) e subclínica (MSC) (CONTRERAS et al., 2007; JOHLER et al., 2015; AKTER et al., 2020; NOVAC et al., 2022). A MC é caracterizada pela presença de sinais de inflamação no úbere e alterações visíveis no leite. Enquanto a MSC é caracterizada pela ausência de sinais clínicos, mudanças na composição do leite pelo aumento da contagem de células somáticas (CCS) (AKTER et al., 2020). A MSC é o subtipo mais recorrente em cabras leiteiras (PERSSON; OLOFSSON, 2011; TOMMASONI et al., 2023), onde o leite possui aspecto normal e sem anormalidades visíveis, o que dificulta o diagnóstico (MISHRA et al., 2018), se fazendo neste caso necessário o uso de métodos de diagnóstico complementares (MATUOZZO et al., 2020).

A prevalência de MSC representa ao menos 30% da casuística, enquanto a incidência de MC normalmente é inferior a 5% dos casos (CONTRERAS et al., 2007; JOHLER et al., 2015; AKTER et al., 2020; NOVAC et al., 2022). Dentre os causadores da mastite, bactérias Gram-positivas pertencentes ao gênero *Staphylococcus sp.*, obtêm destaque (CONTRERAS et al., 2007; MCDUGALL; MALCOLM; PROSSER,

2014; AKTER et al., 2020; HOQUE et al., 2024). A MSC é associada principalmente a bactérias classificadas como *Staphylococcus não-aureus* (SNA), incluindo neste sentido bactérias pertencentes ao grupo das *Staphylococcus coagulase negativa* (SCN) (MISHRA et al., 2014; NOVAC et al., 2022).

O grupo das bactérias pertencente aos SNA se destaca como importante agente causador de MSC, podendo em surtos, superar a infecção por *Staphylococcus aureus*. Entretanto, apesar de sua elevada importância suas implicações na saúde dos animais ainda são pouco descritas pela literatura (HOQUE et al., 2024). A bactéria *Staphylococcus warneri* é classificada como Gram-positiva, foi isolada pela primeira vez isolada em 1975 na pele de humanos (KLOOS; SCHLEIFER, 1975). As infecções causadas pelo agente podem ocasionar em MC e MSC, contudo, é predominante a apresentação subclínica na mastite (DEINHOFER; PERNTHANER, 1995), capaz de causar surtos em leiteiros (HOQUE et al., 2024).

Com isso, mudanças como elevada contagem bacteriana, pH alterado e elevada contagem celular no leite refletem diretamente na qualidade do produto final (MATUOZZO et al., 2020). Além disso, o estresse oxidativo resulta na liberação de espécies de oxigênio reativos (LYKKESFELDT; SVENDSEN, 2007; CELI, 2010). A inflamação causa danos ao epitélio secretor mamário, radicais citotóxicos e citocinas pró-inflamatórias são liberados por leucócitos que se encontram aumentados no leite, além das células epiteliais glandulares como resposta ao processo inflamatório. Algumas citocinas como TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, incluindo óxido nítrico, que aumenta durante infecções, assim como as dosagens de nitrito e nitrato aumentam no sangue e no leite (CELI, 2010).

2.2. Diagnóstico e manejo da mastite em cabras de leite

Em caprinos, o diagnóstico da mastite é realizado rotineiramente por meio da avaliação de sinais clínicos e da análise do leite, além de exames microbiológicos (MATUOZZO et al., 2020). Contudo, a detecção de MC é considerada relativamente mais simples, podendo ser feita primordialmente por meio de avaliação visual do úbere e do leite (TIBEBU et al., 2025). Por outro lado, na MSC a ausência de sinais clínicos dificulta o seu diagnóstico (TOMMASONI et al., 2023), que é realizado

normalmente apenas por meio da detecção de alterações na composição do leite (MATUOZZO et al., 2020; TIBEBU et al., 2025).

Matuozzo e colaboradores (2020) caracterizaram a mastite em cabras por meio da análise de amostras de leite dos animais e sinais clínicos apresentados. Com isso, cabras que não apresentavam sinais clínicos, mas que tinham ao menos um valor positivo no exame bacteriológico e valores variáveis de CCS eram classificadas com MSC. Amostras de leite de animais que apresentavam sinais clínicos, valores positivos no exame bacteriológico e valores variáveis de CCS foram classificadas como MC, enquanto que, cabras sem sinais clínicos somado com testes bacteriológicos negativos e um valor de CCS $< 500 \times 10^3$ células /mL foram consideradas sadias (MATUOZZO et al., 2020).

As células epiteliais e os leucócitos presentes no leite são liberados em resposta à inflamação, denominados células somáticas (SHARMA et al., 2013). A CCS é utilizada no diagnóstico de mastite (KOOP et al., 2012), entretanto, a realização do teste em cabras deve ser interpretada com cautela, visto que a espécie apresenta elevada contagem de células de forma fisiológica quando comparada a bovinos (WOODING et al., 1977). Além disso, o valor da CCS no leite de cabra pode ser influenciado por diversos fatores, como raça, estágio de lactação, tipo de parto, estro, variações diurnas, mensais e sazonais (MATUOZZO et al., 2020). Além disso, ela pode ser fisiologicamente mais elevada e menos representativa de inflamação quando comparada à secreção merócrina observada em vacas e ovelhas. Com isto, se fazendo necessário a utilização de métodos alternativos para confirmação do diagnóstico de mastite em cabras (JIMENEZ-GRANADO et al., 2014; MATUOZZO et al., 2020).

O teste "California Mastitis Test" (CMT) tem sido amplamente utilizado como ferramenta para detecção de inflamação mamária em ruminantes (KANDEEL et al., 2018). O teste CMT é capaz de detectar mudanças na composição natural do leite (AKTER et al., 2020), é considerado um teste importante no diagnóstico da mastite subclínica. Assim como a cultura do leite que permite a identificação do agente ou agentes causadores (FONSECA et al., 2021). Além dos métodos tradicionais, novas técnicas têm sido desenvolvidas a fim de aprimorar o diagnóstico e o monitoramento

da mastite em pequenos ruminantes, considerando as peculiaridades entre as espécies (MATUOZZO et al., 2020; PISANU et al., 2020)

Métodos mais sofisticados têm contribuído para auxiliar no diagnóstico da mastite, como é o caso das técnicas em biologia molecular (EL-SAYED et al., 2017; TOMMASONI et al., 2023) e proteômica (THOMAS et al., 2016; PISANU et al., 2020). Dessa forma, o uso de MALDI-TOF e investigação por biomarcadores vem sendo estudados por meio da utilização de fluidos dos animais, como é o caso do leite e do sangue (TOMMASONI et al., 2023).

2.3. Uso de técnicas complementares no diagnóstico da mastite

A mastite é uma condição inflamatória local e que é capaz também de causar alterações sistêmicas, resultando numa resposta de fase aguda (ECKERSALL; BELL, 2010; TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014). Nesse contexto, a MSC tem recebido cada vez mais destaque, visto a dificuldade em seu diagnóstico caracterizado pela ausência de sinais clínicos visíveis, o que reforça a necessidade da busca por meios diagnóstico confiáveis. Contudo, seus efeitos específicos sobre a saúde e o desempenho produtivo de pequenos ruminantes ainda são pouco esclarecidos (CALDEIRA, 2024; HOQUE et al., 2024).

Em casos de mastite subclínica, o diagnóstico é considerado mais difícil em comparação à mastite clínica e gangrenosa, já que o quadro subclínico não apresenta sinais visíveis no úbere e no leite (SALEH et al., 2022). No entanto, além das modificações das características físico-químicas utilizadas rotineiramente no leite, alterações séricas são de suma importância para avaliar o nível de respostas celulares e sistêmicas de tecidos e órgãos a danos (ABBA et al., 2013).

2.3.1. O proteinograma sérico

O soro sanguíneo é composto por uma grande variedade de moléculas, as quais são representadas majoritariamente por proteínas. Tais componentes diferem estruturalmente e participam em vários processos fisiológicos, como síntese de anticorpos, transporte de compostos, íons, enzimas, inibidores enzimáticos e fatores

de coagulação. Dessa forma, a análise da composição sérica de proteínas é importante na abordagem de desordens homeostáticas, fornecendo assim informações relevantes sobre o status de saúde dos animais (SILVA; LOPES; FARIA, 2008).

O proteinograma sérico, ou perfil de proteínas séricas, pode ser determinado por meio de técnicas de eletroforese e proteômica. Sua composição é bastante dinâmica, assim, pode ser influenciada pelas condições de vida em que o indivíduo se encontra em um determinado momento (TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014). A eletroforese consiste em um método eficiente para realizar o fracionamento dessas proteínas, separando-as conforme suas características moleculares (THRALL, 2007; SCOTT; STOCKHAM, 2011), e originando um eletroferograma (ECKERSALL, 2008). O fracionamento eletroforético promove a movimentação das proteínas por meio da criação de um campo elétrico. Este movimento permite a separação em subgrupos de acordo com sua carga e tamanho molecular (THRALL, 2007; SCOTT; STOCKHAM, 2011).

A eletroforese do soro sanguíneo resulta no fracionamento das proteínas séricas em albumina e globulinas (α 1-, α 2-, β 1-, β 2-, γ 1- e γ 2-globulinas) (ECKERSALL, 2008), as quais possuem uma diversas proteínas como peso molecular e carga aproximados situado em cada banda. As proteínas de fase aguda (PFAs) são marcadores importantes de inflamação e são encontradas principalmente nas frações de α (REGENITER; SIEDE, 2018), como a haptoglobina, a alfa-2-macroglobulina e ceruloplasmina que normalmente são produzidas em variados quadros patológicos (SILVA; LOPES; FARIA, 2008). Já a fração das β -globulinas é composta por um grupo heterogêneo de proteínas, as quais destacam-se as β -lipoproteínas, transferrina e componente C3 do complemento (SILVA; LOPES; FARIA, 2008). Enquanto a fração das γ -globulinas é composta quase em sua totalidade por imunoglobulinas (REGENITER; SIEDE, 2018).

Na década de 1980 foi implantada a aplicação da eletroforese com auxílio de capilares de sílica fundida, o que permiti a aplicação de altas voltagens que agilizam a corrida e reduziram o aquecimento em decorrência do efeito Joule, e que necessita de um pequeno volume amostral. O equipamento possui um capilar, com diâmetro interno entre 20 e 100 μ m e comprimento entre 20 e 60 cm, com as extremidades

mergulhadas em um recipiente contendo eletrólito e eletrodos ligados a um gerador de alta voltagem. É por meio de um detector que é gerado um gráfico que mostra a evolução da corrida eletroforética em função do tempo, denominado eletroferograma (PETRUCI et al., 2022).

Dessa forma, a eletroforese de zona capilar apresenta vantagens sobre os métodos tradicionais por se tratar de um método automatizado, sensível e com alta confiabilidade em seus resultados (PETRUCI et al., 2022). Com isso, a determinação do perfil de proteínas séricas por meio da eletroforese pode auxiliar na identificação de desordens orgânicas, como é o caso da mastite (ILIEV; GEORGIEVA, 2019).

2.3.2. A bioquímica sérica

O exame bioquímico é uma ferramenta essencial na prática clínica veterinária, permitindo a avaliação detalhada do funcionamento de diversos órgãos. Com base nisso, é possível realizar diagnósticos precoces e adotar intervenções terapêuticas mais eficazes, garantindo a melhoria da qualidade de vida dos animais (KLINKE; SILVA, 2025). Processos inflamatórios normalmente são caracterizados por sinais locais, contudo, a depender da intensidade, podem gerar também repercussões sistêmicas, como ocorre na mastite, os quais podem ser identificados por meio da avaliação dos parâmetros sanguíneos (GARBA et al., 2019).

Uma ampla variedade de técnicas tem sido incorporadas em diferentes aparelhos, que são utilizados na bioquímica clínica veterinária. A técnica que utiliza a fotometria de absorbância ou de refletância é utilizada para mensurar a maioria das substâncias que compõem os perfis bioquímicos clínicos. Fotometria é um termo geral utilizado para descrever uma técnica bioquímica analítica em que a concentração de substâncias e a atividade de enzimas são determinadas pela mensuração da intensidade da passagem ou da emissão de luz através de uma câmara de testes. Já absorbância é uma técnica analítica em que as concentrações de substâncias são determinadas dirigindo-se um feixe de luz através de uma solução contendo a substância a ser detectada (ou um produto dessa substância) e mensurando-se a quantidade de luz que cada uma absorve (THRALL et al., 2015).

Na medicina veterinária, os analitos da bioquímica sérica desempenham um papel fundamental na compreensão dos processos metabólicos e na identificação de alterações fisiológicas que podem indicar doenças ou disfunções orgânicas em animais (KLINKE; SILVA, 2025). Na mastite já foram relatados em estudos prévios com ruminantes, os quais relataram alterações além das afecções locais, como foram mencionadas alterações do metabolismo sanguíneo de minerais, elevação sérica de enzimas hepáticas (ABD EL-LATIF; MOUSTAFA; EL-RAMADY, 2010; ASHIQUE et al., 2023), assim com modificação dos parâmetros de função renal (STANOJEVIĆ et al., 2023).

O diagnóstico da mastite é feito rotineiramente por meio da avaliação dos parâmetros do leite, como teste de CBT, CCS e CMT (POLVEIRO, 2022). Contudo, esses métodos foram criados para uso voltado a bovinos, porém, também são utilizados em outras espécies de forma adaptada. Todavia, devem ser consideradas as particularidades dentre as espécies quanto à composição do leite, o que pode causar confundimento durante a interpretação (GARBA et al., 2019). Com isso, a avaliação suplementar e meios diagnósticos alternativos têm sido buscados (GARBA et al., 2019). Portanto, a avaliação laboratorial do soro sanguíneo em casos de mastite em ruminantes se torna um item suplementar de elevada importância quando se trata da avaliação do nível de respostas celulares e sistêmicas de tecidos e órgãos aos danos (ABBA et al., 2013).

2.4. Tratamento da mastite em ruminantes

O uso generalizado de agentes antimicrobianos contribui para a resistência antimicrobiana global, tornando necessárias estratégias terapêuticas alternativas (UZOKA et al., 2025a). O transplante de microbiota consiste em uma adaptação do transplante de microbiota fecal, cuja a técnica envolve a transferência de microrganismos benéficos de animais saudáveis para doentes, a fim de restabelecer a microbiota sadia, e que já demonstrou potencial terapêutico em diversas condições (NIEDERWERDER, 2018). O Transplante de Microbiota do Leite (TML) é uma adaptação do transplante de microbiota fecal, representa uma abordagem promissora que contribui para a restauração do equilíbrio do microbioma, assim como

reestabelecimento da composição normal do leite (POLVEIRO, 2022; UZOKA et al., 2025a; UZOKA et al., 2025b).

O TML tem sido explorado com intuito de retornar o equilíbrio de microrganismos no úbere, rompendo assim com o estado de disbiose da glândula mamária ocasionado pela infecção (MA et al., 2018; HU et al., 2020), que eram modelos estipulados apenas em monogástricos (POLVEIRO, 2022). Em ruminantes, essa técnica tem sido utilizada para realizar a transfaunação da microbiota do rumem, a fim de intervir de forma positiva na microbiota responsável por processos metabólicos relacionados à eficiência da digestão de bovinos (STEINER et al., 2020). Com base nisto, o transplante de microbiota tem demonstrado ser um tratamento promissor alternativo ao uso de antibióticos (POLVEIRO, 2022), por isso, mais estudos se fazem necessários a fim de avaliar seus efeitos na mastite e sua resposta sistêmica.

A 7-epiclusianona é um composto bioativo oriundo do fruto da *Garcinia brasiliensis* (bacupari), considerada uma alternativa promissora e já demonstrou resultados favoráveis na mastite caprina (POLVEIRO, 2022; UZOKA et al., 2025a; UZOKA et al., 2025b). Este composto apresenta diversas atividades biológicas, incluindo efeitos anticancerígenos (SALES et al. 2015), anti-inflamatórios e antinociceptivos (SANTA-CECÍLIA et al. 2011), propriedades anti-Trypanosoma (ALMEIDA ALVES et al. 1999), capacidade antianafilática (NEVES et al. 2007), atividade anti-HIV (PICCINELLI et al. 2005) e funções antimicrobianas e bacteriostáticas (BARROS et al. 2017). Além disso, o composto já comprovou ser capaz de alcançar níveis séricos capazes de causar respostas a nível sistêmico em murinos (CASTRO et al., 2018; CASTRO et al., 2020). Entretanto, seus mecanismos de ação ainda permanecem pouco esclarecidos (UZOKA et al., 2025a; UZOKA et al., 2025b).

Estudos anteriores do mesmo grupo experimental avaliaram os efeitos do TML e da 7-epiclusianona sobre a carga bacteriana intramamária em cabras com mastite experimental por *S. warneri*, demonstrando a capacidade do TML em modificar a microbiota do úbere e da 7-epiclusianona em reduzir a carga patogênica (Uzoka et al., 2025b). Adicionalmente, o perfil de elementos químicos e biomarcadores minerais no

leite foi avaliado nos mesmos animais, revelando alterações nos elementos Na, K, Cu e Mg associadas à disrupção da barreira sangue-leite durante as fases de tratamento (UZOKA et al., 2025a). Esses achados fornecem importante contexto para a interpretação das repercussões sistêmicas investigadas na presente dissertação.

O protocolo de tratamento sequencial usado neste estudo foi baseado em estudos publicados anteriormente do mesmo modelo experimental: Uzoka et al. (2025a) que caracterizou a dinâmica de biomarcadores elementares, e Uzoka et al. (2025b), que relatou resultados de carga microbiana e patogênica nas mesmas fases sequenciais. A aplicação sequencial de TML e 7-epiclusianona nos mesmos animais foi uma escolha de projeto deliberada, informada pelos objetivos exploratórios de biomarcadores do estudo, pelos princípios dos 3Rs de Redução e Refinamento e pela necessidade de manter a consistência intra-animal ao longo da trajetória longitudinal do biomarcador.

O uso de uma estrutura experimental consistente nesses estudos complementares permite que os resultados dos biomarcadores sejam interpretados dentro de um contexto de infecção e tratamento bem caracterizado, fortalecendo a coerência científica geral do programa de pesquisa. Dessa forma, explorar os efeitos de tal composto se torna crucial para avaliar sua sensibilidade aos microrganismos causadores da mastite, assim como investigar se há efeitos adversos após o uso da 7-epiclusianona.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

ABBA, Y.; IGBOKWE, I. O.; ADAMU, L.; BUBA, I. Alterations in hematological and serum biochemical parameters of Sahel goats with clinical mastitis. **Journal of Agriculture and Veterinary Science**, v. 4, n. 4, p. 74–77, jul./ago. 2013.

AKTER, S. et al. Prevalence, a etiology and risk factors of subclinical mastitis in goats in Bangladesh. **Small Ruminant Research**, v. 184, n. 1. mar. 2020.

BARROS, M. D. **Atividade de 7-epiclusianona e do complexo metálico 7-epiclusianona-cobre sobre *Streptococcus* spp. isoladas de mastite bovina**. 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2016.

BARROS, M. et al. Antibacterial activity of 7-epiclusianone and its novel copper metal complex on *Streptococcus* spp. isolated from bovine mastitis and their cytotoxicity in MAC-T cells. **Molecules**, v. 22, n. 5, p. 823, 2017.

BAUDOIN, L. A., et al. LACTIMED, cross-border cooperation to promote typical dairy products in the Mediterranean. Relatório de Pesquisa. **CIHEAM-IAMM; ANIMA Investment Network**. p.36. 2015.

CALDEIRA, J. L. A. **Mastite caprina por *Staphylococcus warneri*: uma abordagem multifatorial no estudo da infecção**. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2024. DOI: 10.47328/ufvbbt.2024.116.

CELI, P. The role of oxidative stress in small ruminants' health and production. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, p. 348–363, 2010.

CECILIANI F, et al., Acute phase proteins in ruminants. **J Proteomics**. v. 75 n. 14, p. 4207-4031. Jul 2012.

CONTRERAS, A. et al. Mastitis in small ruminants. **Small Ruminant Research**, v. 68, n. 1–2, p. 145–153, mar. 2007.

CRAY, C.; ZAIAS, J.; ALTMAN, N. H. Acute Phase Response in Animals: A Review. **Comparative Medicine**, v. 59, n. 6, p. 517–526, dez. 2009.

D. LU, C. Ethological Observations Associated with Feed and Water Ingestions in Goats. De México Memórias de la XXIX reunións nacional e internacional sobre caprinocultura Cuautitlán Izcalli Edo [Anais]. 11-13 out. 2017. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/320427832>>

D. LU, C.; MILLER, B. A. Current status, challenges and prospects for dairy goat production in the Americas. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 32, n. 8, p. 1244–1255, 2019.

DARCAN, N. K.; SILANIKOVE, N. The advantages of goats for future adaptation to Climate Change: A conceptual overview. **Small Ruminant Research**, v. 163, p. 34–38, 1 jun. 2018.

DEINHOFER, M.; PERNTHANER, A. *Staphylococcus spp.* as mastitis-related pathogens in goat milk. **Veterinary Microbiology**, v. 43, p. 161–166, 1995.

ECKERSALL, P. D. Proteins, proteomics and the dysproteinemias. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Org.). **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6. ed. Burlington: Academic Press. p. 114–155. 2008.

EL-SAYED, A. et al. Molecular biological tools applied for identification of mastitis causing pathogens. **International Journal of Veterinary Science and Medicine**, v. 5, n. 2, p. 89–97, 1 dez. 2017.

FASULKOV, I., et al., Determination of plasma fibrinogen and haptoglobin, hematological and blood biochemical changes in Bulgarian local goats with experimentally induced *Staphylococcus aureus* mastitis, **Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences** v. 38, n. 4. 2014.

FONSECA, M. E. D. A., et al. Mastite bovina: Revisão. **Pubvet**, v. 15, n. 2, p. 1–18, 4 fev. 2021.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Food and Agriculture Organization of the United Nations statistical databases [internet]. 2019 . Disponível em: <<http://faostat.fao.org/>>.

GARBA, B.; HABIBULLAH, S. A.; SAIDU, B.; SULEIMAN, N. Effect of mastitis on some hematological and biochemical parameters of Red Sokoto goats. **Veterinary World**, v. 12, n. 4, p. 572–577, 2019. DOI: 10.14202/vetworld.2019.572-577.

GOMEZ-LAGUNA J, J. F, J. F, M. I, BARRANCO I, CARRASCO L. Acute Phase Proteins as Biomarkers in Animal Health and Welfare. *In: Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases*. VEAS, F. **InTech Open**; Ed. p. 259-298. 2011.

GRUYS E, et al., Acute phase reaction and acute phase proteins. **Journal of Zhejiang University Science B**. v. 6, n. 11, p. 1045-56. Nov 2005.

GRUYS E, et al., Monitoring health by values of acute phase proteins. **Acta Histochem**. v. 108, n. 3, p. 229-32. 2006.

HOQUE, M. N. et al. Genomic features and pathophysiological impact of a multidrug-resistant *Staphylococcus warneri* variant in murine mastitis. **Microbes and Infection**, v. 26, n. 3, p. 1–11, 1 mar. 2024.

HU, X. et al. The gut microbiota contributes to the development of *Staphylococcus aureus* induced mastitis in mice. **ISME Journal**, v. 14, n. 7, p. 1897–1910, 1 jul. 2020.

ILIEV, P. T.; GEORGIEVA, T. M. Acute phase biomarkers of diseases in small ruminants: An overview. **Bulgarian Journal of Veterinary Medicine**, v. 22, n. 1, p. 1–12, 2019.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pecuária. Efetivo de rebanhos, por tipo (cabeças), 2024. Acesso em: 20 de Abril de 2026. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9107-producao-da-pecuaria-municipal.html>>.

JENSEN AL, KJELGAARD-HANSEN M. Method comparison in the clinical laboratory. **Veterinary Clinical Pathology**. v. 35, n. 3, p. 276-86. Sep, 2006.

JIMENEZ-GRANADO, R. et al. Factors affecting somatic cell count in dairy goats: A review. **Spanish Journal of Agricultural Research**, v. 12, n. 1, p. 133–150, 2014.

JOHLER, S. et al. Further evidence for staphylococcal food poisoning outbreaks caused by egc-Encoded enterotoxins. **Toxins**, v. 7, n. 3, p. 997–1004, 20 mar. 2015.

KANDEEL, S. A. et al. Association of California Mastitis Test Scores with Intramammary Infection Status in Lactating Dairy Cows Admitted to a Veterinary Teaching Hospital. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 497–505, 1 jan. 2018.

KLINKE, A. R., Silva, J. H. N. Estudo de caso de um paciente canino com problemas metabólicos. **Journal of Education Science and Health**, v. 5, n. 3, p. 1-10, 2025.

KLOOS, W. E.; SCHLEIFER, K. H. Isolation and Characterization of Staphylococci from Human Skin. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 25, n. 1, p. 62-79. Jan 1975.

KOOP, G. et al. Differences between coagulase-negative Staphylococcus species in persistence and in effect on somatic cell count and milk yield in dairy goats. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 9, p. 5075–5084, set. 2012.

LYKKESFELDT, J.; SVENDSEN, O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. **The Veterinary Journal**, v. 173, n. 3, p. 502–511, maio 2007.

MA, Z. (SAM); LI, L.; GOTELLI, N. J. Diversity-disease relationships and shared species analyses for human microbiome-associated diseases. **The ISME Journal** 2019 13:8, v. 13, n. 8, p. 1911–1919, 20 mar. 2019.

MACHADO, C. S. et al. Mastitis in cattle due to Mycobacteroides abscessus – case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 74, n. 5, p. 881–884, 2022.

MATUOZZO, M. et al. Novel biomarkers of mastitis in goat milk revealed by MALDI-TOF-MS-based peptide profiling. **Biology**, v. 9, n. 8, p. 1–23, 1 ago. 2020.

MCDUGALL, S.; MALCOLM, D.; PROSSER, C. G. Prevalence and incidence of intramammary infections in lactating dairy goats. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 62, n. 3, p. 136–145, 2014.

MHLANGA, T. T.; MUTIBVU, T.; MBIRIRI, D. T. Goat flock productivity under smallholder farmer management in Zimbabwe. **Small Ruminant Research**, v. 164, p. 105–109, 1 jul. 2018.

MILLER, B. A.; D. LU, C. Current status of global dairy goat production: An overview. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 32, n. 8, p. 1219–1232, ago. 2019.

MISHRA, A. K. et al. Prevalence and bacterial etiology of subclinical mastitis in goats reared in organized farms. **Veterinary World**, v. 11, n. 10, p. 1466–1472, 1 out. 2018.

MISHRA, A. K., et al., Isolation, characterization and therapeutic potential assessment of bacteriophages virulent to Staphylococcus aureus associated with goat mastitis. **Iran. J. Vet. Res.**, v. 15, n. 4, p. 320-325, 2014.

MONTEIRO, M. G.; BRISOLA, M. V.; FILHO, J. E. R. V. Diagnóstico da cadeia produtiva de caprinos e ovinos no Brasil. **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**. Rio de Janeiro. Julho 2021.

MURATA H, SHIMADA N, YOSHIOKA M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. **Veterinary Journal**. v. 168, n. 1, p. 28-40. Jul 2004.

NOVAC, C. ŞTEFANIA et al. Milk Pathogens in Correlation with Inflammatory, Oxidative and Nitrosative Stress Markers in Goat Subclinical Mastitis. **Animals**, v. 12, n. 23, p. 1-18. 1 dez. 2022.

PERSOON, Y., OLOFSSON, I. Direct and indirect measurement of somatic cell count as indicator of intramammary infection in dairy goats. **Acta Veterinaria Scandinavica**.v. 53, n. 15, p. 1-5. 2011.

PETERSEN, H.; NIELSEN, J.; HEEGAARD, P. M. H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. **Veterinary Research**, v. 35, n. 2, p. 163–187, 2004.

PETRUCI, J. F. S. et al. Fundamentos da eletroforese e eletroforese capilar: eletroforese. In: **Fitoquímica: Potencialidades biológicas dos biomas brasileiros**. Editora Científica Digital. v. 2, p. 65-82. 2022.

PISANU, S. et al. Impact of *Staphylococcus aureus* infection on the late lactation goat milk proteome: New perspectives for monitoring and understanding mastitis in dairy goats. **Journal of Proteomics**, v. 221, p. 1-6. 15 jun. 2020.

POLVEIRO, R. C. **Mastite caprina: estudo da microbiota do leite por técnicas ômicas e microbiologia tradicional e o seu uso como forma de tratamento**. 2022. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2022. Disponível em: <https://locus.ufv.br/items/d76cb26d-fab2-4d76-be63-4ee9d46fcbbd>. Acesso em: 25 nov. 2025.

REGENITER, A.; SIEDE, W. H. Peaks and tails: evaluation of irregularities in capillary serum protein electrophoresis. **Clinical Biochemistry**, v. 51, p. 48–55, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.09.017>

RUIZ-ROMERO, R. A.; VARGAS-BELLO-PÉREZ, E. Non-aureus staphylococci and mammaliicocci as a cause of mastitis in domestic ruminants: current knowledge, advances, biomedical applications, and future perspectives – a systematic review. **Veterinary Research Communications**, v. 47, n. 3, p. 1067–1084, 1 set. 2023.

SCOTT, M. A.; STOCKHAM, S. L. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2. ed., Rio de Janeiro: Guanabara, 2011.

SILVA, R. O. P.; LOPES, A. F.; FARIA, R. M. D. **Eletroforese de proteínas séricas: interpretação e correlação clínica**. São Paulo: Medvep, 2008. Disponível em: <https://rmmq.org/artigo/detalhes/520> .Acesso em: 30/01/26.

SHARMA, N., et al. **Preventive and Therapeutic Modalities for Control of Bovine Mastitis**. Ed. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing. 2013.

SOUZA, M. F. DOS S. et al. Characterisation of goat product consumers and goat farming systems in the Brazilian Northeast region. **Small Ruminant Research**, v. 179, p. 7–13, 1 out. 2019.

STEINER, S. et al. Evaluation of the therapeutic efficacy of rumen transfaunation. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 104, n. 1, p. 56, 1 jan. 2020.

THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2007.

THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro. Roca, 2015.

THOMAS, F. C. et al. Mastitomics, the integrated omics of bovine milk in an experimental model of: *Streptococcus uberis* mastitis: 1. High abundance proteins, acute phase proteins and peptidomics. **Molecular BioSystems**, v. 12, n. 2735, p. 2753–2747, 1 set. 2016.

TIBEBU, A. et al. Mastitis in goat: A review of etiology, epidemiology, economic impact, and public health concerns. **One Health**, v. 21, p. 101131, 2025.

TOMMASONI, C. et al. Mastitis in Dairy Cattle: On-Farm Diagnostics and Future Perspectives. **Animals**, v. 13, n. 2538, p. 1–15, 1 ago. 2023.

TOTHOVA, C.; NAGY, O.; KOVAC, G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review. **Veterinarni Medicina**, v. 59, n. 4, p. 163–180, 2014.

UZOKA, U. H. et al. Antimicrobial resistance: interplay of animal, environment, human and coordinated mitigation strategies. **International Journal of Research in Science and Innovation**, v. 11, n. 8, p. 1401–1416, 2024.

UZOKA, U.H. et al. Evaluation of chemical elements as potential biomarkers in the treatment of goat mastitis. **Veterinary Research Communication**. v. 49. n. 166, p. 166. 2025a.

UZOKA U.H. Impact of milk-derived microbial transfer and 7-epiclusianone on pathogen load in goat mastitis. **Current Microbiology**. v. 82. p. 1–13. 2025b.

WINTER, P. K., et al. Serum amyloid A in the serum and milk of ewes with mastitis induced experimentally with *Staphylococcus epidermidis*. **The Veterinary Record**, v. 152, p. 558–562. 2003.

WOODING, F. B. P.; MORGAN, G.; CRAIG, H. Sunbursts” and “christiesomes: Cellular fragments in normal cow and goat milk. **Cell Tissue Research**. v. 185, p. 535–545. 1977.

YUAN, Y. G.; PENG, Q. L.; GURUNATHAN, S. Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: An alternative approach for antimicrobial therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 3. 6 mar. 2017.

ZANINELLI, M. et al. Improved fuzzy logic system to evaluate milk electrical conductivity signals from on-line sensors to monitor dairy goat mastitis. **Sensors (Switzerland)**, v. 16, n. 1079, p. 1–18, 13 jul. 2016.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar as alterações sistêmicas associadas à infecção por *Staphylococcus warneri* em cabras sadias, por meio da análise do proteinograma e parâmetros bioquímicos séricos, bem como a resposta a transplante de microbiota de leite e da infusão de 7-epiclusianona no tratamento da mastite subclínica.

3.2. Objetivos específicos

- Analisar o soro sanguíneo de cabras por meio da eletroforese de zona capilar (CZE) para viabilizar a realização do fracionamento das proteínas séricas.
- Investigar alterações no perfil bioquímico sérico por meio da avaliação de marcadores de função renal, enzimas hepáticas, metabolismo lipídico e homeostase mineral.
- Acompanhar a resposta sistêmica e viabilidade dos tratamentos com transplante de microbiota de leite e infusão intramamária de 7-epiclusianona no manejo da mastite subclínica em caprinos.
- Realizar um levantamento na literatura sobre o proteinograma sérico de pequenos ruminantes hígidos por meio de uma revisão sistemática e metanálise.

4. REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE: PERFIL ELETROFORÉTICO DO PROTEINOGRAMA SÉRICO DE PEQUENOS RUMINANTES HÍGIDOS

RESUMO

O proteinograma sérico consiste basicamente na composição das proteínas presente no soro sanguíneo, de forma que conhecimento de seu padrão normal pode auxiliar na detecção de anormalidades homeostáticas em animais. O objetivo da presente revisão foi investigar o perfil eletroforético das proteínas séricas de pequenos ruminantes por meio de uma revisão sistemática. Foi realizada a busca utilizando as bases de dados da Scopus, Web of Science, Springer e Pubmed. Foram considerados elegíveis artigos completos que investigassem o proteinograma de ovinos e caprinos considerados hígidos. Os resultados foram avaliados qualitativamente e quantitativamente através de uma metanálise, com viés de publicação mensurado por meio de Funnel plots. Ao todo 2.610 artigos foram encontrados e considerados 24 elegíveis, totalizando 884 animais (413 caprinos e 471 ovinos). A proteína sérica total apresentou diferença estatística entre ovinos (6,34 [IC 6,30; 6,81] g/dL) e caprinos (6,97 [IC 6,69; 7,24] g/dL) e o risco de viés foi considerado como moderado a elevado. Dentre o padrão das frações globulínicas (α , β e γ), a divisão da fração α em α_1 e α_2 foi dominante entre ambas espécies, uma fração única de β foi dominante em ovinos, já a γ -globulina também foi caracterizada como subfração única na maioria dos estudos. O suporte de eletroforese mais utilizado foi o acetato de celulose seguido pela eletroforese em gel e foi notado uma elevada heterogeneidade entre os estudos. Contudo, é possível inferir que houveram diferenças no proteinograma sérico entre ovinos e caprinos, ressaltando neste sentido as particularidades fisiológicas, localidade e método utilizado no fracionamento possivelmente podem ter influenciado em tais divergências. O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número CRD420251136067.

Palavras-chave: Eletroforese; Pequenos Ruminantes; Proteinograma; Soro.

ABSTRACT

Serum protein profiling basically consists of the composition of proteins present in blood serum, and knowledge of its normal pattern may assist in the detection of homeostatic abnormalities in animals. The aim of the present review was to investigate the electrophoretic profile of serum proteins in small ruminants through a systematic review. Searches were performed using the Scopus, Web of Science, Springer, and PubMed databases. Full-text articles investigating the serum protein profile of healthy sheep and goats were considered eligible. The results were evaluated qualitatively and quantitatively through meta-analysis, and publication bias was assessed using funnel plots. A total of 2,610 articles were identified, of which 24 were considered eligible, comprising 884 animals (413 goats and 471 sheep). Total serum protein showed a statistically significant difference between sheep (6.34 [CI 6.30; 6.81] g/dL) and goats (6.97 [CI 6.69; 7.24] g/dL), and the risk of bias was considered moderate to high. Regarding the globulin fraction patterns (α , β , and γ), subdivision of the α fraction into α_1 and α_2 was predominant in both species, whereas a single β fraction predominated in sheep. Likewise, γ -globulin was characterized as a single subfraction in most studies. Cellulose acetate was the most commonly used electrophoretic support, followed by gel electrophoresis, and substantial heterogeneity among studies was observed. Nevertheless, it is possible to infer that differences exist in the serum protein profile between sheep and goats, highlighting that physiological particularities, geographic location, and the fractionation method employed may have influenced such divergences. The protocol was registered in the PROSPERO platform under number CRD420251136067.

Keywords: Electrophoresis; Proteinogram; Serum; Small Ruminants.

4.1. INTRODUÇÃO

A produção de pequenos ruminantes apresenta-se como um setor econômico altamente rentável e em ascensão (DARCAN; SILANIKOVE, 2018). De forma que a criação está voltada principalmente para a apreciação de produtos cárneos, pele e leite, os quais possuem elevada valorização pelo comércio (NAGYOVÁ et al., 2016; SOUZA et al., 2019). Contudo, o status de saúde dos animais pode impactar diretamente na qualidade desses produtos e consequentemente na viabilidade financeira do setor (MOHAMMADI; ZAMANI; MIRHOSEINI, 2022).

O sangue é um fluido biológico utilizado rotineiramente em análises clínicas a fim de prover monitoramento e diagnóstico de condições de saúde diversas. O soro sanguíneo carrega uma enorme diversidade de moléculas com funções variadas no organismo, dentre as quais são representadas majoritariamente por proteínas. Dessa forma, a determinação do proteinograma sérico apresenta-se como uma ferramenta útil no diagnóstico e estadiamento de processos relacionados à saúde (TWIGG et al., 2024).

A proteína sérica total dos animais pode ser fracionada utilizando a eletroforese, assim, classificada em dois grandes grupos: albumina e globulinas (NAGYOVÁ et al., 2017). Adicionalmente, o conjunto constituído pelo grupo das globulinas pode ainda ser fracionado em alfa, beta e gama-globulinas (ECKERSALL, 2008; NAGYOVÁ et al., 2017). Neste sentido, a eletroforese de proteínas se destaca como um método capaz de realizar o fracionamento de proteínas séricas de forma eficiente, fornecendo assim subsídios que contribuem para o diagnóstico de condições que afetam o proteinograma (NAGYOVÁ et al., 2017).

Sabendo que o perfil de proteínas séricas é bastante dinâmico e pode ser influenciado diretamente pelo status de saúde dos animais, indicando possível comprometimento homeostático ou doença (SCHRODL et al., 2016; MOHAMMADI; ZAMANI; MIRHOSEINI, 2022; PIEPER et al., 2003). Portanto, o objetivo do presente trabalho foi investigar o padrão eletroforético das proteínas séricas de pequenos ruminantes sadios por meio de uma revisão sistemática e metanálise.

4. 2. METODOLOGIA

4.2.1. Desenho experimental

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2020). O protocolo da revisão foi elaborado previamente, contemplando a definição da questão de pesquisa, os critérios de elegibilidade, a estratégia de busca, os métodos de seleção dos estudos, a extração dos dados e a avaliação da qualidade metodológica. O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número CRD420251136067.

A questão abordada na presente revisão foi investigar o perfil do proteinograma sérico de pequenos ruminantes hígidos obtidos com auxílio da eletroforese. Os elementos de População e Desfecho de interesse (O'CONNOR E SARGEANT, 2014), foram: proteinograma sérico de caprinos e ovinos sadios, sem restrição quanto a localidade e que utilizaram a eletroforese para obtenção do mesmo.

4.2.2. Estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistemática em quatro bases de dados: Pubmed, Springer, Scopus e Web of Science. Foram utilizados descritores controlados e termos livres, combinados por meio de operadores booleanos (*AND* e *OR*). A estratégia de busca incluiu termos relacionados à população, intervenção e desfecho, sendo adaptada conforme as especificidades de cada base de dados.

Em seguida a combinação de termos em inglês foi utilizada para a pesquisa: ((ruminants OR "small ruminants" cattle OR cows OR sheep OR goats) AND (electrophoresis OR "electrophoretic patterns") AND ("serum proteins" OR "serum profile" OR "serum pattern")). As citações dos estudos foram salvas em formato BibTeX ou Medline para exportação e triagem para o gerenciador bibliográfico Start. Informações contendo título, abstract, ano de publicação, autores e revista de publicação foram extraídas. As buscas ocorreram no dia 30/06/25, às 15:00 horas.

4.2.3. Critério de elegibilidade

Artigos publicados em periódicos com indexação em inglês foram considerados elegíveis. Foram incluídos nesta revisão estudos originais publicados em periódicos revisados por pares que estavam disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos de revisão, editoriais, monografias, trabalhos de conclusão de curso, teses, *short communication*, cartas ao editor, relatos de caso, trabalhos duplicados, artigos que não abordaram diretamente a questão de pesquisa e estudos que apresentaram dados insuficientes ou metodologia inadequada.

A adequação dos artigos com base em seus títulos e resumos foi analisada de acordo com os critérios de inclusão/exclusão adotados. As principais questões abordadas na triagem dos títulos e resumos dos artigos pesquisados foram: artigos que utilizaram ovinos e/ou caprinos como unidade amostral; artigos que analisaram perfil de proteína sérica por meio da eletroforese; os animais deviam ser classificados como saudáveis clinicamente e/ou por meio de avaliação laboratorial e artigos que estivessem disponíveis na íntegra. Não houve discriminação em relação ao idioma, raça, localização, período de desenvolvimento do estudo ou ano de publicação. Portanto, foram considerados elegíveis artigos que trouxessem todos os valores das frações do proteinograma sérico relativo ao absoluto, acompanhados pelo valor da proteína total em pequenos ruminantes hígidos.

Estudos que continham grupo controle, animais saudáveis ou avaliação prévia à intervenção também foram considerados elegíveis. Além disso, estudos que utilizassem animais jovens (< 12 meses), doentes, ou que passaram por alguma intervenção prévia capaz impactar no eletroferograma foram excluídos. Assim como animais em lactação, gestação, em cio, com particularidades fisiológicas ou que sofreram por alguma intervenção terapêutica ou vacinal também foram excluídos a fim de reduzir o risco de viés.

4.2.4. Seleção dos estudos e extração de dados

O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, foi realizada a triagem dos títulos e resumos para identificação dos estudos potencialmente elegíveis. Em seguida, os textos completos dos artigos selecionados

foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Ambas as etapas foram conduzidas por dois revisores independentes, e eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso.

A extração dos dados foi realizada para síntese qualitativa utilizando um formulário padronizado, previamente elaborado, no qual foram coletadas informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento do estudo, características da população, intervenção e principais resultados.

Os revisores extraíram individualmente os dados dos artigos selecionados utilizando uma planilha. Os dados coletados de cada artigo foram incluídos em um banco de dados contendo informações sobre a amostragem (idade, sexo, raça, espécie), número de animais, ano de publicação, localidade, técnica utilizada além de dados do proteinograma sérico.

4.2.5. Síntese e análise dos dados

Os dados quantitativos dos estudos incluídos foram agrupados para síntese e metanálise. Quando necessário, os dados foram padronizados para permitir a comparação entre os estudos, incluindo conversão de unidades, cálculo de médias e desvios-padrão e exclusão de estudos com dados faltantes (WAN et al., 2014; HIGGINS et al., 2024). Além disso, com o objetivo de viabilizar a metanálise, subgrupos da mesma espécie avaliados em diferentes subgrupos foram combinados por média ponderada, conforme recomendações de Borenstein et al. (2009).

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e quantificada pelo índice I^2 de Higgins e Thompson. As estimativas combinadas e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram obtidos por meio de modelos de efeitos aleatórios, utilizando o método da variância inversa. A variância entre estudos (τ^2) foi estimada pelo método de máxima verossimilhança restrita. Os intervalos de confiança foram ajustados pelo método de Hartung–Knapp. Os intervalos de confiança de τ^2 e τ foram calculados pelo método do perfil Q. Gráficos de Funnil plots também foram analisados qualitativamente a fim de mensurar o risco de viés e heterogeneidade entre os estudos. Todas as análises foram conduzidas utilizando o

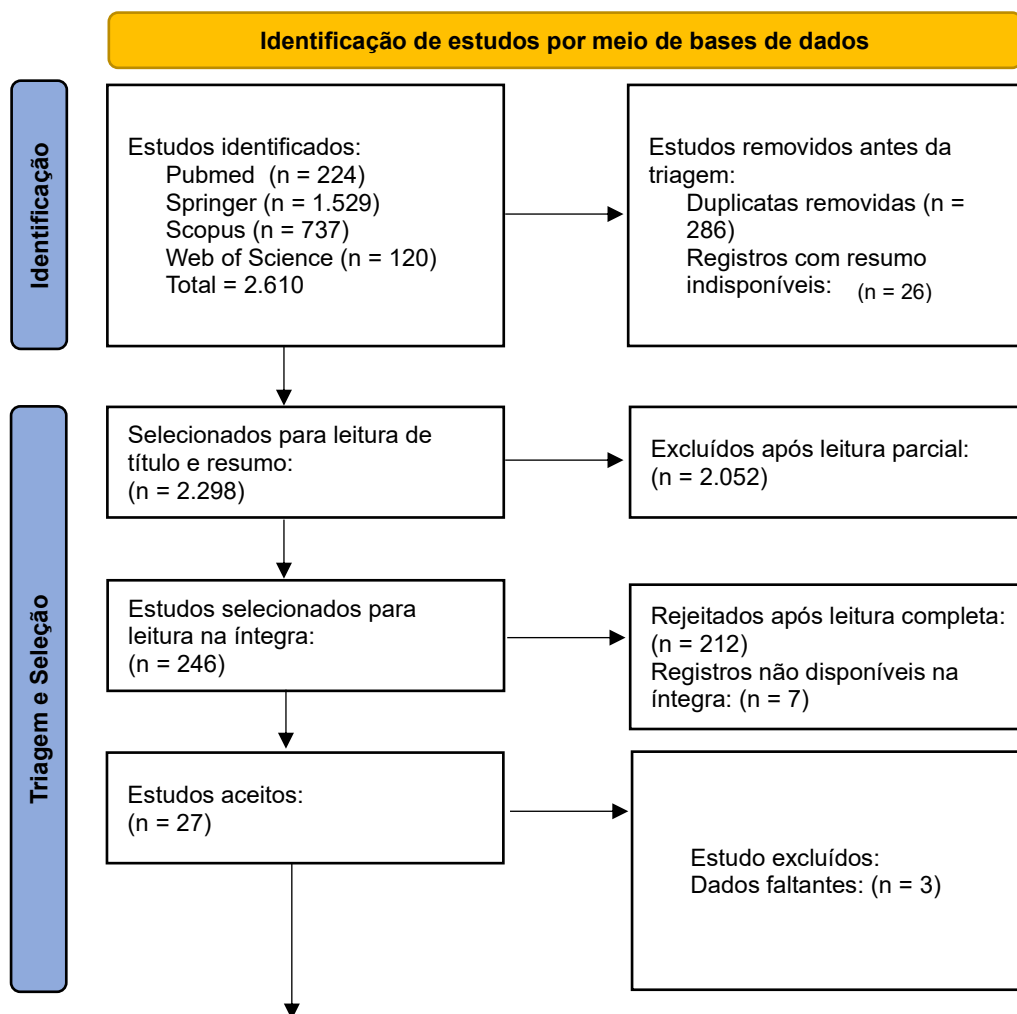
software estatístico R (versão 4.5.1), através da interface do software RStudio (versão 1.513).

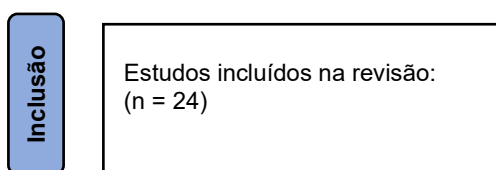
4.3. RESULTADOS

4.3.1. Busca bibliográfica e características dos estudos

A busca identificou 2.610 artigos por meio das bases consultadas. Foram removidas duplicatas, fontes com resumo indisponíveis ou não encontrados, restaram 2.298 artigos para as etapas subsequentes. Após a leitura dos títulos e resumos, 2.052 artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade estabelecidos para o estudo foram excluídos durante a triagem. Na síntese, 24 artigos atendiam aos critérios e foram incluídos, como pode ser observado no diagrama de fluxo (figura 1).

Figura 1. Diagrama PRISMA para os processos de busca e seleção de estudos.





Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A distribuição dos estudos incluiu diferentes continentes, incluindo a Ásia, Europa, Oceania, África, América do Sul e do Norte. Os 24 estudos incluídos na síntese qualitativa foram conduzidos em 10 países diferentes, com maior concentração na Itália ($n = 5$), seguida pelo Irã ($n = 4$) e pela Eslováquia ($n = 4$). Egito e Estados Unidos contribuíram com três cada ($n = 3$), enquanto a Turquia, Austrália, Noruega, Alemanha e Brasil contribuíram com um estudo cada ($n = 1$). Incluindo todos os estudos, totalizaram 884 animais, sendo que 46,61% da amostra foi representada por caprinos e 53,39% por ovinos. Na avaliação qualitativa dos dados foi observado que a maioria dos estudos utilizaram como unidade experimental fêmeas (54,2%), seguido por estudos que incluíram ambos os sexos (20,8%), apenas machos (8,3%) e estudos em que não foi especificado o sexo (16,7%).

Diferentes técnicas de eletroforese foram utilizadas para obtenção do proteinograma sérico em ovinos e caprinos. O acetato de celulose foi a técnica mais utilizada dentre os artigos incluídos na revisão, representando ao todo cerca de 50% entre os estudos. A eletroforese em gel de agarose foi a segunda técnica mais utilizada dentre os estudos (29,2%), seguida pela eletroforese de papel (8,3%), acetato e papel, gel de poliácridamida e a eletroforese capilar, representando cerca de 4,2% cada. Na tabela 1 podem ser observadas as principais características dos estudos incluídos na revisão.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor	Espécie (Raça)	N	Método	Local	Frações séricas	Idade	Sexo
Apaydin; Dede, 2010	Ovino (Akkaram an)	20	Acetato de Celulose	Van, Turquia	Albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β e γ	1-2 anos	Fêmea

Arbaga et al., 2023	Ovino	20	Gel de Poliacrilamida	Menuofia, Egito	Albumina, α , β e γ	Diversas	Ambos
Arfuso et al., 2022	Ovino	20	Acetato de Celulose	Sicília, Itália	Albumina, α , β 1, β 2 e γ	3-4 anos	Fêmea
Bolbol et al., 1981	Ovino	10	Eletrofores e em Papel	Assiut, Egito	Albumina, α 1, α 2, β e γ	5-6 anos	Macho
Dobson, 1965	Ovino	16	Papel e Acetato de Celulose	Brisbane, Austrália	Albumina, α , β 1, β 2 e γ	-	-
Ek Nils, 1970	Ovino (Norwegian Spel)	30	Acetato de Celulose	Oslo, Noruega	Albumina, α 1, α 2, β e γ	1-6 anos	Fêmea
Esmailnejad et al., 2014	Ovino	52	Acetato de Celulose	Azerbaijão, Irã	Albumina, α 1, α 2, β , γ 1 e γ 2	Diversas	-
Green; Jenkins & Clark, 1982	Ovino	17	Acetato de Celulose	Estados Unidos	Albumina, α 1, α 2, β e γ	1 - 6 anos	-
Mahammadi, 2022	Ovino (Lori-Bakhtiari)	96	Acetato de Celulose	Shahrekord, Irã	Albumina, α 1, α 2, β e γ	Diversas	Fêmea
Nagy et al, 2015	Ovino (Merino)	10	Gel de Agarose	Košice, Eslováquia	Albumina, α 1, α 2, β , γ 1 e γ 2	2-4 anos	Fêmea
Nagy et al., 2020	Ovino (Merino e Valachian)	24	Gel de Agarose	Košice, Eslováquia	Albumina, α 1, α 2, β , γ 1 e γ 2	2-4 anos	Fêmea
Nagyová, 2016	Ovino (Raça Girgentina)	12	Acetato de Celulose	Sicília, Itália	Albumina, α , β 1, β 2 e γ	3-5 anos	Fêmea

Oreiby et al., 2022	Ovino (Raça Rahmani)	33	Gel de Agarose	Kharsit, Egito	Albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β e γ	Diversas	Ambos
Piccione et al., 2012	Ovino (Comisana)	10	Acetato de Celulose	Sicília, Itália	Albumina, α , $\beta 1$, $\beta 2$ e γ	3 anos	Fêmea
Tothova, 2019	Ovino	5	Gel de Agarose	Košice, Eslováquia	Albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , $\gamma 1$ e $\gamma 2$	1-2 anos	Fêmea
Zamani, Mohammadi & Mirhoseini, 2021	Ovino (Lori-Bakhtiari)	96	Acetato de Celulose	Provincia de Chaharmahal e Bakhtiari, Irã.	Albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β e γ	Diversas	Fêmea
Alberghina et al., 2010	Caprino (Girgentana)	105	Gel de Agarose	Sicília, Itália	Albumina, α , $\beta 1$, $\beta 2$ e γ	Diversas	Ambos
Bassis et al., 2020	Caprino	17	Capilar	Jena, Alemanha	Albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ e γ	1 ano	-
Castro et al., 1977	Caprino (Pygmy)	55	Eletroforese em Papel	Oregon, EUA	Albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β e γ	1-6 anos	Ambos
Diogenes, 2010	Caprino	20	Gel de Agarose	Rio grande do norte, Brasil	Albumina, α , $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$ e $\gamma 2$	1-3 anos	Fêmea
Esmailnejad et al., 2013	Caprino	15	Acetato de Celulose	Azerbaijão, Irã	Albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β e γ	>1 ano	Ambos
Miller et al., 1984	Caprino	6	Acetato de Celulose	Georgia, EUA	Albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β e γ	-	Macho

Piccione et al., 2014	Caprino (Girgentina e Aspromontana)	185	Acetato de Celulose	Calabria, Itália	Albumina, α , β 1, β 2 e γ	Diversas	Fêmea
Nagy et al, 2015	Caprino (White Shorthair)	10	Gel de Agarose	Košice, Eslováquia	Albumina, α 1, α 2, β e γ	2-4 anos	Fêmea

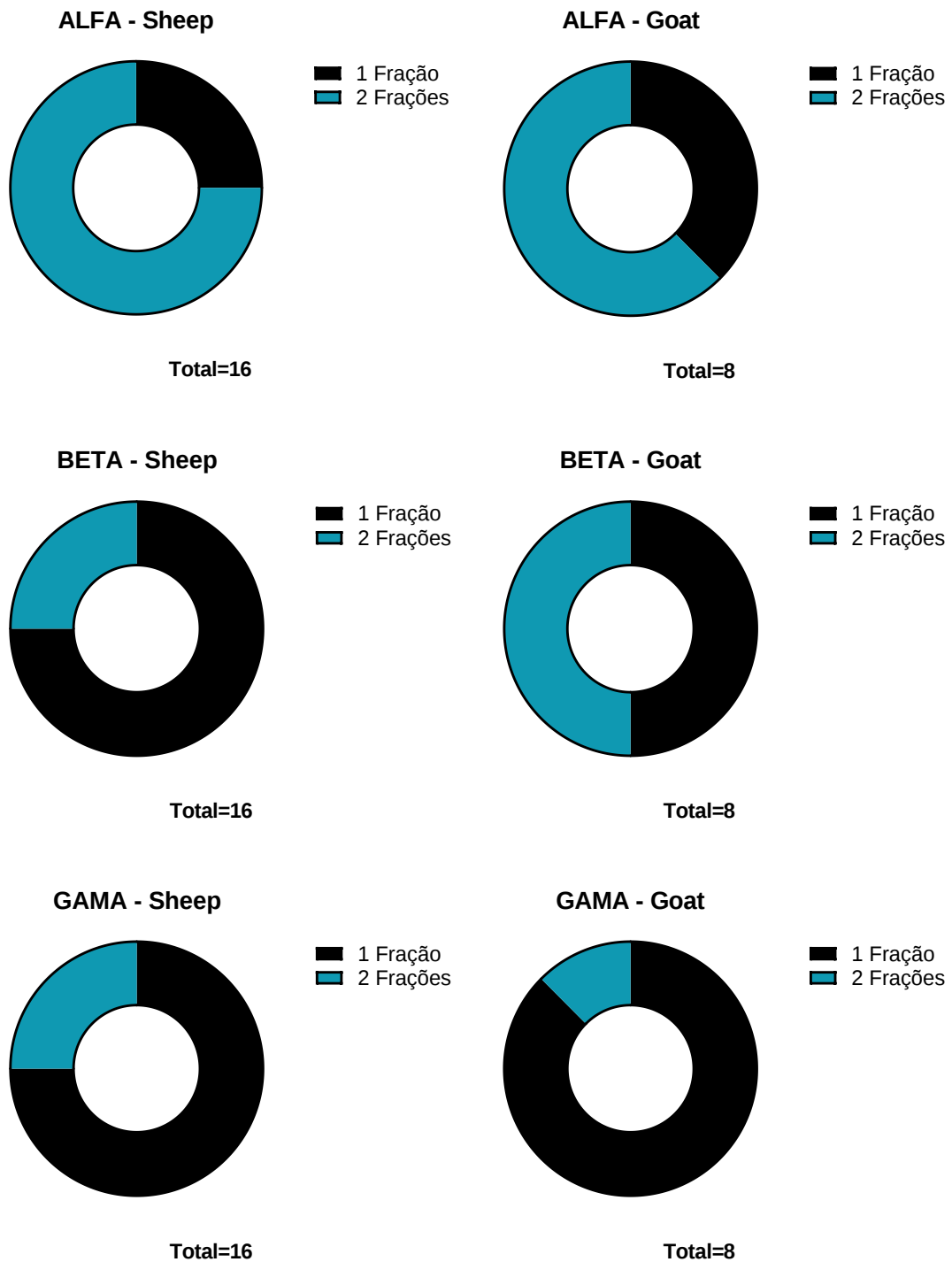
Legenda: α (fração de alfa-globulina), β (fração de beta-globulina) e γ (fração de gama-globulina). (-) dado não informado no trabalho original. **Fonte:** Elaborado pelo autor (2026).

4.3.2. Análise qualitativa e padrão das frações globulínicas

As frações globulínicas foram subdivididas em α , β e γ . Na presente revisão foi notada elevada variabilidade da prevalência das frações dentre os estudos, que incluíam ou não divisões das frações primárias. A maioria dos estudos incluindo ovinos a subdivisão da fração α em α 1 e α 2 representou a maioria entre os estudos em relação a aqueles que descreveram apenas uma fração de α . Por outro lado, na fração β em ovinos a maioria dos estudos retrata apenas uma fração, enquanto que em caprinos não houve diferença no número de estudos.

Já a fração de γ única foi a mais prevalente entre ovinos e caprinos em comparação à presença de duas frações, contudo, alguns estudos também relatam a ocorrência duas frações da globulina. Na figura 2 pode ser observado o gráfico de barras com distribuição das frações globulínicas de acordo com a espécie.

Figura 2. Distribuição de frações globulinicas do soro sanguíneo entre os estudos de acordo com a espécie.



Legenda: Distribuição das subfrações globulinicas de acordo a espécie. **Fonte:** Elaborado pelo autor (2026).

4.3.3. Análise quantitativa e metanálise do proteinograma

A metanálise incluiu ao todo 884 animais distribuídos entre caprinos ($n = 413$) e ovinos ($n = 471$). Ao avaliar os resultados por meio do teste Q de Cochran ($p < 0,05$), τ^2 (tau ao quadrado) e da estatística I^2 de Higgins e Thompson ($>90\%$), observou-se alta heterogeneidade entre os estudos. Portanto, utilizou-se um modelo de efeitos aleatórios, de acordo com o subgrupo, para conduzir a metanálise. Como resultado, notou-se que houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos na proteína total sérica ($p = 0,0009$), por outro lado, as variáveis albumina ($p = 0,0602$), globulina ($p = 0,1009$) e relação albumina/globulina ($p = 0,6527$) não apresentaram diferenças entre as espécies significativas (Figura 3).

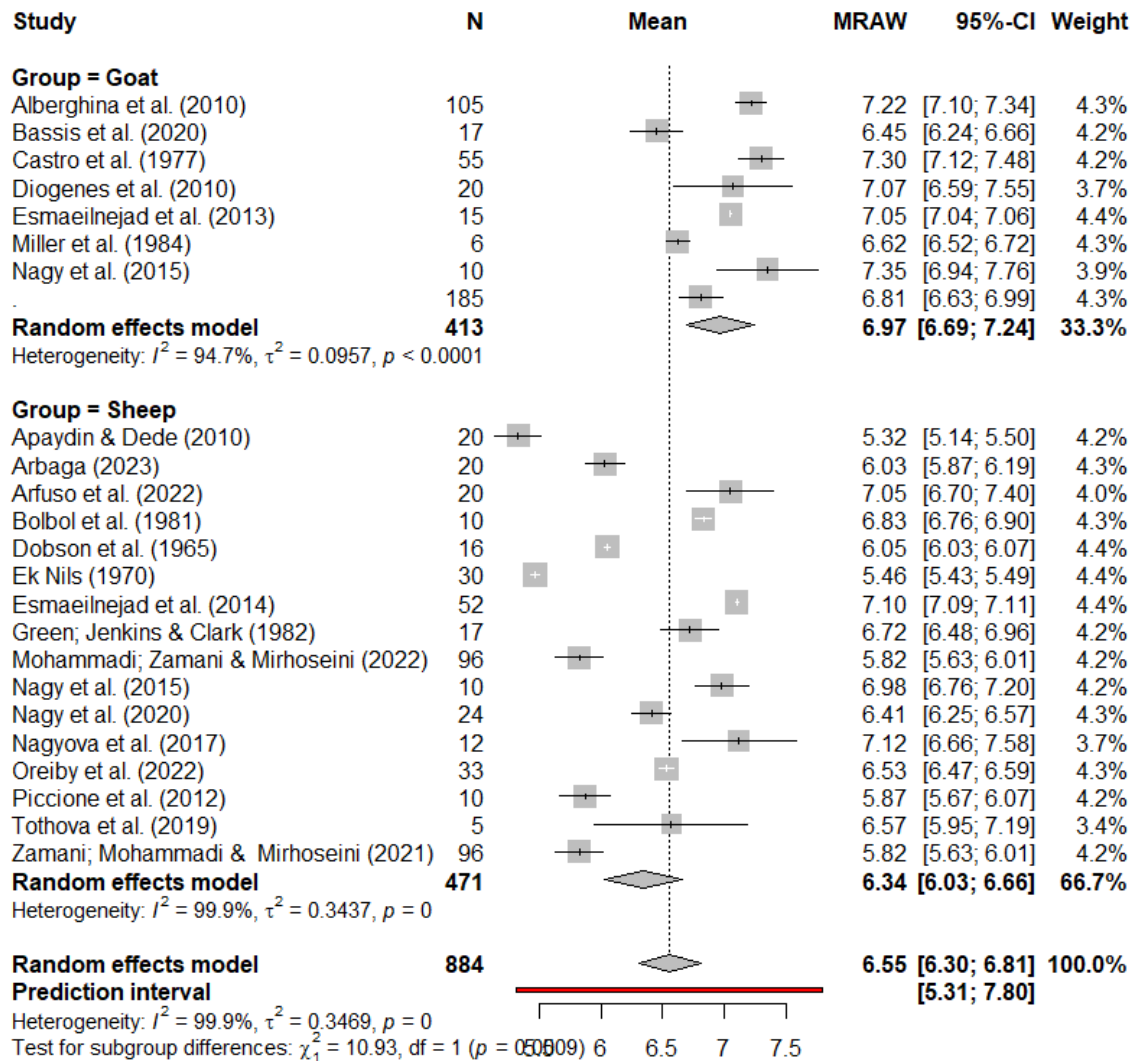
Entre os resultados encontrados na metanálise foi possível observar grande variabilidade entre as médias dos analitos entre os estudos que contribuiu para uma heterogeneidade elevada ($>94,7\%$), assim como o erro padrão elevado observado em alguns estudos que também influenciou no padrão observado. A proteína total de caprinos foi maior em comparação ao grupo dos ovinos ($9,97$ [IC 95% $6,69 - 7,24$] vs $6,34$ [IC 95% $6,03 - 6,66$] g/dl), e superior à média geral obtida entre os efeitos $6,55$ g/dL (IC 95% $6,30 - 6,81$).

A média global de albumina sérica foi de $3,10$ g/dL (IC 95% $2,80 - 3,39$). O intervalo de predição foi amplo ($1,65 - 4,54$ g/dL), indicando grande variabilidade esperada entre estudos futuros. Além de heterogeneidade elevada entre os estudos ($I^2 = 99,7\%$; $\tau^2 = 0,4675$; $p < 0,001$). Todavia, a análise de subgrupos não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre caprinos e ovinos ($\chi^2 = 3,53$; $p = 0,0602$) quanto a concentração sérica da albumina.

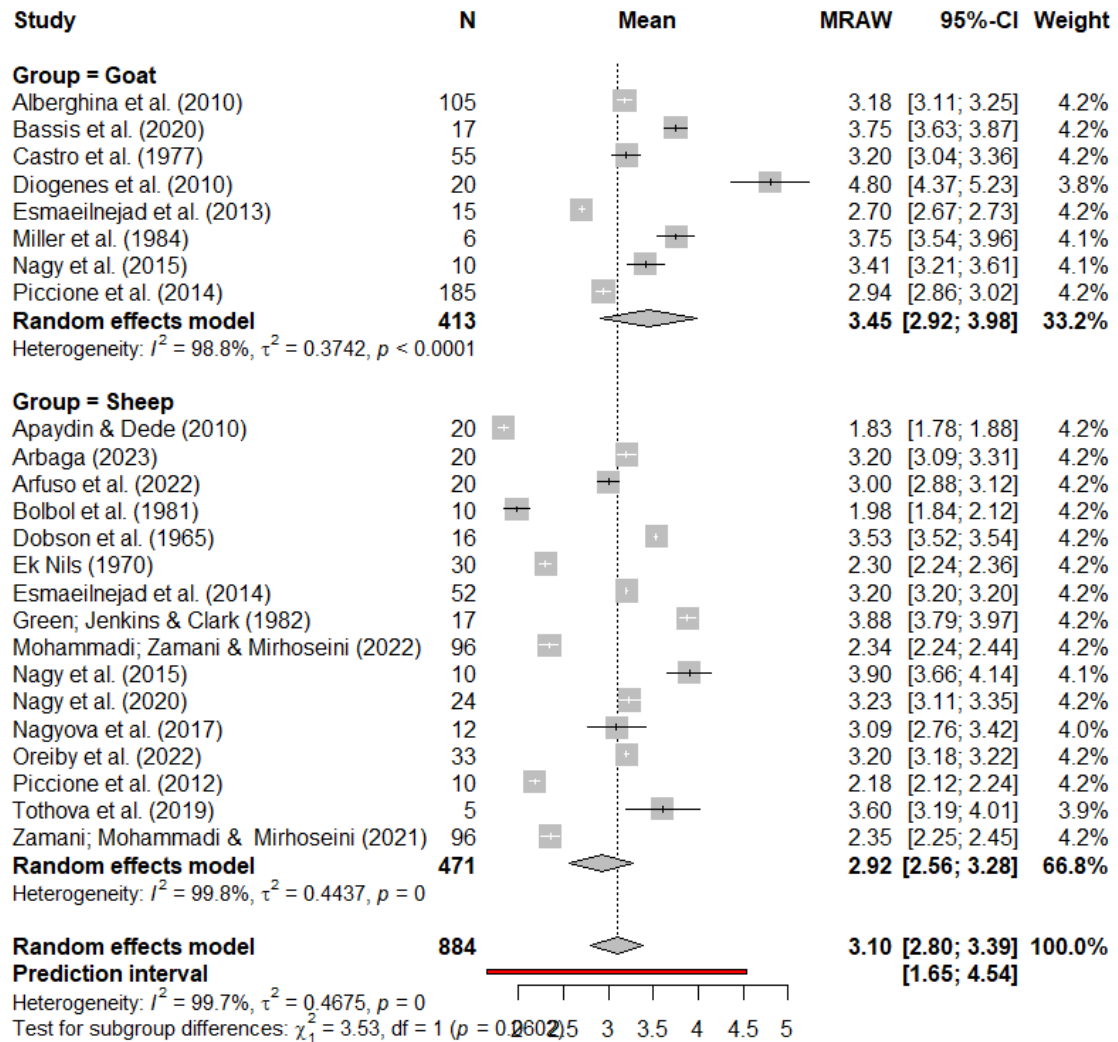
A média global de globulinas totais, estimada por modelo de efeitos aleatórios, foi de $3,55$ g/dL (IC 95%: $3,22 - 3,89$). O intervalo de predição variou de $1,89$ a $5,22$ g/dL, indicando ampla dispersão dos valores esperados em diferentes populações. Nos caprinos, a média de globulinas foi de $3,99$ g/dL (IC 95%: $3,10 - 4,88$), com alta heterogeneidade ($I^2 = 99,6\%$; $\tau^2 = 1,1220$; $p = 0$). Já entre ovinos a média foi de $3,33$ g/dL (IC 95%: $3,05 - 3,61$), também com heterogeneidade muito elevada ($I^2 = 99,9\%$; $\tau^2 = 0,2745$; $p = 0$).

Figura 3. Metanálise das variáveis séricas da proteína total, albumina, globulina total e relação A/G.

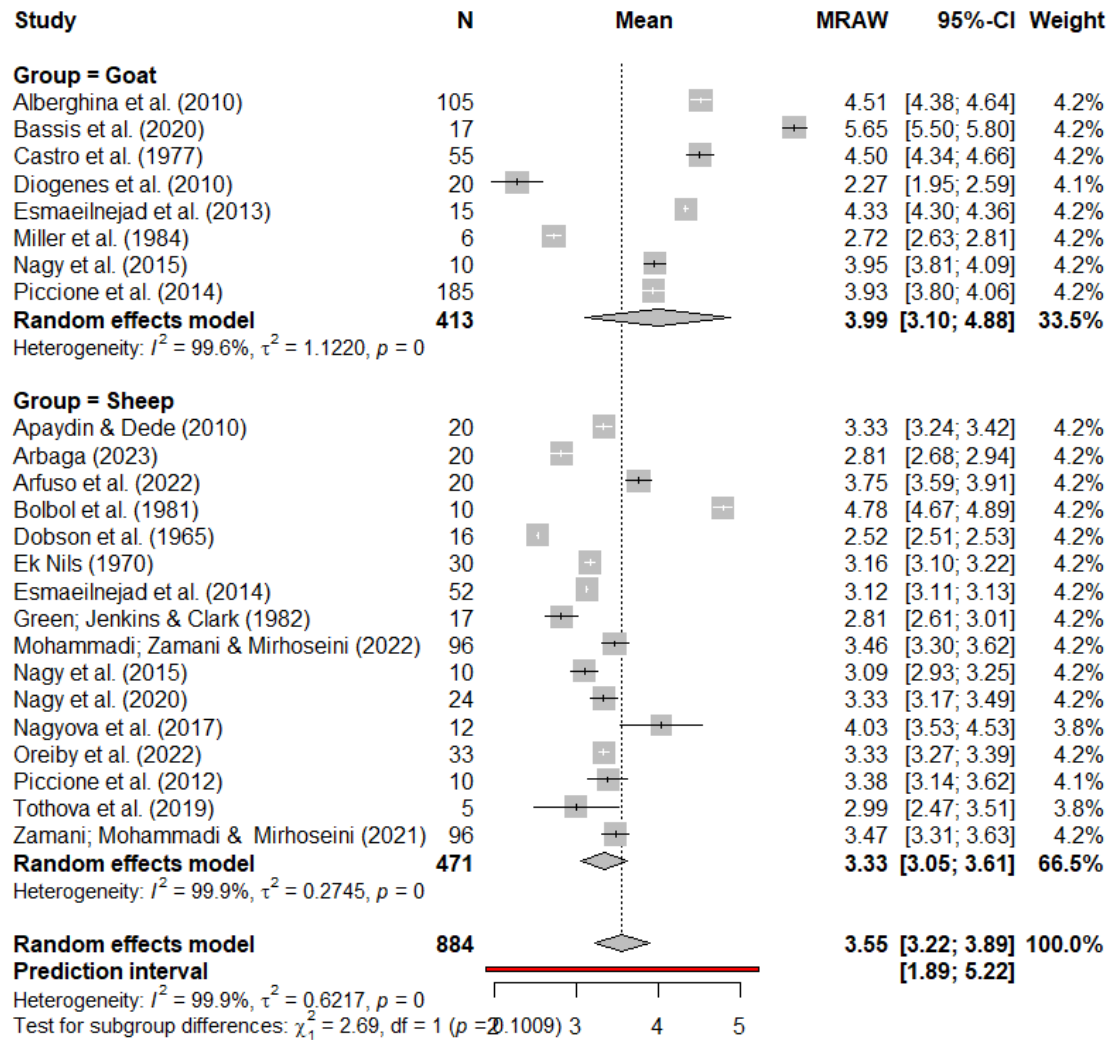
1. Proteína total.



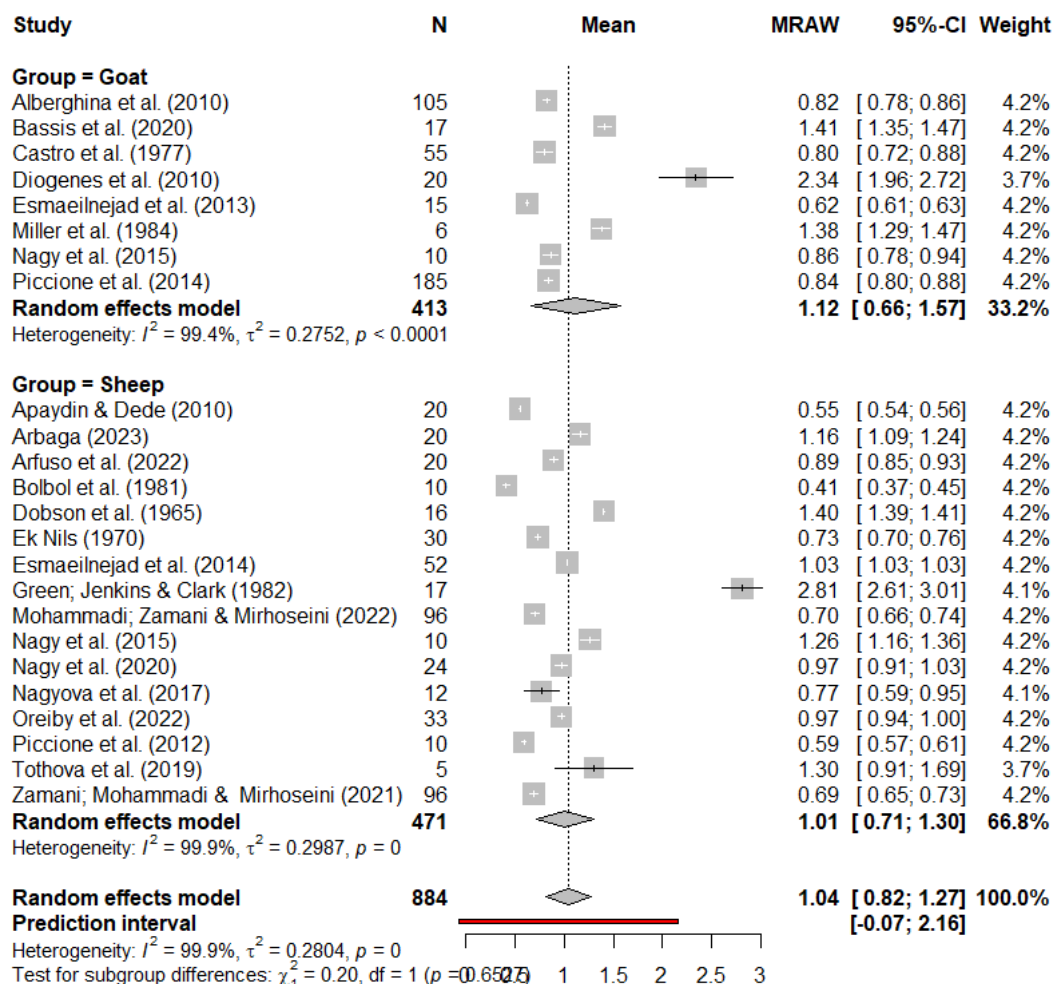
2. Albumina.



3. Globulinas totais



4. Relação A/G (Albumina/Globulina).



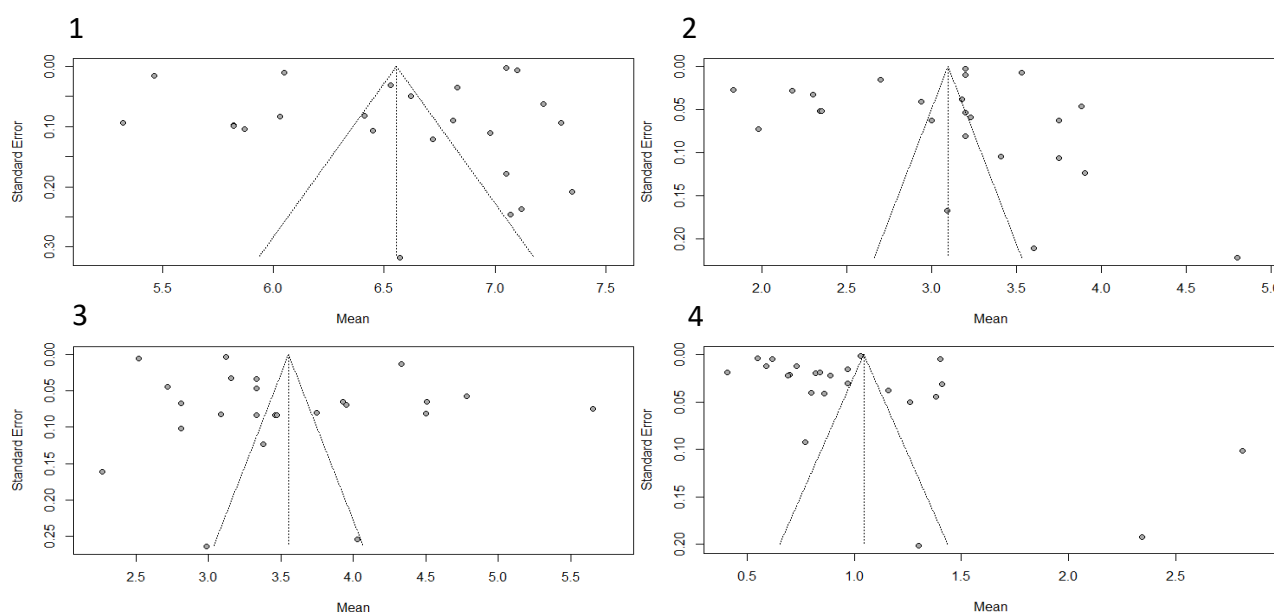
Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A relação A/G global, estimada por modelo de efeitos aleatórios, foi de 1,04 (IC 95%: 0,82 – 1,27). O intervalo de predição variou de -0,07 a 2,16, evidenciando ampla variabilidade entre os estudos. Foi observada heterogeneidade elevada ($I^2 = 99,9\%$; $\tau^2 = 0,2804$ / $p < 0,001$). Todavia, não foi notado diferença estatisticamente significativa entre caprinos e ovinos ($\chi^2 = 0,20$; $p = 0,6527$), indicando comportamento semelhante em relação à distribuição de albumina e globulina entre as espécies.

4.3.4. Análise de viés

Por meio da inspeção visual dos funnel plots (figura 4) é possível observar que houve assimetria dentre os 24 estudos incluídos, particularmente entre estudos com maior erro padrão. Considerando a elevada heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, com isso demonstrando assim a possibilidade moderada a elevada de viés de publicação. A certeza de evidência foi avaliada de forma qualitativa, por meio da inclusão de artigos publicados em revistas revisadas por pares.

Figura 4. Funnel plots apresentando a distribuição das médias entre os estudos. Proteína Total (1), Albumina (2), Globulina (3) e Relação A/G (4).



Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A figura 4 ilustra a distribuição dos estudos conforme a média e erro padrão da proteína total, albumina, globulinas e relação A/G, no qual pode ser observado grande dispersão dos pontos que representam os estudos. O padrão observado reforça a heterogeneidade elevada entre os estudos incluídos, e induz sobre a possibilidade de viés de publicação dos resultados obtidos. Idealmente, todos os estudos deveriam estar situados dentro da área do triângulo, porém, o elevado erro padrão somado à elevada heterogeneidade observados na maioria dos estudos influencia diretamente no perfil gráfico encontrado.

4.4. DISCUSSÃO

Na medicina vários testes cada vez mais sofisticados têm sido desenvolvidos a fim de prover diagnóstico de comorbidades precocemente e de forma confiável, e na medicina veterinária não tem sido diferente. Dessa forma, novas técnicas utilizando a proteômica têm sido amplamente estudadas visando o fornecimento de subsídios para o diagnóstico de diversas condições de saúde (THOMAS et al., 2016). Adicionalmente, a busca por biomarcadores proteicos detectáveis no sangue e em outros fluidos corporais vem sendo investigada e se demonstrando como uma técnica promissora (TOMMASONI et al., 2023).

A eletroforese é uma técnica auxiliar da proteômica capaz de gerar o eletroforetograma a partir das proteínas séricas, de forma que sua composição é bastante dinâmica, com isso, podendo refletir diretamente às condições de saúde em que o indivíduo se encontra em um determinado momento (PIEPER et al., 2003; TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014) de forma rápida, após o estímulo inicial (SCHRODL et al., 2016). Com isso, a determinação do proteinograma sérico pode auxiliar na identificação de desordens fisiológicas e patologias de forma mais precoce (PIEPER et al., 2003; ILIEV; GEORGIEVA, 2019; MOHAMMADI; ZAMANI; MIRHOSEINI, 2022). Contudo, antes de detectar anormalidades no perfil de proteínas séricas, é necessário ter bem esclarecido o padrão sadio esperado no proteinograma e que podem ser facilmente obtidos por meio da eletroforese.

Nos primórdios da eletroforese utilizando o papel filtro foi criada em 1949, porém, a técnica apresentava baixa reprodutividade além de demandar de um período considerado longo para realizar o fracionamento completo. Anos mais tarde, foi adotado o uso da eletroforese em gel, o que propiciou avanços na técnica, aumentando a variedade de amostras processadas e também melhorando a resolução das bandas; entretanto, apresentava um custo mais elevado (OLIVEIRA et al., 2015). Na presente revisão, foi notado que o uso da eletroforese em papel vem diminuindo entre os estudos mais recentes, sendo observada sua utilização principalmente em trabalhos mais antigos (CASTRO et al., 1977; BOLBOL et al., 1981). Além disso, observou-se que a eletroforese com agarose foi a técnica mais utilizada dentre os estudos que utilizaram o gel para o fracionamento de proteínas séricas em ovinos e caprinos (29,2%).

Por outro lado, o uso do acetato de celulose, apesar de ser uma técnica criada a muitos anos, o presente levantamento detectou que a mesma ainda vem sendo bastante utilizado no fracionamento de proteínas em estudos envolvendo pequenos ruminantes. Metade dos estudos (50%) incluídos nesta revisão utilizaram da técnica para a obtenção do eletroferograma. O método começou a ser utilizado em 1963, no qual o suporte de acetato de celulose, por se tratar de um método de execução simples e barata, que utilizava poros gelatinizados, permitindo boa separação e quantificação das frações proteicas (OLIVEIRA et al., 2015).

Por outro lado, a eletroforese de zona capilar (CZE) consiste em uma técnica automatizada e que se destaca por sua rapidez no processamento e elevada sensibilidade na confecção das bandas (OLIVEIRA et al., 2015). Contudo, seu uso ainda é bastante restrito devido ao custo elevado na aquisição do equipamento, materiais e reagentes. Fato esse constatado pela baixa prevalência de estudos que utilizaram a CZE (BASSIS et al., 2020).

O fracionamento eletroforético promove a movimentação das proteínas por meio da aplicação de um campo elétrico (THRALL, 2007; SCOTT; STOCKHAM, 2011). A metanálise demonstrou que a concentração proteica obtida por meio da eletroforese variou tanto entre ovinos e caprinos assim como entre estudos incluindo a mesma espécie. Foi constatado que a média da proteína sérica total em ovinos foi menor (6,34 [IC 95% 6,03; 6,66]) em comparação com a espécie caprina (6,97 [IC 95% 6,69; 7,24]), apresentando diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0,0009$). Por outro lado, a albumina sérica, globulinas totais e razão A/G não apresentaram diferenças estatísticas.

Diferenças no perfil eletroforético entre espécies já foram constatadas por vários estudos. Contudo, ainda não são amplamente discutidas tais diferenças entre animais de mesma espécie, entretanto, alguns trabalhos mencionam tais divergências. Como já fora relatadas diferenças no proteinograma sérico entre animais de diferentes espécies (EK NILS, 1970; NAGY et al., 2015), de acordo com a idade (CASTRO et al., 1977; GREEN; JENKINS; CLARK, 1982; ALBERGHINA et al., 2010; PICCIONE et al., 2014), sexo (CASTRO et al., 1977), diferentes raças (CASTRO et al., 1977; PICCIONE et al., 2014) e até mesmo também sofrendo alterações de acordo com a sazonalidade (MOHAMMADI; ZAMANI; MIRHOSEINI, 2022). Através

disto, é ressaltada a importância de avaliar diferentes fatores que podem ser capazes de influenciar no proteinograma sérico de pequenos ruminantes antes da tomada de decisão.

O campo elétrico promovido pela corrida eletroforética permite a separação das frações séricas em subgrupos proteicos por meio da carga e do tamanho das proteínas (THRALL, 2007; SCOTT; STOCKHAM, 2011). Com isso, as frações de albumina, $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ -, $\gamma 1$ - e $\gamma 2$ -globulinas podem ser fracionadas utilizando a eletroforese (ECKERSALL, 2008). Na presente revisão, a estatística descritiva revelou que houveram diferenças na distribuição das frações globulínicas entre ovinos e caprinos, assim como entre indivíduos de mesma espécie. Miller e Gemeiner (1993) estudaram a mobilidade eletroforética da albumina entre várias espécies e atribuíram as diferenças encontradas à heterogeneidade natural, fatores evolutivos além de diferenças no peso e da massa molecular, assim como diferenças do ponto isoelétrico das proteínas entre as diferentes espécies. Além disso, em aves foi constatado que as proteínas séricas variaram quantitativamente de acordo com a idade, o sexo e a condição reprodutiva (SIBLEY; JOHNSGARD, 1959).

Variações no proteinograma podem ainda ser influenciadas por fatores fisiológicos (TOTHOVA et al., 2016), genéticos e ambientais (ZAMANI; MOHAMMADI; MIRHOSEINI et al., 2021). Todavia, alterações patológicas também podem resultar em aumento ou reduções da produção de determinadas proteínas séricas e impactar diretamente no eletroferograma (MURATA, 2004). Além disso, a escolha do método eletroforético, a forma de aplicação da amostra e as condições experimentais como tempo de corrida e voltagem podem influenciam diretamente na resolução das bandas, revelando ou ocultando-as (MILLER; GEMEINER, 1993).

O viés de publicação é frequentemente responsável pela heterogeneidade entre estudos encontrada em meta-análises. Nos Funnels plots cada ponto no gráfico representa um estudo, com a média no eixo X e o erro padrão no eixo Y. Na ausência de viés, espera-se que os pontos apresentem uma distribuição simétrica sob a área tracejada do triângulo, com os estudos mais precisos ocupando o vértice e os menos precisos distribuídos na base do triângulo. Neste sentido, foi possível verificar no gráfico de funil (Figura 3), uma assimetria acentuada entre os estudos, indicando uma

possibilidade de moderada a alta de viés de publicação. No entanto, a heterogeneidade observada entre os estudos foi um dos fatores que mais contribuíram para a assimetria elevada. Além disso, o N amostral pequeno podem contribuir no aumento o erro padrão realizado durante a avaliação. Contudo, a escassez de estudos e grande variedade de características que podem impactar no eletroferograma reforçam a necessidade de estudos que determinem os valores de referência para animais sadios considerando as particularidades de cada categoria e em diferentes localidades.

4.5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que houveram variações no perfil do proteinograma sérico em ovinos e caprinos, além de variações importantes na distribuição das frações globulínicas, inclusive em animais da mesma espécie. Sendo a técnica de eletroforese em acetato foi a mais utilizada dentre os estudos na obtenção do eletroferograma em pequenos ruminantes hígidos. Através da metanálise foi possível constatar que houve diferença na concentração sérica da proteína total entre os grupos, sendo a média obtida pelos caprinos superior em comparação aos ovinos. Contudo, foi possível notar elevada heterogeneidade entre os estudos, o que induz à possibilidade do risco de viés de publicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERGHINA, D.; CASSELLA, S.; VAZZANA, I.; FERRANTELLI, V.; GIANNETTO, C.; PICCIONE, G. Analysis of serum proteins in clinically healthy goats (*Capra hircus*) using agarose gel electrophoresis. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 3, p. 317–321, 2010.
- APAYDIN, B.; DEDE, S. Electrophoretic profile of serum protein fractions from sheep naturally infected with *Babesia ovis*. **Revue de Médecine Vétérinaire**, v. 161, n. 2, p. 57–60, 2010.
- ARBAGA, A.; HASSAN, H.; ANIS, A.; OTHMAN, N.; KAMR, A. Clinicopathological and electrophoretic pattern of serum protein alterations in acute pneumonic sheep. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 43, n. 2, p. 303–308, 2023.

- ARFUSO, F.; FAZIO, F.; GIANNETTO, C.; CHIKHI, L.; AYMOND, G.; PICCIONE, G. Acute stress response of sheep to shearing procedures: dynamic change of cortisol concentration and protein electrophoretic pattern. **Animals**, v. 12, n. 7, p. 1–11, 2022.
- BASSIS, S.; FISCHER, S.; KOHLER, H.; REINHOLD, P. Acid-base variables in acute and chronic form of nontuberculous mycobacterial infection in growing goats experimentally inoculated with *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* or *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12, p. 1–25, 2020.
- BOLBOL, A. E.; HASSAN, M. S.; HASSAAN, N. I.; HISK, M. A. Long-term haematological and serum protein changes following splenectomy in sheep. **Veterinary Research Communications**, v. 5, p. 383–387, 1982.
- BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: John Wiley & Sons, 2009.
- CASTRO, A.; DHINDSA, D. S.; HOVERSLAND, A. S.; METCALFE, J. Serum proteins and electrophoretic pattern in normal pygmy goats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 38, n. 5, p. 665–667, 1977.
- DARCAN, N. K.; SILANIKOVE, N. The advantages of goats for future adaptation to climate change: a conceptual overview. **Small Ruminant Research**, v. 163, p. 34–38, 2018.
- DIOGENES, P. V. A.; SUASSUNA, A. C. D.; AHID, S. M. M.; SOTO-BLANCO, B. Serum protein electrophoretic profile of goats infected with *Haemonchus contortus*. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 9, n. 11, p. 1603–1606, 2010.
- DOBSON, C. Serum protein changes associated with *Oesophagostomum columbianum* infections in sheep. **Nature**, v. 207, p. 1304–1305, 1965.
- ECKERSALL, P. D. Proteins, proteomics, and the dysproteinemias. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (ed.). **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic Press, 6. ed. p. 114–155. 2008.
- EK, N. Studies of electrophoresis on cellulose acetate membrane of serum proteins from normal horses, sheep and pigs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 11, p. 295–304, 1970.
- ESMAEILNEJAD, B.; TAVASSOLI, M.; ASRI-REZAEI, S.; DALIR-NAGHADEH, B.; MARDANI, K.; FARHAGHPAJOUH, F.; ABTAHI, S. M. Serum protein alterations in goats naturally infected with *Babesia ovis*. **Iranian Journal of Veterinary Research**, v. 14, n. 2, p. 150–154, 2013.
- ESMAEILNEJAD, B.; TAVASSOLI, M.; ASRI-REZAEI, S.; DALIR-NAGHADEH, B.; POURSEYED, S. H. Evaluation of serum total protein concentration and protein fractions in sheep naturally infected with *Babesia ovis*. **Comparative Clinical Pathology**, v. 23, p. 151–155, 2014.
- GREEN, S. A.; JENKINS, S. J.; CLARK, P. A. A comparison of chemical and electrophoretic methods of serum protein determinations in clinically normal domestic animals of various ages. **Cornell Veterinarian**, v. 72, p. 416–426, 1982.

HIGGINS, J. P. T.; LI, T.; DEEKS, J. J. Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Version 6.5. London: Cochrane, 2024. Cap. 6. Disponível em: <https://www.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 6 jan. 2026.

ILIEV, P. T.; GEORGIEVA, T. M. Acute phase biomarkers of diseases in small ruminants: an overview. **Bulgarian Journal of Veterinary Medicine**, v. 22, n. 1, p. 1–12, 2019.

MILLER, D. M.; CLARK, J. D.; HATCH, R. C.; JAIN, A. V. Serum electrophoretic patterns and pathologic changes during induced acute and chronic aflatoxicosis in goats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 6, p. 1136–1141, 1984.

MILLER, I.; GEMEINER, M. Peculiarities in electrophoretic behavior of different serum albumins. **Electrophoresis**, v. 14, p. 1312–1317, 1993.

MOHAMMADI, H.; ZAMANI, P.; MIRHOSEINI, S. Z. Serum protein profile of Lori-Bakhtiari ewes in relation to age, body weight, birth type and birth season. **Iranian Journal of Applied Animal Science**, v. 12, n. 1, p. 65–73, 2022.

MURATA, H.; SHIMADA, N.; YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. **The Veterinary Journal**, v. 168, p. 28–40, 2004.

NAGY, O.; TÓTHOVÁ, C.; NAGYOVÁ, V.; KOVÁČ, G. Comparison of serum protein electrophoretic pattern in cows and small ruminants. **Acta Veterinaria Brno**, v. 84, p. 187–195, 2015.

NAGY, O.; TÓTHOVÁ, C.; KLEIN, R.; CHOVANOVÁ, F. The electrophoretic pattern of serum proteins in sheep with naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Acta Veterinaria-Beograd**, v. 70, n. 3, p. 316–328, 2020.

NAGYOVÁ, V.; ARFUSO, F.; RIZZO, M.; ZANGHÌ, E.; NAGY, O.; PICCIONE, G. Stability of total proteins and their electrophoretic fractions in goat serum (*Capra hircus*) maintained under different conditions. **Small Ruminant Research**, v. 144, p. 145–148, 2016.

NAGYOVÁ, V. et al. Stability of ovine serum protein fractions under different storage conditions. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 29, n. 3, p. 312–315, 2017.

O'CONNOR, A. M.; SARGENTO, J. M. Meta-análises incluindo dados de estudos observacionais. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 113, n. 3, p. 313–322, 2014. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2013.10.017.

OLIVEIRA, E. D.; TRENTIN, T. D. C.; CAMARGO, F.; PINTO, Y. D. P.; MARTINS, D. B. Eletroforese: conceitos e aplicações. **Enciclopédia Biosfera**, v. 11, n. 22, p. 1132, 2015.

OREIBY, A.; SEADA, A. S.; ABOUELAZAB, M. F.; ABDO, W.; HEGAZY, Y.; KHALIFA, H. O.; MATSUMOTO, T.; KASSAB, M. Emergency vaccination as a control strategy against sheeppox outbreak in a highly susceptible population. **Animals**, v. 12, n. 16, 2022.

PAGE, M. J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n160.

PICCIONE, G.; ALBERGHINA, D.; MARAFIOTI, S.; GIANNETTO, C.; CASELLA, S.; ASSENZA, A.; FAZIO, F. Electrophoretic serum protein fraction profile during the different physiological phases in Comisana ewes. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 47, p. 591–595, 2012.

PICCIONE, G.; MONTEVERDE, V.; RIZZO, M.; VAZZANA, I.; ASSENZA, A.; ZUMBO, A.; NIUTTA, P. P. Reference intervals of some electrophoretic and haematological parameters in Italian goats: comparison between Girgentana and Aspromontana breeds. **Journal of Applied Animal Research**, v. 42, n. 4, p. 434–439, 2014.

PIEPER, R. et al. The human serum proteome: display of nearly 3700 chromatographically separated protein spots on two-dimensional electrophoresis gels and identification of 325 distinct proteins. **Proteomics**, v. 3, p. 1345–1364, 2003.

SCHRÖDL, W. et al. Acute phase proteins as promising biomarkers: perspectives and limitations for human and veterinary medicine. **PROTEOMICS – Clinical Applications**, v. 10, n. 11, p. 1077–1092, 2016.

SCOTT, M. A.; STOCKHAM, S. L. *Fundamentos de patologia clínica veterinária*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SIBLEY, C. G.; JOHNSGARD, P. A. Variability in the electrophoretic patterns of avian serum proteins. **Papers in Ornithology**, n. 69, 1959.

SOUZA, M. F. dos S. et al. Characterisation of goat product consumers and goat farming systems in the Brazilian Northeast region. **Small Ruminant Research**, v. 179, p. 7–13, 2019.

THOMAS, F. C. et al. Mastitomics, the integrated omics of bovine milk in an experimental model of *Streptococcus uberis* mastitis: 1. High abundance proteins, acute phase proteins and peptidomics. **Molecular BioSystems**, v. 12, p. 2735–2747, 2016.

THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=i6dbZutsrFcC>. Acesso em: 6 jan. 2026.

TOMMASONI, C. et al. Mastitis in dairy cattle: on-farm diagnostics and future perspectives. **Animals**, v. 13, p. 1–15, 2023.

TÓTHOVÁ, C.; NAGY, O.; KOVÁČ, G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review. **Veterinární Medicina**, v. 59, n. 4, p. 163–180, 2014.

TÓTHOVÁ, C. et al. Serum proteins and their diagnostic utility in veterinary medicine: a review. **Veterinární Medicina**, v. 61, n. 9, p. 475–496, 2016. DOI: 10.17221/19/2016-VETMED.

TÓTHOVÁ, C. et al. The serum protein profile and acute phase proteins in the postoperative period in sheep after induced articular cartilage defect. **Materials**, v. 12, n. 1, 2019.

TWIGG, C. A. I.; PEREZ, J. M.; RYU, J.; HANSON, B. K.; BARRERA ESTRADA, V. J.; THOMAS, S. N. Evaluation of serum proteome sample preparation methods to support clinical proteomics applications. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 35, n. 11, p. 2659–2669, 2024. DOI: 10.1021/jasms.4c00131.

WAN, X.; WANG, W.; LIU, J.; TONG, T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, p. 135, 2014. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135.

ZAMANI, P.; MOHAMMADI, H.; MIRHOSEINI, S. Z. Genome-wide association study and genomic heritabilities for blood protein levels in Lori-Bakhtiari sheep. **Scientific Reports**, v. 11, art. 23725, 2021.

5. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, Brasil, sob o número 44/2024.

5.1. Origem das amostras

As amostras utilizadas no presente trabalho são oriundas do projeto de doutorado intitulado: “Mastite caprina: estudo da microbiota do leite por técnicas ômicas e microbiologia tradicional e o seu uso como forma de tratamento”.

Este foi aprovado pelo CEUA/UFV sob número 62/2018 e financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, processo sob o número 428611 / 2018-4. As amostras de soro sanguíneo utilizadas no presente estudo foram então armazenadas no Laboratório de Doenças Bacterianas - LDBAC-DVT-UFV a -20C°, e posteriormente descongeladas e homogeneizadas previamente a realização das análises.

O modelo experimental de mastite aqui utilizado é compartilhado com estudos anteriores do grupo que avaliaram os impactos no leite causados pela mastite induzida experimentalmente por *S. warneri* e resposta ao transplante de microbiota de leite (POLVEIRO, 2022), estudo microbiológico e elementares do leite (CALDEIRA, 2024), os efeitos dos mesmos protocolos terapêuticos sobre a carga patogênica no leite (UZOKA et al., 2025b) e sobre biomarcadores de elementos químicos e minerais no leite (UZOKA et al., 2025a). A presente dissertação complementa esses estudos ao focar nas repercussões sistêmicas avaliadas por meio do soro sanguíneo.

5.1.1. Alocação e seleção dos animais

Previamente ao início do experimento, o Infectório do Departamento de Veterinária (DVT) foi totalmente pintado e reformado antes da chegada dos animais, com previa higienização, limpeza e desinfecção com vassoura de fogo. Os animais foram alocados em baias separadas, suspensas do chão com paletes, com completo impedimento de contato uns com os outros, além de água e alimentação individual,

sendo os recintos higienizados diariamente. As janelas e portas foram cobertas com telas milimetradas, para impedir a entrada de insetos e pássaros. O ar de dentro do local era trocado por exaustores. O controle de animais sinantrópicos foi realizada por uma empresa terceirizada especializada. A entrada do local possuía uma ante-sala com dois pedilúvios com cal virgem, com separação de áreas limpas e sujas, banheiro para higienização e descontaminação na entrada e saída do local.

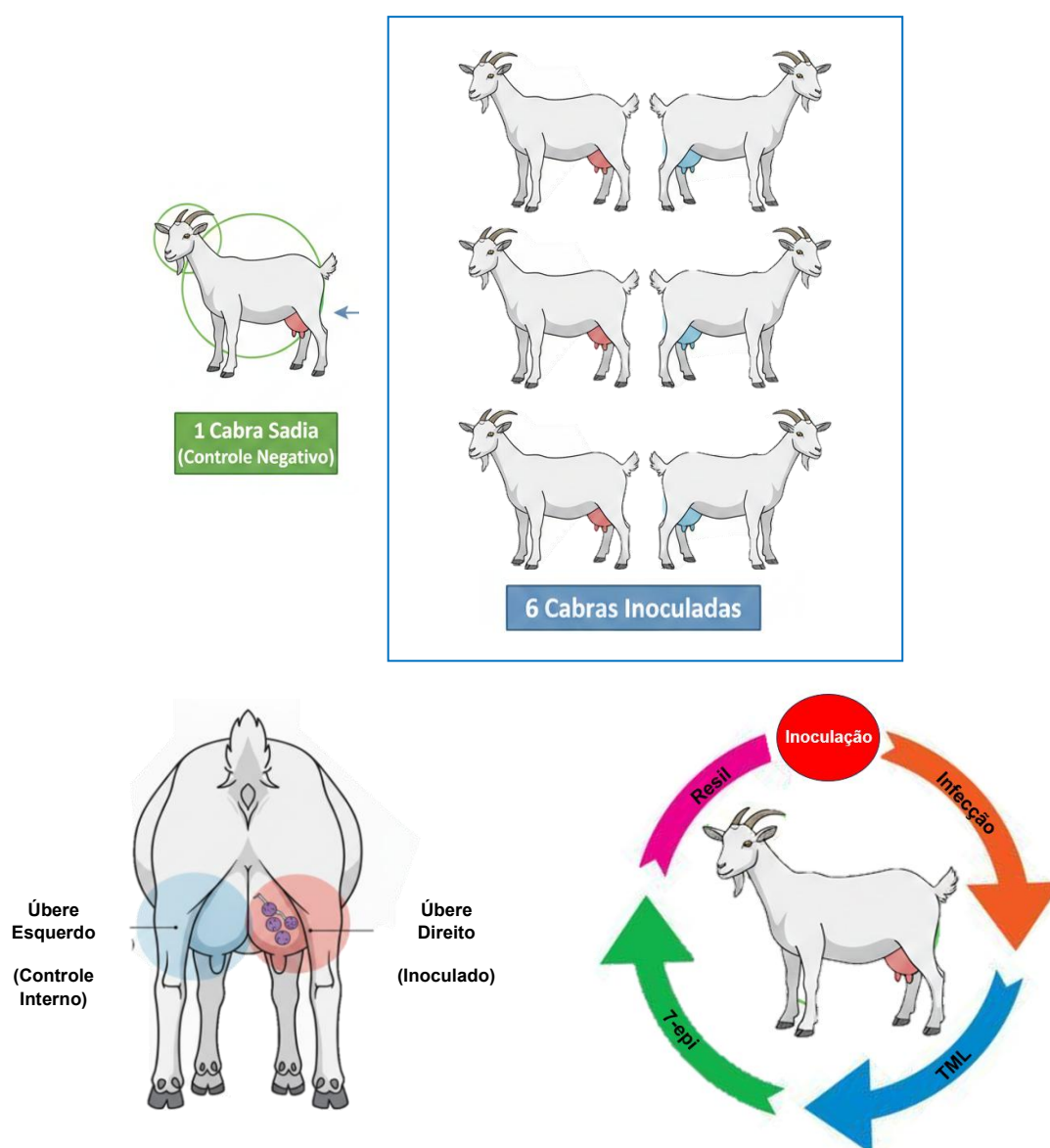
Uma cabra doadora de microbiota e as demais cabras fêmeas sadias da raça Parda Alpina foram selecionadas para esse experimento, sendo todas adquiridas da unidade de caprinocultura da Universidade Federal de Viçosa (UFV), no mês de outubro de 2019. Todos os animais selecionados eram fêmeas primíparas, estavam em período de lactação, e apresentaram histórico clínico individual sem antibioticoterapia prévia ou outros medicamentos que pudessem interferir nos resultados de nossas análises. Também foram avaliados clinicamente, quanto a sinais de mastite e presença de leite visualmente anormal, assim como, alterações na glândula mamária, dentre outras doenças incluindo linfadenite e artrite encefalite caprina, e presença de parasitos. Além da realização 3 de lactoculturas de forma consecutiva, as quais obtiveram resultado negativo previamente ao início do experimento.

A seleção desses animais se baseou também na melhor proximidade possível em parentesco genealógico, com base no histórico e inventário desses animais catalogados pela administração do capril. Essas foram transportadas, alocadas no Infectório, e mantidas por um período de duas semanas de adaptação ambiental. Posteriormente, durante os meses de novembro e dezembro do mesmo ano, foi desenvolvido o experimento. As cabras foram alimentadas com capim picado e ração durante todo o estudo, no qual eram realizadas ordenha todos os dias até secagem completa, realizada sempre pelo mesmo ordenhador com pré-dipping e pós-dipping, enquanto a coleta de sangue foi realizada em dias alternados. Somente pessoas autorizadas estiveram em contato com os animais, seguindo as normas regulares de controle sanitário.

5.2. Desenho experimental

Seis cabras pardas alpinas foram submetidas a infecção intramamária com *Staphylococcus warneri* para indução de mastite subclínica, e uma sétima sadia mantida como doadora de leite. Todavia, seis úberes do lado direito dos animais foram infectados e posteriormente tratados, enquanto os pares do lado esquerdo foram mantidos como controle interno. O esquema ilustrativo do delineamento experimental pode ser observado na Figura 1.

Figura 1. Esquema ilustrativo da divisão das cabras utilizadas no estudo para indução de mastite e fases do resgate terapêutico.



Legenda: TML: transplante de microbiota; 7-epi: 7-epiclusianona; Resil: período de resiliência.

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

No baseline do estudo (D0) foi feita a inoculação de uma cepa infecciosa de *Staphylococcus warneri* (*S. warneri*) ($1,2 \times 10^8$ UFC/ml em 2 ml) por via intramamária no úbere direito, enquanto o úbere esquerdo foi mantido como controle interno. Antes da inoculação, foram estabelecidas as características bacteriológicas e celulares do leite, realizada a ordenha completa e antissepsia em ambos os úberes com álcool 70%. Após a inoculação, foi realizada uma massagem envolvendo movimentos ascendentes para que o inóculo fosse distribuído por toda a glândula mamária. As inoculações foram realizadas utilizando-se uma sonda uretral nº 06 estéril, acoplada a uma seringa plástica esterilizada.

Durante o período de infecção, os animais foram acompanhados durante 7 dias, no qual foram realizadas seis coletas de sangue, adotando um intervalo no D4 após a infecção. Em seguida, os animais passaram pelo TML, que durou 10 dias, seguido pelo tratamento com 7-epiclusianona (8 dias), no qual os animais recebiam infusões diretamente pelo canal da glândula mamária diariamente após a ordenha. Ainda, os animais foram monitorados por mais 10 dias após o término das intervenções (resiliência). O quadro 1 apresenta o cronograma completo do estudo, segundo as fases, intervenções realizadas e coletas de sangue.

Quadro 1. Cronograma de coletas e intervenções durante o período experimental

Dias de Experimento	Fase/Evento	Intervenção	Coleta
1-0	Baseline (sem infecção)	-	1 coleta
0	Inoculação do agente	Início da infecção	1 coleta
1-7	Período de infecção	Monitoramento	6 coletas
10-20	Tratamento com TML	Transplante de microbiota	5 coletas
22-28	Tratamento com 7-epi	7-epiclusianona	4 coletas
30-38	Resiliência	Recuperação pós-tratamento	4 coletas

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Ao todo, o experimento teve duração de 40 dias, totalizando 21 coletas de sangue durante todo o período. Os animais eram ordenhados diariamente e as infusões realizadas após o esgotamento completo. Intervalos foram adotados entre as coletas e intervenções a fim de acompanhar as variações individuais e reações tardias.

5.3. Transplante de microbiota de leite (TML)

Durante a fase de transplante, o leite da doadora era coletado diariamente em frascos reagentes graduados e esterilizados. Após esses procedimentos, o volume de 120 ml de era introduzido lentamente no úbere do lado direito desses animais com o auxílio de seringas estéreis, por meio de uma sonda uretral nº 06 estéril, e então realizada uma massagem envolvendo movimentos ascendentes para que a microbiota presente no leite fosse distribuída por toda a glândula mamária. Considerando isto, amostras de sangue foram coletadas sistematicamente em seis momentos predefinidos nos dias: 1, 3, 5, 7, 9 de tratamento e também 2 dias após o fim do transplante.

5.4. Tratamento com 7-epiclusianona

Dois dias após a conclusão do TML, foi iniciada a intervenção com infusão de 7-epiclusianona por via intramamária. Foram realizadas sete aplicações ao longo de sete dias consecutivos com auxílio da ponta de uma seringa estéril, e então realizada uma massagem envolvendo movimentos ascendentes. O composto antimicrobiano, previamente testado contra *Streptococcus* spp. (BARROS 2016 ; BARROS et al. 2017), foi formulado em uma pomada contendo 1,56 µg/mL de 7-epiclusianona, combinada veículo a base de lanolina e vaselina para aplicação intramamária. Cada seringa liberou 65 mL da formulação, o que equivale a uma dose total de 101,4 µg de 7-epiclusianona por administração (UZOKA et al., 2025a). Foram realizadas coletas de sangue também nos dias 1, 3, 5 e 7 de tratamento.

5.5. Processamento das amostras

As amostras de sangue dos animais foram coletadas através da venopunção a vácuo da veia jugular, em tubos contendo anticoagulante (Ácido Etilenodiamino Tetraacético - EDTA) para a realização do hemograma e sem anticoagulante para as provas bioquímicas. Amostras de sangue utilizadas foram previamente centrifugadas a 3.000 rpm para obtenção do soro e, em seguida, foram estocadas em alíquotas em eppendorfs estéreis a -20°C.

Previamente à realização das provas bioquímicas e eletroforese as alíquotas de soro sanguíneo foram descongeladas em temperatura ambiente e seguida por homogeneização previamente à realização das análises em equipamento automatizados.

5.5.1. Eletroforese de zona capilar

Para a determinação do perfil eletroforético das proteínas séricas, realizou-se eletroforese capilar de zona (CZE) das amostras de soro, conforme os protocolos do fabricante (Sebia MiniCap®, Sebia, Norcross, GA, EUA). Primeiramente, o equipamento suga em torno de 1nL de soro das amostras, as quais são diluídas pelo próprio aparelho usando tampão de corrida como diluente. As migrações foram realizadas em capilares em temperatura controlada por um dispositivo de regulação. As frações proteicas foram separadas em capilares de sílica por sua mobilidade eletroforética e fluxo eletrosmótico em alta voltagem e em tampão alcalino e detectadas diretamente durante a migração por absorção de UV.

Os valores absolutos (g/dL) para cada fração foram obtidos multiplicando-se os percentuais de cada fração pela concentração total de proteína, obtida pelo método de biureto (GORNALL; BARDAWILL; DAVID, 1949) usando um analisador químico automático (Bioclin 2200, Bioclin Quibasa, Belo Horizonte, Brasil). A razão A/G foi calculada dividindo-se a soma da albumina pela soma das α -, β -, γ -globulinas. Os controles SPE Normal e SPE Anormal (Helena Laboratories, Inc., Beaumont, TX, EUA) foram utilizados como controles qualitativos e quantitativos na eletroforese de proteínas séricas.

5.5.2. Análises bioquímicas

As amostras de soro foram analisadas utilizando kits de reagentes comerciais (Bioclin Quibasa, Belo Horizonte, Brasil) em analisador bioquímico automático (Bioclin 2200, Bioclin Quibasa, Belo Horizonte, Brasil). Os parâmetros bioquímicos avaliados foram: Alanina Aminotransferase (ALT; método: cinético UV), Aspartato Aminotransferase (AST; método: cinético UV), Fosfatase Alcalina (FA; método: cinético otimizado), Gamma-glutamilttransferase (GGT; método colorimétrico), ureia (método: cinético), creatinina (método: Jaffé modificado).

As dosagens de colesterol total e triglicerídeos foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (CHOD-PAP e GPO-PAP, respectivamente) (TRINDER, 1969; MEGERSSA, 2022), utilizando kits comerciais (Bioclin Quibasa, Belo Horizonte, Brasil). O cálcio total e magnésio foram quantificados através de métodos colorimétricos com Arzenazo III e Xylidyl Blue (BAGINSKI et al., 1973), enquanto o fósforo inorgânico foi determinado pelo método do molibdato em UV (DALY; ERTINGSHAUSEN, 1972).

5.6. Análise estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão. A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para dados paramétricos, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de uma via para medidas repetidas com correção de Geisser–Greenhouse. Para variáveis com diferenças significativas, foi aplicado o teste post-hoc de Tukey para identificar em quais períodos experimentais ocorreram as diferenças. Dados não paramétricos foram analisados pelo teste de Friedman, seguido do teste post-hoc de Dunn de comparações múltiplas. Para todos os testes foi considerando nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software GraphPad Prism (Versão 8.4.3, GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- BAGINSKI, E. S.; MARIE, S. S.; CLARK, W. L.; ZAK, B. Direct microdetermination of serum calcium. **Clinica Chimica Acta**, v. 46, n. 1, p. 49–54, 1973.
- BARROS, M. D. **Atividade de 7-epiclusianona e do complexo metálico 7-epiclusianona-cobre sobre *Streptococcus* spp. isoladas de mastite bovina**. 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2016.
- BARROS, M. et al. Antibacterial activity of 7-epiclusianone and its novel copper metal complex on *Streptococcus* spp. isolated from bovine mastitis and their cytotoxicity in MAC-T cells. **Molecules**, v. 22, n. 5, p. 823, 2017.
- DALY, J. A.; ERTINGSHAUSEN, G. Direct method for determining inorganic phosphate in serum with the “CentrifChem”. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 3, p. 263–265, 1972.
- GORNALL, A. G.; BARDAWILL, C. J.; DAVID, M. M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 177, n. 2, p. 751–766, 1949.
- MEGERSSA, Y. C. Stability of some biochemical parameters in sheep and goat serum stored at –20 °C. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 13, p. 323–328, 2022.
- POLVEIRO, R. C. **Mastite caprina: estudo da microbiota do leite por técnicas ômicas e microbiologia tradicional e o seu uso como forma de tratamento**. 2022. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2022. Disponível em: <https://locus.ufv.br/items/d76cb26d-fab2-4d76-be63-4ee9d46fcbdd>. Acesso em: 25 nov. 2025.
- TRINDER, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 6, n. 1, p. 24–27, 1969.
- UZOKA, U.H., FUJIKURA, J.M., POLVEIRO, R.C. et al. (2025a) Evaluation of chemical elements as potential biomarkers in the treatment of goat mastitis. **Veterinary Research Communication**. v. 49. n. 166, p. 166. 2025.
- UZOKA U.H., (2025b) Impact of milk-derived microbial transfer and 7-epiclusianone on pathogen load in goat mastitis. **Current Microbiology**. v. 82. p. 1–13. 2025.

Capítulo 1 - Proteinograma sérico de cabras com mastite subclínica experimental e resposta ao transplante de microbiota seguido por 7-epiclusianona

1. INTRODUÇÃO

A produção de leite é um dos setores mais rentáveis da caprinocultura (PULINA et al., 2018; AKTER et al., 2020). Dentre as doenças que afetam a integridade do úbere a mastite se destaca como uma doença inflamatória, geralmente associada à infecção (AKTER et al., 2020; MACHADO et al., 2022). Relacionada à escassez de práticas de higiene durante a ordenha, podendo ser causada por diversos patógenos (YUAN; PENG; GURUNATHAN, 2017), como as bactérias do gênero *Staphylococcus* sp. (MCDOUGALL; MALCOLM; PROSSER, 2014). Causando impactos que envolvem o comprometimento do bem-estar animal, além de geram riscos à saúde pública (AKTER et al., 2020).

O diagnóstico de mastite é realizado normalmente através da avaliação do leite, contudo, métodos mais avançados têm sido estudados a fim de obter um diagnóstico cada vez mais precoce e fidedigno (MCDOUGALL et al., 2007; SOUZA et al., 2016; CHAKRABORTY et al., 2019; GABLI et al., 2019; MATUOZZO et al., 2020; FONSECA et al., 2021). Incluindo técnicas em biologia molecular (EL-SAYED et al., 2017; TOMMASONI et al., 2023) e proteômica, principalmente na mastite subclínica, visto às dificuldades enfrentadas na obtenção do seu diagnóstico em pequenos ruminantes (THOMAS et al., 2016; PISANU et al., 2020). Com isso a investigação de novos biomarcadores vem ganhando força tanto no leite como a nível sérico (TOMMASONI et al., 2023).

O perfil sérico de proteínas apresenta composição dinâmica, refletindo no status de vida dos animais (TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014). Com isso, podendo contribuir para o diagnóstico de alterações inflamatórias, como a mastite (ILIEV; GEORGIEVA, 2019). A eletroforese de zona capilar consiste em um método eficiente para o fracionamento de proteínas séricas (PETRUCI et al., 2022). Além disso, o perfil eletroforético também pode ser útil na avaliação de respostas sistêmicas durante o tratamento da mastite, servindo como marcador prognóstico e de resposta em nível celular.

A crescente resistência bacteriana associada ao uso indiscriminado de antibióticos tem motivado a busca por novos métodos terapêuticos (UZOKA et al., 2024). O transplante de microbiota de leite (TML) é uma técnica criada recentemente,

derivada da adaptação do transplante de microbiota fecal (TMF) (POLVEIRO, 2022). A técnica envolve a transferência de microrganismos benéficos de animais saudáveis para animais doentes que demonstrou potencial terapêutico em afecções patológicas (NIEDERWERDER, 2018). O transplante de microbiota ajuda na restauração do microbioma do leite, suprimindo bactérias patogênicas por meio de inibição competitiva e mecanismos antimicrobianos (CHOI; CHO, 2016), o que a torna uma técnica promissora no tratamento da mastite em pequenos ruminantes (UZOKA et al., 2025a).

A 7-epiclusianona é um composto bioativo do fruto da *Garcinia brasiliensis* (bacupari), que também é uma alternativa promissora e que já demonstrou resultados favoráveis na mastite caprina (UZOKA et al., 2025a). Este composto apresenta diversas atividades biológicas, incluindo efeitos anticancerígenos (SALES et al. 2015), anti-inflamatórios e antinociceptivos (SANTA-CECÍLIA et al. 2011), propriedades anti-trypanosoma (ALMEIDA ALVES et al. 1999), capacidade antianafilática (NEVES et al. 2007), atividade anti-HIV (PICCINELLI et al. 2005), além de apresentar funções bactericida e bacteriostática (BARROS et al. 2017). Porém, seu mecanismo de ação e repercussão sistêmica ainda não estão bem estabelecidos pela literatura (UZOKA et al., 2025a; UZOKA et al., 2025b).

Portanto, o objetivo desse estudo foi investigar o proteinograma sérico de cabras afetadas por mastite causada por *Staphylococcus warneri*, assim como as implicações sistêmicas do transplante de microbiota de leite seguido pela infusão da solução à base de 7-epiclusianona no tratamento da mastite subclínica em cabras lactentes primíparas.

2. RESULTADOS

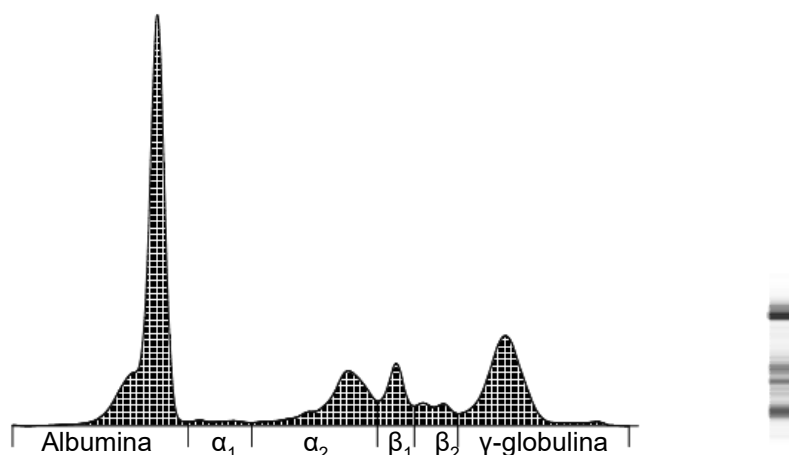
2.1. Padrão eletroforético das proteínas séricas

A mastite subclínica foi confirmada em todas as cabras por meio da avaliação dos parâmetros produtivos do leite, contagem de células somáticas totais (CCS: $>1 \times 10^6$ CS/ml), contagem bacteriana total (CBT) comparativo entre fases, *California Mastitis Test* (CMT: $\geq 2+$) e lactoculturas (+) (DE MORAES PEIXOTO et al., 2015; POLVEIRO, 2022). Destaca-se ainda que a uma das cabras desenvolveu um quadro

grave de mastite clínica aguda no final do TML, a qual foi tratada em dose única de anti-inflamatório, que foi resultou na redução posterior dos sintomas nos períodos subsequentes.

As cabras primíparas apresentaram ao todo seis frações no proteinograma sérico distribuídas em maior ou menor intensidade, sendo: albumina, α_1 -globulina, α_2 -globulina, β_1 -globulina, β_2 -globulina e γ -globulina, como pode ser observado na Figura 1.

Figura 1. Perfil eletroforético das proteínas séricas do soro sanguíneo das cabras pardas alpinas híbridas obtidas por meio de CZE.



Legenda: A curva representa a distribuição de densidade relativa das frações γ -globulina, β -globulinas (β_2 e β_1), α -globulinas (α_2 e α_1) e albumina ao longo da mobilidade eletroforética. À direita, apresenta-se o traçado eletroferograma correspondente obtido por CZE, no qual as bandas mais próximas da origem (topo) representam a banda de albumina, seguida pelas globulinas. **Fonte:** Elaborado pelo autor (2026).

A fração de albumina foi a mais abundante entre as demais frações, apresentando-se como um pico afilado e grande que no baseline representou $48,07 \pm 4,39\%$ da concentração total média. A fração de α_1 teve a menor concentração ($1,53 \pm 0,28\%$) em relação às demais frações, graficamente apresentou-se como uma ou duas ondas sutis imediatamente após a albumina. Já a fração de α_2 foi mais robusta que α_1 , representando em média $13,50 \pm 1,24\%$ da concentração proteica total.

A fração de β foi dividida em duas subfrações, β_1 caracterizou-se por um pico maior e mais estreito, representando em média $7,13 \pm 0,56\%$ da concentração total

no baseline, enquanto a fração de $\beta 2$ apresentou-se como duas curvas sutis e bastante próximas com $4,65 \pm 0,77\%$ da concentração total. Enquanto a fração de γ representou em torno de $25,12 \pm 5,11\%$. Contudo, a somatória das globulinas totais representou em média $51,92 \pm 4,37\%$ da concentração sérica de proteínas no soro sanguíneo.

2.2. Perfil eletroforético das cabras ao longo do estudo

2.2.1. Comportamento das frações proteicas séricas após inoculação do *Staphylococcus warneri* e estabelecimento da mastite

No dia da infecção (D0) foi notado aumento da concentração da proteína total ($6,27 \pm 0,54 \rightarrow 6,65 \pm 0,35$ g/dL), seguido por redução a partir do D2, chegando a $6,27 \pm 0,31$ g/dL no D6. De maneira semelhante, a albumina chegou a sua menor concentração sérica durante a fase de infecção, também no D6 com $2,94 \pm 0,25$ g/dL. As globulinas totais inicialmente apresentaram elevação ($3,52 \pm 0,48$ g/dL / D0), contudo, após isso reduziu até o D6 chegando a $3,32 \pm 0,48$ g/dL, retomando o aumento apenas no D7 com média de $3,48 \pm 0,53$ g/dL. Além disso, a razão albumina/globulina (A/G) manteve-se apenas com pequenas alterações durante todo o período, oscilando numa faixa entre $0,89 \pm 0,18$ e $0,94 \pm 0,18$ g/dL.

Entre as frações globulínicas, a $\alpha 1$ -globulina apresentou-se como menor representatividade da concentração sérica, não ultrapassando $0,15$ g/dL da concentração total sérica entre as cabras. A fração sofreu um ligeiro aumento após a inoculação de *Staphylococcus warneri* ($0,09 \pm 0,01 \rightarrow 0,11 \pm 0,01$ g/dL), chegando à dosagem de $0,13 \pm 0,04$ g/dL no D7, porém, de forma não significativa estatisticamente ($p = 0,113$). Já a fração de $\alpha 2$ -globulina apresentou elevação imediatamente após a inoculação e se manteve até o D2 ($0,84 \pm 0,07 \rightarrow 0,90 \pm 0,06 \rightarrow 0,91 \pm 0,06 \rightarrow 0,91 \pm 0,06$ g/dL / $p = 0,011$), voltando a reduzir somente no D3 com $0,86 \pm 0,05$ g/dL.

A fração de $\beta 1$ também sofreu um aumento de forma significativa ($p = 0,034$) no dia de infecção $0,49 \pm 0,05$ g/dL, chegando aos valores mais próximos ao baseline ($0,44 \pm 0,03$ g/dL) somente no D6. A fração de $\beta 2$ também se elevou após a indução de mastite ($0,33 \pm 0,07 \rightarrow 0,35 \pm 0,09$ g/dL), a qual se manteve elevada durante todo

o período. A γ -globulina também aumentou imediatamente após a infecção ($1,69 \pm 0,41$ g/dL), a partir do D1 houve redução em sua concentração até D3 ($1,59 \pm 0,44$ g/dL), em seguida, foi notado novo aumento que chegou a $1,64 \pm 0,43$ g/dL no D7. O comportamento das frações do proteinograma sérico durante a fase aguda de infecção pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1. Composição do proteinograma sérico das cabras no baseline (Pré-Inf), dia da inoculação do *Staphylococcus warneri* (D0) e até sete dias após a inoculação do intramamária (D1 – D7).

Fração	Dias após a Infecção								Valor p
	Pré-Inf	D0	D1	D2	D3	D5	D6	D7	
Proteína (g/dL)	$6,27 \pm 0,54$	$6,65 \pm 0,35$	$6,63 \pm 0,28$	$6,43 \pm 0,24$	$6,42 \pm 0,41$	$6,42 \pm 0,44$	$6,27 \pm 0,31$	$6,48 \pm 0,46$	0,126
Albumina (g/dL)	$3,00 \pm 0,23$	$3,12 \pm 0,21$	$3,14 \pm 0,24$	$2,96 \pm 0,25$	$3,07 \pm 0,24$	$2,99 \pm 0,19$	$2,94 \pm 0,25$	$3,01 \pm 0,25$	0,087
Globulinas (g/dL)	$3,24 \pm 0,51$	$3,52 \pm 0,48$	$3,49 \pm 0,44$	$3,47 \pm 0,40$	$3,35 \pm 0,51$	$3,42 \pm 0,58$	$3,32 \pm 0,48$	$3,48 \pm 0,53$	0,111
$\alpha 1$ -globulina (g/dL)	$0,09 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,04$	0,113
$\alpha 2$ -globulina (g/dL)	$0,84 \pm 0,07$	$0,90 \pm 0,06$	$0,90 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,06$	$0,86 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,05$	$0,88 \pm 0,06$	0,011*
$\beta 1$ -globulina (g/dL)	$0,44 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,06$	$0,44 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,02$	0,034*
$\beta 2$ -globulina (g/dL)	$0,29 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,07$	$0,35 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,07$	$0,33 \pm 0,08$	$0,31 \pm 0,06$	$0,35 \pm 0,08$	0,099
γ -globulina (g/dL)	$1,59 \pm 0,44$	$1,69 \pm 0,41$	$1,65 \pm 0,41$	$1,62 \pm 0,39$	$1,59 \pm 0,44$	$1,61 \pm 0,45$	$1,60 \pm 0,41$	$1,64 \pm 0,43$	0,323
Razão A/G	$0,94 \pm 0,16$	$0,90 \pm 0,16$	$0,92 \pm 0,17$	$0,87 \pm 0,15$	$0,94 \pm 0,18$	$0,90 \pm 0,17$	$0,91 \pm 0,19$	$0,89 \pm 0,18$	0,134

Legenda: Análise estatística por ANOVA de medidas repetidas seguida de teste post-hoc de Tukey. *P < 0,05 indica diferença significativa entre os momentos de avaliação.

Por se tratar de um teste estatístico altamente robusto, o Anova é capaz de identificar diferenças entre os grupos de forma confiável e sensível. Porém, foi notado que em alguns analitos que obtiveram diferença estatística ($p < 0,05$), após a

$\alpha 1$ -globulina (g/dL)	0,11 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,03	0,208
$\alpha 2$ -globulina (g/dL)	0,89 $\pm$ 0,06	0,87 $\pm$ 0,06	0,87 $\pm$ 0,06	0,89 $\pm$ 0,05	0,87 $\pm$ 0,06	0,95 $\pm$ 0,08	0,100
$\beta 1$ -globulina (g/dL)	0,47 $\pm$ 0,05	0,46 $\pm$ 0,03	0,46 $\pm$ 0,04	0,47 $\pm$ 0,03	0,46 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,03	0,085
$\beta 2$ -globulina (g/dL)	0,33 $\pm$ 0,05	0,32 $\pm$ 0,05	0,33 $\pm$ 0,05	0,34 $\pm$ 0,07	0,37 $\pm$ 0,09	0,46 $\pm$ 0,12	0,017*
γ -globulina (g/dL)	1,69 $\pm$ 0,45	1,68 $\pm$ 0,44	1,72 $\pm$ 0,50	1,71 $\pm$ 0,50	1,63 $\pm$ 0,52	1,69 $\pm$ 0,45	0,567
Razão A/G	0,89 $\pm$ 0,17	0,89 $\pm$ 0,18	0,89 $\pm$ 0,18	0,88 $\pm$ 0,16	0,85 $\pm$ 0,16	0,80 $\pm$ 0,14	0,030*

Legenda: Análise estatística por ANOVA de medidas repetidas seguida de teste post-hoc de Tukey. *P < 0,05 indica diferença significativa entre os momentos de avaliação.

2.2.3. Comportamento das frações proteicas séricas durante o tratamento com 7-epiclusianona

Durante o tratamento com 7-epiclusianona a proteína total apresentou elevação significativa ($p = 0,037$) até o final do tratamento. A fração de albumina manteve-se sem repercussões discrepantes com concentração média. Em contrapartida, as globulinas totais apresentaram incremento de forma gradativa entre D22 – D28: $3,58 \pm 0,46 \rightarrow 3,70 \pm 0,50 \rightarrow 3,72 \pm 0,35 \rightarrow 3,94 \pm 0,67$ g/dL / $p = 0,073$.

As subfrações globulínicas apresentaram padrões distintos entre si. A fração de $\alpha 1$ apresentou concentração entre $0,09 \pm 0,02$ e $0,11 \pm 0,03$ g/dL, sem grandes oscilações. Assim como a fração de $\alpha 2$, e as β -globulinas que também não apresentaram variações significativas ($p > 0,05$) durante o tratamento. Todavia, a fração de $\beta 1$ apresentou um discreto aumento entre o D26 e D28: $0,49 \pm 0,03 \rightarrow 0,51 \pm 0,05$ g/dL. Adicionalmente, a fração de γ aumentou de forma substancial no decorrer dos dias: $1,71 \pm 0,41 \rightarrow 1,81 \pm 0,43 \rightarrow 1,87 \pm 0,39 \rightarrow 1,99 \pm 0,52$ g/dL. O padrão observado é compatível com o aumento sérico da globulina total e consequentemente a redução da relação A/G ($p = 0,048$), como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3. Composição do proteinograma sérico das cabras após o término do transplante de microbiota durante o tratamento com 7-epiclusianona.

Fração	Dias do tratamento com 7-epi				Valor p
	D22	D24	D26	D28	
Proteína (g/dL)	6,47 ±	6,55 ±	6,53 ±	6,88 ±	0,037*
	0,34 ^a	0,37	0,31	0,43 ^b	
Albumina (g/dL)	2,89 ±	2,85 ±	2,81 ±	2,94 ±	0,125
	0,34	0,31	0,41	0,30	
Globulinas (g/dL)	3,58 ±	3,70 ±	3,72 ±	3,94 ±	0,073
	0,46	0,50	0,35	0,67	
α1-globulina (g/dL)	0,09 ±	0,11 ±	0,11 ±	0,11 ±	0,106
	0,02	0,01	0,03	0,03	
α2-globulina (g/dL)	0,90 ±	0,90 ±	0,90 ±	0,94 ±	0,198
	0,05	0,06	0,05	0,06	
β1-globulina (g/dL)	0,49 ±	0,48 ±	0,49 ±	0,51 ±	0,195
	0,03	0,03	0,03	0,05	
β2-globulina (g/dL)	0,39 ±	0,40 ±	0,36 ±	0,39 ±	0,829
	0,11	0,10	0,09	0,15	
γ-globulina (g/dL)	1,71 ±	1,81 ±	1,87 ±	1,99 ±	0,966
	0,41	0,43	0,39	0,52	
Razão A/G	0,83 ±	0,79 ±	0,77 ±	0,77 ±	0,048*
	0,18	0,17	0,17	0,18	

Legenda: Análise estatística por ANOVA de medidas repetidas seguida de teste post-hoc de Tukey. *P < 0,05 indica diferença significativa entre os momentos de avaliação. Letras sobrescritas diferentes (^a, ^b) na mesma linha indicam diferença significativa entre os períodos pelo teste de Tukey (p < 0,05).

2.2.4. Comportamento das frações proteicas séricas durante o período de resiliência.

Durante o período de resiliência, os parâmetros séricos avaliados apresentaram comportamentos distintos. A proteína total demonstrou variações (p < 0,003) caracterizados pela redução a partir do D34 ($7,13 \pm 0,50^a \rightarrow 6,93 \pm 0,46 \rightarrow 6,60 \pm 0,33^b$ g/dL). A albumina sérica demonstrou estabilidade após o término das intervenções sem diferenças estatisticamente significantes (p = 0,054). Já as globulinas, por sua vez, evidenciaram maior variabilidade, com isso, houveram diferenças estatisticamente significantes, caracterizadas pela redução gradual nos dias finais de resiliência ($4,00 \pm 0,60 \rightarrow 3,77 \pm 0,46$ g/dL / p = 0,045).

Entre as subfrações globulínicas, destacam-se neste sentido (p < 0,05) a redução observada nas frações de α2-globulina nos dias D34 e D38: $0,98 \pm 0,07^a \rightarrow$

0,88 ± 0,10^b g/dL e da fração de β 1-globulina (0,54 ± 0,04^a para 0,51 ± 0,04^b g/dL / p = 0,020). Foi notada também uma redução importante na fração de γ -globulina no D38 (1,92 ± 0,43 g/dL / p = 0,146). Enquanto que, a relação A/G apresentou relativa estabilidade até dez dias após o término do resgate terapêutico (Tabela 4).

Tabela 4. Composição do proteinograma sérico das cabras após o término das intervenções terapêuticas.

Fração	Período de Resiliência				Valor p
	D30	D34	D36	D38	
Proteína (g/dL)	7,03 ±	7,13 ±	6,93 ±	6,60 ±	0,003*
	0,49	0,50 ^a	0,46	0,33 ^b	
Albumina (g/dL)	3,00 ±	2,98 ±	2,93 ±	2,83 ±	0,054
	0,29	0,31	0,21	0,20	
Globulinas (g/dL)	4,04 ±	4,15 ±	4,00 ±	3,77 ±	0,045*
	0,68	0,66	0,60	0,46	
α 1-globulina (g/dL)	0,11 ±	0,12 ±	0,12 ±	0,10 ±	0,056
	0,03	0,03	0,02	0,03	
α 2-globulina (g/dL)	0,96 ±	0,98 ±	0,93 ±	0,88 ±	0,017*
	0,07	0,07 ^a	0,09	0,10 ^b	
β 1-globulina (g/dL)	0,53 ±	0,54 ±	0,53 ±	0,51 ±	0,020*
	0,05	0,04 ^a	0,06	0,04 ^b	
β 2-globulina (g/dL)	0,42 ±	0,44 ±	0,41 ±	0,36 ±	0,209
	0,13	0,12	0,08	0,06	
γ -globulina (g/dL)	2,02 ±	2,07 ±	2,01 ±	1,92 ±	0,146
	0,54	0,54	0,51	0,43	
Razão A/G	0,77 ±	0,74 ±	0,75 ±	0,76 ±	0,433
	0,18	0,16	0,15	0,14	

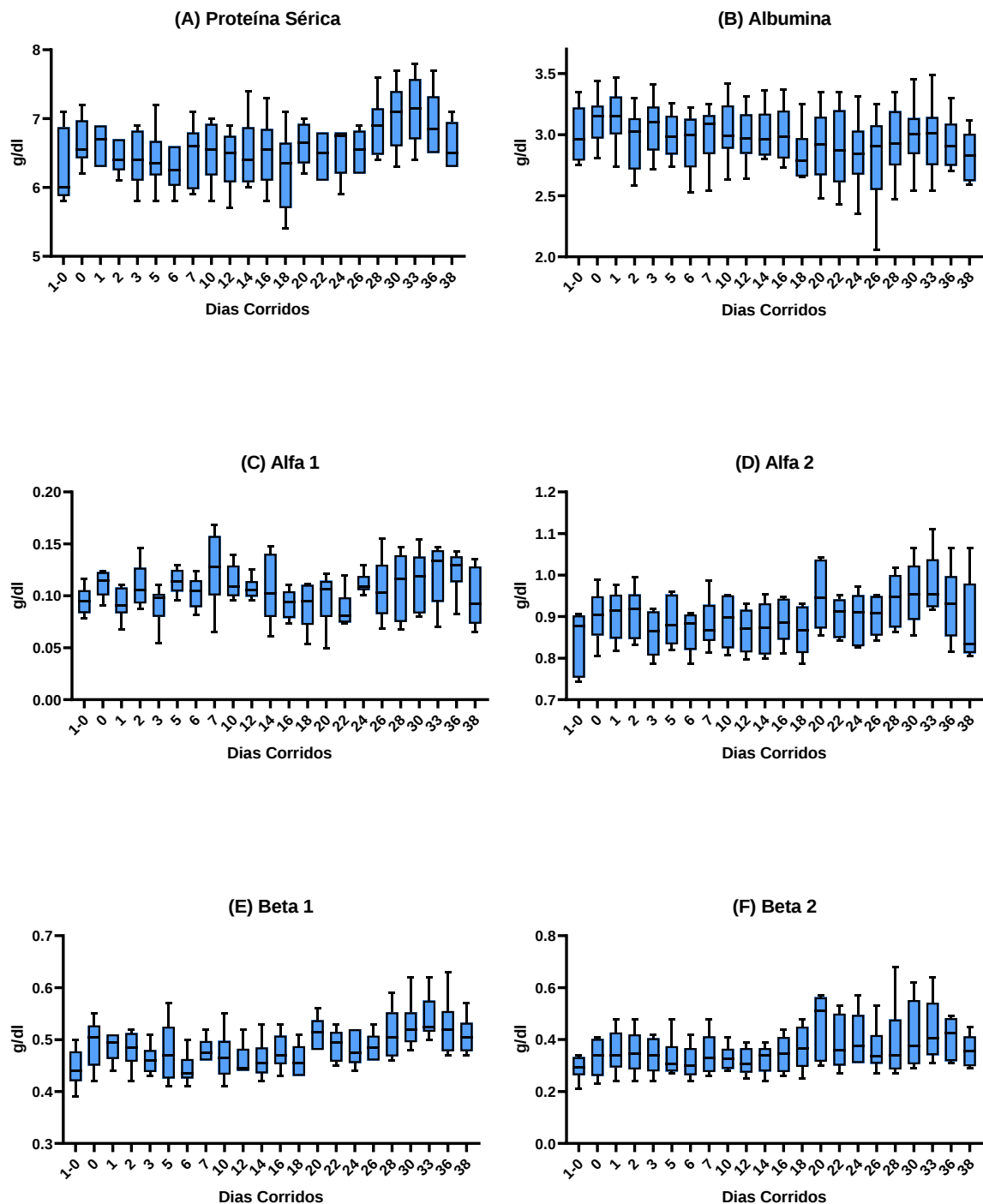
Legenda: Análise estatística por ANOVA de medidas repetidas seguida de teste post-hoc de Tukey. *P < 0,05 indica diferença significativa entre os momentos de avaliação. Letras sobrescritas diferentes (^a, ^b) na mesma linha indicam diferença significativa entre os períodos pelo teste de Tukey (p < 0,05).

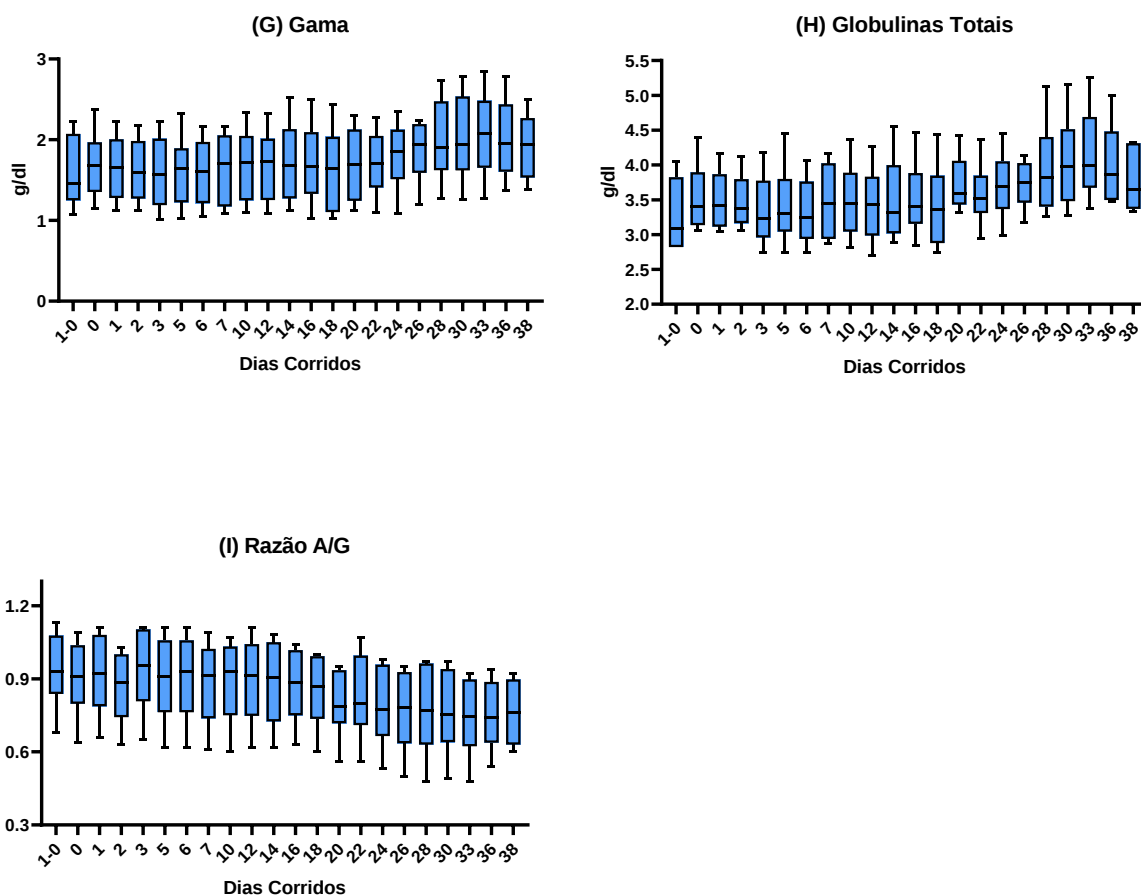
2.3 Comportamento do proteinograma sérico das cabras do período sadio até o fim das intervenções terapêuticas

Por meio da visualização temporal durante o período experimental é possível notar que houveram modificações no perfil sérico do proteinograma das cabras afetadas pela mastite e que foram submetidas às terapias. Os perfis da proteína total,

albumina sérica, globulinas totais e subfrações, e a relação albumina/globulina avaliados ao longo do período experimental são expressos na Figura 1.

Figura 2. Comportamento temporal do padrão eletroforético da (A) proteína total sérica, (B) albumina, (C) globulinas totais, (D) razão albumina/globulina (A/G) , (E) α_1 , (F) α_2 , (G) β_1 , (H) β_2 e (I) γ -globulina durante todo o período avaliado.





Legenda: Relação dos dias do estudo: antes da infecção (dia 1-0), inoculação do *S. Warneri* (dia 0), período de infecção (dias 1 a 7), TML (dias 10 a 18), tratamento com 7-epiclusianona (dias 22 a 28) e resiliência (dias 30 a 38). **Fonte:** Elaborado pelo autor (2025).

Previamente à infecção, a média global da proteína total era de $6,47 \pm 0,34$ g/dL, apresentando flutuações entre os animais e na média geral ao longo de todo o experimento. Após infecção, ocorreram oscilações caracterizadas por redução nos primeiros dias após a indução da mastite, seguida por um aumento progressivo na concentração sérica $6,27 \pm 0,54^a \rightarrow 6,47 \pm 0,31^a$ g/dL até chegar a $6,92 \pm 0,42^b$ g/dL durante o período de resiliência, onde obteve sua maior concentração média entre as cabras.

A albumina sérica demonstrou um padrão caracterizado por discreta redução após a infecção e elevada dispersão entre as cabras durante o TML ($p > 0,05$). Com posterior recuperação e estabilização após o término do tratamento com 7-epiclusianona, por volta do D30, mantendo valores moderadamente inferiores aos

observados no baseline. Apesar de ter sofrido variações ao longo do estudo, tais diferenças não foram significantes estatisticamente ($p = 0,229$).

Em contrapartida, as globulinas totais exibiram incremento progressivo ao longo dos dias avaliados ($3,27 \pm 0,51^a \rightarrow 3,44 \pm 0,48^a \rightarrow 3,51 \pm 0,52 \rightarrow 3,74 \pm 0,20^b \rightarrow 3,99 \pm 0,59^b$ g/dL). Embora apresentassem variações nos períodos iniciais (D1 a D14), a partir do D20 os valores passaram a aumentar de forma mais consistente, atingindo concentrações mais elevadas durante o tratamento e especialmente na fase final de resiliência (D30 a D38 / $p = 0,001$).

A relação albumina/globulina refletiu diretamente no padrão observado de elevação das frações globulínicas, demonstrando redução progressiva a partir da infecção até o D30. O que resultou em valores progressivamente menores da relação A/G após o a infecção ($0,90 \pm 0,17$ g/dL) até a resiliência ($0,75 \pm 0,06$ g/dL / $p = 0,004$), como observado na tabela 5.

Tabela 5. Valores médios e desvio padrão de proteína sérica (g/dL) albumina, globulinas e relação A/G das cabras dentre as fases do estudo.

Fração	Fase do Estudo					Valor p
	Controle	Infecção	TML	7- epi	Resil	
Proteína (g/dL)	$6,27 \pm 0,54^a$	$6,47 \pm 0,31^a$	$6,47 \pm 0,43$	$6,60 \pm 0,28$	$6,92 \pm 0,42^b$	0,003*
Albumina (g/dL)	$3,00 \pm 0,23$	$3,03 \pm 0,21$	$2,96 \pm 0,22$	$2,87 \pm 0,33$	$2,93 \pm 0,24$	0,229
Globulinas (g/dL)	$3,27 \pm 0,51^a$	$3,44 \pm 0,48^a$	$3,51 \pm 0,52$	$3,74 \pm 0,20^b$	$3,99 \pm 0,59^b$	0,001*
$\alpha 1$ -globulina (g/dL)	$0,09 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,02$	0,144
$\alpha 2$ -globulina (g/dL)	$0,84 \pm 0,07^a$	$0,89 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,05$	$0,91 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,08^b$	0,018*
$\beta 1$ -globulina (g/dL)	$0,44 \pm 0,04^a$	$0,47 \pm 0,03^a$	$0,47 \pm 0,03^a$	$0,49 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,04^b$	<0,001*
$\beta 2$ -globulina (g/dL)	$0,29 \pm 0,04^a$	$0,34 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,10^b$	$0,40 \pm 0,09^b$	0,006*
γ -globulina (g/dL)	$1,59 \pm 0,44$	$1,63 \pm 0,42$	$1,69 \pm 0,47$	$1,84 \pm 0,41$	$2,00 \pm 0,50$	0,053

Razão A/G	0,93 ±	0,90 ±	0,86 ±	0,79 ±	0,75 ±	0,004*
	0,15 ^a	0,17 ^{abc}	0,16 ^{abd}	0,17 ^b	0,06 ^b	

Legenda: Análise estatística por ANOVA de medidas repetidas seguida de teste post-hoc de Tukey. *P < 0,05 indica diferença significativa entre os momentos de avaliação. Letras sobrescritas diferentes (^{a,b,c,d}) na mesma linha indicam diferença significativa entre os períodos pelo teste de Tukey (p < 0,05).

Já as subfrações globulínicas apresentaram incremento com padrão oscilatório e de forma gradativa após a infecção, que pendurou até o período de resiliência. O padrão de aumento observado nas globulinas totais refletiu diretamente nas subfrações globulínicas, especialmente durante o tratamento com 7-epiclusianona e resiliência. A fração de α 2-globulina demonstrou diferença significativa (p = 0,018) entre o período sadio (0,84 ± 0,07 g/dL) que teve aumento entre as intervenções, chegando à dosagem de 0,93 ± 0,08 g/dL durante a resiliência. De maneira semelhante, as frações β 1 e β 2 também apresentaram aumento de forma significativa até o período de resiliência (p = < 0,05). Já a fração de γ -globulina demonstrou elevação de forma gradativa e consistente que foi intensificada após o D20 (p = 0,053).

3. DISCUSSÃO

A mastite é uma condição inflamatória capaz de causar alterações locais e capaz de impactar no proteinograma sérico (ECKERSALL; BELL, 2010; TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014). Entre as doenças que acometem a glândula mamária, ela se destaca pelos prejuízos causados, apresentando elevada prevalência de infecções bacterianas em cabras (MCDUGALL; MALCOLM; PROSSER, 2014). Nesse contexto, a bactéria Gram-positiva *S. warneri* tem sido identificada como emergente na caprinocultura, embora seus impactos sobre a saúde e o desempenho produtivo em pequenos ruminantes ainda sejam pouco descritos (POLVEIRO, 2022; CALDEIRA, 2024; HOQUE et al., 2024).

No presente estudo, as cabras híbridas apresentaram seis frações no eletroferograma, sendo: albumina, α 1, α 2, β 1, β 2 e γ , e uma concentração de proteína total de 6,27 ± 0,54 g/dL, enquanto a albumina e globulinas totais apresentaram as concentrações de 3,00 ± 0,23 g/dL e 3,27 ± 0,51 g/dL, respectivamente. Valores inferiores ao relatado por Esmaeilnejad e colaboradores (2013) e apenas cinco

frações do proteinograma de cabras (albumina, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β e γ), diferente do relatado por Diogenes e colaboradores (2010), que encontraram seis frações em caprinos saudáveis: albumina, α , $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$ e $\gamma 2$. Tais divergências podem estar atreladas a fatores ambientais, regionais, genética, raça, hábitos de vida ou ainda relacionados à sensibilidade da técnica utilizada (TOTHOVA, NAGY, KOVAC, 2016).

As infecções por agentes Gram-positivos resultam normalmente num quadro de mastite subclínica ou crônica. Por outro lado, as bactérias Gram-negativas geralmente são associadas à inflamação aguda e sintomas clínicos graves que desencadeiam numa resposta inflamatória mais intensa, devido à presença de lipopolissacarídeos em sua membrana (SUOJALA et al., 2008; KUSEBAUCH et al., 2018; SADAT et al., 2023). Em caprinos foi comprovado que mastites estafilocócicas são capazes de induzir importantes alterações no proteinograma sérico, assim como influenciar na concentração sérica de proteínas de fase aguda (PFAs) (SADAT et al., 2023), fato este constatado pelo presente estudo pela infecção por *S. warneri*, o qual foi capaz de causar alterações no eletroferograma de cabras primíparas lactentes.

No leite, o perfil de proteínas em bovinos com mastite apresentou que o padrão eletroforético obtido no úbere afetado foi marcadamente alterado em relação ao normal, caracterizado pela elevação das concentrações de albumina e imunoglobulinas (LECCE; LEGATES, 1959). Em outro estudo, na análise proteômica do leite de bovinos foi notada a diminuição de α -S1-caseína e β -caseína, bem como das proteínas do soro β -lactoglobulina e α -lactalbumina, mas um aumento significativo na albumina. Assim como outros peptídeos em menores quantidades, como é o caso da PFA glicoproteína ácida α -1 (BOEHMER et al., 2008).

A nível sérico, foi relatado em ruminantes um aumento nos níveis das PFAs, incluindo haptoglobina, fibrinogênio, amiloide A, ceruloplasmina, além de elevação da liberação de interleucinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α durante a mastite clínica e subclínica. De forma que tais alterações foram mais intensas no grupo com quadro clínico (*E.coli*) em relação à mastite subclínica (*S. aureus*) (SADAT et al., 2023). Dessa forma, a produção de citocinas pró-inflamatórias exacerbam o processo inflamatório causado em decorrência da infecção, podendo estimular a atividade fagocitária de neutrófilos e conseqüentemente a síntese de PFAs (KATSAFADOU et al., 2019).

Em caprinos foi relatado alteração dependente do tempo nos níveis de haptoglobina, amilóide sérica A e glicoproteína ácida $\alpha 1$ na mastite. Que se encontravam aumentados significativamente no leite, assim como sangue, acompanhando o comportamento da CCS (ARIFFIN et al., 2022). Adicionalmente, Simpício e colaboradores (2017) detectaram aumento sérico de ceruloplasmina (570%), fibrinogênio (125%) em cabras com mastite por *S. aureus*, ressaltando seu papel como potenciais biomarcadores. Porém, a investigação de marcadores proteicos no leite deve ser utilizada com cautela na espécie, considerando o aumento fisiológico com o progresso da lactação, assim como a CCS, mesmo na ausência de infecção (GIAGU et al., 2022).

As células do sistema imune são importantes mediadoras do processo inflamatório, no caso da mastite caprina repercutindo tanto no leite como sistemicamente (POLVEIRO, 2022). Os neutrófilos desempenham um papel crucial na defesa contra doenças inflamatórias causadas por infecções (CALDEIRA, 2024), podendo se deslocar do sangue para o leite durante afecções que acometem a glândula mamária, e utilizam diversas estratégias para combater patógenos invasores (WORKU et al., 2021).

O aumento das CCS no leite durante a mastite está atrelado ao influxo de neutrófilos da corrente sanguínea, os quais executam uma variedade de funções fagocitárias e inflamatórias. Em bovinos foi caracterizado a expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade classe II (MHC-II), os quais possuem funções regulatórias no leite e no sangue (RAMBAULT et al., 2023). Além disso, os neutrófilos desenvolvem uma variedade de fatores projetados para combater o patógeno, tais como exopolímeros, proteína estafilocócica A, alfa-toxina, leucotoxinas e outros componentes (RAINARD et al., 2018). Contudo, Polveiro (2022) relatou alterações na concentração sérica na contagem total de leucócitos de maneira significativa ($p < 0,05$) em cabras infectadas com *S. warneri*, assim como elevação da CCS.

Estudos *in vitro* descrevem que a infecção por *S. warneri* foi capaz de gerar a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) (CALDEIRA, 2024), evidenciando o impacto causado às células epiteliais mamárias (WEI et al., 2019). Os NETs consistem em estruturas importantes para a resposta imunológica e controle de

patógenos durante processos inflamatórios, como é o caso da mastite bacteriana (HALVERSON et al., 2015). Em bovinos relatou-se a formação de NETs tanto em neutrófilos séricos quanto em amostras de leite (LIPPOLIS et al., 2006). Já em caprinos a formação de NETs representa uma via complementar à fagocitose, que pode influenciar na resposta imune por meio da liberação de interleucinas que atuam como mediadores da resposta inflamatória (KATSAFADOU et al., 2019; CALDEIRA, 2024).

No presente estudo, a proteína sérica total não apresentou variações significativas durante a fase aguda de infecção ($p = 0,126$). Diferindo de relatos envolvendo bovinos com mastite subclínica, onde foi descrito a redução da proteína sérica total (SALEH et al., 2022). Por outro lado, estudos adicionais relatam o aumento da proteína sérica e globulinas, além de redução da albumina (ABD EL-LATIF; MOUSTAFA; EL-RAMADY, 2010; GARBA et al., 2019; SADAT et al., 2023). Em outro estudo envolvendo bovinos acometidos por metrite e mastite, demonstrou-se elevação das proteínas séricas totais e globulinas, incluindo α_1 e α_2 , além de hipoalbuminemia. Assim como aumento de γ -globulina, já as β -globulinas não exibiram variação significativa (SAIDANI et al., 2025). Neste sentido, em pequenos ruminantes acometidas por *S. aureus*, Simplício e colaboradores (2017) observaram incremento das proteínas totais séricas, o qual foi atribuído ao aumento significativo das PFAs, incluindo ceruloplasmina, haptoglobina, fibrinogênio e α_1 -glicoproteína.

Em nosso estudo, os valores de proteína, albumina e globulinas permaneceram dentro da faixa de normalidade para a espécie após a infecção (KANEKO et al., 2008). Cray et al. (2009) descrevem que, durante processos infecciosos pode ocorrer elevação de proteínas de fase aguda positivas e a redução de proteínas negativas como albumina e transferrina, resultando em variação líquida dependente do balanço entre estes processos. Com isso, é possível inferir que, no presente estudo, a mastite subclínica o aumento de proteínas positivas pode ter sido contrabalançado pela manutenção das proteínas negativas, sem resultar em alterações líquidas bruscas.

O aumento da proteína total de forma gradativa ao longo do estudo pode estar atrelado a ocorrência de processos infecciosos. O incremento da globulina sérica pode estar relacionado ao desenvolvimento de anticorpos na forma de γ -globulina, que é

responsável por neutralizar o efeito do microrganismo invasor (SILVA; LOPES; FARIA, 2008; SIMPLÍCIO et al., 2017; GARBA et al., 2019; SADAT et al., 2023). Além disso, também pode ter relação com a síntese hepática aumentada de PFAs (ECKERSALL; BELL, 2010; TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014).

Contudo, a magnitude da resposta proteica pode variar conforme a gravidade da infecção, o agente etiológico envolvido e o estágio da lactação (REGENITER; SIEDE, 2018). Este comportamento é compatível com a resposta de fase aguda clássica observada em processos inflamatórios e infecciosos em ruminantes (ECKERSALL; BELL, 2010; TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014; SIMPLÍCIO et al., 2017). A diminuição da albumina sérica reflete a queda da sua síntese hepática, por se tratar de uma proteína de fase aguda negativa, é comumente reduzida em processos infecciosos, assim permitindo o redirecionamento de aminoácidos para o sistema imunológico (CRAY et al., 2009), ou ainda associado à perda através do leite devido ao aumento da permeabilidade celular causada pela mastite (BOEHMER et al., 2008).

As PFAs são marcadores importantes de inflamação e encontradas principalmente nas frações de α , e seu aumento normalmente está associado a processos agudos devido à elevação rápida em resposta a estímulos (REGENITER; SIEDE, 2018). No presente trabalho, a fração de α_1 apresentou oscilações ao longo do estudo, atingindo sua maior concentração sete dias após a infecção ($0,13 \pm 0,04$ g/dL). Durante o TML, foi observada redução da fração, com recuperação apenas nos dias finais do tratamento com 7-epiclusianona. De acordo com Silva; Lopes; Faria (2008), a elevação da fração de α_1 é composta em cerca de 90% por alfa-1-antitripsina e seu aumento pode estar relacionado a processos inflamatórios, infecciosos ou ainda a condições imunes (SILVA; LOPES; FARIA, 2008; REGENITER; SIEDE, 2018).

A banda α_2 é composta por um grupo variado de proteínas, incluindo as principais PFAs, como a haptoglobina, a alfa-2-macroglobulina e ceruloplasmina (SILVA; LOPES; FARIA, 2008). Após a infecção, foi observado aumento na concentração de α_2 , que voltou a se estabilizar somente a partir do D3, aumentando novamente somente após o início do tratamento com 7-epiclusianona. A fração das β -globulinas é composta por um grupo heterogêneo de proteínas, das quais destacam-

se as β -lipoproteínas, transferrina e componente C3 do complemento (SILVA; LOPES; FARIA, 2008). No presente estudo, as frações de β_1 e β_2 apresentaram aumento no dia da infecção, redução e estabilização a partir do D3 até TML, seguido por novo aumento após o início do tratamento com 7-epiclusianona. A partir disso, tais resultados sugerem que o tratamento da mastite com 7-epiclusianona refletiu em alterações sistêmicas que podem estar associadas a um aumento na síntese de PFAs ou ainda outras proteínas pertencentes à fração (TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2014; TOTHOVA; NAGY; KOVAC, 2016).

A banda γ é composta quase em sua totalidade por imunoglobulinas (REGENITER; SIEDE, 2018). Com isso, o incremento tardio da fração γ , mais evidente a partir do tratamento com 7-epiclusianona e durante a resiliência, sugere ativação da resposta imune humoral e elevação de imunoglobulinas (SILVA; LOPES; FARIA, 2008; REGENITER; SIEDE, 2018). O padrão tardio observado é esperado em infecções por estafilococos coagulase-negativos, que frequentemente induzem resposta imune mais lenta em comparação a patógenos causadores da mastite clínica (PYORALA; TAPONEN, 2009).

Dentre as limitações do estudo, o N amostral reduzido de animais e a ausência de um grupo controle paralelo dificulta a interpretação isolada de cada terapia. Todavia, a decisão de aplicar ambas as intervenções sequencialmente no mesmo animal foi fortemente influenciada pelos princípios dos 3Rs – particularmente Redução e Refinamento, que são fundamentais para o arcabouço ético que rege a experimentação animal internacionalmente e no Brasil, sob a Lei nº 11.794/2008 (Lei Arouca) e a supervisão do CONCEA/CEUA (PERCIE et al., 2020), somada à necessidade de manter a consistência intra-individual ao longo da trajetória longitudinal dos biomarcadores, e baseada em estudos anteriores seguindo o mesmo modelo experimental (UZOKA et al. 2024; UZOKA et al., 2025a, UZOKA et al., 2025b).

Nosso projeto sequencial teve como objetivo aproveitar modos de ação complementares: hipotetizou-se que o TML reintroduziria populações microbianas protetoras, enquanto a 7-epiclusianona forneceria atividade antimicrobiana e antibiofilme direcionada contra patógenos associados à mastite. A escolha de aplicar ambos tratamentos no mesmo animal elimina a variabilidade entre animais como um

fator de confusão entre as fases de tratamento. Cada animal serviu como sua própria referência biológica ao longo de toda a linha do tempo experimental, o que significa que as mudanças observadas entre as fases não foram confundidas por diferenças de raça, paridade, composição basal do leite, estado imunológico ou microbioma entre os diferentes animais. Isso é particularmente importante em um estudo exploratório com amostra pequena, onde a variação inter-animal poderia obscurecer padrões temporais biologicamente significativos.

Durante o experimento uma das cabras evoluiu para um quadro de mastite clínica, confirmada através de lactocultura que constatou como agente predominante *E. coli*, com melhora clínica após dose única de anti-inflamatório não esteroide. Alterações no microbioma e na composição do leite estão atreladas à mastite com frequência (POLVEIRO, 2022). Porém, a ocorrência de mastite subclínica tem sido associada ao início e à progressão de mastite clínica (KHASAPANE et al., 2023). Dessa forma, é possível inferir que a infecção por *S. warneri* pode ter sido um fator predisponente ao desenvolvimento da mastite clínica causada pela bactéria Gram-negativa.

A 7-epiclusianona vem sendo amplamente estudada devido ao seu potencial terapêutico, com atividade antibacteriana em estudos prévios (BARROS et al., 2016; BARROS et al., 2017). No presente estudo, o início do tratamento com 7-epiclusianona foi concomitante ao aumento da concentração total de proteína acompanhado de elevação da globulina total. Ainda são escassos os estudos que investigaram os impactos sistêmicos do composto. Contudo, em um estudo que avaliou o efeito da 7-epiclusianona em roedores através de gavagem, ficou comprovado a capacidade do composto em atingir níveis séricos terapêuticos que resultaram na redução da carga parasitária (CASTRO et al., 2018).

Além disso, em doses terapêuticas foi notado que o composto bioativo reduziu o número de células apoptóticas, indicando proteção das células contra danos ao DNA e lesões mutagênicas (TAYLOR et al., 2019; CASTRO et al., 2020). Adicionalmente, a 7-epiclusianona não alterou os parâmetros bioquímicos avaliados, demonstrando que a substância não apresentou toxicidade hepática ou renal em roedores, assim como manutenção dos valores basais da albumina sérica (CASTRO et al., 2020).

Apesar das defesas dos neutrófilos contra agentes invasores, a superprodução de espécies oxidantes pelos fagócitos pode levar a danos nos tecidos circundantes. Um estudo demonstrou que a 7-epiclusianona foi capaz de regular a liberação de ânion superóxido por fagócitos inflamatórios através de um mecanismo controlado pela fosforilação de tirosina de proteínas e pela estimulação direta da proteína quinase C, com isso atuando no controle do processo inflamatório exacerbado assim como lesões secundárias advindas do estresse oxidativo (SANTA-CECÍLIA et al., 2012). Além disso, a 7-epiclusianona apresentou efeito anti-inflamatório capaz de reduzir edema e inibir o recrutamento de leucócitos (SANTA-CECÍLIA et al., 2011).

As alterações observadas no perfil globulínico durante o TML e 7-epiclusianona são consistentes com os achados de estudos anteriores realizados nos mesmos animais, que demonstraram perturbações persistentes da barreira sangue-leite, evidenciadas pelo aumento sustentado da razão Na/K e alterações nos elementos Cu e Mg no leite ao longo das mesmas fases experimentais (Uzoka et al., 2025a). Nossos resultados representam, até onde sabemos, a primeira evidência de que o TML e a infusão intramamária de 7-epiclusianona exercem efeitos sistêmicos mensurável no proteinograma em cabras. Contudo, mesmo não havendo grupo controle paralelo, a cessação e retorno dos valores após a interrupção do tratamento reforça que a intervenção possa ter forte correlação com as alterações observadas nas frações durante as fases do estudo.

Ademais, a dinâmica da carga patogênica intramamária documentada por Uzoka et al. (2025b) sugere que a resposta imune humoral observada no soro pode refletir a resposta do hospedeiro à infecção bacteriana persistente ou em resolução durante os protocolos de tratamento. Contudo, estudos complementares são necessários para compreender melhor seus mecanismos e suas interações sistêmicas.

4. CONCLUSÃO

A mastite subclínica experimental seguida pelo transplante de microbiota de leite e a infusão intramamária de 7-epiclusianona foi capaz de gerar repercussões a nível sistêmico. Caracterizado pela elevação de α_2 e β_1 durante a fase de infecção aguda, elevação da fração β_2 no final do TML e aumento da proteína total e globulinas,

no tratamento com 7-epiclusianona, resultando em redução da razão A/G. Dessa forma, a avaliação do proteinograma sérico demonstrou ser um método diagnóstico complementar útil no estadiamento e acompanhamento da progressão da mastite em cabras, assim como o acompanhamento da resposta aos tratamentos empregados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL-LATIF, M. M.; MOUSTAFA, A. H.; EL-RAMADY, R. A. Some bacteriological, hematological and biochemical changes on clinical mastitis in goat. **Assiut Veterinary Medical Journal**, v. 56, n. 125, p. 1–15, abr. 2010. DOI: 10.21608/avmj.2010.173894.

AKTER, S. et al. Prevalence, a etiology and risk factors of subclinical mastitis in goats in Bangladesh. **Small Ruminant Research**, v. 184, 106064, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2020.106064>

ALMEIDA ALVES, T. M. et al. Atividades biológicas da 7-epiclusianona. **Journal of Natural Products**, v. 62, n. 2, p. 369–371, 1999. <https://doi.org/10.1021/np9803833>

ARIFFIN, M. F. T. et al. Investigation of serum and milk acute phase proteins level in goats with experimentally infected staphylococcus aureus subclinical mastitis. **J. Anim. Health Prod**, v. 10, n. 1, p. 121-128, 2022. <http://dx.doi.org/10.17582/journal.jahp/2022/10.1.121.128>

BARROS, M. D. Atividade de 7-epiclusianona e do complexo metálico 7-epiclusianona-cobre sobre *Streptococcus* spp. isoladas de mastite bovina. 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2016.

BARROS, M. et al. Antibacterial activity of 7-epiclusianone and its novel copper metal complex on *Streptococcus* spp. isolated from bovine mastitis and their cytotoxicity in MAC-T cells. **Molecules**, v. 22, n. 5, p. 823, 2017. <https://doi.org/10.3390/molecules22050823>

BOEHMER, J. L. et al. Proteomic analysis of differentially expressed proteins in bovine milk during experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. **Journal of dairy science**, v. 91, n. 11, p. 4206-4218, 2008. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1297>

CALDEIRA, J. L. A. **Mastite caprina por *Staphylococcus warneri*: uma abordagem multifatorial no estudo da infecção**. 2024. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2024. Disponível em: <https://locus.ufv.br/handle/123456789/32315>. Acesso em: 27 dez. 2024.

CASTRO, A. P. et al. In vivo schistosomicidal activity of 7-epiclusianone and its quantification in the plasma of healthy and *Schistosoma mansoni* infected mice using UPLC-MS/MS. **Phytomedicine**, v. 38, p. 66–73, 2018.

CASTRO, A. P. et al. Toxicity and mutagenic activity of benzophenone isolated from *Garcinia brasiliensis* fruit in healthy and *Schistosoma mansoni* infected

mice. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 13, n. 4, p. 133-146, 2020. doi: 10.2478/intox-2020-0019

CHAKRABORTY, S. et al. Technological interventions and advances in the diagnosis of intramammary infections in animals with emphasis on bovine population – A review. **Veterinary Quarterly**, v. 39, n. 1, p. 76–94, 2019. <https://doi.org/10.1080/01652176.2019.1642546>

CHOI, H. H.; CHO, Y. S. Fecal microbiota transplantation: current applications, efficacy, and future perspectives. **Clinical Endoscopy**, v. 49, n. 3, p. 257–265, 2016. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.117>

CRAY, C.; ZAIA, J.; ALTMAN, N. H. Acute phase response in animals: a review. **Comparative Medicine**, v. 59, n. 6, p. 517–526, 2009.

DE MORAES PEIXOTO, R. et al. Treatment of goat mastitis experimentally induced by *Staphylococcus aureus* using a formulation containing *Hymenaea martiana* extract. **Small Ruminant Research**, v. 130, p. 229–235, 2015. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2015.07.009.

DIOGENES, P. V. A.; SUASSUNA, A. C. D. Serum protein electrophoretic profile of goats. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 9, n. 11, p. 1603–1606, 2010.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**, v. 185, n. 1, p. 23–27, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009>

EL-SAYED, A. et al. Molecular biological tools applied for identification of mastitis causing pathogens. **International Journal of Veterinary Science and Medicine**, v. 5, n. 2, p. 89–97, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2017.08.002>

ESMAEILNEJAD, B. et al. Serum protein alterations in goats naturally infected with *Babesia ovis*. **Iranian Journal of Veterinary Research**, v. 14, n. 2, p. 150–154, 2013.

FONSECA, M. E. D. A. et al. Mastite bovina: revisão. **Pubvet**, v. 15, n. 2, p. 1–18, 2021. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n2a723.1-18>

GABLI, Z.; DJERROU, Z.; GABLI, A. E.; BENSALAM, M. Prevalence of mastitis in dairy goat farms in Eastern Algeria. **Veterinary World**, v. 12, n. 10, p. 1563–1572, 2019. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1563-1572>

GARBA, B.; HABIBULLAH, S. A.; SAIDU, B.; SULEIMAN, N. Effect of mastitis on some hematological and biochemical parameters of Red Sokoto goats. **Veterinary World**, v. 12, n. 4, p. 572–577, 2019. DOI: 10.14202/vetworld.2019.572-577. GOMES, E. C. L. et al. Perfil bioquímico sérico de cabras fistuladas mantidas em confinamento. **Revista Contemporânea**, v. 5, n. 9. e9034-e9034, 2025. <https://doi.org/10.56083/RCV5N9-027>

GIAGU, A., et al. Milk proteins as mastitis markers in dairy ruminants - a systematic review. **Veterinary Research Communications** v. 46, p. 329–351, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11259-022-09901-y>

GORNALL, A. G.; BARDAWILL, C. J.; DAVID, M. M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 177, n. 2, p. 751–766, 1949.

HALVERSON, T. W. R., WILTON, M., POON, K. K. H., PETRI, B., & LEWENZA, S. DNA Is an Antimicrobial Component of Neutrophil Extracellular Traps. **PLOS Pathogens**, v. 11, n. 1, e1004593. 2015. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1004593>

HOQUE, M. N. et al. Genomic features and pathophysiological impact of a multidrug-resistant *Staphylococcus warneri* variant in murine mastitis. **Microbes and Infection**, v. 26, n. 3, p. 105–115, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2023.105258>

ILIEV, P. T.; GEORGIEVA, T. M. Acute phase biomarkers of diseases in small ruminants: an overview. **Bulgarian Journal of Veterinary Medicine**, v. 22, n. 1, p. 1–12, 2019. <https://doi.org/10.15547/bjvm.2158>

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6. ed. San Diego: Academic Press, 2008.

KATSAFADOU, A. I. et al. Mammary defences and immunity against mastitis in sheep. **Animals**, v. 9, n. 10, p. 726, 2019. <https://doi.org/10.3390/ani9100726>

KHASAPANE, N. G., KHUMALO, Z. T. H., KWENDA, S., NKHEBENYANE, S. J., THEKISOE, O. Characterisation of Milk Microbiota from Subclinical Mastitis and Apparently Healthy Dairy Cattle in Free State Province, South Africa. **Veterinary Sciences**. v. 10, n. 10. 616, 2023 doi: 10.3390/vetsci10100616.

KUSEBAUCH, U et al. SRM SHOWS SPECIFIC HOST RESPONSE TO MASTITIS: Selected Reaction Monitoring mass spectrometry of mastitis milk reveals pathogen specific regulation of bovine host response proteins. **Journal of dairy science**, v. 101, n. 7, p. 6532, 2018. doi: [10.3168/jds.2017-14312](https://doi.org/10.3168/jds.2017-14312)

LECCE, J. G.; LEGATES, J. E. Changes in the paper electrophoretic whey-protein pattern of cows with acute mastitis. **Journal of Dairy Science**, v. 42, n. 4, p. 698-704, 1959. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(59\)90638-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(59)90638-1)

LIPPOLIS, J. D., REINHARDT, T. A., GOFF, J. P., & HORST, R. L. Neutrophil extracellular trap formation by bovine neutrophils is not inhibited by milk. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 113, n. 1–2, p. 248–255. 2006. <https://doi.org/10.1016/J.VETIMM.2006.05.004>

MACHADO, C. S. et al. Mastitis in cattle due to *Mycobacteroides abscessus*: case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 74, n. 5, p. 881–884, 2022. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-12735>

MATUOZZO, M. et al. Novel biomarkers of mastitis in goat milk revealed by MALDI-TOF-MS-based peptide profiling. **Biology**, v. 9, n. 8, p. 215, 2020. <https://doi.org/10.3390/biology9080215>

MCDUGALL, S.; AGNEW, K. E.; CURSONS, R.; HOU, X. X.; COMPTON, C. R. W. Parenteral treatment of clinical mastitis with tylosin base or penethamate hydriodide in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 90, n. 2, p. 779–789, 2007. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(07\)71562-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(07)71562-X)

MCDUGALL, S. et al. Prevalence and incidence of intramammary infections in lactating dairy goats. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 62, n. 3, p. 136–145, 2014. <https://doi.org/10.1080/00480169.2013.865306>

NEVES, J. S. et al. Antianaphylactic properties of 7-epiclusianone, a tetraprenylated benzophenone isolated from *Garcinia brasiliensis*. **Planta Medica**, v. 73, n. 7, p. 644–649, 2007. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981534>

NIEDERWERDER, M. C. Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 206, p. 65–72, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.11.002>

PERCIE D. S. N., et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. **PLoS Biology**. v. 14, n. 18(7):e3000411. 2020. doi:10.1371/journal.pbio.3000411.

PETRUCI, J. F. S. et al. Fundamentos da eletroforese e eletroforese capilar. In: **Fitoquímica: potencialidades biológicas dos biomas brasileiros**. v. 2. São Paulo: Editora Científica Digital, 2022. p. 65–82.

PICCINELLI, A. L. et al. Structural revision of clusianone and 7-epiclusianone and anti-HIV activity of polyisoprenylated benzophenones. **Tetrahedron**, v. 61, n. 34, p. 8206–8211, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.06.030>

POLVEIRO, R. C. Mastite caprina: estudo da microbiota do leite por técnicas ômicas e microbiologia tradicional e o seu uso como forma de tratamento. 2022. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2022. Disponível em: <https://locus.ufv.br/items/d76cb26d-fab2-4d76-be63-4ee9d46fcbdb>. Acesso em: 25 nov. 2025.

PULINA, G. et al. Invited review: current production trends, farm structures, and economics of the dairy sheep and goat sectors. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 8, p. 6715–6729, 2018. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14015>

PYÖRÄLÄ, S.; TAPONEN, S. Coagulase-negative staphylococci: emerging mastitis pathogens. **Veterinary Microbiology**, v. 134, n. 1–2, p. 3–8, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.015>

RAINARD, P., FOUCRAS, G., FITZGERALD, J. R., WATTS, J. L., KOOP, G., & MIDDLETON, J. R. Knowledge gaps and research priorities in *Staphylococcus aureus* mastitis control. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 65, p. 149–165. 2018. <https://doi.org/10.1111/TBED.12698>

RAMBAULT M., et al. Neutrophils expressing major histocompatibility complex class II molecules circulate in blood and milk during mastitis and show high microbicidal activity. **Journal of Dairy Science**. v. 106, n. 6, p. 4245-4256, 2023. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22728>

REGENITER, A.; SIEDE, W. H. Peaks and tails: evaluation of irregularities in capillary serum protein electrophoresis. **Clinical Biochemistry**, v. 51, p. 48–55, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.09.017>

SADAT, A., et al. Immunological and oxidative biomarkers in bovine serum from healthy, clinical, and sub-clinical mastitis caused by *Escherichia coli* and

Staphylococcus aureus infection. **Animals**, v. 13, n. 5, p. 892, 2023. <https://doi.org/10.3390/ani13050892>

SAIDANI, K.; METREF, A. K.; AOUEANE, N. Study the variation of serum protein electrophoresis in dairy cows affected by metritis and mastitis. **Large Animal Review**, v. 31, n. 1, p. 1–7, 2025.

SALEH, N.; ALLAM, T. S.; OMRAN, A.; ABDELFAHATTAH, A. M. Evaluation of changes in hemato-biochemical, inflammatory, and oxidative stress indices as reliable diagnostic biomarkers for subclinical mastitis in cows. **Alexandria Journal of Veterinary Sciences**, v. 72, n. 2. p. 23-34, 2022. DOI: 10.5455/ajvs.140786.

SALES, L. et al. Anticancer activity of 7-epiclusianone, a benzophenone from *Garcinia brasiliensis*, in glioblastoma. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, p. 393, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0911-1>

SANTA-CECÍLIA, F. V. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of 7-epiclusianone, a prenylated benzophenone from *Garcinia brasiliensis*. **European Journal of Pharmacology**, v. 670, n. 1, p. 280–285, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.08.032>

SANTA-CECÍLIA, F. V. et al. 7-Epiclusianone, the natural prenylated benzophenone, inhibits superoxide anions in the neutrophil respiratory burst. **Journal of Medicinal Food**, v. 15, n. 2, p. 200-205, 2012. <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0043>

SILVA, R. O. P.; LOPES, A. F.; FARIA, R. M. D. **Eletroforese de proteínas séricas: interpretação e correlação clínica**. São Paulo: Medvep, 2008. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/520> .Acesso em: 30/01/26.

SIMPLÍCIO, K. M. M. G. et al. Serum concentrations of acute phase proteins in goats and ewes with naturally acquired *Staphylococcus aureus* mastitis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 2, p. 285–292, 2017. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9210>

SOUZA, F. N. et al. Somatic cell count and mastitis pathogen detection in composite and single or duplicate quarter milk samples. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 9, p. 811–818, 2016. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000900004>

SUOJALA, L., ORRO, T., JÄRVINEN, H., PYORALA, S. Acute phase response in two consecutive experimentally induced *E. coli* intramammary infections in dairy cows. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v. 50, n. 18, 2008. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-50-18>

TAYLOR, W. F. et al. 7-epi-Clusianone, a multi-targeting natural product with potential chemotherapeutic, immune-modulating, and anti-angiogenic properties. **Molecules**, v. 24, n. 23, p. 4415, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24234415>

THOMAS, F. C. et al. Mastitomics, the integrated omics of bovine milk in an experimental model of *Streptococcus uberis* mastitis: 1. High abundance proteins, acute phase proteins and peptidomics. **Molecular BioSystems**, v. 12, n. 9, p. 2749–2761, 2016. <https://doi.org/10.1039/C6MB00318A>

TIBEBU, A. et al. Mastitis in goat: a review of etiology, epidemiology, economic impact, and public health concerns. **One Health**, v. 21, 101131, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2025.101131>

TOMMASONI, C. et al. Mastitis in dairy cattle: on-farm diagnostics and future perspectives. **Animals**, v. 13, n. 15, p. 2538, 2023. <https://doi.org/10.3390/ani13152538>

TOTHOVA, C.; NAGY, O.; KOVAC, G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review. **Veterinární Medicina**, v. 59, n. 4, p. 163–180, 2014. <https://doi.org/10.17221/7473-VETMED>

TOTHOVA, C.; NAGY, O.; KOVAC, G. Serum proteins and their diagnostic utility in veterinary medicine: a review. **Veterinární Medicina**, v. 61, n. 9, p. 475–496, 2016. <https://doi.org/10.17221/19/2016-VETMED>

UZOKA, U. H. et al. Antimicrobial resistance: interplay of animal, environment, human and coordinated mitigation strategies. **International Journal of Research in Science and Innovation**, v. 11, n. 8, p. 1401–1416, 2024. <https://doi.org/10.51244/IJRSI.2024.1108108>

UZOKA, U. H. et al. Evaluation of chemical elements as potential biomarkers in the treatment of goat mastitis. **Veterinary Research Communications**, v. 49, p. 166, 2025a. <https://doi.org/10.1007/s11259-025-10733-9>

UZOKA U.H., et al. Impact of milk-derived microbial transfer and 7-epiclusianone on pathogen load in goat mastitis. **Current Microbiology**. v. 82, p. 1–13, 2025b. <https://doi.org/10.1007/s00284-025-04539-w>

WEI, Z., WANG, J., WANG, Y., WANG, C., LIU, X., HAN, Z., FU, Y., & YANG, Z. Effects of neutrophil extracellular traps on bovine mammary epithelial cells in vitro. **Frontiers in Immunology**, v. 19, n. 1003, p. 1-9, 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01003>

WORKU, M., REHRAH, D., ISMAIL, H. D., ASIAMAH, E., & ADJEI-FREMAH, S. A Review of the Neutrophil Extracellular Traps (NETs) from Cow, Sheep and Goat Models. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 22, n. 15, p. 8046, 2021. <https://doi.org/10.3390/IJMS22158046>

YUAN, Y. G.; PENG, Q. L.; GURUNATHAN, S. Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: an alternative approach for antimicrobial therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 3, p. 569, 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18030569>

Capítulo 2 - Avaliação da bioquímica sérica em cabras com mastite subclínica causada por *Staphylococcus warneri* e submetidas a intervenções terapêuticas

1. INTRODUÇÃO

Os processos inflamatórios normalmente são caracterizados por sinais locais, contudo, a depender da intensidade podem também gerar repercussões sistêmicas, como ocorre na mastite (GARBA et al., 2019), que destaca-se como uma comorbidade causadora de grandes prejuízos zootécnicos em ruminantes (AKTER et al., 2020; MACHADO et al., 2022; SALEH et al., 2022), além de reduzir o bem-estar e gerar riscos à saúde pública (JOHLER et al., 2015; AKTER et al., 2020; MATUOZZO et al., 2020).

A mastite bacteriana é a mais frequente em ruminantes (MCDOUGALL; MALCOLM; PROSSER, 2014), e os *Staphylococcus sp.* se destacam como um dos principais agentes causadores em pequenos ruminantes (CONTRERAS et al., 2003; MCDOUGALL; MALCOLM; PROSSER, 2014; AKTER et al., 2020). Pertencente ao grupo dos *Staphylococcus não-aureus* (SNA), *Staphylococcus warneri* tem emergido como agente causador da mastite, embora suas implicações específicas na saúde de pequenos ruminantes e seus impactos produtivos ainda sejam pouco descritos pela literatura (CALDEIRA, 2024; HOQUE et al., 2024).

A avaliação da bioquímica sérica se insere neste contexto a fim de avaliar o nível de respostas celulares e sistêmicas de tecidos e órgãos a danos (ABBA et al., 2013). Além disso, informações sobre essas alterações hematológicas e bioquímicas ainda são escassas em caprinos (ABBA et al., 2013). Que somado ao aumento expressivo na incidência de infecções intramamárias por SNA tem motivado estudos para compreensão de seus impactos, locais e a também no sangue, assim como resposta adequada a possíveis tratamentos que possam ser empregados em virtude da mastite (CONTRERAS et al., 2007; VIRDIS et al., 2010; AKTER et al., 2020).

O uso indiscriminado de antibióticos e a resistência bacteriana têm motivado a busca por métodos alternativos para o tratamento de mastite (UZOKA et al., 2024). O transplante de microbiota de leite (TML) é uma técnica nova e pouco explorada, resultado da adaptação do transplante de microbiota fecal (TMF) (POLVEIRO, 2022). Esta técnica envolve a transferência de microrganismos benéficos de animais saudáveis para doentes e que demonstrou potencial terapêutico em diversas condições (NIEDERWERDER, 2018). O TML restaura eficazmente a microbiota

saudável, suprimindo bactérias patogênicas por meio de inibição competitiva e mecanismos antimicrobianos (CHOI; CHO, 2016), consistindo em uma técnica promissora para o tratamento da mastite em ruminantes. Paralelamente ao uso da microbiota, o emprego de substâncias bioativas também tem sido estudado no manejo de condições patológicas, como é o caso da 7-epiclusianona (UZOKA et al., 2025b).

Extraída do fruto da *Garcinia brasiliensis*, a 7-epiclusianona e tem apresentado potencial terapêutico (PICCINELLI et al., 2005; NEVES et al. 2007; SANTA-CECÍLIA et al. 2011; SALES et al. 2015), incluindo funções antimicrobianas e bacteriostáticas (BARROS et al. 2017). Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi investigar os parâmetros da bioquímica sérica em cabras com mastite subclínica induzida por *S. warneri*, assim como as implicações sistêmicas do transplante de microbiota de leite (TML) e a infusão intramamária de 7-epiclusianona.

2. RESULTADOS

A infecção intramamária foi estabelecida com sucesso em todas as cabras, e avaliada por meio da avaliação dos parâmetros produtivos do leite, contagem de células somáticas totais (CCS: $>1 \times 10^6$ CS/ml), contagem bacteriana total (CBT) comparativo entre fases, *California Mastitis Test* (CMT: $\geq 2+$) e lactoculturas (+) (DE MORAES PEIXOTO et al., 2015; POLVEIRO, 2022). Ressalta-se ainda que uma das cabras desenvolveu um quadro grave de mastite clínica aguda, iniciado entre a etapa final do TML e no início da intervenção utilizando 7-epiclusianona, o qual foi tratado em dose única de anti-inflamatório que foi resultou na redução dos sintomas nos períodos subsequentes.

A avaliação temporal dos parâmetros bioquímicos séricos evidenciou uma resposta metabólica sistêmica à mastite subclínica, com alterações significativas em alguns analitos durante a fase de infecção (Tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros bioquímicos séricos das cabras (n=6) com mastite subclínica induzida por *Staphylococcus warneri*, avaliados no baseline (pré-infecção), no D0 (Infecção) e até sete dias pós-inoculação do agente.

Analito	Pré-Infecção	D0	D1	D2	D3	D5	D6	D7	Valor P
Ureia mg/dL	32,33 ± 7,53	33,67 ± 5,46	35,83 ± 8,61	38,33 ± 7,47	34,50 ± 7,06	32,17 ± 7,14	30,67 ± 6,83	31,83 ± 6,82	0,070
Creatinina mg/dL	0,66 ± 0,11	0,69 ± 0,130	0,72 ± 0,139	0,72 ± 0,151	0,65 ± 0,141	0,64 ± 0,123	0,64 ± 0,108	0,67 ± 0,138	0,125
AST U/L	61,50 ± 8,85	64,17 ± 9,28	64,50 ± 9,75	64,17 ± 16,13	57,17 ± 12,88	61,17 ± 18,37	58,33 ± 15,33	58,00 ± 15,19	0,081
ALT U/L	8,50 ± 2,95	9,17 ± 1,72	9,00 ± 2,37	8,67 ± 2,32	8,17 ± 2,56	8,83 ± 2,93	8,00 ± 2,83	8,00 ± 2,10	0,085
GGT U/L	45,17 ± 8,82	47,17 ± 8,54	42,50 ± 8,57	43,00 ± 9,30	42,33 ± 8,19	42,67 ± 7,15	43,17 ± 7,17	43,33 ± 7,58	0,059
FA U/L	113,2 ± 14,47	119,7 ± 16,34	111,7 ± 18,67	110,3 ± 25,18	110,8 ± 25,60	120,0 ± 36,44	127,7 ± 36,89	131,50 ± 40,51	0,174
Colesterol mg/dL	96,50 ± 27,89	101,50 ± 25,22	102,0 ± 29,24	105,3 ± 28,78	101,7 ± 23,03	103,7 ± 24,22	100,33 ± 22,80	104,33 ± 28,63	0,209
Triglicerídeos mg/dL	14,83 ± 4,96	12,83 ± 2,56	18,83 ± 5,04 ^a	11,50 ± 4,23 ^b	12,33 ± 3,33	17,50 ± 3,27 ^a	15,67 ± 5,09	16,67 ± 5,57	0,032*
Cálcio mg/dL	9,30 ± 0,47	9,37 ± 0,30	9,08 ± 0,46	9,40 ± 0,40	9,48 ± 0,50	9,48 ± 0,41	9,22 ± 0,42	9,35 ± 0,42	0,514
Fósforo mg/dL	5,60 ± 0,21	5,45 ± 0,98	5,77 ± 0,85	6,03 ± 1,22	5,63 ± 1,37	5,33 ± 0,89	5,65 ± 1,24	5,28 ± 0,58	0,608
Magnésio mg/dL	3,00 ± 0,39	2,65 ± 0,33	2,52 ± 0,31 ^a	2,75 ± 0,33	2,82 ± 0,15	2,98 ± 0,20 ^b	2,93 ± 0,24 ^a	2,62 ± 0,29	0,007*

Legenda: Valores expressos em média ± desvio padrão. Análise estatística por ANOVA de medidas repetidas seguida de teste post-hoc de Tukey. *P < 0,05 indica diferença significativa entre os momentos de avaliação. Letras sobrescritas diferentes (^a, ^b) na mesma linha indicam diferença significativa entre os períodos pelo teste de Tukey (p < 0,05).

2.1. Comportamento dos parâmetros bioquímicos: perfil renal, enzimas hepáticas, metabolismo lipídico e mineral

2.1.1. Perfil renal e hepático

Os marcadores de função hepática mantiveram-se estáveis no período de infecção, sem diferenças significativas entre os momentos avaliados. As enzimas AST e ALT variaram entre 57,17 e 64,50 U/L (p = 0,081) e 8,00 e 9,17 U/L (p = 0,085) respectivamente; quanto a atividade da enzima FA variou entre 110,3 e 131,5 U/L (p = 0,174) e da GGT de 42,33 a 47,17 U/L (p = 0,059). Todos os valores não ultrapassaram os valores de referência propostos para caprinos (AST: 66 - 230 U/L; ALT: 15 - 52 U/L; FA: 93 - 387 U/L; GGT: 20 - 56 U/L) (KANEKO et al., 2008), indicando

ausência de lesão hepatocelular e colestase detectáveis durante a mastite experimental no período avaliado por meio das enzimas dosadas.

Os marcadores de função renal também demonstraram estabilidade ao longo do período avaliado. A ureia variou entre 30,67 e 38,33 mg/dL, apresentando tendência não significativa de elevação no D2 ($38,33 \pm 7,47$ mg/dL; $p = 0,070$). Já a creatinina manteve-se numa faixa entre 0,64 e 0,72 mg/dL ($p = 0,125$), valores discretamente abaixo ao encontrado na literatura de referência para a espécie (0,9 - 1,9 mg/dL) (KANEKO et al., 2008), indicando preservação da função renal durante a infecção intramamária.

2.1.2. Perfil lipídico

O colesterol total se manteve estável durante todo o período experimental ($p = 0,209$), variando entre 96,50 e 105,3 mg/dL, dentro da faixa de referência (80-130 mg/dL) (KANEKO et al., 2008), sem evidências de mobilização lipídica estrutural. Os triglicerídeos séricos apresentaram flutuação significativa ($p = 0,032$) com $14,83 \pm 4,96$ mg/dL no baseline e redução no dia da inoculação ($12,83 \pm 2,56$ mg/dL), seguida de elevação no D1 ($18,83 \pm 5,04$ mg/dL), representando o pico máximo do período experimental.

Posteriormente, houve redução no D2 ($11,50 \pm 4,23$ mg/dL) com recuperação no D5 ($17,50 \pm 3,27$ mg/dL) e estabilização a partir do D6. Contudo, todos os valores mantiveram-se dentro da faixa de normalidade (9 - 27 mg/dL). O padrão de mobilização-depleção-recuperação sugere utilização ativa dos triglicerídeos como substrato energético durante a resposta inflamatória aguda.

2.1.3. Homeostase mineral

O cálcio sérico manteve-se estável ($p = 0,514$) e dentro dos valores de referência (8,9 - 11,7 mg/dL) (KANEKO et al., 2008). O fósforo inorgânico também demonstrou estabilidade ($p = 0,608$), com valores dentro da faixa de normalidade para caprinos (5,0-7,3 mg/dL), dessa forma indicando manutenção da homeostase desses mineral.

O magnésio sérico apresentou redução significativa ($p = 0,007$), sendo que antes da infecção a concentração média do mineral foi de $3,00 \pm 0,39$ mg/dL encontrava-se dentro da faixa de referência (2,8 - 3,6 mg/dL) (KANEKO et al., 2008). Após isto, observou-se uma redução progressiva no dia da inoculação ($2,65 \pm 0,33$ mg/dL) ao D1 ($2,52 \pm 0,31$ mg/dL), seguida de recuperação gradual no D2 ($2,75 \pm 0,33$ mg/dL), D3 ($2,82 \pm 0,15$ mg/dL) e D5 ($2,98 \pm 0,20$ mg/dL), atingindo valor próximo ao baseline. O dia D6 manteve concentração ($2,93 \pm 0,24$ mg/dL), seguida de nova redução no D7 ($2,62 \pm 0,29$ mg/dL), caracterizando padrão bifásico de redistribuição mineral durante a resposta inflamatória.

2.2. Comportamento dos parâmetros bioquímicos avaliados durante o transplante de microbiota e tratamento com 7-epiclusianona

As cabras com mastite subclínica foram submetidas a dois tratamentos subsequentes, que refletiram em alterações na homeostase em analitos de função renal, enzimas hepáticas, metabolismo lipídico, glicemia e minerais. Primeiro foi realizado o TML seguido pela infusão local do composto antimicrobiano 7-epiclusianona. Os resultados da concentração sérica dos parâmetros analisados encontram-se dispostos na tabela 2.

2.2.1. Perfil lipídico

O colesterol sérico não apresentou diferenças estatísticas entre os tratamentos empregados ($p > 0,05$), porém, durante o período de resiliência foi notado variação em sua concentração média. A qual chegou no D33 a $112,5 \pm 32,12$ mg/dL e reduziu para $92,17 \pm 28,14$ mg/dL no D38 do estudo ($p < 0,001$), valor mais próximo ao baseline ($96,50 \pm 27,89$ mg/dL).

Já os triglicerídeos apresentaram elevação no final do TML ($16,17 \pm 10,76 \rightarrow 20,83 \pm 11,75$ mg/dL). Na intervenção subsequente houve redução em sua dosagem ($13,83 \pm 5,49$ mg/dL) seguida por um aumento gradual. Ao final do período avaliado, foi obtido a maior concentração do analito no D36 ($21,67 \pm 10,03$ mg/dL).

Tabela 2. Valores de bioquímica renal, enzimas hepáticas e perfil metabólico de cabras com mastite e submetidas ao transplante de microbiota de leite e tratamento com 7-epiclusianona.

Analito	Transplante de Microbiota de Leite							7-epiclusianona				
	D10	D12	D14	D16	D18	D20	Valor P	D22	D24	D26	D28	Valor P
Ureia mg/dL	34,50 ± 6,60	34,67 ± 7,28 ^a	36,33 ± 7,53	34,83 ± 9,85	24,67 ± 7,50 ^b	26,50 ± 5,08 ^b	0,001*	38,00 ± 7,27	35,33 ± 6,15	45,33 ± 21,19	36,17 ± 10,42	0,360
Creatinina mg/dL	0,68 ± 0,16 ^a	0,68 ± 0,12	0,66 ± 0,13 ^a	0,69 ± 0,12 ^a	0,61 ± 0,12	0,58 ± 0,15 ^b	0,009*	0,63 ± 0,15	0,60 ± 0,15	0,58 ± 0,17	0,63 ± 0,17	0,214
AST U/L	57,83 ± 10,80	56,33 ± 14,32	54,33 ± 14,50	54,17 ± 16,74	59,50 ± 13,84	62,00 ± 19,20	0,497	68,17 ± 19,43	67,33 ± 21,23	74,67 ± 25,82	69,67 ± 16,75	0,289
ALT U/L	8,67 ± 2,07	8,00 ± 2,83	8,67 ± 2,73	8,50 ± 2,34	9,67 ± 1,86	8,83 ± 2,32	0,669	8,33 ± 2,66	8,00 ± 2,28	8,67 ± 2,73	8,50 ± 1,76	0,573
GGT U/L	44,67 ± 4,98	43,17 ± 5,98	44,83 ± 7,47	43,00 ± 5,57	40,50 ± 6,86	40,17 ± 6,97	0,333	40,67 ± 8,71 ^a	41,00 ± 7,80 ^a	43,83 ± 9,87	47,50 ± 8,85 ^b	0,004*
FA U/L	153,3 ± 46,35	152,8 ± 47,29	150,5 ± 28,52	127,5 ± 33,86	107,7 ± 45,13	115,2 ± 64,28	0,250	118,8 ± 48,15	115,3 ± 46,84	120,0 ± 44,27	151,2 ± 46,75	0,019*
Colesterol mg/dL	105,2 ± 24,90	104,0 ± 26,31	107,3 ± 27,22	110,0 ± 26,65	100,2 ± 28,84	104,7 ± 31,13	0,231	104,5 ± 27,84	101,3 ± 27,38	102,7 ± 30,06	107,8 ± 33,56	0,579
Triglicerídeos mg/dL	14,33 ± 2,94	12,67 ± 4,18	14,83 ± 6,18	13,50 ± 4,32	16,17 ± 10,76	20,83 ± 11,75	0,275	13,83 ± 5,49	17,67 ± 7,28	18,50 ± 6,77	19,67 ± 3,67	0,051
Cálcio mg/dL	9,95 ± 0,35 ^a	9,40 ± 0,58	9,08 ± 0,71	9,15 ± 0,27 ^b	8,72 ± 0,67	8,78 ± 0,65 ^b	0,020*	9,50 ± 0,60	9,17 ± 0,58	9,18 ± 0,43	9,73 ± 0,56	0,034
Fósforo mg/dL	5,55 ± 0,99	5,38 ± 0,74	5,67 ± 0,50	4,67 ± 0,61	4,22 ± 0,75	4,73 ± 0,64	0,051	5,25 ± 0,40	5,40 ± 0,77	5,07 ± 0,93	5,02 ± 1,31	0,769
Magnésio mg/dL	3,00 ± 0,33	2,88 ± 0,43	2,83 ± 0,20	2,95 ± 0,14	2,43 ± 0,45	2,43 ± 0,38	0,011*	2,75 ± 0,33 ^a	2,73 ± 0,26 ^a	2,82 ± 0,35 ^a	3,18 ± 0,39 ^b	0,002*

Fase de Resiliência				
D30	D33	D36	D38	Valor P
30,67 ± 9,11	35,33 ± 7,87	33,50 ± 5,86	35,50 ± 5,01	0,278
0,61 ± 0,12	0,64 ± 0,11 ^a	0,65 ± 0,16 ^a	0,55 ± 0,09 ^b	0,003*
66,17 ± 10,50	69,17 ± 10,30 ^a	61,83 ± 13,70	59,83 ± 12,02 ^b	0,030*
8,00 ± 2,37	8,33 ± 2,25	8,50 ± 1,87	8,33 ± 2,16	0,790
47,17 ± 5,78 ^a	47,67 ± 7,66 ^a	46,50 ± 8,43 ^a	41,17 ± 8,03 ^b	0,001*
155,3 ± 55,28	190,2 ± 80,83	212,8 ± 98,96	173,5 ± 73,98	0,145
109,7 ± 30,86 ^a	112,5 ± 32,12 ^{ac}	104,8 ± 33,45 ^{ad}	92,17 ± 28,14 ^b	<0,001*
16,83 ± 5,88	17,83 ± 9,97	21,67 ± 10,03	16,83 ± 7,73	0,150
9,52 ± 0,63	10,13 ± 0,24 ^a	10,08 ± 0,28 ^a	9,38 ± 0,36 ^b	0,025*
4,17 ± 1,22	5,12 ± 1,17	4,53 ± 0,71	5,50 ± 1,37	0,194
2,75 ± 0,52	2,77 ± 0,45 ^a	2,45 ± 0,47	2,28 ± 0,19 ^b	0,001*

Legenda: Análise estatística por ANOVA de medidas repetidas seguida de teste post-hoc de Tukey. *P < 0,05 indica diferença significativa entre os momentos de avaliação. Letras sobrescritas diferentes (^{a,b}) na mesma linha indicam diferença significativa entre os períodos pelo teste de Tukey (p < 0,05).

2.2.2. Perfil renal e hepático

A concentração sérica de ureia apresentou um aumento transitório após o período de infecção ($34,67 \pm 7,28$ mg/dL / $p = 0,001$) seguido por redução acentuada a partir do quinto transplante ($24,67 \pm 7,50$ mg/dL). No D26, durante a terapia com 7-epiclusianona foi notado um novo aumento do analito ($45,33 \pm 21,19$ mg/dL), que ultrapassou os limites fisiológicos para a espécie (KANEKO et al, 2008). A creatinina apresentou valores relativamente estáveis durante o TML, porém, no último dia do tratamento foi notada uma redução acentuada ($p = 0,009$) em relação aos demais dias do transplante ($0,58 \pm 0,15$ mg/dL). Sua concentração sérica apresentou elevação juntamente com o início do tratamento com 7-epiclusianona ($0,63 \pm 0,15$ mg/dL), o qual se manteve relativamente estável nesta fase ($p = 0,214$). Contudo, após o término das intervenções foi notada uma nova redução de forma significativa ($p = 0,003$) no D38 do estudo ($0,55 \pm 0,09$ mg/dL).

A enzima AST apresentou elevação ao final do TML, chegando à concentração de $20,83 \pm 11,75$ U/L no último tratamento. Já na terapia subsequente, esse aumento se intensificou, chegando a $74,67 \pm 2,82$ U/L na terceira aplicação de 7-epiclusianona. Entretanto, durante a fase de resiliência foi notada redução significativa ($p = 0,030$) na dosagem sérica da enzima ($69,17 \pm 10,30^a \rightarrow 61,83 \pm 13,70 \rightarrow 59,83 \pm 12,02^b$ U/L). Por outro lado, a enzima ALT não demonstrou diferença estatística, porém, alcançou sua maior concentração no quinto dia de tratamento com transplante ($9,67 \pm 1,86$ U/L).

A enzima GGT não apresentou variações significativas durante o TML, porém, após o início da terapia com 7-epiclusianona observou-se que houve um aumento gradativo em sua dosagem durante o período avaliado ($p = 0,004$), com redução subsequente após o término. Enquanto a FA, manteve-se elevada no TML até o terceiro dia de transplante, a partir daí houve uma redução de forma gradual, chegando a $107,7 \pm 45,13$ U/L no quarto tratamento. Contudo, foi notado que durante o tratamento com 7-epiclusianona houve elevação da atividade enzimática ($118,8 \pm 48,15 \rightarrow 115,3 \pm 46,84 \rightarrow 120,0 \pm 44,27$ U/L), que chegou a $151,2 \pm 46,75$ U/L no último dia do tratamento ($p = 0,019$). Essa elevação se manteve durante a fase de resiliência dos animais, chegando até concentração de $212,8 \pm 98,96$ U/L no D36.

2.2.3. Homeostase mineral

Na dosagem sérica dos minerais foi possível notar que houve uma redução do cálcio sérico durante o TML ($p = 0,020$), padrão mantido até o tratamento subsequente, enquanto o fósforo não apresentou variações de forma significativa nas dosagens séricas entre as fases experimentais. O magnésio manteve um padrão de redução durante o TML semelhante ao observado na fase inicial de mastite, chegando à concentração de $2,43 \pm 0,38$ mg/dL no último dia do transplante. Posteriormente, durante o tratamento com 7-epiclusianona foi notado um novo aumento em sua concentração sérica ($2,73 \pm 0,26^a \rightarrow 2,82 \pm 0,35^a \rightarrow 3,18 \pm 0,39^b$ mg/dL), que voltou a decair durante a resiliência.

2.3. Avaliação dos parâmetros bioquímicos de cabras com mastite causada por *S. warneri* e submetidas ao TML e infusão intramamária de 7-epiclusianona e suas implicações sistêmicas

Na comparação entre fases foram notadas diferenças significativas ($p < 0,05$) dos analitos bioquímicos nas cabras com induzida à mastite e posteriormente tratadas, as quais podem ser observadas na tabela 3. O colesterol total sérico demonstrou aumento na média global logo após a infecção ($96,50 \pm 27,89 \rightarrow 102,7 \pm 25,69$ mg/dL). Um padrão semelhante foi notado nos triglicérides, o qual teve sua concentração média aumentada o término do tratamento com 7-epiclusianona ($p > 0,05$).

No perfil enzimático, a dosagem de AST obteve a maior média entre as cabras mastíticas durante o segundo tratamento. De forma semelhante, com a enzima ALT durante o TML, onde obteve a sua maior concentração sérica. As demais enzimas (FA e GGT) não houveram diferenças estatísticas ($p > 0,05$), contudo, foi notado aumento gradativo da fosfatase alcalina após o início do TML ($134,5 \pm 28,68$ U/L), que se intensificou durante o tratamento 2 até após o término das intervenções ($183,0 \pm 72,38$ U/L).

A ureia chegou a $46,67 \pm 4,31$ mg/dL durante o TML, valor superior ao encontrado como referência $17,2 - 42,8$ mg/dL (KANEKO et al., 2008), que reduziu

sua concentração nas fases subsequentes voltando aos valores basais. Já a creatinina, apesar de não ter demonstrado oscilações marcantes, apresentou elevação discreta e significativa durante a fase de infecção ($0,68 \pm 0,12$ mg/dL / $p = 0,041$). Em seguida, sua dosagem voltou a se estabilizar nas fases subsequentes.

Entre os minerais, o fósforo foi o único mineral que não apresentou diferença estatística ($p = 0,054$), contudo, foi notada uma redução acentuada nas médias após o TML até o período de resiliência ($5,04 \pm 0,29 \rightarrow 5,18 \pm 0,50 \rightarrow 4,83 \pm 0,72$ mg/dL). Diferentemente do cálcio que reduziu no TML e apresentou elevação, chegando à concentração de $9,78 \pm 0,27$ mg/dL no período de resiliência ($p = 0,031$). Por outro lado, o magnésio apresentou redução após o período de infecção experimental e estabelecimento da mastite ($3,00 \pm 0,38 \rightarrow 2,75 \pm 0,22$ mg/dL), seguido por estabilização nas fases seguintes e nova redução durante a fase de resiliência ($2,56 \pm 0,38$ mg/dL / $p = 0,027$).

Tabela 3. Comparação do comportamento dos parâmetros de função renal, enzimas hepáticas, metabolismo energético e lipídico das cabras dentre as fases do estudo: Pré-infecção (controle), infecção, transplante de microbiota de leite (TML), tratamento com 7-epiclusianona (7-epi) e período de resiliência (Resil).

Analito	Controle	Infecção	TML	7-epi	Resil	Valor P
Ureia mg/dL	$32,33 \pm 7,53^a$	$33,86 \pm 6,69^a$	$31,92 \pm 6,57$	$38,71 \pm 8,66$	$33,75 \pm 5,95$	0,205
Creatinina mg/dL	$0,66 \pm 0,11$	$0,68 \pm 0,12$	$0,65 \pm 0,13$	$0,61 \pm 0,15$	$0,61 \pm 0,12$	0,041*
AST U/L	$61,50 \pm 8,85$	$61,07 \pm 13,45$	$57,36 \pm 12,34$	$69,96 \pm 20,24$	$64,25 \pm 11,02$	0,095
ALT U/L	$8,50 \pm 2,95$	$8,55 \pm 2,34$	$8,72 \pm 1,82$	$8,37 \pm 2,26$	$8,29 \pm 1,95$	0,850
GGT U/L	$45,17 \pm 8,82$	$43,45 \pm 7,64$	$42,72 \pm 4,90$	$43,25 \pm 8,63$	$45,63 \pm 7,42$	0,620
FA U/L	$113,2 \pm 14,47$	$118,8 \pm 27,65$	$134,5 \pm 28,68$	$126,3 \pm 45,06$	$183,0 \pm 72,38$	0,087
Colesterol mg/dL	$96,50 \pm 27,89$	$102,7 \pm 25,69$	$105,2 \pm 22,99$	$104,1 \pm 28,85$	$104,8 \pm 30,89$	0,388
Triglicerídeos mg/dL	$14,83 \pm 4,96$	$15,05 \pm 2,78$	$15,39 \pm 5,80$	$17,42 \pm 5,07$	$18,29 \pm 8,02$	0,082
Cálcio mg/dL	$9,30 \pm 0,47^a$	$9,34 \pm 0,33$	$9,18 \pm 0,33^a$	$9,40 \pm 0,40$	$9,78 \pm 0,27^b$	0,031*
Fósforo mg/dL	$5,60 \pm 0,21$	$5,59 \pm 0,86$	$5,04 \pm 0,29$	$5,18 \pm 0,50$	$4,83 \pm 0,72$	0,054
Magnésio mg/dL	$3,00 \pm 0,38^a$	$2,75 \pm 0,22$	$2,75 \pm 0,22$	$2,87 \pm 0,31$	$2,56 \pm 0,38^b$	0,027*

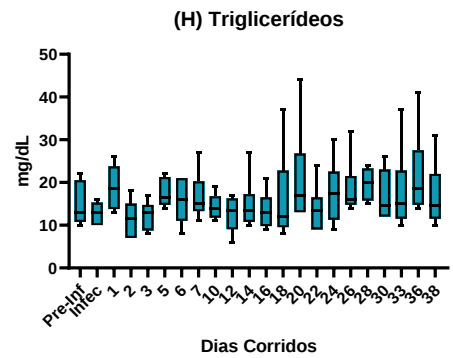
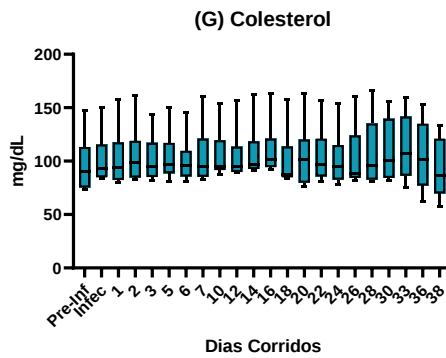
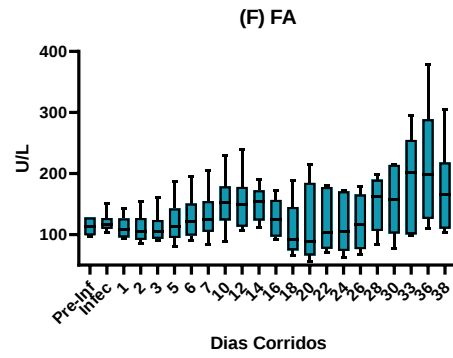
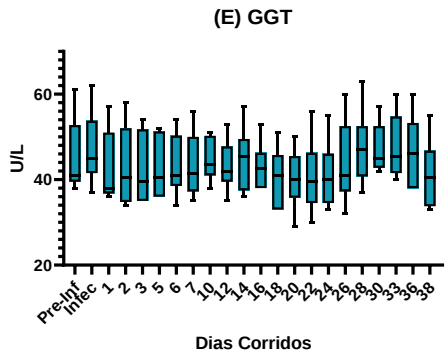
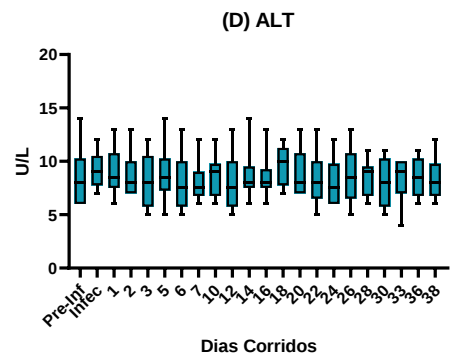
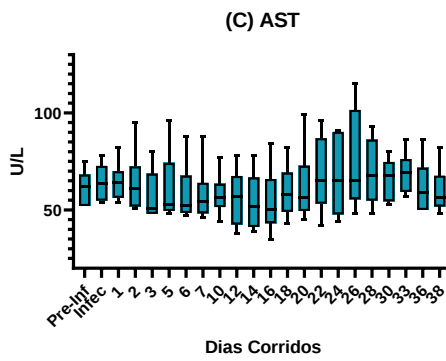
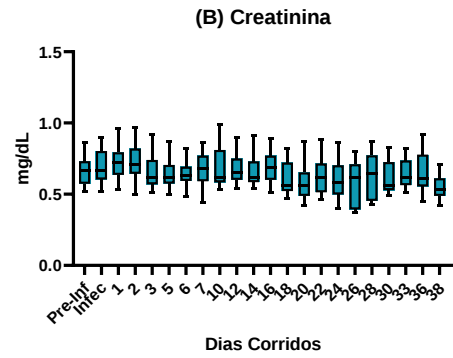
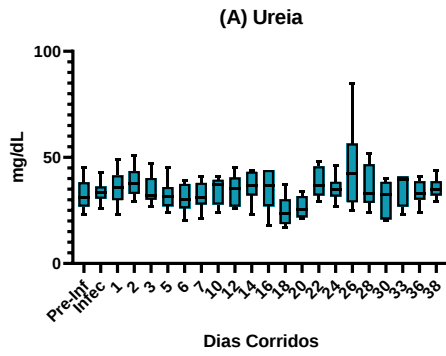
Legenda: Análise estatística por ANOVA de medidas repetidas seguida de teste post-hoc de Tukey. *P < 0,05 indica diferença significativa entre os momentos de avaliação. Letras sobrescritas diferentes (^a, ^b) na mesma linha indicam diferença significativa entre os períodos pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

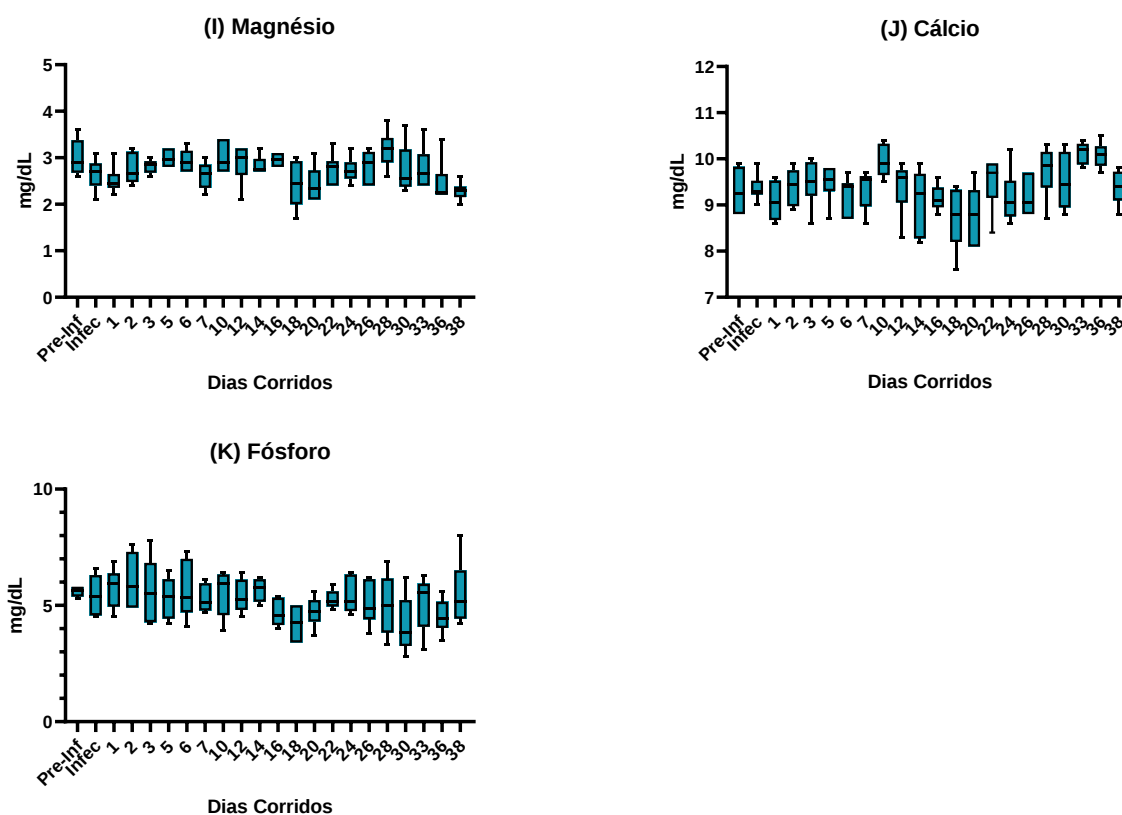
Por meio da visualização temporal do comportamento dos analitos durante o período experimental é possível notar que houveram modificações no perfil sérico dos compostos analisados entre as cabras afetadas pela mastite e que foram submetidas às terapias. Os perfis temporais dos parâmetros renais, enzimas hepáticas, perfil lipídico (colesterol e triglicerídeos) e minerais avaliados ao longo de todo o período experimental são expressos na Figura 1.

A média global da ureia demonstrou redução seguida por estabilização com posterior elevação em sua dosagem após a inoculação do *S. warneri* até o início do TML, que aumentou ainda mais durante o tratamento com 7-piclusianona. Já a creatinina obteve em sua dosagem valores que variaram entre 0,4 – 1,0 mg/dL durante todo o experimento, não apresentando alterações bruscas em sua concentração.

A enzima AST apresentou comportamento estável até o início da infusão de 7-epiclusianona, onde notou-se elevação em sua concentração sérica. Enquanto a ALT não apresentou variações significantes entre as terapias empregadas, onde a sua dosagem se manteve entre 5 – 15 U/L durante todo o período. Já a enzima GGT apresentou discreta elevação entre as cabras durante a terapia com 7-epiclusianona enquanto a FA apresentou um padrão crescente ao longo do estudo, a qual se intensificou após o término das infusões com 7-epiclusianona.

Figura 1. Parâmetros de função renal, enzimas hepáticas, perfil metabólico e mineral em cabras com mastite experimental por *Staphylococcus warneri*. (A) Ureia sérica, (B) Creatinina sérica, (C) Aspartato aminotransferase (AST), (D) Alanina aminotransferase (ALT), (E) Gama-glutamilttransferase (GGT), (F) Fosfatase alcalina (FA), (G) Colesterol, (H) Triglicerídeos, (I) Magnésio, (J) Cálcio e (K) Fósforo. Valores correspondentes das cabras (n = 6), avaliadas no baseline (Pré-inf), indução da mastite (Infec), período de infecção (dias 1, 2, 3, 5, 6 e 7), tratamento com transplante de microbiota (dias 10, 12, 14, 18 e 20), terapia com 7-epiclusianona (dias 22, 24, 26 e 28) e período de resiliência (dias 30 até 38).





Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

O colesterol total não apresentou variações bruscas durante todo o estudo, contudo, após a infecção houve discreto aumento que pendurou durante o TML e que somente no final do período de resiliência voltou a reduzir de forma mais acentuada. Enquanto os triglicerídeos apresentaram redução imediatamente após a inoculação do agente etiológico, que subiu ligeiramente no D5 e manteve-se relativamente estável até o TML.

Quanto aos minerais séricos, o cálcio sérico apresentou elevação em sua concentração durante a fase de infecção, com relativa estabilidade durante o TML. Em seguida, voltou a se elevar gradualmente após o início da terapia com 7-epiclusianona até a resiliência. O fósforo apresentou um padrão mais linear até a metade do TML, onde sofreu uma redução a partir do D14 e retornou aos valores basais somente a partir do D20. Já o magnésio apresentou um comportamento oscilatório marcante ($p = 0,027$), com padrão bifásico. A sua concentração aumentou

gradativamente logo após a indução da mastite até o D7, e se manteve sem grandes alterações durante o TML. Entretanto, a partir do D20 houve um aumento consistente que coincidiu com o período de tratamento com 7-epiclusianona e que reduziu novamente de forma substancial após o término da terapia e início do período de resiliência.

3. DISCUSSÃO

No presente estudo, foi possível notar que a infecção intramamária por *S. warneri* em sua fase aguda (D1 – D7) induziu resposta metabólica sistêmica, a qual foi caracterizada por alterações significativas dos analitos: triglicerídeos ($p = 0,032$) e magnésio ($p = 0,007$). Sugerindo que houve mobilização dos substratos durante a resposta inflamatória aguda à infecção por *S. warneri*. Já os marcadores de função hepática (AST, ALT, FA, GGT), renal (ureia, creatinina) e os minerais cálcio e fósforo permaneceram estáveis inicialmente, indicando preservação da função orgânica.

Estudos prévios relataram aumento sérico de ácidos graxos durante a mastite, indicando mobilização lipídica (GARBA et al., 2019). Em nosso estudo, o colesterol sérico manteve-se relativamente estável ($p = 0,209$), numa faixa entre $96,50 \pm 27,89$ e $105,3 \pm 28,78$ mg/dL nos primeiros dias após a infecção, com tendência de elevação sutil. Durante o resgate terapêutico o colesterol sérico também se manteve sem diferenças estatística ($p > 0,05$), entretanto, durante o período de resiliência (D38) foi notada uma redução mais próxima ao baseline ($92,17 \pm 28,14$ mg/dL / $p < 0,001$). Garba et al. (2019) registraram aumento dos valores de colesterol em caprinos, indicando elevação lipídica durante a infecção. Por outro lado, El-Deeb (2013) observou que o nível médio de colesterol sérico reduziu durante a mastite. Dessa forma, no presente estudo a redução da concentração sérica do colesterol na fase de resiliência, pode ser visto como uma resposta positiva aos tratamentos empregados e restabelecimento da saúde do úbere.

Os triglicerídeos apresentaram variação significativa ($p = 0,032$), caracterizada por redução inicial no dia da inoculação ($12,83 \pm 2,56$ mg/dL), seguida do pico no D1 pós-inoculação ($18,83 \pm 5,04$ mg/dL), redução acentuada em D2 e D3 e recuperação parcial a partir do D6 ($15,67 \pm 5,09$ mg/dL). Todos os valores permaneceram dentro da faixa de normalidade (KANEKO et al., 2008). Já nas demais fases experimentais,

foi observado aumento em sua concentração, porém, de forma mais gradativa ($p > 0,05$). No estudo realizado por Stanojević et al. (2023), foi observada redução da concentração sérica de triglicerídeos em vacas com mastite, proporcional à severidade do quadro. Mobilização lipídica dinâmica pode ocorrer durante a resposta inflamatória aguda na mastite subclínica, como observado nas concentrações séricas de triglicerídeos e colesterol, todavia, tendendo de forma mais branda e sem depleção severa como observado na mastite clínica grave (KEMP; BRAVERMAN; BYERSDORFER, 2014).

Os minerais são nutrientes fundamentais que desempenham papéis cruciais na formação dos componentes estruturais do corpo e na regulação de enzimas, hormônios, vitaminas e células (LIBERA et al., 2021) que influenciam de igual modo o estado de saúde do úbere. O magnésio exibiu redistribuição bifásica durante a fase de infecção aguda, com redução inicial ($3,00 \rightarrow 2,52$ mg/dL), recuperação no D5 ($2,98$ mg/dL) e segunda redução no D7 ($2,62$ mg/dL). Este comportamento sugere mobilização do magnésio para processos celulares da resposta imune, incluindo ativação de linfócitos, síntese proteica e estabilização de membranas celulares (ASHIQUE et al., 2023). Além disso, foi notado que após o término do tratamento com 7-epiclusianona onde houve um aumento substancial, ocorreu uma redução gradativa na concentração sérica do mineral durante a resiliência. Em contrapartida, os minerais fósforo e cálcio não obtiveram diferença durante a fase inicial de infecção, entretanto, o cálcio sérico aumentou após o início do TML até chegar à sua maior média no D33 ($10,13 \pm 0,24$ mg/dL), com reestabelecimento dos valores posteriormente. Enquanto o fósforo reduziu de forma mais acentuada no TML, com recuperação parcial previamente o início da terapia com 7-epiclusianona ($p > 0,05$).

A inflamação da glândula mamária ocasiona modificações nos níveis dos componentes sanguíneos, que são alterados devido à ruptura da barreira hemato-láctea e ao comprometimento do produto da secreção liberado pelas células epiteliais da glândula (PANDEY et al., 2012). Com isso, resultando em alterações na composição do leite, assim como a nível sistêmico devido à liberação de diversas toxinas nocivas na glândula mamária afetada pela mastite (SALEH et al., 2022).

No estudo de Abd El-Latif; Moustafa; El-Ramady (2010), foi observado que os animais com mastite apresentaram diminuição nas concentrações de cálcio, fósforo, além do magnésio. Devido à inflamação local, a capacidade seletiva do epitélio da glândula mamária de concentrar íons é enfraquecida e a permeabilidade passiva tende a aumentar. Como isso, a concentração de sais no sangue e no leite se equilibra de tal forma que o sódio se torna mais concentrado e a quantidade de cálcio, fósforo, magnésio e potássio tende a diminuir (ABD EL-LATIF; MOUSTAFA; EL-RAMADY, 2010). A preservação de cálcio e fósforo no presente estudo sugere que a mastite subclínica induziu alterações mais discretas na homeostase mineral, com redistribuição mais restrita ao magnésio.

Num estudo conduzido nos mesmos animais, documentou alterações contemporâneas nos perfis de sódio, potássio, cobre e magnésio no leite, incluindo elevação da razão sódio/potássio consistente com disfunção da barreira sangue-leite (UZOKA et al., 2025a). Em outro estudo foram dosados no leite a concentração de cloro, o qual apresentou elevação no úbere infectado, assim como o cobre. Todavia, o ferro teve sua concentração reduzida, semelhante ao cálcio, que demonstrou variações com concentrações superiores no dia da infecção, mas invertendo no terceiro dia de infecção com sadio (CALDEIRA, 2024).

Caldeira (2024) realizou um *heatmap* utilizando dados obtidos das cabras infectadas por *S. warneri* conforme a lactocultura e concentração de minerais no leite no qual foram identificadas as seguintes correlações: a presença do gene de resistência β -lactamase foi correlacionado estatisticamente com o mineral fósforo. A bactéria *E. coli* e pertencentes ao gênero *Staphylococcus sp.* correlacionaram-se negativamente com os níveis de magnésio. Enquanto o cálcio, também apresentou correlação negativa com *S. aureus* durante a fase de infecção aguda (CALDEIRA, 2024).

Polveiro (2022) relatou em seu estudo que ao final do TML uma das cabras desenvolveu um quadro de mastite clínica, a qual, foi notado crescimento bacteriano prevalente da bactéria *E. coli*, obtido melhora clínica após dose única de anti-inflamatório não esteroidal. De acordo com Caldeira (2024), a infecção por *S. warneri* nas cabras foi um fator que corroborou para o aumento da população de bactérias do

gênero *Staphylococcus sp.* no leite, com isso é possível inferir que o agente além de gerar um quadro de mastite subclínica, levou à uma disbiose, o que favoreceu o crescimento de outros agentes e consequentemente agravaram o quadro de mastite.

Em nosso estudo, durante a fase de infecção aguda, as enzimas AST e ALT não demonstraram variações significativas ($p > 0,05$). Diferente do que foi descrito em cabras com mastite clínica, onde foi observado aumento sérico das enzimas (ABD EL-LATIF; MOUSTAFA; EL-RAMADY, 2010), assim como no trabalho realizado por Garba et al. (2019) e em bovinos com mastite (SALEH et al., 2022). No presente estudo a FA no baseline obteve a concentração média de $113,2 \pm 14,47$ U/L, chegando a $131,50 \pm 40,51$ U/L sete dias após a infecção no D7 ($p = 0,174$). A enzima GGT não apresentou um padrão bem definido no mesmo período ($42,33 - 47,17$ U/L / $p = 0,059$). Por outro lado, Stanojević e colaboradores (2023) relataram aumento de GGT e FA em bovinos com mastite ($p > 0,05$). Essas divergências podem estar relacionadas à especificidade e severidade da mastite, assim como agente etiológico envolvido (STANEK; ŻÓŁKIEWSKI; JANUŚ, 2024).

Durante o resgate terapêutico, o perfil das enzimas apresentou um padrão peculiar. No TML, não houveram alterações significativas ($p > 0,05$), contudo, a concentração da média global de AST reduziu até o D16, após isto, apresentou elevação durante o tratamento com 7-epiclusianona até o D26 ($74,67 \pm 25,82$ mg/dL), reduzindo somente no final da resiliência. Padrão semelhante foi observado nas enzimas FA e GGT, sugerindo que a 7-epiclusianona foi capaz de gerar algum grau de lesão a nível hepatocelular, fato este constatado pela rápida redução das enzimas logo após a interrupção do tratamento com o composto bioativo.

Além disso não houve elevação na concentração sérica de ureia e creatinina durante nos primeiros os sete dias após a infecção ($p > 0,05$), demonstrando estabilidade e preservação funcional. Esses resultados divergem dos resultados de Abd El-Latif, Moustafa e El-Ramady (2010), que relataram elevação das concentrações séricas em cabras, cujas alterações foram associadas à gravidade da infecção e às repercussões hematológicas atreladas. Por outro lado, Stanojević et al. (2023) relataram redução das concentrações séricas de ureia e creatinina em

vacas com mastite. Dessa forma, pode-se notar diferentes padrões de respostas metabólicas, as quais variam conforme a espécie envolvida e o agente causador.

Os valores de creatinina observados no presente estudo mantiveram-se discretamente abaixo da faixa de referência (0,64 - 0,72 mg/dL vs 0,9 - 1,9 mg/dL), compatíveis com valores reportados para cabras lactantes primíparas (SMITH; SHERMAN, 2009). A ureia apresentou aumento na concentração média ligeiramente superior aos valores de referência para a espécie no D26 (45,33 vs 17,2 – 42,8 mg/dL) no final do tratamento com 7-epiclusianona, que reduziu de forma gradativa a partir do D28 durante a resiliência. Já a creatinina apresentou redução significativa ao final do TML, chegando a $0,58 \pm 0,15$ mg/dL no D20, não demonstrando demais alterações de forma significativa.

A concentração sérica de creatinina é influenciada diretamente pela massa muscular do animal e tem como principal via de excreção os rins, sendo indicador de taxa de filtração glomerular e marcador de função renal (WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000). Já a ureia, produto do metabolismo da amônia, é um importante marcador de função renal e hepática (MATSUMOTO et al., 2019). Alterações em sua concentração podem ter relação direta com alimentação rica em proteína, hidratação, além do aumento do catabolismo proteico e proteólise em consequência da liberação de citosinas associado a processos inflamatórios (THRALL, 2007; KANEKO et al., 2008; THRALL et al., 2015). Lesões nos rins podem comprometer o *clearance* renal e aumentar a concentração sérica de ureia e creatinina (THRALL et al., 2015). Com isso, sugerindo que não houve comprometimento da função renal de forma severa atrelada à mastite subclínica durante os tratamentos empregados.

Em um estudo com camundongos foram avaliadas as repercussões bioquímicas sistêmicas da 7-epiclusianona sobre a creatinina e dosagem sérica das enzimas ALT e AST. Porém, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes que comprovassem lesão tecidual, porém, foi possível observar a elevação da concentração sérica de ALT no grupo tratado (CASTRO et al., 2020). Todavia, até onde sabemos, este é o primeiro trabalho que trouxe resultados sobre os parâmetros bioquímicos do TML e administração de 7-epiclusianona na espécie caprina.

Dentre as limitações do estudo, o N amostral reduzido de animais e a ausência de um grupo controle paralelo dificulta a interpretação isolada de cada terapia. Todavia, a decisão de aplicar ambas as intervenções sequencialmente no mesmo animal foi fortemente influenciada pelos princípios dos 3Rs – particularmente Redução e Refinamento, que são fundamentais para o arcabouço ético que rege a experimentação animal internacionalmente e no Brasil, sob a Lei nº 11.794/2008 (Lei Arouca) e a supervisão do CONCEA/CEUA (PERCIE et al., 2020), somada à necessidade de manter a consistência intra-individual ao longo da trajetória longitudinal dos biomarcadores, e baseada em estudos anteriores seguindo o mesmo modelo experimental (UZOKA et al. 2024; UZOKA et al., 2025a, UZOKA et al., 2025b).

A escolha de aplicar ambos tratamentos no mesmo animal elimina a variabilidade entre animais como um fator de confusão entre as fases de tratamento. Cada animal serviu como sua própria referência biológica ao longo de toda a linha do tempo experimental, o que significa que as mudanças observadas entre as fases não foram confundidas por diferenças de raça, paridade, composição basal do leite, estado imunológico ou microbioma entre os diferentes animais. Isso é particularmente importante em um estudo exploratório com amostra pequena, onde a variação inter-animal poderia obscurecer padrões temporais biologicamente significativos.

De acordo com Polveiro (2022) o tratamento com TML foi capaz de gerar melhora nos parâmetros avaliados no leite em uma das cabras e resultou em lactoculturas negativas em outras duas. Por outro lado, a avaliação clínica (CMT/CCS) em cabras infectadas com *S. warneri* revelou resultados variáveis após a transferência microbiana derivada do leite e o tratamento com 7-epiclusianona. Após o TML, as glândulas mamárias tratadas apresentaram picos transitórios nos escores CMT no úbere direito. Já os dados de CCS e CBT refletiram essa tendência, com elevação persistente apesar da redução parcial da inflamação. Especificamente, as glândulas mamárias das cabras do grupo controle não apresentaram sinais clínicos de mastite e mantiveram os escores CMT abaixo de 1, indicando a ausência de infecção intramamária.

Os resultados sugerem que o TML pode desencadear uma inflamação inicial mediada pela microbiota, parcialmente modulada pela 7-epiclusianona, visto que os

níveis de CCS permanecem elevados na maioria dos casos. Esses resultados podem ser considerados indicadores exploratórios da dinâmica inflamatória (UZOKA et al., 2025b), o quais podem ter refletido em impactos sistêmicas e desencadeado alterações à nível sérico, como observado no presente estudo.

Em suma, a infecção intramamária resultou em alterações bioquímicas mensuráveis, sobretudo associadas ao metabolismo energético e aos minerais séricos. As variações observadas de substratos como os triglicerídeos e magnésio durante a fase de infecção aguda refletem principalmente a ativação de mecanismos fisiológicos associados ao estresse inflamatório e à modulação metabólica decorrente da infecção intramamária (GARBA et al., 2019; ASHIQUE et al., 2023). Fato este comprovado pela redução dos minerais séricos avaliados, que apresentaram também uma correlação negativa em sua concentração no leite (CALDEIRA, 2024; UZOKA et al., 2025a).

Além disso, o TML e 7-epiclusianona, nas condições experimentais avaliadas, não promoveram danos expressivos que comprometessem a função hepática e renal, de forma que as modificações vistas foram rapidamente reestabelecidas após o término das intervenções. Com isso, os resultados aqui apresentados contribuem para o entendimento da resposta sistêmica de cabras acometidas por *S. warneri*, fornecendo subsídios relevantes para interpretação clínica e para o aprimoramento das estratégias de manejo sanitário, assim como investigação de técnicas alternativas de tratamento da mastite em cabras. Contudo, estudos complementares a fim de compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos atrelados às repercussões sistêmicas da mastite, TML e infusão de 7-epiclusianona se fazem necessários.

4. CONCLUSÃO

A mastite subclínica nas cabras foi capaz de causar repercussões a nível sistêmico e impactar em alguns dos parâmetros bioquímicos avaliados, destacando-se os triglicerídeos e magnésio sérico durante a resposta de fase aguda à mastite. O transplante de microbiota e a infusão de 7-epiclusianona demonstraram ser uma alternativa terapêutica não antibiótica no tratamento da mastite, as quais não causaram impactos severos nos parâmetros bioquímicos que comprometessem a funcionalidade renal, enzimas hepáticas, metabolismo lipídico e minerais.

Ressaltando a utilidade da análise bioquímica como ferramenta complementar no diagnóstico e monitoramento da mastite em caprinos, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia da enfermidade, assim como o aprimoramento das estratégias de manejo sanitário em pequenos ruminantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL-LATIF, M. M.; MOUSTAFA, A. H.; EL-RAMADY, R. A. Some bacteriological, hematological and biochemical changes on clinical mastitis in goat. **Assiut Veterinary Medical Journal**, v. 56, n. 125, p. 1–15, abr. 2010. DOI: 10.21608/avmj.2010.173894.

ABBA, Y.; IGBOKWE, I. O.; ADAMU, L.; BUBA, I. Alterations in hematological and serum biochemical parameters of Sahel goats with clinical mastitis. **Journal of Agriculture and Veterinary Science**, v. 4, n. 4, p. 74–77, jul./ago. 2013.

AKTER, S. et al. Prevalence, aetiology and risk factors of subclinical mastitis in goats in Bangladesh. **Small Ruminant Research**, v. 184, art. 106046, p. 1-6, 2020. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2020.106046.

ASHIQUE, S. et al. A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 42, art. 74, 2023. DOI: 10.1186/s41043-023-00423-0.

BAGINSKI, E. S.; MARIE, S. S.; CLARK, W. L.; ZAK, B. Direct microdetermination of serum calcium. **Clinica Chimica Acta**, v. 46, n. 1, p. 49–54, 1973. DOI: 10.1016/0009-8981(73)90101-0.

BARIONI, G. et al. Valores séricos de cálcio, fósforo, sódio, potássio e proteínas totais em caprinos fêmeas da raça Parda Alpina. **Ciência Rural**, v. 31, p. 435-438, 2001. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782001000300011>

BARROS, M. et al. Antibacterial activity of 7-epiclusianone and its novel copper metal complex on *Streptococcus* spp. isolated from bovine mastitis and their cytotoxicity in MAC-T cells. **Molecules**, v. 22, n. 5, p. 823, 2017. <https://doi.org/10.3390/molecules22050823>

CALDEIRA, J. L. A. **Mastite caprina por *Staphylococcus warneri*: uma abordagem multifatorial no estudo da infecção**. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2024. DOI: 10.47328/ufvbbt.2024.116.

CASTRO, A. P. et al. Toxicity and mutagenic activity of benzophenone isolated from *Garcinia brasiliensis* fruit in healthy and *Schistosoma mansoni* infected mice. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 13, n. 4, p. 133-146, 2020. doi: 10.2478/intox-2020-0019

CHOI, H. H.; CHO, Y. S. Fecal microbiota transplantation: current applications, efficacy, and future perspectives. **Clinical Endoscopy**, v. 49, n. 3, p. 257–265, 2016. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.117>

CONTRERAS, A. et al. The role of intramammary pathogens in dairy goats. **Livestock Production Science**, v. 79, n. 2–3, p. 273–283, 2003. DOI: 10.1016/S0301-6226(02)00172-0.

CONTRERAS, A. et al. Mastitis in small ruminants. **Small Ruminant Research**, v. 68, n. 1–2, p. 145–153, 2007. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2006.09.011.

CRAY, C.; ZAIAS, J.; ALTMAN, N. H. Acute phase response in animals: a review. **Comparative Medicine**, v. 59, n. 6, p. 517–526, dez. 2009.

DALY, J. A.; ERTINGSHAUSEN, G. Direct method for determining inorganic phosphate in serum with the “CentrifiChem”. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 3, p. 263–265, 1972.

DE MORAES PEIXOTO, R. et al. Treatment of goat mastitis experimentally induced by *Staphylococcus aureus* using a formulation containing *Hymenaea martiana* extract. **Small Ruminant Research**, v. 130, p. 229–235, 2015. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2015.07.009.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**, v. 185, n. 1, p. 23–27, 2010. DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.04.009.

EL-DEEB, W. M. Clinicobiochemical investigations of gangrenous mastitis in does: immunological responses and oxidative stress biomarkers. **Journal of Zhejiang University – Science B**, v. 14, n. 1, p. 33–39, 2013. DOI: 10.1631/jzus.B1200123.

GABLI, Z.; DJERROU, Z.; GABLI, A. E.; BENSALAM, M. Prevalence of mastitis in dairy goat farms in Eastern Algeria. **Veterinary World**, v. 12, n. 10, p. 1563–1572, 2019. DOI: 10.14202/vetworld.2019.1563-1572.

GARBA, B.; HABIBULLAH, S. A.; SAIDU, B.; SULEIMAN, N. Effect of mastitis on some hematological and biochemical parameters of Red Sokoto goats. **Veterinary World**, v. 12, n. 4, p. 572–577, 2019. DOI: 10.14202/vetworld.2019.572-577.

HOQUE, M. N. et al. Genomic features and pathophysiological impact of a multidrug-resistant *Staphylococcus warneri* variant in murine mastitis. **Microbes and Infection**, v. 26, n. 3, p. 105–115, mar. 2024. DOI: 10.1016/j.micinf.2023.105258.

JOHLER, S. et al. Further evidence for staphylococcal food poisoning outbreaks caused by egc-Encoded enterotoxins. **Toxins**, v. 7, n. 3, p. 997–1004, 20 mar. 2015.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6. ed. San Diego: Academic Press, 2008.

KARAŞAHİN, T., et al. Effects of age and sex on some hematological and biochemical parameters in Hair goats. **Vet Res Forum**. v. 13. n. 1. p. 15-19, 2022. doi: 10.30466/vrf.2020.120090.2841.

KEMP, F.; BRAVERMAN, E. L.; BYERSDORFER, C. A. Fatty acid oxidation in immune function. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1-15, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1420336.

LIBERA, K., et al., The Association between Selected Dietary Minerals and Mastitis in Dairy Cows: A Review. **Animals**. v. 11. n. 8. p. 1-11. 2021. <https://doi.org/10.3390/ANI11082330>

MACHADO, C. S. et al. Mastitis in cattle due to *Mycobacteroides abscessus*: case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 74, n. 5, p. 881–884, 2022. DOI: 10.1590/1678-4162-12735.

MATUOZZO, M. et al. Novel biomarkers of mastitis in goat milk revealed by MALDI-TOF-MS-based peptide profiling. **Biology**, v. 9, n. 8, p. 1-21, 2020. DOI: [10.3390/biology9080193](https://doi.org/10.3390/biology9080193).

MATSUMOTO, S. et al. Urea cycle disorders—update. **Journal of Human Genetics**, v. 64, p. 833–847, 2019. DOI: 10.1038/s10038-019-0614-4.

MCDUGALL, S.; MALCOLM, D.; PROSSER, C. G. Prevalence and incidence of intramammary infections in lactating dairy goats. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 62, n. 3, p. 136–145, 2014. DOI: 10.1080/00480169.2013.865306.

MEGERSSA, Y. C. Stability of some biochemical parameters in sheep and goat serum stored at –20 °C. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 13, p. 323–328, 2022. DOI: 10.2147/VMRR.S391254.

NATIONAL MASTITIS COUNCIL. **Microbiological procedures for the diagnosis of bovine udder infection and determination of milk quality**. 4. ed. New Prague: NMC, 2017.

NEVES, J. S. et al. Antianaphylactic properties of 7-epiclusianone, a tetraprenylated benzophenone isolated from *Garcinia brasiliensis*. **Planta Medica**, v. 73, n. 7, p. 644–649, 2007. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981534>

NIEDERWERDER, M. C. Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 206, p. 65–72, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.11.002>

PANDEY, P.; PANDEY, V.; SINGH, J. Somatic cell count in relation to milk production, milk composition and subclinical mastitis: a review. **International Journal of Cow Science**, v. 1, p. 27–32, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.06.030>

PERCIE D. S. N., et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. **PLoS Biology**. v. 14, n. 18(7):e3000411. 2020. doi:10.1371/journal.pbio.3000411.

PICCINELLI, A. L. et al. Structural revision of clusianone and 7-epiclusianone and anti-HIV activity of polyisoprenylated benzophenones. **Tetrahedron**, v. 61, n. 34, p. 8206–8211, 2005.

POLVEIRO, R. C. **Mastite caprina: estudo da microbiota do leite por técnicas ômicas e microbiologia tradicional e o seu uso como forma de tratamento**. 2022. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2022.

REGENITER, A.; SIEDE, W. H. Peaks and tails: evaluation of irregularities in capillary serum protein electrophoresis. **Clinical Biochemistry**, v. 51, p. 48–55, 2018. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.017.

SALEH, N.; ALLAM, T. S.; OMRAN, A.; ABDELFAATTAH, A. M. Evaluation of changes in hemato-biochemical, inflammatory, and oxidative stress indices as reliable diagnostic biomarkers for subclinical mastitis in cows. **Alexandria Journal of Veterinary Sciences**, v. 72, n. 2. p. 23-34, 2022. DOI: 10.5455/ajvs.140786.

SALES, L. et al. Anticancer activity of 7-epiclusianone, a benzophenone from *Garcinia brasiliensis*, in glioblastoma. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, p. 393, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0911-1>

SANTA-CECÍLIA, F. V. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of 7-epiclusianone, a prenylated benzophenone from *Garcinia brasiliensis*. **European Journal of Pharmacology**, v. 670, n. 1, p. 280–285, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.08.032>

SILVA, R. O. P.; LOPES, A. F.; FARIA, R. M. D. **Eletroforese de proteínas séricas: interpretação e correlação clínica**. São Paulo: Medvep, 2008.

SIMPLÍCIO, K. M. M. G. et al. Serum concentrations of acute phase proteins in goats and ewes with naturally acquired *Staphylococcus aureus* mastitis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 2, p. 285–292, 2017. DOI: 10.1590/1678-4162-9210.

SMITH, M. C.; SHERMAN, D. M. **Goat medicine**. 2. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2009.

STANEK, P.; ŻÓŁKIEWSKI, P.; JANUŚ, E. A review on mastitis in dairy cows research: current status and future perspectives. **Agriculture**, v. 14, n. 8, art. 1292, 2024. DOI: 10.3390/agriculture14081292.

STANOJEVIĆ, J.; KRESZINGER, M.; RADINOVIĆ, M.; KLADAR, N.; TOMANIĆ, D.; RUŽIĆ, Z.; KOVAČEVIĆ, Z. Assessment of mastitis patterns in Serbian dairy cows: blood serum metabolic profile and milk composition parameters. **Pathogens**, v. 12, n. 11, p. 1-28, 2023. DOI: 10.3390/pathogens12111349.

THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2007.

THRALL, M. A. et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro. Roca, 2015.

TOTHOVA, C.; NAGY, O.; KOVAC, G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review. **Veterinární Medicina**, v. 59, n. 4, p. 163–180, 2014. DOI: 10.17221/7473-VETMED.

TRINDER, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 6, n. 1, p. 24–27, 1969. DOI: 10.1177/000456326900600108.

UZOKA, U. H. et al. Antimicrobial resistance: interplay of animal, environment, human and coordinated mitigation strategies. **International Journal of Research in Science and Innovation**, v. 11, n. 8, p. 1401–1416, 2024. <https://doi.org/10.51244/IJRSI.2024.1108108>

UZOKA, U. H. et al. Evaluation of chemical elements as potential biomarkers in the treatment of goat mastitis. **Veterinary Research Communications**, v. 49, p. 166, 2025a. <https://doi.org/10.1007/s11259-025-10733-9>

UZOKA, U. H. et al. Impact of milk-derived microbial transfer and 7-epiclusianone on pathogen load in goat mastitis. **Current Microbiology**, v. 82, p. 1-13, 2025b. DOI: 10.1007/s00284-025-04539-w.

VIRDIS, S. et al. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci isolated from goats with subclinical mastitis. **Veterinary Medicine International**, v. 2010, art. 517060, 2010. DOI: 10.4061/2010/517060.

WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatinine metabolism. **Physiological Reviews**, v. 80, p. 1107–1213, 2000. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção intramamária com *Staphylococcus warneri* desencadeou alterações sistêmicas no perfil eletroforético e na bioquímica sérica. Os resultados desta dissertação, quando interpretados em conjunto com os estudos anteriores permite uma compreensão mais ampla e integrada dos efeitos da mastite subclínica e dos tratamentos não antibióticos sobre os diferentes compartimentos biológicos da cabra — leite, glândula mamária e soro sanguíneo. No qual já haviam sido caracterizadas as alterações em biomarcadores do leite atrelados à bactéria, já este trabalho acrescenta a dimensão sistêmica por meio do proteinograma sérico e da bioquímica do sangue, evidenciando que as repercussões da infecção e dos tratamentos se estendem além do úbere. O proteinograma revelou impactos significativos no perfil eletroforético das cabras, caracterizados principalmente pela elevação da proteína sérica e aumento progressivo das globulinas totais que foi acompanhada por redução gradativa da razão A/G. Já o perfil bioquímico foi caracterizado principalmente por desequilíbrios nos minerais avaliados, triglicerídeos e elevação das enzimas hepáticas no final do tratamento com 7-epiclusianona. Contudo, o TML e a infusão de 7-epiclusianona se mostraram como uma alternativa terapêutica não antibiótica no tratamento da mastite com resposta positiva dentre os parâmetros avaliados. Ressaltando a utilidade da análise bioquímica e eletroforese como ferramentas complementares no diagnóstico e monitoramento da mastite em caprinos, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia da enfermidade e viabilizando o aprimoramento das estratégias de manejo sanitário em pequenos ruminantes. Adicionalmente, por meio da revisão sistemática e metátese foi possível notar que houve diferenças estatisticamente significantes na concentração sérica da proteína total entre os ovinos e caprinos, assim como variações na análise qualitativa da distribuição das frações globulínicas, sendo o acetato de celulose a técnica de eletroforese mais utilizada na obtenção do proteinograma sérico em pequenos ruminantes.