



Scientific Electronic Archives (6): 67-80, 2014.

Indução Artificial da Lactação em Bovinos Leiteiros: Revisão

Artificial Induction of Lactation in Dairy Cattle: A review

D. L. M. Ecco¹, R. C. A. Berber¹⁺

¹ Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário de Sinop

⁺ **Autor correspondente:** rcaberber@gmail.com

Resumo

Diversos pesquisadores utilizaram a combinação dos hormônios ovarianos estrogênio e progesterona, por si só ou em combinação, para promover o desenvolvimento da glândula mamária e indução da lactação em vacas. Porém, apenas recentemente com o desenvolvimento de novas tecnologias, como a cultura de células mamárias *in vitro*, entendimento dos mecanismos moleculares dos hormônios em genes específicos foi possível conhecer o funcionamento da fisiologia animal e definir a função de cada hormônio no controle da mamogênese, lactogênese e da galactopoeise. Com o uso de novos fármacos muitas dessas técnicas alcançaram até 100% de sucesso na indução da lactação e produziram boas quantidades de leite a um custo baixo de indução, sendo uma alternativa de fácil aplicação e rentável para as propriedades leiteiras. Neste sentido, o objetivo desse estudo foi revisar a fisiologia da lactação, bem como avaliar os protocolos descritos na literatura.

Palavras-chave: Indução artificial; lactação; mamogênese.

Abstract: Several researches used the combination of ovarian hormones estrogen and progesterone, by itself or in combination, to promote the development of the mammary gland and induction of lactation in cattle. However, only recently with development of new technologies, such as the culture of mammary cells *in vitro*, molecular mechanisms of the hormones in specific genes was possible to know the functioning of animal physiology and define the function of each hormone in the control of mamogenesis, lactogenesis and galactopoesis. The use of new drugs many of these techniques have reached up to 100% success rate in induction and produced good quantities of milk at a low cost of induction, being a alternative easy application and profitable for the dairy farms. In this sense, the aim of this study was to review the physiology of lactation, as well to evaluate the protocols described in literature.

Keywords: Artificial Induction, lactation, mamogenesis.

Introdução

A produção mundial de leite de vaca atingiu 606,7 milhões de toneladas em 2011, o Brasil produziu um pouco mais de 32 milhões de toneladas dessa parcela, se tornando o 4º maior produtor mundial. Apesar de o Brasil ser um grande produtor, também é um grande importador de produtos lácteos, sua produção é voltada para atender o mercado interno, que esta em crescente expansão devido ao desenvolvimento econômico dos mercados consumidores (EMBRAPA 2013).

Considerado, um alimento acessível às todas as classes sociais pelo o seu baixo preço de mercado, preço que não reflete os altos custos de produção o que desestimula maiores investimentos por parte dos produtores de leite devido à baixa margem de lucro.

Com o melhoramento genético do plantel leiteiro o potencial produtivo desses animais fica limitado, isso porque na maioria das vezes sua produção é baseada apenas no aporte nutricional, e o benefício da indução artificial a lactação não é conhecido.

Animais que encerraram a lactação, não gestantes podem ser uma alternativa para minimizar os descartes causados por falhas reprodutivas, principalmente, em casos de animais de alto mérito genético. Sendo assim, o uso da indução artificial a lactação é uma forma de manter esses animais que seriam descartados no plantel. Essa alternativa é vista com bons olhos pelos produtores leiteiros, pois pode diminuir os custos com reposição de novos animais no rebanho.

Nos últimos 60 anos muitas técnicas têm sido desenvolvidas utilizando a combinação dos hormônios ovarianos estrogênio e progesterona, por si só ou em combinação, para promover o desenvolvimento da glândula mamária e indução a lactação (JEWELL 2002). Porém, durante muitos anos, o papel dos hormônios no controle da lactação foi estabelecido e prontamente considerado como imutável, visando à necessidade do aumento da produção, houve um aprimoramento e surgimento de novas técnicas através de novos estudos.

Com o surgimento de novas tecnologias pode-se compreender os mecanismos endócrinos celulares e moleculares da fisiologia da lactação, bem como o papel destes hormônios no controle da mamogênese, lactogênese, e na galactopoeise de ruminantes (TUKER 2000). Com isso, foi possível criar novas técnicas de indução artificial da lactação, o que reduziu os desperdícios, gastos e custos de produção, também foi de extrema importância para desenvolver o sistema de produção de leite, que levou o animal leiteiro a aumentar e intensificar sua produção ate atingir todo o seu potencial produtivo.

Muitos protocolos já foram testados e comparados ao longo do tempo, no entanto, as bases hormonais (hormônios esteroides) utilizadas nesses protocolos são muito semelhantes, mesmo quando utilizados em espécies animais diferentes como, por exemplo, em cabras, ovelhas e vacas. O que se diferencia nesses protocolos são as doses e o período de aplicação e a adição de algum outro hormônio.

Souza (2007) realizou um estudo de indução artificial da lactação em cabras vazias, comparando a produção de nulíparas e pluríparas com dois protocolos de indução, utilizando apenas estrogênio e progesterona nos protocolos, obteve resultados positivos, sendo que 90,9% dos animais nulíparas e 81,8% dos animais pluríparas produziram leite com sucesso, com resultados muito próximos.

Erb et al. (1976) realizaram uma tentativa de indução a lactação em alguns animais com injeções de estrogênio e progesterona dissolvidos em etanol absoluto por 14 dias, verificou-se então o desenvolvimento da glândula mamária, 18 dias depois do fim da aplicação da solução de estrogênio e progesterona começaram as ordenhas, a produção de leite ficou em média 2,5kg/dia, e a lactação foi levada ate 176 dias.

Contudo, os bovinos leiteiros são os mais estudados para a indução de lactação. Assim, objetivo desse estudo foi revisar as técnicas e resultados obtidos da

indução da lactação com uso de hormônios em vacas leiteiras, comparando a eficiência e os custos de indução.

Fisiologia da Lactação, mamogênese e lactogênese

Vários fatores influenciam nos resultados da produção de vacas leiteiras durante o período de lactação, muitos aspectos relacionados com o ambiente ou com o animal são determinantes para que se obtenha sucesso na produção láctea, dentre eles, a condição do animal tanto no aspecto nutricional quanto relacionada à sanidade. O controle nutricional das vacas durante este período previne o aparecimento de doenças e proporciona um bem-estar das vacas leiteiras o que evita as perdas econômicas (MOTA et al 2006).

Outro fator que influencia na produção de leite é a duração do período seco. Existe um consenso geral de que esse período seja de aproximadamente 60 dias, isso para que a vaca tenha tempo de adquirir uma condição corporal boa, e para que a glândula mamária possa se restabelecer e estar apta para a próxima lactação, por isso, períodos inferiores a esse pode resultar em uma menor produção de leite.

Refere-se ao desenvolvimento da glândula mamária. Nesse período as células são preparadas para a secreção de leite. O úbere cresce e as células secretoras se maturam, as taxas de estrogênio e progesterona aumentam, promovendo o crescimento do tecido glandular, sendo que, esse crescimento é determinante para que a vaca tenha capacidade de ter um bom rendimento na produção do leite, isso porque quanto mais células alveolares a mama conter maior será essa produção.

O desenvolvimento do tecido mamário ocorre em fases durante vários períodos reprodutivos, contudo, do nascimento até a puberdade ocorrem poucas alterações. Durante o estágio fetal e pré-pubere esse desenvolvimento não

está necessariamente, sob controle hormonal, porém, na puberdade, gestação e lactação o desenvolvimento e crescimento da glândula são amplamente influenciados pelas alterações hormonais.

Segundo Schafhäuser Jr. (2006) ocorrem quatro fases distintas de desenvolvimento glandular entre o nascimento até o primeiro parto, duas fases de crescimento isométrico, onde a glândula se desenvolve em intensidade e velocidade igual aos demais tecidos corporais. Esse tipo de crescimento ocorre entre o nascimento e o terceiro mês de idade, e depois da puberdade até em torno do terceiro mês de gestação. As outras duas fases de desenvolvimento que acontecem entre os três meses de idade e logo após a ocorrência da puberdade, e nos dois terços finais da gestação, são chamadas de fases de crescimento alométrico. Nesse período a glândula mamária cresce de duas a quatro vezes mais rápido que os demais tecidos corporais.

O crescimento alométrico prossegue por vários ciclos estrais e retorna ao padrão isométrico até que haja concepção, essa ação inicia novamente o crescimento alométrico que dura toda a gravidez até o estágio inicial da lactação. Na fase de crescimento alométrico, antes da novilha entrar na puberdade ocorre o desenvolvimento do parênquima mamário, as ramificações dos ductos primários se alongam e aumentam de tamanho, por isso, é importante atentar-se na nutrição da novilha das raças leiteiras, que quando exposta a uma superalimentação aumenta a deposição de gordura na mama, o que causa diminuição no crescimento do parênquima mamário, além de que sua puberdade é adiantada. Com isso, diminui-se o período de desenvolvimento da glândula mamária e esses dois fatores acarretam em menores produções de leite subsequentes (LOPES 1999).

A maturação da glândula mamária ocorre na primeira gestação, devido principalmente à ação do hormônio de

crescimento (GH) e suas somatomedinas (IGF-I/IGF-II), estrogênio, progesterona, prolactina e/ou lactogênio placentário, a interação desses quatro hormônios levam o tecido glandular a atingir sua completa capacidade funcional (BLOISE 2007; SCHAFFHAUSER JUNIOR 2006; TUCKER 2000).

Isso torna possível a glândula mamária evoluir-se e tornando-se altamente ramificada, formando uma estrutura composta túbero alveolar, com capacidade de sintetizar e armazenar o leite. Contudo, para que a síntese do leite ocorra é necessário que grande quantidade de nutrientes chegue às glândulas mamárias, isso requer um intenso fluxo sanguíneo no local (MACHADO, 2011).

Durante a recorrência de cada ciclo estral, a glândula mamária é estimulada pelo estrogênio proveniente do ovário e pela prolactina e somatotropina oriundas da hipófise anterior. Em bovinos onde existe uma fase lútea funcional, o corpo lúteo produz progesterona que se torna disponível para exercer efeito sinérgico com o estrogênio, prolactina e a somatotropina com o objetivo de estimular o crescimento e a diferenciação dos ductos mamários em um sistema lobuloalveolar.

Inicialmente a relação estrógeno e progesterona promovem o prolongamento e ramificação final dos ductos mamários, esse processo de liberação hormonal inicialmente é mantido pelo ovário e subsequentemente pela placenta durante a gestação (BLOISE 2007; JEWELL 2002). A secreção de lactogênio placentário aumenta durante a gestação e possivelmente estimula o crescimento mamário substancial sinérgicamente com o estrógeno e progesterona.

A ação estrogênica esta envolvida no crescimento e na função mamária, provocando o crescimento do ducto, desenvolvimento do estroma e o acúmulo de gordura durante a mamogênese, agindo principalmente como regulador da expressão dos genes, aumentando assim o número de os receptores de progesterona

nas células dos ductos mamários (MARTINS et al. 2010).

Contudo, a quantidade de tecido secretor da glândula mamária em bovinos aumenta pouco nos primeiros meses de gestação, começando a aumentar a partir do 4º mês, a partir do 5º mês o tecido secretor substitui o tecido adiposo formando microlóbulos e ductos que vão crescendo durante o resto da gestação. Os tecidos vasculares e linfáticos também vão ocupando espaço de forma que no 9º mês de gestação os alvéolos mostram atividade secretora (GONZALEZ 2001).

Porém outros hormônios atuam no processo de desenvolvimento da glândula mamária e na lactação, entre eles, a prolactina, lactogênios placentários, hormônios tireoidianos, insulina, glicocorticóides e o hormônio de crescimento o principal regulador na espécie bovina (QUEIROZ 2008).

Segundo Gonzáles (2001) a prolactina tem efeito sobre o desenvolvimento lóbulo-alveolar, pois os receptores para estrógenos no citoplasma das células epitélio-alveolares do tecido mamário, aumentam durante a gestação por efeito da prolactina.

Os hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) estão envolvidos na regulação da replicação celular, desenvolvimento e diferenciação dos tecidos, consumo de oxigênio bem como no metabolismo e síntese de carboidratos, lipídeos e proteínas. Também atuam no controle da produção de receptores das somatomedinas e há evidências que o T4 e o T3 influenciem a síntese e secreção de GH pela hipófise (CONRAD 2011).

Os hormônios T3, T4 e os glicocorticoides têm sua secreção estimulada pela tireotropina (TSH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A insulina também possui receptores na célula mamária e parece influir positivamente no crescimento do tecido mamário por melhorar a utilização da glicose e estimular a mitose (GONZALEZ 2001).

O cortisol é o principal glicocorticoide que desempenha um papel no desenvolvimento da glândula mamária, levando as células da glândula a se diferenciarem em tecido alveolar (JEWELL 2002).

O GH é produzido no lobo anterior da hipófise e estimula o crescimento de todas as células do corpo que podem crescer, através da promoção tanto no aumento do tamanho das células, como no aumento do número de mitoses que favorece o surgimento de um número maior de células (MOREIRA et al., 2008; CONRAD, 2011).

Injeções do hormônio de crescimento (GH) em novilhas causou um grande aumento no número de células mamárias e na massa do parênquima mamário (TUKER, 2000).

Porém, não é claro seu mecanismo de ação no desenvolvimento do tecido mamário, pois, estudos *in vitro* demonstraram que o GH não tem estimulado constantemente o crescimento de tecido secretor, levando a crer que ocorre uma ação indireta desse hormônio (SCHAFHAUSER JUNIOR, 2006).

A atuação do GH no metabolismo das células mamárias envolve efeitos indiretos realizados mediante a síntese e a secreção de metabólitos intermediários no fígado, chamados de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-II), eles mediam as ações mamogênicas através de mecanismos endócrinos, parácrinos e autócrinos (TUKER 2000).

Existe receptores para IGF-1 nas células do estroma intralobular, vasos sanguíneos e capilares da glândula mamária, quando ocorre a ligação do IGF-1 nesses locais o fluxo sanguíneo aumenta e estimula a síntese de tecido mamário, ao passo que inibe a involução desse tecido (CONRAD 2011).

Acredita-se que o GH liga-se a receptores nos hepatócitos, e assim estimula o aumento da secreção de IGF-I, que por meio de seus receptores específicos ligam-se às células epiteliais

mamárias e mediam as ações do GH que tem ação anabólica, promovendo a síntese de DNA e proteínas, aumento de absorção de cátions, glicose, vitaminas e outros metabólitos, além do aumento na proliferação o de células do tecido mamário que é influenciado tanto pelo IGF-I local como o sistêmico (MARTINS et al. 2010).

Todavia, na vaca há outros fatores de crescimento que possuem ação local. Eles são moduladores da sobrevivência e da morte das células do estroma e parênquima mamário, dentre eles, pode-se citar o fator de crescimento epidermal (EGF) e sua isoforma, o (TGF- α), são importantes durante a gestação para o desenvolvimento e diferenciação alveolar, por serem expressos no tecido mamário em vários estágios de desenvolvimento (BLOISE, 2007).

Existe a possibilidade segundo Schafhauser Jr. (2006) de que na glândula mamária de animais jovens os sítios receptores de prolactina, funcionam como receptores de GH.

Contudo, ao longo da gestação aumenta a relação sincronizada entre as concentrações de estrogênio e progesterona, completando a diferenciação do epitélio glandular mamário, o tornando apto a produzir e secretar leite. Porém durante a gestação a progesterona impede que haja a produção de leite através do seu efeito inibitório nas estruturas epiteliais da glândula sobre a secreção dos componentes do leite (BLOISE 2007; JEWELL 2002).

Isso porque a presença de progesterona evita a formação de sítios de ligação de prolactina no tecido mamário e também satura os sítios onde os glicocorticoides se ligariam, suprimindo desta forma a atividade lactogênica (TUKER, 2000).

Com isso, a mamogênese fica caracterizada pela diferenciação das células mamárias, com secreção limitada de leite no pré-parto. E deve-se levar em consideração que a produção de leite

ocorre em função do número e atividade secretora das células epiteliais mamárias. (OLIVEIRA, 2010).

Lactogênese é considerado o segundo estágio da lactação e é marcado pela secreção copiosa de leite, que tem início um pouco antes do parto com o aumento da secreção após a queda de progesterona e na presença de prolactina e de glicocorticoides.

Nesta fase, precisamente no final da gestação e no início da lactação de bovinos leiteiros, diversas alterações são observadas no metabolismo desses animais. Segundo Grummer (1995) este período é denominado de período de transição, sendo definidas entre as três semanas que antecedem o parto e as três primeiras semanas de lactação. Período esse, caracterizado por alterações no metabolismo do fígado, do tecido adiposo, do músculo esquelético e na secreção e ação de muitos hormônios envolvidos no parto, na lactogênese e na manutenção da lactação (ALVES et al. 2009).

Esse momento de 3 a 4 semanas antes do parto ocorre a formação do colostro ou colostrogênese, através da mobilização de componentes do sangue para o colostro através das membranas basal e lateral da célula epitelial da glândula mamária (DELOUIS, 1978).

Após o parto ocorre rapidamente um desvio do fluxo sanguíneo do útero para as glândulas mamárias ocorrendo incremento de duas a seis vezes no fluxo sanguíneo, durante a lactação esse fluxo é de 20% do total bombeado pelo coração (MACHADO, 2011).

Durante uma lactogênese normal, aproximadamente uma semana antes do parto as concentrações de progesterona no plasma começam a diminuir. Já a concentração de estrogênio, aumenta dramaticamente durante as últimas semanas de gestação, com o parto iminente a concentração sérica de estrogênio aumenta e inicia a lactação de duas maneiras, agindo na hipófise anterior provocando a libertação de prolactina

para o sangue, e aumentando o número de receptores para prolactina nas células mamárias (JEWELL, 2002; TUKER, 2000).

A produção de progesterona pelo ovário e pela placenta cessa próximo ao parto, desaparecendo assim seu efeito inibitório sobre a produção de leite, o que permite que as células da glândula mamária comecem a secretar o colostro (BLOISE, 2007; JEWELL, 2002).

Essa rápida diminuição da secreção da progesterona no periparto, coincide com o começo da secreção de grandes quantidades de leite. Descobriu-se então que a progesterona bloqueia a lactogênese de várias maneiras, como, inibindo a capacidade da prolactina em aumentar o número de receptores de prolactina nas glândulas mamárias, ou na inibição da estimulação do receptor de transcrição, estabilização e tradução do RNAm para as proteínas do leite, ela também reduz a secreção da alactoalbumina e diminui a sinergia entre estrogênio prolactina. Outro efeito negativo da progesterona é de promover sua união aos receptores dos glicocorticoides na célula mamária, e aumentar a proporção de corticoides ligados à proteína ligadora de glicocorticoides (CBG), diminuindo a quantidade deles em forma livre para atuar na célula mamária. (GONZALEZ, 2001; TUKER, 2000).

Contudo, a ação inibitória da progesterona sobre a lactogênese em bovinos não é absoluta, pois se fosse a gestação simultânea com a lactação não seria possível.

A concentração de lactogênio placentário aumenta conforme a gestação progride. Contudo, próximo ao parto sua concentração plasmática declina drasticamente. Porém as concentrações de hormônio de crescimento e prolactina não se alteram, e permanecem constantes durante a gestação, contudo, no dia do parto as concentrações de glicocorticoides e de prolactina aumentam (GRUMMER, 1995).

Para entender o mecanismo de ação da prolactina, faz-se necessário

conhecer um pouco da fisiologia da produção do leite. Sendo assim, é importante saber que os precursores do sangue são captados pelas células mamárias através das membranas basal e lateral, e o leite é liberado através da membrana apical do lóbulo, atingindo o lúmen alveolar. Após exposição aos homônimos lactogênicos às células secretoras mamárias diferenciam-se, as proteínas exportadoras captadas no sangue começam a ser sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso (RER), então são modificadas no aparelho de Golgi onde a maioria dos constituintes não gordurosos do leite é adicionada, do aparelho de Golgi originam-se vesículas secretórias para carrear componentes do leite para a superfície das células epiteliais mamárias onde se fundem com a membrana plasmática, e o conteúdo vesicular é descarregado no lúmen alveolar da glândula.

Nesse processo a prolactina tem suas funções definidas, entre elas estão, estimular a expressão dos genes da caseína e outras proteínas, aumentando a velocidade de transcrição do mRNA e diminuindo sua velocidade de degradação para as proteínas do leite; causar o aumento das membranas do aparelho de Golgi e a indução da síntese de alfa-lactalbumina, lactose e gordura do leite. A prolactina parece exercer sua função lactogênica mediante a indução da diferenciação bioquímica nas vias metabólicas envolvidas na síntese do leite. (GONZALEZ, 2001; QUEIROZ, 2008).

Por isso prolactina é secretada de forma espontânea não dependendo de estímulo hipotalâmico, sua liberação é modulada por feedback em relação às quantidades séricas dos hormônios, estrogênio, tiroxina ou cortisol (VOGEL 2008).

Os glicocorticoides desempenham um papel importante na iniciação lactogênese, funcionam como uma espécie de "gatilho" nesse processo, porém, aparentemente não aumentam a produção de leite. Os glicocorticoides

induzem a diferenciação celular para que aja a síntese de caseína e das proteínas do soro, levando ao início da produção de leite, e na manutenção da produção por meio da manutenção das células e da atividade metabólica da glândula mamária (JEWELL, 2002).

O córtex das glândulas adrenais produz glicocorticoide quando estimulado pelo ACTH. A função dos glicocorticoides esta relacionada com a indução da diferenciação do retículo endoplasmático rugoso e do aparelho de Golgi, bem como aumento dos níveis de mRNA (GONZALEZ, 2001; MARTINS et al. 2010).

O cortisol é essencial para que a prolactina possa estimular a expressão do gene da caseína e outros genes no leite. A concentração de glicocorticoides se mantém baixa durante a gestação, mas nos dias anteriores ao parto sofre um marcado aumento que tem seu pico no momento do parto, essa secreção elevada pode levar a uma depressão do sistema imunológico contribuindo para o aumento da incidência de mastite e outras doenças no início da lactação. A concentração da proteína transportadora de glicocorticoides (CBG) diminui antes do parto, permitindo a maior disponibilidade dos glicocorticoides para sua ação no tecido mamário (TUKER, 2000).

Segundo Martins et al. (2010), as prostaglandinas também têm participação na lactogênese. A elevação dos níveis de prostaglandinas (PGF2 α) imediatamente antes do parto provoca lise do corpo lúteo causando a diminuição de progesterona. Além disto, a PGF2 α estimula a liberação rápida de vários hormônios lactogênicos, incluindo a prolactina, a somatotropina e os glicocorticoides.

Sabe-se que a insulina está envolvida na partição de nutrientes para a glândula mamária durante a lactação, em várias espécies animais. Por outro lado, a redução da insulina plasmática durante a lactação, em vacas acredita-se que a massagem das tetas incrementa o número de receptores de insulina na glândula mamária, melhorando a sua utilização

para os substratos do leite, e com isso reduzindo os seus níveis plasmáticos (MARTINS et al. 2010).

Segundo Toker (2000), para haver a produção de leite em ruminantes, é necessário que o hormônio do crescimento que promova o direcionamento dos nutrientes para a síntese do leite, uma de suas ações é disponibilizar mais energia a partir de gordura para a glândula mamária durante a lactação, especialmente no início. Outro hormônio importante é o paratormônio (PTH) que aumenta a concentração das células estimulando o rendimento da produção de leite.

Em resumo a interação entre os hormônios lactogênicos tem extrema importância, para o início da lactogênese, tanto pelos seus efeitos inibitórios quanto pelas suas ações sinérgicas.

Galactopoiese

Corresponde o processo de manutenção da produção de leite, durante todo o período de lactação, que em vacas leiteiras corresponde a um total de 305 dias por ciclo, e um período seco caracterizado pelo fim da ordenha e subsequentemente, o fim da produção de leite de aproximadamente 60 dias onde ocorre a involução da glândula mamária. Períodos secos inferiores a 40-50 dias resultam em menor produção de leite no próximo ciclo de lactação.

Contudo, para manter o processo de lactação durante todo o ciclo, a vaca leiteira depende da contínua interação entre os hormônios, somatotropina, glicocorticoides, TSH, insulina e o paratormônio. Os hormônios da tireoide influenciam a síntese do leite bem como a intensidade e a duração da secreção. O paratormônio estimula o rendimento e aumenta a concentração de células plasmáticas. O ACTH mantém a lactação ao exercer seu efeito sobre a manutenção do número de células mamárias e atividade metabólica.

Os glicocorticoides favorecem o metabolismo, especialmente da glicose,

para aumentar a sua disponibilidade na glândula mamária (GONZALEZ, 2001).

A somatotropina bovina possui efeito galactopoiético, o qual estimula o fluxo sanguíneo na glândula mamária, modificando a partição de nutrientes os direcionados para a produção de leite (CONRAD, 2011).

Todavia, apesar desse controle hormonal complexo que controla a lactação, se o leite não for removido frequentemente da glândula mamária, a síntese do leite não persiste, devido a mecanismos relacionados ao aumento da pressão intramamária.

A produção láctea nas vacas aumenta gradativamente até atingir o pico de produção de 2-8 semanas pós-parto, para depois diminuir lentamente, isso se deve a taxa de perdas das células mamárias serem maiores do que a replicação de células novas.

O efeito galactopoiético da somatotropina está em estimular a mobilização de reservas corporais, através da sua ligação com o fígado, que induz a produção de IGF-1, tendo ação sobre as células mamárias, direcionando os nutrientes do organismo como, proteínas, lipídeos e glicídios para a síntese de leite. Quanto maior o nível sérico de IGF-1 mais nutrientes serão utilizados pelas células e maior será a produção de leite. O uso de tecido adiposo e de glicose para a produção de leite é melhorado pela ação da somatotropina, que atua nas células musculares diminuindo a absorção de glicose e a degradação de proteína muscular (MACHADO, 2011).

Segundo Gonzalez (2001) o efeito da amamentação estimula via nervosa a secreção de hormônios lactogênicos. Contudo, esse efeito estimulatório diminui com o avanço da lactação, talvez devido à dessensibilização do sistema neurotransmissor que controla a secreção de prolactina.

Ejeção do Leite

A secreção do leite é um processo contínuo. A capacidade da glândula

mamária de armazenar e secretar leite determina a velocidade de secreção do leite e a produtividade da glândula. A baixa pressão intra-alveolar e o feedback negativo reduzido após a ordenha facilitam o transporte do leite recém sintetizado para o lúmen alveolar. A medida que a secreção continua entre ordenhas, a pressão e a concentração dos componentes do leite aumentam. A formação do leite recém-sintetizado inibe a captura de precursores do leite por mecanismos químicos de feedback, fatores físicos ou ambos.

Segundo Machado (2011), a ejeção do leite é um processo ativo de transporte do lume alveolar para a cisterna da glândula, que através de uma crista circular chamada de ânulo comunica-se com a cisterna do teto. Estímulos táteis no teto, auditivos e visuais como a presença do bezerro ocasiona a liberação de ocitocina pela hipófise. A ocitocina ligada às células mioepiteliais presentes na glândula mamária provocam a contração dos alvéolos que expulsam o leite para uma rede de 10 a 20 ductos maiores, posteriormente para a cisterna da glândula que tem capacidade de armazenamento aproximado de 100 a 400 mL, por fim no momento da ordenha o leite é drenado para a cisterna do teto com volume aproximado de 30 a 60 mL. A cisterna do teto se comunica com o exterior pelo ducto papilar ou canal do teto e a retenção do leite neste local se dá por um esfíncter muscular que rodeia o canal da teta (VENTURINI, 2007).

Somente o leite presente na cisterna está imediatamente disponível para ser ordenhado na ausência de estímulos para ejeção. Por outro lado, o leite alveolar é obtido somente via ejeção diante da ação da ocitocina. Para que a remoção do leite ocorra satisfatoriamente, o estímulo para ejeção do leite deve ser contínuo durante a ordenha. Isto impede que as células mioepiteliais se relaxem e que o leite retorne aos alvéolos e pequenos ductos (OLIVEIRA, 2010).

A concentração plasmática de ocitocina necessária para desencadear a ejeção do leite é baixa, sendo a mesma rapidamente degradada pela enzima ocitocinase. A ação hormonal da ocitocina nesse processo tem uma duração de 5 a 7 minutos após o estímulo inicial, depois seu efeito desaparece. De 30 a 60 segundos é o tempo necessário para que o estímulo inicial cause o aumento da pressão intramamária e expulsam do leite (VENTURINI, 2007).

Peel et al. (1978) concluíram em seu estudo que vacas que não obtiveram sucesso após o tratamento de indução hormonal não apresentavam as glândulas mamárias desenvolvidas, por isso, é necessária a ordenha regular para desenvolvimento contínuo.

A secreção do leite depende da pressão que se acumula dentro da glândula e da regulação do feedback negativo por componentes do leite.

Uma glicoproteína que age de forma autócrina chamada de FIL (*feedback inhibitor of lactation*), é produzida nas células secretoras nos alvéolos devido a estase do leite na glândula, esse fato exerce influência negativa no número e na atividade de células secretoras. A FIL é responsável por regular a produção de leite, seu mecanismo de ação está relacionado com a frequência de ordenhas que determina a quantidade dessa proteína inibidora no interior do alvéolo. Assim, quanto maior o número de ordenhas e consequentemente maior esgotamento da glândula mamária, menor é a concentração da proteína inibidora no interior dos alvéolos, isso permite uma maior produção de leite (MACHADO, 2011).

Os efeitos deletérios causados pelo aumento da pressão intra-alveolar causam diversos prejuízos na secreção do leite, isso pode acarretar na destruição do epitélio secretor alveolar, por meio da ruptura das junções celulares, fato esse que modifica a composição do leite com o aumento da lactose e do sódio e redução do potássio.

Além disso, o fluxo sanguíneo na glândula mamária é reduzido em 10% devido à alta pressão intramamária, diminuindo a quantidade de nutrientes para a produção de leite (OLIVEIRA, 2010).

Indução Artificial da Lactação

Em 1964, estudos *in vitro* mostraram que o estrogênio mais prolactina e o hormônio do crescimento estimulam o crescimento mamário. Uma descoberta feita em 1973, mostrou que uma combinação de 17 β -estradiol e progesterona administrada por apenas 7 dias, em doses que imitam as altas concentrações no sangue dos dois esteroides perto do parto, induziu a lactação em 70% das vacas estéreis tratadas, a produção de leite induzida foi de 70% da produção de uma lactação normal (TUKER, 2000).

O bST tem sido muito utilizado em vacas em lactação devido a sua ação galactopoiética, sem alterações das exigências líquidas de energia, tornando-se uma alternativa economicamente viável (BAGALDO, 2004).

Segundo Machado (2011), a administração de somatotropina promove a utilização imediata das reservas de energia existentes no organismo, como também promove a diminuição na formação de novas reservas adiposas, devido a sua ação que causa o desvio do fluxo sanguíneo direcionando os nutrientes para a glândula mamária, por isso, ocorre o aumento na síntese de leite logo depois de sua aplicação.

Em 1978 Fulkerson realizou uma nova pesquisa comparando métodos de indução artificial da lactação em novilhas, dividiu 29 novilhas em cinco grupos e administraram 17 β -estradiol, progesterona e dexametaxona em doses e períodos diferentes em cada grupo variando de 7 a 42 dias a duração do protocolo, comparou com um grupo de controle com novilhas em lactação após a gravidez. Nos 300 dias de lactação a produção de leite nos grupos variou de 1862 kg até 2051 kg nas

novilhas induzidas o grupo de novilhas controle produziu 3205 kg. A produção média total de leite das novilhas induzidas foi de 60 a 70% da produção das novilhas do grupo de controle, 100% dos animais induzidos produziram quantidades substanciais de leite em média 5kg por dia.

Em 1978 Delouis administrou ACTH em vacas prenhes, e observou que esse hormônio induzia a secreção do colostro. Injeções de glicocorticóides em vacas não lactantes, constatando que somente em animais com o sistema lóbulo-alveolar da glândula mamária bem desenvolvido, dão início a lactação, embora a quantidade de leite produzido é maior se a secreção de prolactina também for, o aumento da sinergia entre os hormônios é necessária para lactogênese (TUKER, 2000).

O mecanismo de ação dos glicocorticóides é induzir a diferenciação do retículo rugoso para que este tenha ação na síntese de caseína e das proteínas do soro. Isso favorece o metabolismo especialmente da glicose, aumentando a sua disponibilidade na glândula mamária, atuando também na manutenção da atividade metabólica das células, tendo ação, no início e na manutenção da produção de leite (GONZALEZ, 2001).

Chakriyarat et al. (1978) fizeram sua tentativa de induzir a lactação artificialmente em vacas leiteiras vazias, utilizando a aplicação de injeções de estrogênio e progesterona por 7 dias consecutivos, nos dias 18 e 20 receberam injeções diárias de dexametasona, e no dia 21 foram ordenhadas, 58% das vacas produziram média de 5kg/dia e os períodos de lactação variaram de 80 a 352 dias. Obtendo uma taxa de sucesso um pouco maior que seus antecessores.

Peel et al. (1979) fizeram um estudo com a combinação de 17 beta-estradiol, progesterona e reserpina. Obtiveram uma produção média de leite aproximada a 60 % do esperado considerando 3 kg/dia como sucesso, utilizaram vacas com período seco de 82 dias ou mais, diminuíram as doses dos hormônios esteroides o que diminuiu as reações

adversas e as lesões. A produção de leite não aumentou com o aumento de dias de tratamento com os esteroides, porém o início da lactogênese teve um atraso de 10 a 15 dias devido a um período maior de aplicação de estrogênio e progesterona, o que os levou a crer que o tratamento mais econômico e ideal era o de 7 dias com injeções duas vezes por dia.

Sawyer et al. (1986) utilizaram 42 novilhas holandesas que foram divididas em 7 grupos mais 6 novilhas em primeira lactação para o grupo de controle, os hormônios utilizados inicialmente foram o benzoato de estradiol e progesterona, para estimular o crescimento mamário. Posteriormente, para iniciar a lactação os grupos receberam doses diferentes e em horários diferentes de dexametasona, closprostenol e ocitocina. Os resultados obtidos na produção de leite em 130 dias de lactação das novilhas nos grupos que receberam doses maiores de estrogênio foi cerca de 60%. Ao ser comparado com a produção do grupo de controle, foi maior do que a média de produção das novilhas induzidas com menos estrogênio que foi de apenas 20 a 26% do que a produção das novilhas paridas do grupo de controle. Concluíram que a quantidade de estrogênio utilizado para desenvolver a glândula mamária influencia fortemente no sucesso da indução a lactação.

Ball et al. (2000) em seu experimento utilizaram 12 novilhas Holandesas de aproximadamente 6 meses de idade pesando em média 157 kg, foram emparelhados com base no peso corporal, um grupo foi induzido e o outro grupo serviu de controle. Os animais foram induzidos inicialmente por injeções diárias de 17 beta-estradiol na dose de 0,1 mg/kg e progesterona na dose de 0,25 mg/kg durante 7 dias, no dia 18 do início de tratamento receberam 20 mg por dia de dexametasona por 3 dias. A partir do dia 21 foram ordenhadas 2 vezes por dia. Como resultado da indução 3 novilhas tiveram uma produção muito baixa e deixaram de ser ordenhadas no fim da terceira semana, as outras 3 novilhas foram

ordenhadas durante 75 dias, 2 novilhas chegaram a produzir de 400 e 800 mL de leite por dia nesse período. Contudo por seus resultados obtidos pode-se dizer que a indução artificial da lactação em fêmeas imaturas foi possível através de um tratamento hormonal de curto prazo, porém a produção de leite não foi satisfatório.

Nchare et al. (2001) fizeram dois testes de indução lactação de curta duração. Para isso, utilizarão 10 animais com idade entre 6 a 7 meses, das raças holandesa e holandesa vermelha. Para avaliar a produção de leite desses animais jovens os animais foram divididos em 2 grupos, os fármacos utilizados foram, dispositivos intravaginais CIDR de 1,94 g de progesterona, 5 g/mL de 17 beta estradiol e 10 g/mL de progesterona dissolvidos em hidroxiamido de etileno e NaCl 0,9%, 125 mg/mL de hidrocortisona e dexametasona.

A lactação durou de 3 a 7 semanas, e a quantidade média de leite produzida foi de 144 mL até 510 mL por dia. A produção de leite alcançada foi baixa comparando com desempenho de animais adultos, porém mesmo em animais pré-puberes houve o desenvolvimento das glândulas mamárias. A produção de leite foi menor em animais que receberam doses menores de estrogênio.

Kusseler (2011) realizou um estudo com animais de alta produção, as vacas pesavam em média 650 kg e estavam com 50 dias de período seco e as novilhas pesavam 430 kg. No dia 1 do protocolo os animais receberam aplicação de 1 mL de bST na concentração de 1,4 mg/mL, por via subcutânea. Do dia 2 de tratamento até o dia 8 os animais receberam 15 mL de benzoato de estradiol na concentração de 4,4 mg/mL e 10 mL de progesterona na concentração de 16,3 mg/mL, por via intramuscular. No dia 9 foi administrado 1mL de bST e 15 mL benzoato de estradiol, a administração de benzoato de estradiol seguiu até o dia 15 de tratamento. Do dia 16 até o dia 19 de tratamento os animais receberam massagens nos tetos duas vezes ao dia durante 5 minutos. Do dia 19

até o dia 21 foi administrado 20 mL de dexametasona na concentração de 2 mg/mL. No dia 19 foi administrado uma dose única de 5 mL de dinoprost trometamina concentração 6,71 mg/mL. No dia 21 também houve uma aplicação de 1 mL bST, posteriormente os animais foram recebendo doses de 1 mL de bST a cada 14 dias. A ordenha iniciou-se 5 dias depois do fim do tratamento, o leite dos primeiros 7 dias foi descartado, por possuir período de carência.

Com esse protocolo 100% dos animais induzidos lactaram, as novilhas iniciaram a lactação 21 dias após o início do protocolo e as vacas lactaram 19 dias após o início do tratamento, a produção média das vacas foi de 30,94 litros, e as novilhas produziram em média 13,57 litros, em um mês de produção, os animais foram ordenhados duas vezes por dia. Porém devido ao curto período de análises dos resultados somente dois meses, não é possível fazer um comparativo confiável da produção de leite.

Como demonstrado nos resultados de alguns estudos e também afirmado por Toker (2000), a aplicação de progesterona exógena tem ação sinérgica com estrogênio para induzir o crescimento lóbulos-alveolar. Essa afirmação foi sustentada pela observação de que durante a gravidez normal o período de crescimento mamário em bovinos coincidiu com o aumento de secreção de estrogênio e progesterona no organismo.

Todos estes estudos demonstram que é possível simular artificialmente a lactação em bovinos, através do uso de uma combinação de hormônios e fármacos exógenos que desempenham muito bem o papel dos hormônios endógenos no organismo animal. Atualmente, com o desenvolvimento de novas drogas sintéticas e novas tecnologias, novos protocolos de indução a lactação vem sendo criados com base em análises de resultados dos de protocolos já realizados, que podem ser comparados e servirem de ferramentas para que outros tipos de estudos possam

ser realizados, ao ponto de trazer resultados mais positivos, e mais próximos o possível da fisiologia real da lactação com menores efeitos colaterais para os animais e uma maior produção de leite.

Considerações finais

A indução artificial da lactação em vacas pode ser possível através do uso de protocolos que tenham como base estrogênio e progesterona, porém a maior produção láctea é conseguida com protocolos que utilizaram somatotropina bovina durante o período de lactação (RENNÓ et al. 2006). O custo de indução é baixo se comparado com o rendimento proveniente da produção do leite, mesmo em protocolos que não obtiveram 100% de sucesso na indução.

Tendo em vista o bom rendimento e a fácil aplicação, os protocolos de indução artificial da lactação são uma boa alternativa para diminuir as perdas de animais com problemas reprodutivos, bem como aumentar uma lactação na vida produtiva do animal, considerando o fato desse protocolo poder ser aplicado às novilhas. A incorporação dessa tecnologia na pecuária leiteira pode trazer benefícios para rentabilidade das fazendas leiteiras, porém são necessários mais estudos a respeito desse assunto.

Referências

- ALVES, N.G.; PEREIRA, M. N.; COELHO, R. M. Nutrição e reprodução em vacas leiteiras. **Rev Bras Reprod Anim Supl**, 6:118-124, 2009.
- BAGALDO, Adriana Regina. **Fator de crescimento semelhante a insulina-1 (IGF-1) em bezerros recém nascidos aleitados com colostro de vacas tratadas com rbst**. 2004. 82p. Tese (Doutorado)-Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo.
- BALL, S.; POLSON, K.; EMENY, J.; EYESTONE, W.; AKERS, R. M. Induced Lactation in Prepubertal Holstein Heifers. **Journal of Dairy Science** 83:11, 2000.

- BLOISE, Erico. **Expressão e Localização de β A/ β B Ativina, Seus Receptores ActRIB e ActRIIA, de α -Inibina e de Folistatina na Glândula Mamária Bovina Gestacional**. 2007. 83p. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas)- Universidade Federal de Minas.
- CONRAD, Tiago. **Somatotropina Recombinante Bovina: da Descoberta aos Principais usos na Pecuária**. 2011. 27p. Trabalho de Conclusão de Curso- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre.
- CHAKRIYARAT, S.; HEAD, H. H.; THATCHER, W. W.; NEALF, C.; WILCOX, C. J. Induction of Lactation: Lactational, Physiological, and Hormonal Responses in the Bovine. **Journal of Dairy Science** 61:12, 1978.
- DELOUIS, C. Physiology of Colostrum Production. **Ann. Rech. Vét.**, 9:2, 193-203, 1978
- EMBRAPA. **Panorama do Leite**. Disponível em: http://www.cileite.com.br/sites/default/files/2013_02_PanoramaLeite.pdf> acesso em 25 março 2013.
- ERB, R. E.; MONK, E. L.; MOLLETT, T. A.; MALVEN, P.; CALLAHAN, C. J. Estrogen, progesterone, prolactin and other changes associated with bovine lactation induced with estradiol-17 beta and progesterone. **J. Anim. Sci.** 42:644, 1976.
- FULKERSON, W. J. Artificial Induction of Lactation: A Comparative Study in Heifers. **Aust. J. Bioi. Sci.** 31, 65-71, 1978.
- GONZALES, F. H. D. **Composição bioquímica do leite e hormônios da lactação**. In: **Uso de leite para monitorar a nutrição e o metabolismo de vacas leiteiras**. Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.
- GRUMMER, R. R., Impact of Changes in Organic Nutrient Metabolism on Feeding the Transition Dairy Cow. **Journal of Animal Science** 73:2820-2833, 1995.
- JEWELL, Tracy. **Artificial Induction of Lactation in Nonbreeder Dairy Cows**. 2002. 48P. Tese (mestrado em ciências)- Universidade do Estado da Virgínia. Instituto Politécnico.
- KUSSLER, A.; MARTINUZZI, P. A.; VIANA, A. N.; BORGES, L. F. K. **Protocolo de indução a lactação em vacas e novilhas holandesas**. XVI Seminário Institucional de Ensino, Pesquisa e Extensão. 2011.
- LOPES, Beatriz Cordenonsi. **Efeito da produção de leite sobre o desempenho reprodutivo de primíparas zebuínas de corte**. 1999. 174p. Tese (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais Escola de Veterinária, Belo Horizonte.
- MACHADO, A. S.; LIMA, M. L. M.; GODOY, M. M.; SILVA, I. A.; BUSO, W. H. D.; ARAUJO, E. P. Fatores determinantes do fluxo sanguíneo e nutriente para a glândula mamária bovina. **PUBVET**, Londrina, V. 5, N. 21, Ed. 168, Art. 1131, 2011.
- MARTINS, T. D. D.; COSTA, A. N.; SILVA, J. H. V. Controle Neuro-Endócrino da Lactação em Fêmeas Suínas – Revisão. **Revista Eletrônica Científica Centauro**. v.1, n1, p 19-32, 2010.
- MOREIRA, P. C.; WASCHECK, R. C.; DUTRA, A. R.; GRANDSIRE, C.; ALMEIDA, O. C. influencia edafoclimáticas hormonais e nutricionais na produção de vacas leiteiras. **Estudo Goiânia**, v.35, n. 3, p. 481-500. 2008.
- MOTA, M. F.; PINTO-NETO, A.; SANTOS, G. T.; FONSECA, J. F.; CIFFONI, E. M. G. Período de transição na vaca leiteira. **Arq. Ciên. Vet. Zool. UNIPAR**, Umuarama, v. 9, n. 1, p.77-81, 2006.
- NCHARE, A.; SALAHEDDINE, M.; DESBULEUX, H.; SULON, J.; BECKERS, J.F. Essais d'induction artificielle de la lactation chez

des génisses âgées de 6 a 7 mois. **Ann. Méd. Vét.** 145, 365-371, 2001.

OLIVEIRA, Louise Helen. **Manejo de Ordenha sobre o Desempenho Produtivo e Reprodutivo de Vacas F1 Holandes-Gir.** 2010. 55p. Tese (mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo-Horizonte.

PEEL, C. J.; TAYLOR, J. W.; ROBINSON, I. B.; HOOLEY, R. D. The Use of Oestrogen, Progesterone and Reserpine in the Artificial Induction of Lactation in Cattle. **Aust. J. Bioi. Sci.**, , 32, 251-9, 1979

PEEL, C. J.; TAYLOR, J. W.; ROBINSON, I. B.; MCGOWAN, A. A.; HOOLEY, R. D.; FINDLAY, J. K. The Importance of Prolactin and the Milking Stimulus in the Artificial Induction of Lactation in Cows. **Aust. J. Bioi. Sci.**, 1978, 31, 187-95.

QUEIROZ, Luciana Benedetti. **Polimorfismo nos Genes da Via do Hormônio do Crescimento e Efeitos nos Índices Produtivos em Bovinos da Raça Girolando.** 2008. 67p. Tese (Doutorado em Genética e Bioquímica) – Universidade Federal de Urbelândia.

RENNÓ, F. P.; LUCCI, C. S.; SILVA, A. G.; RENNO, L. N.; RENNO, Neto B. P.; CECON, P. R.; BARBOSA, P. F. Efeito da somatotropina bovina recombinante (rBST) sobre o desempenho produtivo e reprodutivo de vacas da raça Holandesa. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 58: 2, 2006.

SAWYER, G. J.; FULKERSON, W. J.; MARTIN, G. B.; CHRISTINE, G. Artificial Induction of Lactation in Cattle: Initiation of Lactation and Estrogen and Progesterone Concentrations in Milk. **J Dairy Sci** 69:1536-1544, 1986.

SCHAFHAUSER, JUNIOR J. Desenvolvimento da Glândula Mamária Durante a Recria e sua Influência no Potencial Produtivo de Fêmeas Leiteiras. **Revista da FZVA.** Uruguaiana, 13:1, 128-148. 2006.

SOUZA, Joanna Maria Gonçalves. **Indução hormonal de lactação em cabras não gestantes das raças Saanen e Toggenburg.** 2007. 44p. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade do Grande Rio, Curso Medicina Veterinária, Duque de Caxias.

TUCKER, H. A. Symposium: hormonal regulation of Milk synthesis. Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. **J. Dairy Sci.** 83:874. 2000.

VENTURINI, k. S.; SARCINELLI, M. F.; SILVA, L. C. Obtenção de Leite. **Boletim Técnico** - PIE-UFES:01207 – 2007. Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, Pró-Reitoria de Extensão - Programa Institucional de Extensão.

VOGEL, Luciana. **A Estabilidade da Prolactina em Amostras Acondicionadas em Diferentes Temperaturas.** 2008. 54p. Trabalho de Conclusão de Curso – Centro universitário Feval, Curso de Biomedicina, Novo Hamburgo.