

Vacinas para Mastite: como avaliar sua eficácia?

Pamela Ruegg, DVM, MPVM
University of Wisconsin – Madison

Introdução

O controle da mastite se baseia na adoção de estratégias de prevenção, entre as quais se incluem a higienização na prática da ordenha, o uso correto da ordenhadeira, a disponibilidade de alojamentos limpos e secos, a administração de programas de nutrição saudável e a devida identificação e tratamento das vacas com mastite subclínica e clínica. No mundo todo, muitos pecuaristas de leite adotaram tais práticas e estão produzindo leite de alta qualidade. Contudo, a mastite continua sendo a doença mais comum e dispendiosa no gado de leite e muitos criadores continuam lutando para atingir suas metas de qualidade. A mastite ocorre quando bactérias patogênicas conseguem penetrar no úbere, vencer as defesas imunológicas das vacas, instalar uma infecção e causar inflamação no tecido de secreção do úbere. É comum o uso da vacinação no controle de doenças infecciosas no gado de leite e a imunização contra patógenos causadores da mastite é uma estratégia de controle usada por alguns pecuaristas de leite. Durante pelo menos 30 anos, foram realizadas pesquisas sobre vacinas contra mastite e atualmente há várias disponíveis no mercado. O objetivo desse trabalho é apresentar uma revisão sobre os atuais conceitos das vacinas usadas no controle da mastite em gado de leite.

Vacinas contra mastite

Nos Estados Unidos são atualmente comercializadas vacinas contra mastite por *S. aureus* e *E. coli*. Há duas bacterinas de *S. aureus* comercializadas para uso dos criadores de gado de leite, mas se trata apenas de registros diferentes do mesmo produto. As vacinas são comercializadas sob o nome de Somato-S.® e Lysigin®, e segundo a bula contêm antígeno somático com fago tipo I, II, III, IV e grupos variados de *S. aureus*. Contra *E. coli* são comercializadas três vacinas, mas duas são idênticas. As duas bacterinas idênticas de *E. coli* são comercializadas sob o nome de J-5 Bacterin e Mastiguard.™ Também é comercializado um toxóide de bacterina separado (J Vac®). Ambas as formulações dessas vacinas contra *E. coli* utilizam antígenos *core* (nucleares) gram-negativos para criar imunidade não específica.

A imunização eficaz contra mastite tem sido objeto de inúmeras pesquisas há vários anos, sendo que vários autores pesquisaram os problemas associados a esse tipo de vacinação.^{2,11,18} A natureza dessa enfermidade resulta em uma série de desafios peculiares para se conseguir criar imunidade.⁰ A mastite é definida como a inflamação da glândula mamária. Não obstante, o propósito da vacinação é estimular a resposta imune. No caso da mastite, um aumento da resposta imune nem sempre é considerado benéfico. Um elemento da resposta imune é a migração de grandes quantidades de glóbulos brancos (no úbere denominados células somáticas) para a glândula infectada. A presença de células somáticas no leite não é considerada um resultado positivo, pois elas são uma prova da existência de mastite e reduzem a qualidade do leite. A imunização eficaz é difícil devido à própria natureza do leite.¹⁸ O volume de leite na glândula minimiza a quantidade de células imunitárias disponíveis para combater a infecção, e os componentes do leite, tais como a gordura e a caseína, reduzem a capacidade bactericida dessas células no combate à infecção. Ademais, as vacas são expostas a inúmeros microorganismos com potencial para causar mastite e o leite é um excelente substrato para o crescimento de bactérias.

A escolha de uma vacina com bons resultados pode variar dependendo da situação do rebanho. Os criadores podem ter expectativas de que as vacinas contra mastite reduzam a gravidade e a frequência da doença, evitem novas infecções e eliminem as existentes.⁰ Embora tais expectativas pareçam razoáveis, é improvável que uma vacina seja capaz de cumprir todos esses objetivos. Além disso, a avaliação das vacinas contra mastite é dificultada pela biologia subjacente dos vários patógenos de mastite. Um dos mais prejudiciais é o *S. aureus*. Esse microorganismo é um patógeno muitíssimo bem-sucedido como causador de mastite, tendo evoluído de forma a causar infecções de longa duração com sinais clínicos limitados. A maioria das infecções com esse patógeno apresenta a forma subclínica, sendo detectadas através da produção de leite de baixa qualidade. Embora a mastite clínica possa ocorrer esporadicamente, os animais afetados raramente ficam gravemente doentes e o principal efeito econômico dessa

doença é a diminuição da produção de leite e das gratificações por qualidade recebidas pelos produtores. Os animais correm risco de serem infectados com esse microorganismo durante todo o período de lactação e muitas vezes se contaminam após longos períodos de exposição. A menos que uma vacina seja capaz de evitar novas infecções durante todo o período de lactação e reduzir drasticamente a CCS dos animais contaminados, pode ser difícil para os produtores reconhecerem os benefícios do uso de uma vacina contra *S. aureus*.

Contrariamente, a mastite por coliformes (*E. coli*, *Klebsiella spp.* e outros) é de curta duração e <15% dos animais afetados geralmente desenvolvem infecções crônicas. Sua forma é em geral clínica e muitos animais contaminados apresentam sinais da doença. Os sinais clínicos associados às infecções por coliformes resultam das endotoxinas liberadas da parede celular das bactérias gram-negativas que vão morrendo. Raramente, se observa um impacto de longo prazo das infecções por coliformes na CCS. As perdas atribuídas à mastite por coliformes estão ligadas à crise clínica e resultam da queda na produção de leite, do descarte de leite, dos custos do tratamento, da morte e do descarte dos animais. O período de maior risco de contaminação com mastite por coliformes é durante a fase imediatamente pós-parto. Portanto, uma vacina pode ser considerada eficaz se conseguir reduzir os sinais da mastite por coliformes durante esse período limitado “de alto risco”.

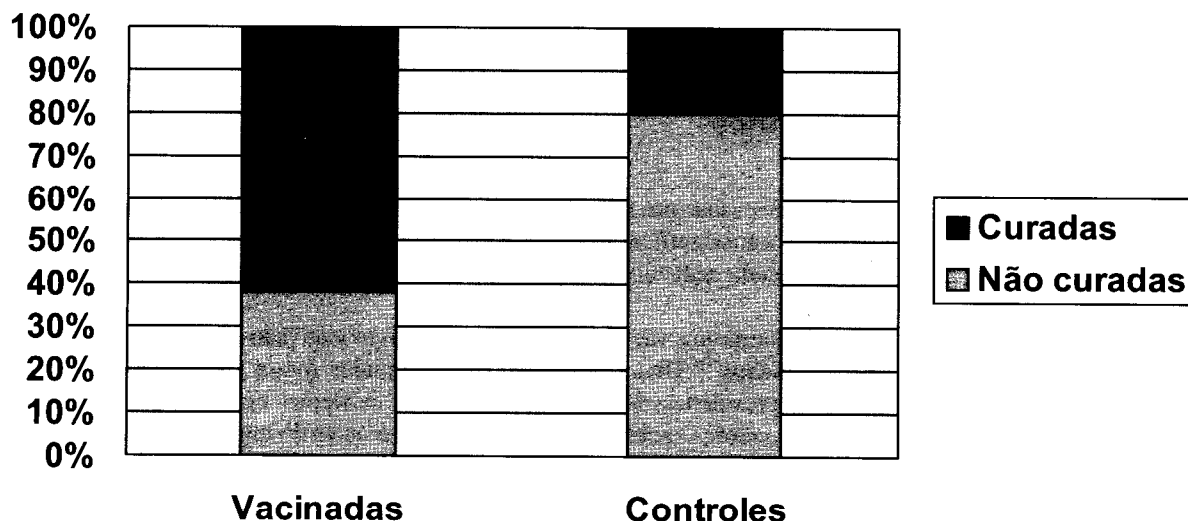
Avaliação da Eficácia das Vacinas

Vacinas contra *S. aureus*

Em geral, é bem aceito o fato de que as vacinas contra *S. aureus* disponíveis no mercado têm capacidade restrita para evitar novas infecções.^{11,18} Um teste durante 3 períodos de lactação não demonstrou uma redução da quantidade de novas infecções por *S. aureus* em vacas imunizadas com uma dessas vacinas.¹⁴ Esse estudo realmente registrou um aumento do índice de cura espontânea nas vacas vacinadas. Resultados semelhantes foram obtidos em um outro estudo realizado com 3 rebanhos leiteiros comerciais na Nova Zelândia (Figura 1).¹³

Há vários outros estudos que defendem a capacidade de as vacinas contra *S. aureus* comercializadas aumentarem os índices de cura espontânea. Os materiais de propaganda dos fabricantes sugerem que o melhor uso dessas vacinas é obtido na redução das infecções crônicas em vez de na prevenção de novas infecções.¹⁷ Essa capacidade de reduzir o desenvolvimento de infecções crônicas pode ser útil em alguns rebanhos com programas de controle de

Figura 1. Índice de Cura Espontânea



S. aureus, mas na maioria dos rebanhos o sucesso no controle da mastite por *S. aureus* resulta da prevenção de novas infecções. É provável que o uso limitado de tais vacinas nos programas de controle de mastite resida no fato de não prevenirem novas infecções.

O desenvolvimento de vacinas experimentais para o controle da mastite por *S. aureus* tem-se baseado em

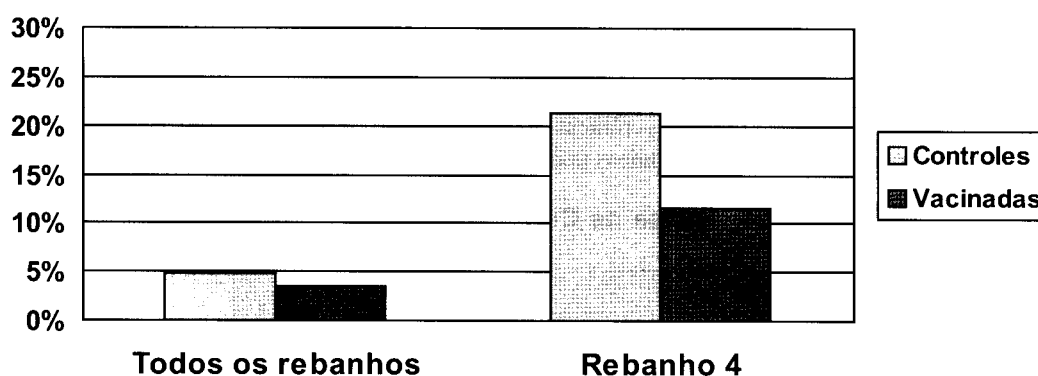
várias estratégias. Os pesquisadores tentaram desenvolver vacinas que atuam contra fatores específicos de virulência responsáveis pelo desenvolvimento da mastite. Foram formuladas vacinas baseadas em componentes da parede celular das bactérias (proteína A), em fatores de aderência (fatores bacterianos que possibilitam a fixação do *S. aureus* nas células epiteliais mamárias) e em pseudocápsulas de *S. aureus* (uma camada viscosa que envolve as bactérias e reduz a capacidade de os glóbulos brancos destruí-las). Os resultados desses estudos foram inconsistentes e de interpretação confusa.

Pesquisadores australianos publicaram alguns trabalhos sobre os resultados de testes com uma vacina inativada desenvolvida a partir de cepas de *S. aureus* que produzem pseudocápsulas.^{15,16} Um estudo experimental de desafio mostrou que essa vacina é capaz de estimular a produção de anticorpos antipseudocápsulas e reduzir o desenvolvimento de sinais clínicos.¹⁵ Essa vacina não reduziu de forma significativa a CCS nem diminuiu a produção leiteira das vacas contaminadas. Essa mesma vacina foi novamente avaliada em um estudo de campo com 7 rebanhos.¹⁶ Os resultados desse estudo foram interessantes, pois não houve efeito significativo da vacinação na CCS nem na mastite clínica quando os dados de todos os 7 rebanhos foram incluídos na análise. Entretanto, esse estudo realmente demonstrou que havia diferenças entre os rebanhos (Figura 2).

Quando a análise se limitou a um único rebanho com alta prevalência de mastite por *S. aureus*, os animais vacinados apresentaram uma redução dos sinais de mastite clínica e uma diminuição do desenvolvimento de novas infecções de mastite subclínica.

Um pesquisador norueguês utilizou 108 novilhas de 16 fazendas em um estudo sobre uma vacina com

Figura 2. Mastite Clínica Causada por *Staph aureus*

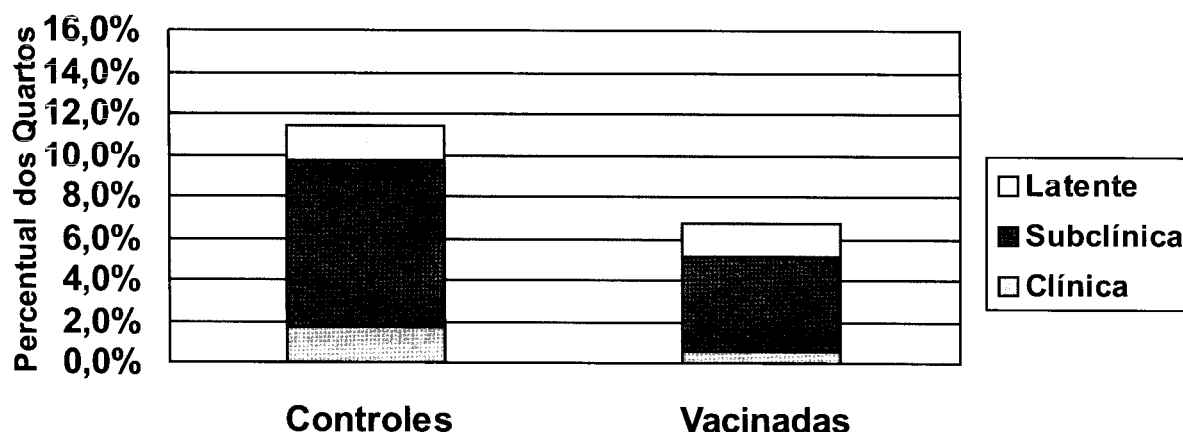


pseudocápsula e toxóides.¹² Quase 20% das vacas nos rebanhos incluídos no teste foram contaminadas com mastite por *S. aureus*. A vacinação não afetou de forma significativa o índice de mastite clínica nem a CCS das vacas incluídas no teste. Aparentemente, a vacinação realmente reduziu o desenvolvimento de mastite clínica nas vacas com infecção subclínica.

Foi desenvolvida e testada na Argentina uma vacina constituída de *S. aureus* inativado e altamente encapsulado, *S. aureus* não capsulado e exopolissacarídeos.^{3,6} Os testes de campo dos estudos foram realizados em rebanhos leiteiros com baixa qualidade de leite e prevalência moderada de infecções existentes de *S. aureus*.³ A unidade experimental foram os quartos e os pesquisadores excluíram aqueles infectados antes do início do estudo. Sob essas condições, a vacina conseguiu reduzir a incidência de novas infecções intramamárias com *S. aureus* (Figura 3), mas não afetou de forma significativa a CCS.

Em geral, parece haver avanços no desenvolvimento de vacinas eficazes contra *S. aureus*, mas sua eficácia aparentemente varia entre os rebanhos. O maior efeito das vacinas contra *S. aureus* parece ser uma redução do desenvolvimento de sinais clínicos, sendo necessários programas preventivos de manejo para reduzir o índice de novas infecções de forma eficaz.

Figura 3. Infecções Intramamárias Causadas por *Staph aureus*

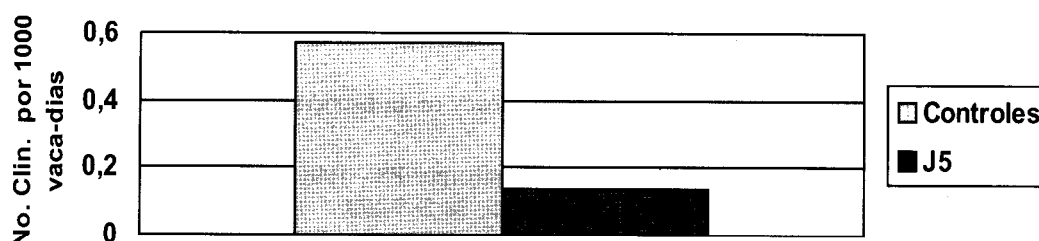


Vacinas contra Mastite por Coliformes

O uso de vacinas contra mastite por bactérias gram-negativas (“vacinas J5”) tornou-se prática comum em muitas fazendas de criação de gado leiteiro nos Estados Unidos. A eficácia dessas vacinas foi demonstrada tanto em testes experimentais de desafio como em testes de campo com rebanhos leiteiros comerciais.^{7,8,9} O princípio biológico dessas bacterinas se baseia em sua capacidade de estimular a produção de anticorpos contra os antígenos *core* (nucleares) comuns que as bactérias gram-negativas compartilham. Essas vacinas são consideradas eficazes, apesar de o índice de infecção intramamária não diminuir significativamente nos animais vacinados, pois elas reduzem os efeitos clínicos da infecção. Testes experimentais de desafio demonstraram que as vacinas J5 são capazes de reduzir as contagens de bactérias no leite e a quantidade de sinais clínicos.⁸ A teoria predominante é que as vacinas J5 aumentam a capacidade de os glóbulos brancos destruírem as bactérias. Portanto, as vacas vacinadas podem contaminar-se com patógenos gram-negativos de mastite na mesma proporção que os animais de controle, porém apresentam um índice menor de desenvolvimento de mastite clínica (Figura 4).⁷

Os pesquisadores também demonstraram que a vacinação com bacterinas J5 reduziu a duração da infecção intramamária de 130 horas nos animais de controle para 80 horas nos animais imunizados.⁹ O uso das vacinas J5 tem-se justificado em vários modelos econômicos, por causa da queda da produção, descarte dos animais e perdas por morte.^{1,4} O significativo benefício econômico resultante do uso dessas vacinas levou à sua recomendação por parte de consultores na área de mastite em praticamente todos os rebanhos de gado de leite.

Figura 4. Índice de Mastite Clínica Causada por Bactérias Gram-negativas



Outras vacinas

O aumento da frequência de mastite por estreptococos ambientais resultou em várias tentativas de produção de vacinas contra esses patógenos. Tem havido esforços concentrados e prolongados no desenvolvimento de vacinas contra *Streptococcus uberis*.¹⁰ A repetição da imunização com uma vacina inativada contra *S. uberis* foi eficaz na

redução da quantidade de bactérias no leite de animais experimentalmente desafiados com a mesma cepa de *S. uberis*.⁵ A imunização não reduziu o nível da CCS nesse estudo. Uma cepa de *Streptococcus uberis* e de *Streptococcus agalactia* foi incluída em uma bacterina inativada polivalente experimental para mastite, tendo sido avaliada em um teste de campo.^{3,6} Essa vacina não apresentou efeito significativo na ocorrência de mastite por microorganismos de *Streptococcus*, porém o estudo pode não ter sido elaborado com número suficiente para ser capaz de detectar uma diferença, caso houvesse. Os pesquisadores também estudaram vacinas vivas contra *S. uberis*, mas concluíram que a proteção obtida específica para cada cepa irá restringir a aplicabilidade das vacinas com antígenos vivos.¹⁰ Atualmente, não se dispõe de vacinas que protegem contra a mastite por *Streptococcus*.

Recomendações Atuais

Na maioria dos rebanhos, a estratégia mais eficaz de controle é a prevenção de novas infecções através da adoção de boas práticas de manejo. O uso de vacinas contra *S. aureus* não é recomendado em todo o mundo, mas pode ser útil em alguns rebanhos como um complemento aos programas de controle voltados para a prevenção. As vacinas J5 são economicamente viáveis para uso em muitos rebanhos de gado leiteiro. O fabricante da J-Vac® criou um programa de cálculo que pode ser utilizado para se fazer uma análise da relação custo-benefício nos rebanhos de acordo com diferentes preços do leite, incidência de mastite e produção leiteira. Através desse programa, pode-se concluir que a vacina não mostra relação custo-benefício positiva para uso em um rebanho que produz 6.000 kg de leite com 4 casos de mastite por *E. coli* por ano até que o preço do leite atinja US\$0,15/kg. Um pressuposto-chave nesse modelo é que a *E. coli* cause uma redução de 10% na produção de leite e que a eficácia da vacina seja de 80%.

Também é importante ressaltar que as vacinas devem ser corretamente manipuladas, utilizadas dentro do prazo de validade e administradas a animais sadios e imunocompetentes, conforme as instruções do fabricante.

Referências Bibliográficas

1. Allore HG, Erb HN. 1998. Partial budget of discounted annual benefit of mastitis control strategies. *J Dairy Sci* 81:2280-2292.
2. Anderson JC, 1978. The problem of immunization against *S. ylococcal* mastitis. *British Vet J.* 132:412 – 420.
3. Calzolari A, Giraudo JA, Rampone H, Odierno L., et al. 1997. Field trials of a vaccine against bovine mastitis. 2. Evaluation in two commercial dairy herds. *J Dairy Sci.* 80:854-858.
4. Degraives FJ, Fetrow J. 1991. Partial budget analysis of vaccinating dairy cattle against coliforms mastitis with an *Escherichia coli* J5 vaccine. *J Am Vet Med Assoc.* 199:451-455.
5. Finch JM, Hill AW, Field TR, Leigh JA. 1994. Local vaccination with killed *Streptococcus uberis* protects the bovine mammary gland from experimental infection following intramammary challenge with the same strain. *Inf Imm.* 62:3599-3603.
6. Giraudo, JA, Calzolari A., Rampone H, Rampone A., et al. 1997. Field trials of a vaccine against bovine mastitis. 1. evaluation in heifers. *J Dairy Sci* 80:845-853.
7. Hogan JS, Smith KL, Todhunter DA, Schoenberger PS. 1992. Field trial to determine efficacy of an *Escherichia coli* J5 mastitis vaccine. *J Dairy Sci* 75:78-84.
8. Hogan JS, Weiss WP, Todhunter DA, et al. 1992. Efficacy of an *Escherichia coli* J5 mastitis vaccines in an experimental challenge trial. *J Dairy Sci* 75:415-422.
9. Hogan JS, Weiss WP, Smith KL, Todhunter DA, Schoenberger PS. 1995. Effects of an *Escherichia coli* J5 vaccine on milked clinical coliforms mastitis. *J Dairy Sci* 78:285-290.
10. Leigh JA. 1999. *Streptococcus uberis*: a permanent barrier to the control of bovine mastitis? *Vet J* 157:225-238.
11. Nickerson SC. 1999. Role of vaccination and treatment programs. Pp 76 - 85 in Proc. 38th Ann. Mtg. Natl. Mastitis Council, Arlington VA. Natl. Mastitis Council, Inc., Madison, WI.
12. Nordhaug ML, Nesse LL, Norcross NL, Gudding R. 1994. A field trial with an experimental vaccine against *S. ylococcus aureus* mastitis in cattle. 1. Clinical Parameters. *J Dairy Sci* 77:1267-1275.
13. Pankey JW, Duris G., Murray G. Twomey A. 1983. Evaluation of a commercial bacterin against *S. ylococcus*

- aureus mastitis in New Zealand. Pp 157 – 161 in Dairy Res. Rep. 1983, Hill Farm Res. Stn., Homer LA.
14. Pankey JW, Boddie NT, Watts JL, Nickerson SC. 1985. Evaluation of protein A and a commercial bacterin as vaccines against *S.ylococcus aureus* mastitis by experimental challenge. J dairy Sci 68:726-731.
 15. Watson DL. 1992. Vaccination against experimental *S.ylococcal* mastitis in dairy heifers. Res Vet Sci 53:346-353.
 16. Watson DL, McColl ML, Davies HI. 1996. Field trial of a *S.ylococcal* mastitis vaccine in dairy herds: clinical, subclinical and microbiological assessments. Aust Vet J 74:447-450.
 17. Widel PW. 1994. What about *S.ylococcus aureus* vaccine? Agri-Practice 15:26-28.
 18. Yancey RJ. 1993. Recent advances in bovine vaccine technology. J dairy Sci 76:2418-2436.