

JOYCE PATU DE OLIVEIRA MACIEL

**EFEITO DA SOMATOTROPINA BOVINA (bST) NA CONCENTRAÇÃO
HORMONAL E SUBSEQUENTE DESENVOLVIMENTO FOLICULAR EM
VACAS SINCRONIZADAS**

RECIFE

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE E REPRODUÇÃO DE
RUMINANTES

EFEITO DA SOMATOTROPINA BOVINA (bST) NA CONCENTRAÇÃO
HORMONAL E SUBSEQUENTE DESENVOLVIMENTO FOLICULAR EM
VACAS SINCRONIZADAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Reprodução de Ruminantes da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Sanidade e Reprodução de Ruminantes

ORIENTADOR:

PROF. DR. CLÁUDIO COUTINHO BARTOLOMEU

RECIFE

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANIDADE E REPRODUÇÃO DE
RUMINANTES

EFEITO DA SOMATOTROPINA BOVINA (bST) NA CONCENTRAÇÃO
HORMONAL E SUBSEQUENTE DESENVOLVIMENTO FOLICULAR EM
VACAS SINCRONIZADAS

Dissertação elaborada por

JOYCE PATU DE OLIVEIRA MACIEL

Aprovada em/...../.....

BANCA EXAMINADORA

Prof Dr. Cláudio Coutinho Bartolomeu

Presidente da Banca – Unidade Acadêmica de Garanhuns/UFRPE

Prof Dr. Aurea Wischral

Univerisdade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

Prof. Dr. Paulo Fernandes de Lima

Univerisdade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

Resumo

MACIEL, J.P.O. EFEITO DA SOMATOTROPINA BOVINA (bST) NA CONCENTRAÇÃO HORMONAL E SUBSEQUENTE DESENVOLVIMENTO FOLICULAR EM VACAS SINCRONIZADAS. Dissertação (Mestrado em Sanidade e Reprodução de Ruminantes) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2016.

A foliculogênese, pode ser definida pelo processo que envolve o desenvolvimento folicular desde as etapas de ativação, crescimento e maturação, sendo controlado por uma complexa interação entre fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos. Dentre os fatores envolvidos nessa regulação da foliculogênese, pode-se destacar o hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), os quais são importantes reguladores das diversas etapas do desenvolvimento folicular. Foram avaliadas 30 vacas da raça Angus, divididas aleatoriamente de acordo com a idade e o escore corporal. Os animais foram separados em dois grupos, de 15 animais e submetidos a um protocolo de pre-sincronização seguido de um protocolo de sincronização 7-d CO-Synch + CIDR. Um dos grupos recebeu uma dose de 500mg bST no d-0 do protocolo de sincronização. Amostras de sangue e ultrassonografia dos ovários foram realizadas do d-0 até o d-11. Variáveis de diâmetro folicular, concentração hormonal de estrógeno, progesterona e IGF-I, foram utilizadas como parâmetros de avaliação. O tratamento com bST apresentou diferenças significativas para $p < 0,01$ para IGF-I, no entanto as demais variáveis não sofreram influência significativa. Portanto a somatotropina recombinante bovina promoveu o aumento das concentrações de IGF-I.

Palavras-chave: Ciclo estral, Folículo dominante, bST, IGF-I.

Abstract

MACIEL, J.P.O. EFFECT OF BOVINE SOMATOTROPIN (bST) IN HORMONE CONCENTRATION AND SUBSEQUENT DEVELOPMENT FOLLICULAR IN SYNCRONIZATE BEEF COWS .

Folliculogenesis, can be defined by the process involves follicular development since the activation steps, growth and maturation being controlled by a complex interplay between endocrine factors, paracrine and autocrine. Among the factors involved in the regulation of folliculogenesis, can highlight the growth hormone (GH) and growth factor similar to insulin (IGF-I), which are important regulators of the various stages of follicular development. They included 30 cows of Angus randomly divided according to age and body condition score. The animals were separated into two groups of 15 animals and subjected to a pre-synchronization protocol followed by a synchronization protocol 7d CO-Synch + CIDR. One group received a dose of 500mg bST d-0 of the synchronization protocol. Blood samples and ultrasound ovaries were performed d-d-0 to 11. Follicular diameter of variables, hormone concentration of estrogen, progesterone and IGF-I were used as evaluation criteria. Treatment with bST presented significant differences $p < 0.01$ for IGF-I, however other variárias not suffered significant influence. In sumary the bovine somatotropin increase the concentration of IGF-I.

Key words: Estrous cycle, Dominant follicle, bST, IGF-I.

Lista de figuras

Figura 1 – Cronograma experimental.....25

Figura 2 - Imagens ultrassonográfica do desenvolvimento folicular.....26

Lista de tabelas

Tabela 1 - Avaliação hormonal de vacas submetidas ou não à aplicação de somatotropina recombinante bovina.....	28
--	----

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Concentração hormonal de progesterona	29
Gráfico 2 – Concentração hormonal de estrógeno.....	29
Gráfico 3 – Concentração hormonal de Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1).....	30

Sumário

1- Introdução	10
2- Revisão de Literatura	11
<i>Ciclo Estral</i>	11
<i>Fase folicular</i>	11
<i>Fase Luteal</i>	12
<i>Endocrinologia da reprodução</i>	12
<i>Desenvolvimento folicular</i>	13
<i>Desenvolvimento folicular inicial</i>	14
<i>Recrutamento folicular</i>	14
<i>Seleção folicular</i>	14
<i>Dominancia folicular</i>	15
<i>Sincronização do estro</i>	16
<i>Somatotropina bovina</i>	16
3- Referências Bibliográficas	17
EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DA SOMATOTROPINA BOVINA (bST) DURANTE A SINCRONIZAÇÃO DA OVULAÇÃO, NA CONCENTRAÇÃO HORMONAL E SUBSEQUENTE DESENVOLVIMENTO FOLICULAR	23
Introdução	23
Material e métodos	24
<i>Animal e Tratamento</i>	24
<i>Ultrassonografia e Mensuração</i>	25
<i>Coleta de sangue e Análise</i>	26
<i>Análise estatística</i>	26
Resultados e Discussão	26
Conclusão	31
Referências bibliográficas	32
Anexo 1	37

1- Introdução

A reprodução é reconhecida como um dos mais importantes fatores relacionados à rentabilidade da pecuária bovina. O nível de produtividade de um rebanho está associado e é dependente de fatores nutricionais, sanitários, genéticos e de manejo adequado (Aleixo, 2005). O hormônio do crescimento (GH), também conhecido como somatotropina bovina (bST), é um hormônio protéico oriundo da hipófise, que controla diversos aspectos do crescimento dos animais e metabolismo dos nutrientes. Além de suas diversas ações em crescimento e nutrição animal, o GH também afeta a função reprodutiva dos animais (Etherton e Bauman, 1998; Bauman, 1992), pela presença de receptores em diversos tecidos reprodutivos por exemplo, no hipotálamo, hipófise, corpo lúteo, folículo ovariano, oviduto, endométrio, miométrio e placenta (Perks et al., 1995; Kirby et al., 1996; Lucy et al., 1998).

O GH atua nos receptores de membrana do fígado para estimular e sintetizar a produção do fator de crescimento semelhante a insulina tipo I (IGF-I), regulando o desenvolvimento folicular, maturação do ovócito, desenvolvimento embrionário precoce, função do corpo lúteo (Harvey e Hull, 2001). O GH e o IGF-I exercem uma função reprodutiva importante na modulação da esteroidogênese, gametogênese e diferenciação gonadal, assim como, na secreção de gonadotrofina (Harvey e Hull, 2014) e na sua função mamária e placentária (Magalhães et al., 2012). Embora estas ações possam refletir funções endócrinas do GH hipofisário, podem também refletir ações autócrinas ou parácrinas oriundas do GH produzido em tecidos reprodutivos (Harvey e Hull, 2014).

O GH é também produzido na glândula mamária, placenta, ovário e oviduto, podendo atuar diretamente ou através da função reprodutiva do IGF-I. O GH hipofisário e o IGF-I hepático atuam estimulando a produção de GH mamário, do ovário, do útero e podem estar envolvidos na manutenção da função ovariana ao passo que o GH do ovário pode ser envolvido em modulação da função ovariana (Harvey e Hull, 2001).

Com o advento da biotecnologia de DNA recombinante, tornou-se possível colocar o gene de bST em bactérias *E. coli* e induzir estas bactérias para produzir grandes quantidades da hormônio. No início dos anos 1980, foi demonstrado que o bST, obtido por processos de DNA recombinante num laboratório e administrada a vacas, poderia aumentar a sua produção de leite. Em Novembro de 1993 o Food and Drug Administration (FDA) tornou viável o uso comercial do bST recombinante (rBST). O

objetivo desse trabalho foi avaliar a influência e o efeito do bST na produção hormonal e no desenvolvimento do folículo dominante, durante a sincronização do estro.

2- Revisão de Literatura

A pecuária brasileira destaca-se no cenário mundial como segundo maior país dono do maior rebanho efetivo do mundo, com mais de 200 milhões de cabeças, além disso, está entre os cinco principais países responsáveis pelas exportações. O rebanho bovino brasileiro proporciona o desenvolvimento de dois segmentos lucrativos, as cadeias produtivas da carne e leite, cujo valor bruto da produção dos segmentos é estimado em cerca de R\$ 67 bilhões, aliado a presença da atividade em todos os estados brasileiros, evidenciam a importância econômica e social da bovinocultura em nosso país. Para que o Brasil atendesse às exigências do mercado internacional foi preciso investimento em capacitação profissional, desenvolvimento de políticas para acompanhamento do animal até o momento do abate, controle sanitário, investimento em tecnologias, assim como na reprodução animal que constitui um dos fatores de maior importância afetando diretamente a eficiência e a rentabilidade dos sistemas produtivos (MAPA, 2015).

Ciclo Estral

O período de intervalo entre dois estros é chamado de ciclo estral. O ciclo estral da vaca dura 21 dias, podendo variar entre 17 a 24, em condições de ausência de prenhez. O ciclo estral pode ser dividido em quatro fases: proestro, estro, que correspondem a fase folicular, e o metaestro e diestro, correspondentes a fase luteal (Hansel and Echemkamp, 1972).

Fase folicular

A fase folicular é caracterizada pelo crescimento do folículo dominante e preparação para ovulação. O proestro é o período que precede o estro, onde a vaca apresenta características de excitação, se preparando para o acasalamento, montando em outras fêmeas, porém ela ainda não permite a monta, esse período dura em torno de 3 a 4 dias (Aali, 2003). O estro é o período de desejo sexual, onde a vaca está pronta para o acasalamento, permitindo a cópula, esse período dura aproximadamente 15 a 26 horas (Gomes, 1978).

Fase Luteal

A fase luteal é o período que sucede a ovulação e finaliza com o processo de luteólise, com a duração de aproximadamente 17 dias (Risley, 2009). Existem três estágios diferentes para o desenvolvimento luteal: corpo hemorrágico (CH), corpo lúteo (CL), corpo albicans (CA). O CH é a estrutura que se desenvolve durante o primeiro dia, após o estro, em vacas, ele dura aproximadamente até o quinto dia 5 do ciclo e não é responsivo a prostaglandina 2α (PGF $_{2\alpha}$) (Louis et al., 1973). Após a fase de CH, existe a formação do CL, sendo uma fonte importante de produção de progesterona (P $_4$), se houver a concepção, o CL continua a produção de P $_4$ para manutenção da gestação. Em casos de ausência da concepção a prostaglandina produzida no útero será liberada para lise do CL, formação do CA, e início de um novo ciclo (Schallenberger et al., 1984).

Endocrinologia da reprodução

O eixo hipotálamo-hipófise-ovário e os hormônios produzidos em cada nível do eixo são responsáveis pelas mudanças morfológicas, assim como as alterações comportamentais, as quais ocorrem durante o ciclo estral, através de mecanismos regulatórios de feedback negativo e positivo (Aali, 2003).

O hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é responsável pela secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), o GnRH é produzido pelos neurônios do hipotálamo e liberado através dos vasos portais hipotálamo-hipófise, sendo drenado para a adenohipófise, onde se liga aos seus receptores gonadotróficos, responsáveis pela secreção de FSH e LH (Thatcher et al., 1993).

A secreção e função do GnRH é regulada pela hipófise, P $_4$ e estrógeno (E $_2$) do ovário e por seus próprios receptores por uma forma de auto-regulação (Gregg et al., 1990;. Ortmanns et al., 1995). A concentração de GnRH começa a aumentar no proestro, atinge um pico no estro, diminui no final do metaestro, e atinge o nível basal durante o diestro (Sorensen, 1979).

Em resposta a onda pulsátil de GnRH, gonadotrofos secretam FSH e LH resultando na estimulação da esteroidogênese no ovário (Hillier et al., 1995). O FSH é responsável pelo crescimento folicular e produção de E $_2$, nos ovários, através da ligação dos seus receptores nas células da granulosa (Fortune et al., 1988). Isso indica que fatores como inibinas, folistatina além de E $_2$ regulam a secreção de FSH (Roche et al., 1998).

Aumentos significativos em LH ocorrem no momento em que as concentrações de P_4 declinam abaixo de 1 ng/ml no final do ciclo estral atingindo pico no início do estro (Hansel e Echemkamp, 1972). Receptores de LH estão localizados nas células da teca do folículo, onde depois da ligação aos seus receptores, o LH estimula a produção de andrógenos (Fortune e Quirk, 1988). O estradiol é secretado a partir do aumento do folículo dominante (FD) durante o proestro. O FD secreta E_2 durante o proestro em quantidades suficientes para estimular o hipotálamo a aumentar a frequência e a amplitude de GnRH (Hansel e Echemkamp, 1972). Isto, por sua vez, resulta num aumento da frequência e amplitude do LH e Pulsos de FSH, que são responsáveis pela maturação folicular e aumento de E_2 (Walters e Schallenberger, 1984).

Quando o folículo atinge 8 ou 9 mm de diâmetro (cerca do tempo de seleção FD), Receptores de LH começam a localizar-se nas células da granulosa (Xu et al., 1995;.. Beg et al, 2001). O pico de LH dura entre 8 e 10 horas (Hansel e Echemkamp, 1972;.. Chenault et al., 1975) e ocorre a ovulação 25-30 horas depois do pico pré-ovulatório de LH (Henricks et al., 1970). A concentração plasmática de LH aumenta no momento da seleção do FD durante as ondas foliculares do ciclo estral (Ireland et al., 2000). O LH está envolvido na produção de E_2 em conjunto com o FSH, responsável pela maturação do oócito, rompimento da parede do folículo e ovulação do oócito.

A progesterona atua com mecanismo de feedback na hipófise e hipotálamo e afeta negativamente a frequência e concentração de LH. $PGF_{2\alpha}$ uterina é o principal fator responsável pela regressão luteal e cessação da produção de P_4 (Knickerbocker et al., 1988). Em vacas com ausência de prenhes, a regressão do CL ocorre entre os dias 16 e 19 do ciclo estral (Ginther et al., 1989.; King, 1993).

Desenvolvimento folicular

No desenvolvimento folicular, geralmente observam-se, duas ou três ondas durante o ciclo estral. Cada onda de desenvolvimento folicular é dividido em três fases: recrutamento, seleção e dominância (Savio et al., 1988).

Desenvolvimento folicular inicial

O crescimento folicular refere-se ao desenvolvimento de um folículo ovariano a partir do primordial à fase pré-antral (McNatty et al., 1999). Rajakoski (1960) demonstrou que, dentro de um ciclo estral, 50 a 400 folículos deixam o conjunto de folículos primordiais e passam a desenvolver as fases iniciais antrais. No entanto, a maioria destes folículos são submetidos à atresia. O desenvolvimento inicial de folículos primordiais é independente de gonadotrofinas, pois os receptores de FSH não são expressos em folículos primordiais (Gong et al., 1996; Braw-Tal e Yossefi, 1997). Esta observação indica que a iniciação do crescimento folicular envolve fatores parácrinos e autócrinos, em vez de endócrinas (McNatty et al., 1999).

Recrutamento folicular

Após a ovulação, um grupo de três a seis folículos começam a crescer mais do que 5 mm de diâmetro. Isto é definido como fase de recrutamento de uma onda folicular (Fortune, 1994). O início do recrutamento folicular é associado a aumentos das concentrações de FSH circulante (Adams et al., 1992). Os folículos não se desenvolvem além de 4 mm de diâmetro em vacas com concentrações de FSH diminuída (Gong et al., 1996). Assim, o desenvolvimento para além de 4 mm de diâmetro é considerado gonadotrofina dependentes. Outros fatores podem também desempenhar um papel durante a fase de recrutamento. Os folículos adquirem recursos esteroidogênicos durante a fase de recrutamento, após o surgimento das células da granulosa, tornando-se capazes de produzir quantidades significativas de estradiol. (Webb et al., 1999). O fator de crescimento semelhante a insulina - I (IGF-I), apresenta receptores presentes nos folículos dos ovários (Izadyar et al., 1997; Kolle et al., 1998; Spicer e Echterkamp, 1994). Os estudos in vitro mostraram que o IGF-I atuou sinergicamente com LH e FSH para estimular a proliferação de células da granulosa de bovino cultivadas (Gong et al., 1993).

Seleção folicular

Vários folículos em crescimento dentro de uma onda têm o potencial para se diferenciarem em um folículo dominante. O processo de selecção do folículo dominante em bovinos ocorre entre 36 e 48 h após o início da onda folicular (Bao et al., 1997).

Quando um folículo é escolhido ao acaso, enquanto outros folículos de tamanho semelhante sofrem ablação, o folículo retido desenvolve as características de um folículo dominante (Gibbons et al., 1997). O desvio folicular aparentemente envolve uma redução nas concentrações sistêmicas de FSH abaixo das concentrações requeridas pelos folículos menores (Ginther et al., 2000). Os folículos em processo de seleção desenvolvem capacidade de supressão de FSH (Gibbons et al., 1999), a medida que ocorre produção de estrógeno, assim como de inibina (Ginther et al., 2000; Martin et al., 1991). A seleção de um folículo dominante está associada com a iniciação da expressão de receptores de LH (Bao et al., 1997; Xu et al., 1995). No entanto, a divergência do folículo dominante ocorre quando as concentrações circulantes de FSH, que decrescem depois do recrutamento (Webb et al., 1999). Assim, o folículo com a maior concentração de estradiol durante o recrutamento será o primeiro folículo para desenvolver receptores de LH nas células da granulosa e, por conseguinte, capacitando a sobrevivência a concentrações decrescentes de FSH (Ginther et al., 1997; Kulick et al., 1999).

Dominancia folicular

O período de dominância é caracterizado pela presença de um folículo grande (> 10 mm de diâmetro) que suprime o desenvolvimento de folículos mais pequenos. Através da influência da inibina, diminuindo assim as concentrações circulantes de FSH e evitando a continuação do crescimento folicular (Padmanabhan et al., 1984; Ginther et al., 2000). No entanto, as baixas concentrações de FSH são ainda necessários para o crescimento continuado de o folículo dominante (Ginther et al., 2000). As células da granulosa de folículos dominantes expressam níveis elevados de RNAm de aromatase, permitindo a conversão de grandes quantidades de androgénos produzidos pelas células da teca em estradiol (Xu et al., 1995; Bao et al., 1997).

O aumento da capacidade esteroidogênica de folículos dominantes é de suma importância para a sua persistência. Tal aumento da capacidade esteroidogênica está associado com a secreção pulsátil de LH (Webb et al., 1999). No entanto, se a frequência dos pulsos de LH for demasiadamente baixa, como ocorre durante o diestro, o crescimento do folículo dominante é prejudicado. O IGF-I sensibiliza o folículo dominante para os efeitos do LH e aumenta sua capacidade esteroidogênica, assim como estimula as células da granulosa bovina a exercer sua função esteroidogênica (Gong et al., 1991; Spicer et al., 1993). Em células da teca bovina, o IGF-I aumenta o número de

sítios de ligação de LH e aumenta a produção induzida pelo LH de androsterona in vitro, aumentando assim a produção de substrato para a conversão subsequente para o estradiol nas granulosa células (Stewart et al., 1996).

Sincronização do estro

A reprodução animal constitui um dos elementos de maior relevância que afetam diretamente a eficiência e a rentabilidade dos sistemas produtivos. A eficiência da reprodutiva em ruminantes depende de vários fatores, entre eles, o estado sanitário, nutricional, fisiológico e o desenvolvimento normal do ciclo estral, tornando a fêmea apta a ovular e manter o desenvolvimento embrionário até o momento da parição. Assim, a eficácia dos métodos reprodutivos é uma decorrência do percentual de fêmeas em estro e a taxa de fecundação em sistemas de sincronização e inseminação. No entanto, a eficiência reprodutiva ainda deixa a desejar. Como exemplo clássico, sabe-se que o intervalo de partos em uma fêmea bovina é de 12 meses, mas tem sido relatada uma variação de 14 a 21 meses fazendo com que o sistema produtivo tenha sua rentabilidade comprometida (Neves et al., 2010).

Somatotropina bovina

A somatotropina bovina (bST) ou hormônio do crescimento (GH) é um hormônio protéico, oriundo da hipófise, e transportado através do sangue, influenciando o desempenho metabólico e fisiológico de diversos órgãos do corpo (Lucy, 2000; Kozicki et al., 2005). A somatotropina foi descoberta a mais de 70 anos, através de experimentos, onde foram injectados extrato da pituitária de bovinos, para aumento da produção leiteira. Este fator extrato foi chamado somatotropina a partir da derivação grega que significa "o crescimento do tecido" (Asimov and Krouze, 1937).

Através da descoberta da tecnologia do DNA recombinante, tornou-se possível a produção de bST, mas apenas a partir de 1994 a empresa Monsanto iniciou a produção e comercialização do bST como Posilac[®] (Santos, 1997).

Sendo a somatotropina, um hormônio de importância fundamental no desenvolvimento do organismo, vários estudos vem sendo desenvolvidos objetivando esclarecer duvidas ainda existentes sobre o papel do hormônio do crescimento, assim como sua influência sobre o IGF-I.

3- Referências Bibliográficas

- AALI, M. Ovarian follicular dynamics, lh profiles, corpus luteum function and pregnancy follow ing two ovulation synchronization/timed artificial insemination protocols in cattle. **PhD Dissertation**. The University of British Columbia, p. 1–223. 2003.
- ADAMS, G.P.; MATTERI, R.L.; GINTHER, O.J. The effect of progesterone on growth of ovarian follicles, emergence of follicular waves and circulating FSH in heifers. **J Reprod Fertil**. 95:627-640. 1992.
- ALEIXO, M.A.; KOZICKI, L.E.; WEISS, R.R.; SEGUI,M.S.; PERCY JUNIOR, R. A somatotropina recombinante bovina (bst) e a dinâmica folicular em bovinos leiteiros. **Archives of Veterinary Science**. v.10, n.2, p.19-27, 2005.
- ASIMOV, G.J.; KROUZE, N.K. The lactogenic preparations from the anterior pituitary and the increase milk yield from cows. **J Dairy Sci**. 20:289-306. 1937.
- BAO, B.; GARVERICK, H. A.; SMITH, G. W.; SMITH, M. F.; SALFEN, B. E.; YOUNGQUIST, R. S. Changes in messenger RNA encoding LH receptor, cytochrome P450 side chain cleavage, and aromatase are associated with recruitment and selection of bovine ovarian follicles. **Biol. Reprod**. 56:1158. 1997.
- BAUMAN, D. E. Bovine somatotropin: review of an emerging animal technology. **J Dairy Sci**. 75: 3432–3451, 1992.
- BEG, M.A.; BERGFELT, D.R.; KOT, K.; WILTBANK, M.C.; GINTHER, O.J. Follicular-fluid factors and granulosa-cell gene expression associated with follicle deviation. **Biol Reprod**. 64:432-441. 2001.
- BRAW-TAL, R.; S. YOSSEFI. Studies in vivo and in vitro on the initiation of follicle growth in the bovine ovary. **J. Reprod. Fertil**. 109:165. 1997.
- ETHERTON, T. D.; D. E. BAUMAN. Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals. **Physiol. Rev**. 78:745–761, 1998.
- FORTUNE, J.E.; QUIRK, S.M. Regulation of steroidogenesis in bovine preovulatory follicles. **J Anim Sci**. 66:1. 1988.
- FORTUNE, J.E.; SIROIS, J.; QUIRK, S.M. The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle. **Theriogenology**. 29:95-109. 1988.

- FORTUNE, J.E. Ovarian Follicular Growth and Development in Mammals. **Biology of Reproduction**. 50, 225-232. 1999.
- GIBBONS, J.R.; WILTBANK, M.C.; GINTHER, O.J. Functional interrelationships between follicles greater than 4 mm and the follicle-stimulating hormone surge in heifers. **Biol Reprod**. 57:1066-1073. 1997.
- GINTHER, O.J.; KASTELIC, J.P.; KNOPF, L. Composition and characteristics of follicular wave during the bovine estrous cycle. **Anim Reprod Sci**. 20:187-200. 1989.
- GINTHER, O.J.; KOT, K.; KULICK, L.J.; WILTBANK, M.C. Emergence and deviation of follicles during development of follicular waves in cattle. **Theriogenology**. 48:75-87. 1997.
- GINTHER, O.J.; BERGFELT, D. R.; KULICK, L. J.; KOT, K. Selection of the dominant follicle in cattle: role of estradiol. **Biol. Reprod**. 63:383-389. 2000.
- GOMES, W.R. The estrous cycle. Physiology of Reproduction and Artificial Insemination of Cattle. 2ª edição, p. 52-90. **W. H. Freeman and Co.**, San Francisco. 1978.
- GONG, J.G.; BRAMLEY, T.A.; WEBB, R. The effect of recombinant bovine somatotropin on ovarian function in heifers: follicular populations and peripheral hormones. **Biology of Reproduction**. v.45, p.941-949, 1991.
- GONG, J.G.; BRAMLEY, T.A.; WEBB, R. The effect of recombinant bovine somatotropin on ovarian follicular growth and development in heifers. **Journal of Reproduction and Fertility**. v.97, p.247-254, 1993.
- GONG, J.G.; BRAMLEY, T.A.; WILMUT, I. et al. Pretreatment with recombinant bovine somatotropin enhances the superovulatory responses to FSH in heifers. **Theriogenology**, v.45, p.611-622, 1996.
- GREGG, D.W.; ALLEN, M.C.; NETT, T.M. Estradiol-induced increase in number of gonadotropin-releasing hormone receptors in cultured ovine pituitary cells. **Biol Reprod**. 43(6): 1032-1036. 1990.
- HANSEL, W.; ECHTERNKAMP, S.E. Control of ovarian function in domestic animals. **Am Zoologist**. 12:225-243. 1972.
- HARVEY, S.; HULL, K. L. Growth hormone: roles in female reproduction. **Journal of Endocrinology**. 168, 1-23. 2001.

HARVEY, S.; HULL, K. L. Growth Hormone and Reproduction: A Review of Endocrine and Autocrine/Paracrine Interactions. **International Journal of Endocrinology**. 2014.

HENRICKS, D.M.; DICKEY, J. F.; NISWENDER, G.D. Serum luteinizing hormone and plasma progesterone levels during the estrous cycle and early pregnancy in cows. **Biol Reprod**. 2:346-351. 1970.

HILLIER, S.G.; SMYTH, C.D.; WHITELAW, P.F.; MIRO, F.; HOWIES, C.M. Gonadotrophin control of follicular function. **Horm Res**. 43:216-223. 1995.

IRELAND, J.J.; MIHM, M.; AUSTIN, E.; DISKIN, M.G.; ROCHE, J. F. Historical perspective of turnover of dominant follicles during the bovine estrous cycle: key concepts, studies, advancements, and terms. **J Dairy Sci**. 83:1648-1658. 2000.

IZADYAR, F.; VAN TOL, H.T.; COLENBRANDER, B.; BEVERS, M.M.; Stimulatory effect of growth hormone on in vitro maturation of bovine oocytes is exerted through cumulus cells and not mediated by IGF-I. **Mol. Reprod. Dev**. 47, 175–180. 1997.

KING GJ. Reproduction in Domesticated Animals. **Elsevier Science**. World Animal Science, B 9. 1993.

KIRBY, C. J.; THATCHER, W. W.; COLLIER, R. J.; SIMMEN, F. A.; LUCY, M. C. Effects of growth hormone and pregnancy on expression of growth hormone receptor, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-2 and -3 genes in bovine uterus, ovary and oviduct. **Biol. Reprod**. 55:996–1002. 1996.

KNICKERBOCKER, J.J.; WILTBANK, M.C.; NISWENDER, G.D. Mechanisms of luteolysis in domestic livestock. **Domes Anim Endocrinol**. 51:91-107. 1988.

KOLLE, S.; SINOWARTZ, F.; BOIE, S.; LINCOLN, D. Developmental changes in the expression of the growth hormone receptor messenger ribonucleic acid and protein in the bovine ovary. **Biol. Reprod**. 59:836–842. 1998.

KOZICKI, L.E.; SEGUI, M.S.; FANTINI FILHO, J.C.; PRADO, F.R.A.; MATTÉ, F. ; GLASER JR, P.; WEISS, R.R. The bovine somatotrophin in the estrus cycle and its relationships with the ovarian follicular recruitment in cows. **Archives of Veterinary Science**. v. 10, n. 1, p. 35-44. 2005.

KULICK, L.J.; KOT, K.; WILTBANK, M.C.; GINTHER, O.J. Follicular and hormonal dynamics during the first follicular wave in heifers. **Theriogenology**. 52: 913-21. 1999.

LOUIS, T. M.; HAFS, H. D.; SEGUIN, B. E. Progesterone, LH, estrus and ovulation after prostaglandin F₂ in heifers. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.** 143:152-155. 1973.

LUCY, M. C.; BOYD, C. K.; KOENIGSFELD, A. T.; OKAMURA, C. S. Expression of somatotropin receptor messenger ribonucleic acid in bovine tissues. **J. Dairy Sci.** 81:1889–1895. 1998.

LUCY, M.C. Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle. **Journal of Dairy Science.** v.83, p.1635-1647, 2000.

PERKS, C.M.; DENNING-KENDALL, P.A.; GILMOUR, R.S.; WATHES, D.C. Localization of messenger ribonucleic acids for insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and the type 1 IGF receptor in the ovine ovary throughout the estrous cycle. **Endocrinology.** 136:5266-5273. 1995.

MAGALHÃES, D.M; SALES, E.T; PADILHA, R.T; SILVA, T.F.P; TONIOLI,R; FIGUEIREDO, J.R. Growth Hormone (GH) and Insulin-like growth factor I (IGF-I): major regulators of folliculogenesis in vivo and in vitro. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, Belo Horizonte, v.36, n.1, p.32-38. 2012.

MARTIN, T. L.; FOGWELL, R. L.; IRELAND, J. J.. Concentrations of inhibins and steroids in follicular fluid during development of dominant follicles in heifers. **Biol. Reprod.** 44:693. 1991.

MCNATTY, K. P.; HEATH, D. A.; LUNDY, T.; FIDLER, A. E.; QUIRKE, L.; O'CONNEL, A.; SMITH, P.; GROOME, N.; TISDALL, D. J.. Control of early ovarian follicular development. **J. Reprod. Fertil. Suppl.** 54:3. 1999.

NEVES, J. P.; MIRANDA, K.L.; TORTORELLA, R.D. Progresso científico em reprodução na primeira década do século XXI. **R. Bras. Zootec.**, v.39, p.414-421, 2010.

NISWENDER, G.D.; JUENGEL, J.L.; SILVA, P.J.; ROLLYSON, M.K.; MCLINTOSH, E.W. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. **Physiol Reviews.** 80:1-29. 2000.

ORTMANN, O.; BAKHIT, M.; BLOH, P.; SCHULZ, K.D.; EMONS, G. Ovarian steroids modulate gonadotropin-releasing hormone-induced biphasic luteinizing hormone secretory responses and inositol phosphate accumulation in rat anterior pituitary cells and alpha T3-1 gonadotrophs. **J Steroid Biochem Mol Biol.** 54(3-4): 101-109. 1995.

PADMANABHAN, V.; CONVEY, E. M.; ROCHE, J. F.; IRELAND, J. J. Changes in inhibin-like bioactivity in ovulatory and atretic follicles and utero-ovarian venous blood after prostaglandin-induced luteolysis in heifers. **Endocrinology**. 115. 1984.

RAJAKOSKI, E. The ovarian follicular system in sexually mature heifers with special reference to seasonal, cyclical and left right variations. **Acta Endocrinologica**. Suppl.55:1. 1960.

RISLEY, M. E. Progestin regulation of follicular dynamics in beef cattle. **Master Thesis**. University of Missouri. Columbia. 2009

ROCHE, J.F.; MIHM, M.; DISKIN, M.G.; IRELAND, J.J. A review of regulation of follicle growth in cattle. **J Anim Sci**. 76:16-29 (Suppl. 3). 1998.

SANTOS, J.E.P. Effect of grain processing, protein quality and bst on lactation performance and ovarian activity of dairy cows. **PhD Dissertation**. The University of Arizona. 1997.

SAVIO, J. D.; KEENAN, L.; BOLAND, M.P.; ROCHE, J.F. Pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle of heifers. **J. Reprod. Fertil**. 83:663- 671. 1988.

SCHALLENBERGER, E.; SCHAMS, D.; BULLERMANN, B.; WALTERS, D.L. Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian steroids and ovarian oxytocin during prostaglandin- induced regression of the corpus luteum in the cow. **J. Reprod. Fertil**. 71:493- 501. 1984.

SORENSEN, A.M. Estrus and the estrous cycle “Animal reproduction principles and practices”. **McGraw-Hill publications in the agricultural sciences**. 1979.

SPICER, L. J.; ECHTERNKAMP, S. E. The ovarian insulin and insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animals. **Domest. Anim. Endocrinol**. 12 :223. 1995.

SPICER, L. J.; ALPIZAR,E.; ECHTEMKAMP, S. E. Effects of insulin-like growth factor I and gonadotropins on bovine granulosa cell proliferation, progesterone production, estradiol production, and (or) insulin-like growth factor I production in vitro. **J. Anim. Sci**. 71:1232. 1993 .

STEWART, R. E.; SPICER, L. J.; HAMILTON, T. D.; KEEFER, B. E.; DAWSON, L. J.; MORGAN, G. L.; ECHTERNKAMP, S. E.. Levels of insulin-like growth factor (IGF) binding proteins, luteinizing hormone and IGF-I receptors, and steroids in dominant

follicles during the first follicular wave in cattle exhibiting regular estrous cycles. **Endocrinology**. 137 -.2842. 1996.

THATCHER, W.W.; DRIST, M.; SAVIO, J.D.; MACMILLAN, K.L.; ENTWISTLE, K.W.; SCHMITT, E.J.; DE LA SOTA, R.L.; MORRIS, G.R. New clinical uses of GnRH and its analogues in cattle. **Anim Reprod Sci**. 33:27-49. 1993.

WHITMAN, R. W. Weight change, body condition, and beef cow reproduction. **Ph.D. Dissertation**. Colorado State University, Fort Collins, CO. 1975.

WALTERS, D.L.; SCHALLENBERGER, E. Pulsatile secretion of gonadotropins, ovarian steroids and ovarian oxytocin during the periovulatory phase of the oestrous cycle in the cow. **J Reprod Fertil**. 71:503-512. 1984.

WEBB, R.; CAMPBELL, B. K.; GARVERICK, H. A.; GONG, J. G.; GUTIERREZ, C. G.; ARMSTRONG, D. G.. Molecular mechanisms regulating follicular recruitment and selection. **J. Reprod. Fertil. Suppl**. 54:33. 1999.

XU, Z. Z.; GARVERICK, H. A.; SMITH, G. W.; HAMILTON, S. A.; YOUNGQUIST, R. S. Expression of follicle- stimulating hormone and luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acids in bovine follicles during the first follicular wave. **Biol. Reprod**. 53:951. 1995a.

XU, Z. Z.; GARVERICK, H. A.; SMITH, G. W.; HAMILTON, S. A.; YOUNGQUIST, R. S. Expression of messenger RNA encoding cytochrome P450 side chain cleavage, cytochrome P450 17 α -hydroxylase and cytochrome P450 aromatase in bovine follicles during the first follicular wave. **Endocrinology**. 136:98. 1995b.

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DA SOMATOTROPINA BOVINA (bST) DURANTE A SINCRONIZAÇÃO DA OVULAÇÃO, NA CONCENTRAÇÃO HORMONAL E SUBSEQUENTE DESENVOLVIMENTO FOLICULAR

Introdução

O processo de foliculogênese pode ser definido como o desenvolvimento folicular desde o estágio primordial até o estágio pré-ovulatório, sendo controlado por elementos endócrinos, parácrinos e autócrinos. Os fatores de crescimento são sistemas complexos que desempenham papel regulatório e modulatório sobre as funções ovariana e uterina, resultando em efeitos tróficos sobre o endométrio e o embrião, assim como sobre o crescimento e regeneração tecidual (Jennische et al., 1992).

O destino de um folículo, portanto, depende do equilíbrio entre os fatores estimulatórios e inibitórios no ovário. Os fatores estimulantes são responsáveis pela sobrevivência e pelo desenvolvimento folicular, enquanto os inibitórios são aqueles responsáveis pela atresia (Magalhães et al., 2012). Dentre os fatores envolvidos nessa regulação da foliculogênese, pode-se destacar a ação do eixo somatotrópico, tido como componente fundamental para a diferenciação de diversas células e tecidos, sendo formado pelo hormônio do crescimento (GH) o receptor de GH, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), as proteínas carreadoras de IGF, e os receptores de IGF (Radcliff et al., 2004).

O GH (hormônio do crescimento ou somatotropina) é um hormônio somatotrófico secretado pelo lobo anterior da hipófise na circulação, o qual se liga a receptores nos tecidos alvo, induzindo a proliferação e diferenciação celular (Herrington e Carter-Su, 2001). A sinalização intracelular após a ativação de receptores de GH induz uma vasta gama de respostas celulares, incluindo a síntese e secreção de IGF-1 (Lucy, 2000). Os IGFs (IGF-I e IGF-II) podem ser produzidos na maioria dos órgãos e tecidos do organismo, porém por não existir um órgão de armazenamento, a secreção destes fatores ocorre à medida que eles são produzidos (Yakar et al., 2002). No ovário, o IGF-I possui sua origem nas células da granulosa e tem como principal função estimular o desenvolvimento folicular nas fases pré-antral e antral (Armstrong e Benoit, 1996). O útero bovino, assim como o embrião/ conceito têm receptores para GH e IGF-I que permitem a ação endócrina, parácrina e autócrina de ambos os hormônios durante o estabelecimento da gravidez (Lucy, 2000).

Com o surgimento da biotecnologia de DNA recombinante, tornou-se possível a produção em larga escala de bST e desde então, a utilização de bST exógena tem sido amplamente utilizada tanto com a finalidade de aumentar a produção leiteira quanto para produzir melhores índices reprodutivos (Santos et al., 2001). O objetivo desse trabalho foi avaliar a influência e o efeito do bST na produção hormonal e no desenvolvimento do folículo dominante, durante a sincronização do estro.

Material e métodos

Animal e Tratamento

O experimento foi desenvolvido na North Florida Research and Education Center em Marianna, Flórida. Foram utilizadas 30 vacas multíparas da raça Brangus, submetidas a um protocolo de pré-sincronização do estro e sincronização 7-d CO-Synch + CIDR. Na pré-sincronização, as vacas receberam uma injeção de 100mg de GnRH (2mL Ovacyst™; Bayerl) e inserção do CIDR (1,38g P₄; Pfizer) [d -17] com uma injeção de 25mg de PGF_{2α} (5mL Prostagmate™; Bayer) e retirada do CIDR [d -10], seguido de uma injeção de 100mg de GnRH [d -8] 48 h após a retirada do CIDR (figura 1).

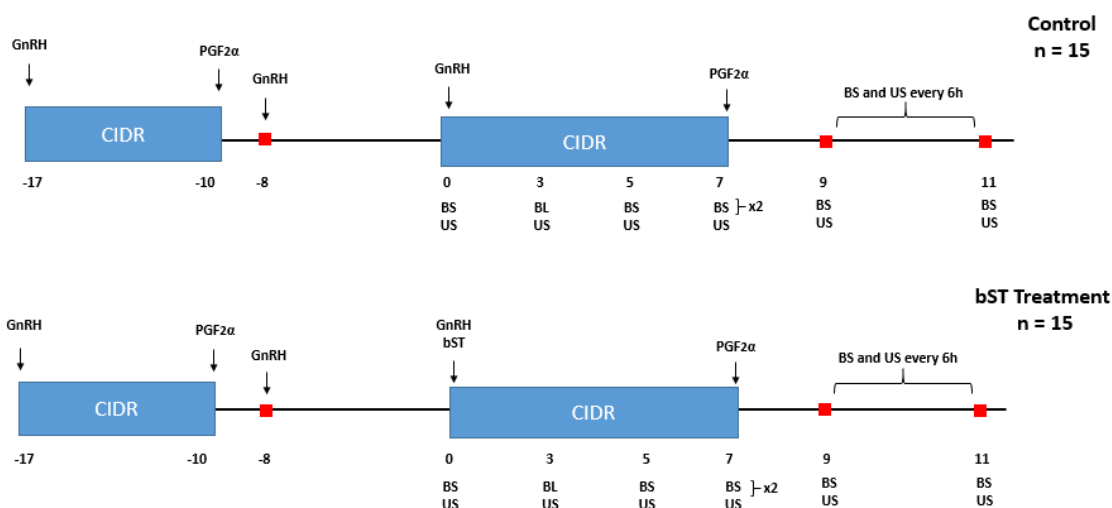


Figura 1. Cronograma experimental.

Na sincronização as vacas receberam 100mg de GnRH (2mL Ovacyst™; Bayerl), inserção do CIDR (1,38g P₄; Pfizer), no grupo tratamento foi realizado a aplicação de 500mg bST (Posilac, Elanco Animal Health) [d 0], com uma injeção de 25mg de PGF_{2α} (5mL Prostagmate™; Bayer) e retirada do CIDR [d 7].

As vacas foram selecionadas aleatoriamente por idade e escore corporal (BCS), divididos em dois grupos, controle (CTL, n=15) e tratamento (bST, n=15) designadas para receber o tratamento de uma injeção de 500 mg de rbST por via subcutânea na área da fossa isquial. BCS individuais (escala de 1 a 9; Whitman, 1975) foram atribuídos em d -17 no início da pré-sincronização de estro.

Ultrassonografia e Mensuração

A avaliação do desenvolvimento e dominância folicular foi determinada por ultrassonografia transretal nos dias d (0, 3, 5 e 7) e 48 horas até 96 horas, após o d 7, com repetições a cada 6 horas (Figura 2). As imagens foram obtidas através do ultrassom

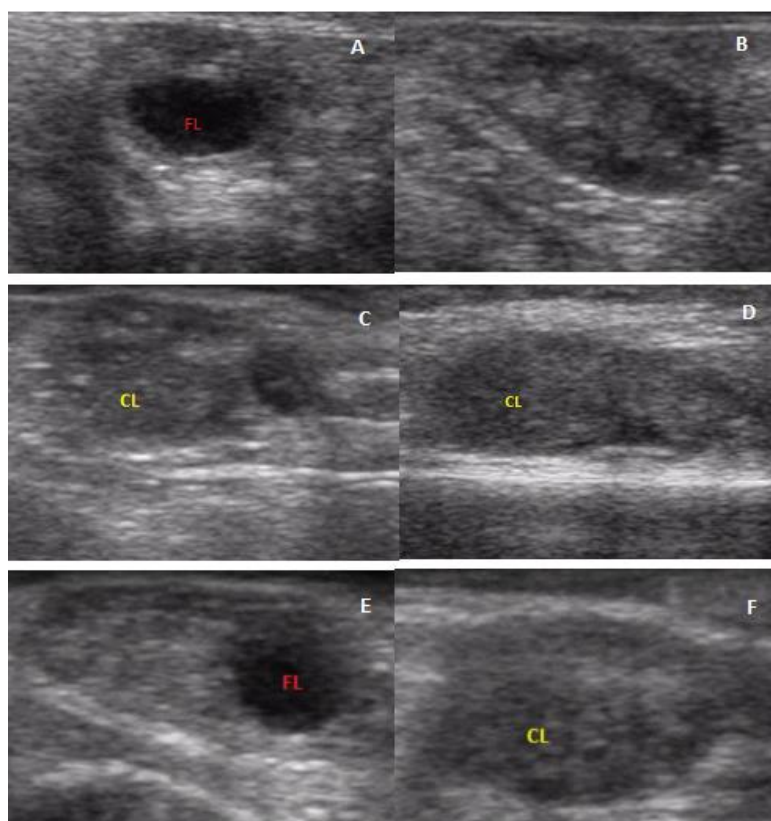


Figura 2. Imagens ultrassonográfica do desenvolvimento folicular. D0(A), D3(B), D5(C), D7(D), D9-(E), D11-(F).

portátil Ibex equipado com um transdutor multi-frequência linear de 5 MHz (EI Medical Imaging). Foi desenvolvido um mapa do ovário onde simultaneamente a cada imagem ultrassonográfica, as imagens eram desenhadas correspondentes a cada dia de avaliação (Anexo 1). Para a avaliação do diâmetro folicular, as imagens foram mensuradas duas vezes, através do ultrassom, onde foi calculado a média entre as duas medições.

Coleta de sangue e Análise

Amostras de sangue de cada vaca foram coletadas da veia jugular em tubos de 10mL, contendo 143 UI de heparina Na (d 0, 3, 5, 7, 7.1, 9, 9.5, 10, 10.5, 11; Vacutainer, Becton Dickinson Inc., Franklin Lakes, NJ). As amostras de sangue foram imediatamente colocadas em gelo, e depois centrifugou-se a 1500 xg, a 4 ° C durante 15 min. O plasma foi transferido para frascos de polipropileno e armazenado a -20 ° C. As concentrações de IGF-1, P₄, E₂ total foram determinadas pelo sistema de imunoensaio (IMMULITE 1000, Siemens, Munique, Alemanha).

Análise estatística

As vacas foram selecionadas por idade, BCS e distribuídas aleatoriamente aos tratamentos. Todos os dados foram analisados como um delineamento em blocos casualizados com o pacote estatístico SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC) tendo como unidade experimental o animal. As diferenças de tratamento com $P \leq 0,01$ foram considerados significativos.

Resultados e Discussão

Das 30 vacas selecionadas para o estudo, apenas 23 foram escolhidas para dar continuidade ao experimento, os 7 animais excluídos tiveram problemas de sincronização, impossibilitando a continuidade no experimento. A média do escore corporal dos animais avaliados foi de $6,11 \pm 0,63$ e $6,02 \pm 0,68$, para os animais do grupo controle e tratamento, respectivamente, não apresentando diferenças significativas de 1%.

Os parâmetros selecionados para análise do estudo foram avaliação da dinâmica folicular e dos hormônios progesterona, estrógeno, fator de crescimento semelhante a insulina – I. Para progesterona, estrógeno e diâmetro folicular, não foi possível observar diferença significativas para $P \leq 0,01$ (tabela 1). Com relação a IGF-I observou-se diferença estatística entre os tratamentos.

Tabela 1. Avaliação hormonal de vacas submetidas ou não à aplicação de somatotropina recombinante bovina

	bST	CTL
Progesterona ng/ml	4,6701 ± 0,41	4,584 ± 0,41
Estrógeno pg/ml	90,5598 ± 8,63	96,494 ± 8,62
Diâmetro folicular (mm)	10,15 ± 0,59	10,73 ± 0,65
IGF-1 ng/ml	72,9737 ± 8,72 ^a	119,34 ± 8,72 ^b

Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha indicam valores diferentes pelo teste t-Student (P<0,01).

Receptores para GH foram detectados em maior quantidade no CL bovino (Lucy et al., 1993b; Lucy et al., 1995a) do que outros tecidos reprodutivos examinados tal como o ovário sem tecido lúteo, oviduto e endométrio (Kirby et al., 1995). Chase et al. (1998) estudaram o desenvolvimento do CL em gado com deficiência do receptor de hormônio de crescimento, onde se observou a diminuição do tamanho do CL e das concentrações de progesterona no plasma em comparação com as vacas normais. Os autores concluíram que GH e/ou IGF-I são necessários para a formação e desempenho das funções normais do CL. Além disso, um efeito estimulador da GH sobre a síntese de progesterona foi demonstrada em células da granulosa luteinizadas (Wathes et al., 1995).

Os efeitos do tratamento do bST sobre a formação e desenvolvimento CL não foram completamente elucidados. Muito embora não tenha sido possível observar diferença significativa para os valores de concentração plasmática de progesterona (gráfico 1), assim como outros autores (Dalton e Marcinkowski, 1994; De la Sota et al., 1993; Gong et al., 1993a; Kirby et al., 1997b; Lucy et al., 1993a; Lucy et al., 1994a), divergindo de alguns autores que observaram uma associação positiva, em vacas tratadas com bST, entre o aumento do peso do CL e as concentrações de progesterona no plasma (Gallo e Block, 1991; Lucy et al., 1994b; Lucy et al., 1995b).

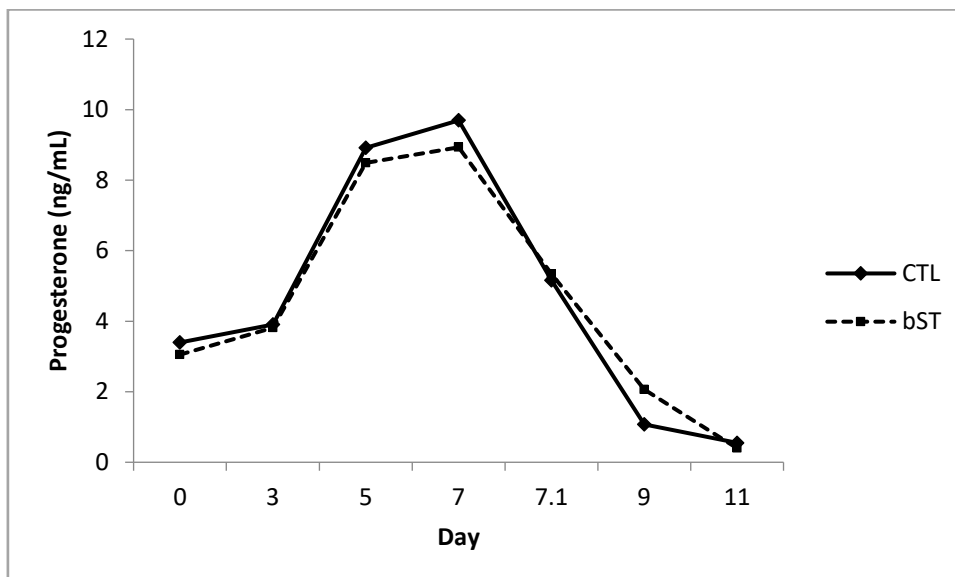


Gráfico 1. Concentração hormonal de progesterona.

Dados relativos ao valor médio do diâmetro do folículo dominante (Tabela 1) e concentração plasmática de estrógeno (gráfico 2), não evidenciaram diferenças significativa, assim como Aleixo et al. (2005), Kozicki et al., (2005), Buratini et al., (2000), Gong et al., (1997), Starbuck, Inskip, Dailey (2005), Kirby, Wilson, Lucy (1997), Kassa et al., (2002), muito embora Flores et al. (2014) obtiveram um maior diâmetro folicular de vacas em anestro tratadas com bST, assim como sua associação com o FSH aumentou o diâmetro folicular (Ramos et al. 2007).

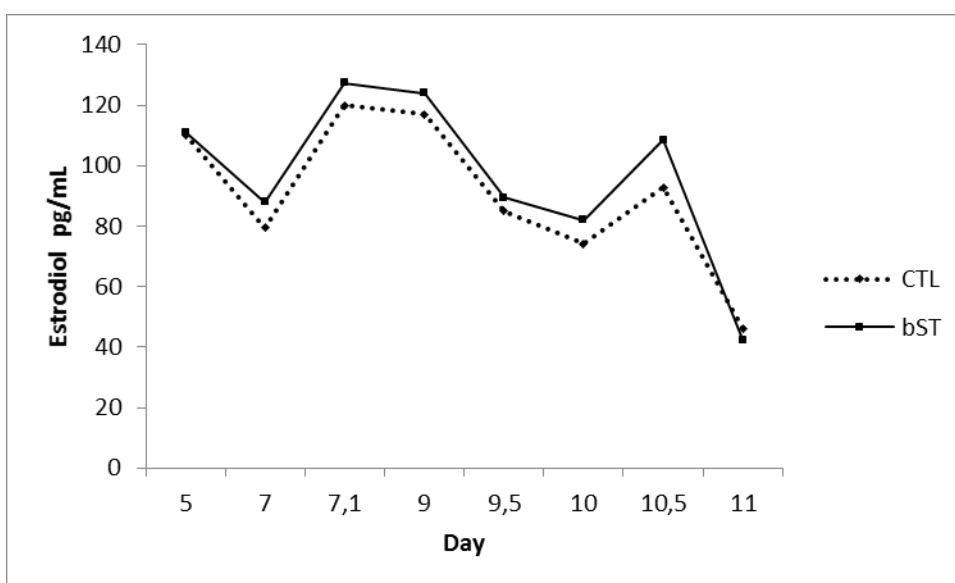


Gráfico 2. Concentração hormonal de estrógeno.

A estimulação do bST, tem revelado aumentos do GH e do IGF-1 sugerindo a participação dessas substâncias sobre o estímulo do desenvolvimento folicular e atuando como fator de crescimento intra-ovariano (Kuehner et al., 1993; Gong et al., 1996; Bevers et al., 1997; Kirby et al., 1997; Cushman et al., 2001; Gluckmann et al., 1987; Peel e Bauman, 1987; Lucy et al. (1993), Gong et al. (1997), Kirby et al. (1997).

De acordo com Kirby et al. (1997), após a utilização de bST durante 16 dias, foi observado um aumento nas concentrações de IGF, muito embora a expressão IGF ovário não foi alterada. Indicando que o IGF sistêmico exerce papel importante na manutenção do crescimento de folículos antrais de IGF produzido localmente. Estudos de Gong et al. (1997) e Joyce et al. (2000) observaram aumento nos folículos 5 e 9 mm, levando a considerar que a utilização de bST influencia o desenvolvimento do folículo antral, mediado através de aumentos da concentração de IGF e/ou insulina. Estes resultados levaram os autores a concluir que o IGF não é necessário para o desenvolvimento folicular pré-antral, mas se fazem necessários para o crescimento de folículos antrais para tamanho ovulatório (Cushman et al. 2001; Lucy et al., 2000).

De acordo com o que foi avaliado nesse experimento, o tratamento com bST promoveu o aumento da concentração plasmática de IGF-1 (gráfico 3), assim como dados observados nos estudos de Buratini et al. (2000), Herrler et al. (1994), Roth et al., (2002).

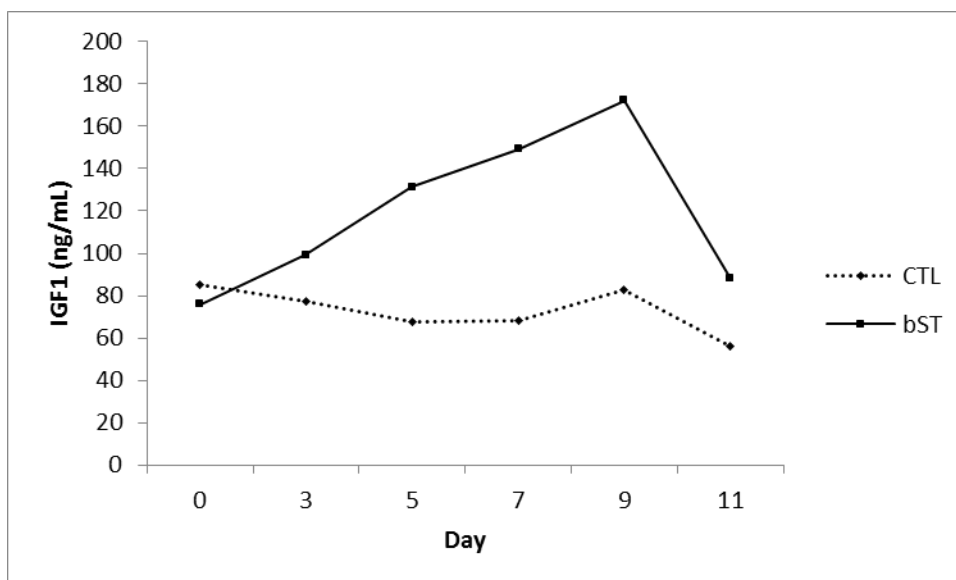


Gráfico 3. Concentração hormonal de Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1).

Existe a associação entre a aplicação de bST, o aumento na concentração de GH, IGF-1 e insulina no sangue e, conseqüentemente, o incremento na população folicular (Gong; Bramley; Webb, 1993). Gong et al. (1997) relatam que a administração de

diferentes doses de bST em novilhas resultam em aumento das concentrações de GH, no entanto somente altas doses de bST foram associadas ao incremento das concentrações de IGF-1 e insulina. Os autores observaram alterações na população folicular quando os animais apresentaram aumento nas concentrações de IGF-1 e não quando apenas houve aumento do GH. Receptores de somatotropina e IGF-1 têm sido encontrados em oócitos bovinos imaturos e nas células da granulosa e do cumulus (Spicer et al., 1994; Spicer e Stewart, 1996; Izadyar et al., 1997; Kölle et al., 1998; Yoshida et al., 1998; Lonergan et al., 2000), podendo resultar em aumento da eficiência do desenvolvimento embrionário in vitro (Roth et al., 2002).

Conclusão

Frente aos resultados obtidos, o bST, quando aplicado em vacas, não exerceu influência nas concentrações hormonais de progesterona e estrógeno, nem tão pouco influenciou o diâmetro folicular, porém foi observado o aumento das concentrações de IGF-1.

Referências bibliográficas

ALEIXO, M.A.; KOZICKI, L.E.; WEISS, R.R.; SEGUI, M.S.; PERCY JUNIOR, R. A somatotropina recombinante bovina (bst) e a dinâmica folicular em bovinos leiteiros. **Archives of Veterinary Science**. v.10, n.2, p.19-27, 2005.

ARMSTRONG, J. D.; BENOIT, A. M.. Paracrine, autocrine, and endocrine factors that mediate the influence of nutrition on re- production in cattle and swine: An in vivo, IGF-I perspective. **J. Anim. Sci.** 74:18–35. 1996.

BURATINI, J. JR.; PRICE, C. A.; VISINTIN, J. A.; BO, G. A. Effects of dominant follicle aspiration and treatment with recombinant bovine somatotropin (BST) on ovarian follicular development in Nelore (*Bos indicus*) heifers. **Theriogenology** 54:421–431. 2000.

CHASE JR., C. C.; KIRBY, C. J.; HAMMOND, A. C.; OLSON, T. A.; LUCY, M. C.. Patterns of ovarian growth and development in cattle with a growth hormone receptor deficiency. **J. Anim. Sci.** 78:212. 1998.

CUSHMAN, R.A.; SOUZA, J.C.; HEDGPETH, V.S. Effect of long-term treatment with recombinant bovine somatotropin and estradiol on hormone concentrations and ovulatory response of superovulated cattle. **Theriogenology**, v.55, p.1533-1547, 2001.

DALTON, J. C.; MARCINKOSWSKI, D. P. Effect of sometribove administration on LH concentrations in dairy cattle. **Theriogenology** 41:437. 1994.

DE LA SOTA, R. L.; LUCY, M. C.; STAPLES, C. R.; THATCHER, W. W.. Effects of recombinant bovine somatotropin (sometribove) on ovarian function in lactating and nonlactating dairy cows. **J. Dairy Sci.** 76:1002. 1993.

FLORES, R.; LOOPER, M. L.; RORIE, R. W.; HALLFORD, D. M.; ROSENKRANS JR, C. F. Endocrine factors and ovarian follicles are influenced by body condition and somatotropin in postpartum beef cows. **J. Anim. Sci.** 86:1335–1344. 2014.

GALLO, G. F.; BLOCK, E. Effects of recombinant bovine somatotropin on hypophyseal and ovarian functions of lactating dairy cows. **J. Anim. Sci.** 71:343. 1991.

GONG, J. G.; BRAMLEY, T. A.; WEBB, R. The effect of recombinant bovine somatotropin on ovarian follicular growth and development in heifers. **J. Reprod. Fertil.** 97:247. 1993a.

GONG, J. G., G. BAXTER, T. A. BRAMLEY, AND R. WEBB. Enhancement of ovarian follicle development in heifers by treatment with recombinant bovine somatotropin: a dose- response study. **J. Reprod. Fertil.** 110:91. 1997.

GONG, J.G.; BRAMLEY, T.A.; WEBB, R. The effect of recombinant bovine somatotropin on ovarian follicular growth and development in heifers. **Journal of Reproduction and Fertility.** v.97, p.247-254, 1993.

HERRINGTON J, CARTER-SU C. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. **Trends Endocrinol Metab.** v.12, p.252-257, 2001.

HERRLER, A.; EINSPANIER, R.; SCHAMS, D. Effects of recombinant bovine somatotropin follicular IGF-I contents and the ovarian response following superovulatory treatment in dairy cows: a preliminary study. **Theriogenology**, v.41, p.601-611, 1994.

IZADYAR, F.; VAN TOL, H.T.; COLENBRANDER, B.; BEVERS, M.M.; Stimulatory effect of growth hormone on in vitro maturation of bovine oocytes is exerted through cumulus cells and not mediated by IGF-I. **Mol. Reprod. Dev.** 47, 175–180. 1997.

JENNISCHE, E.; ISGAARD, J.; ISAKSSON, O. G. P. Local expression of insulinlikegrowth factors during tissue growth and regeneration. The insulin-like growth factors – structure and biological functions. **Schofield, P. N.** Oxford: p. 221-239. 1992.

JOYCE, I. M., M. KHALID, AND W. HARESIGN. The effect of recombinant GH treatment on ovarian follicle growth and atresia in sheep. **Theriogenology** 54:327. 2000.

T. KASSA,*² J. D. AMBROSE,*³ A. L. ADAMS,*⁴ C. RISCO,[†] C. R. STAPLES, M.-J. THATCHER,[†] H. H. VAN HORN,* A. GARCIA,* H. H. HEAD,* AND W. W. THATCHER*Effects of Whole Cottonseed Diet and Recombinant Bovine Somatotropin on Ovarian Follicles in Lactating Dairy Cows. **J. Dairy Sci.** 85:2823–2830. 2002.

KIRBY, C. J., S. J. WILSON, AND M. C. LUCY. Response of dairy cows treated with bovine somatotropin to a luteolytic dose of prostaglandin F2a. **J Dairy Sci.** 80:286. 1997.

KIRBY, C. J., M. F. SMITH, D. H. KEISLER, AND M. C. LUCY. Follicular function in lactating dairy cows treated with sustained released bovine somatotropin. **J. Dairy Sci.** 80 :273. 1997a.

KOLLE, S.; SINOWARTZ, F.; BOIE, S.; LINCOLN, D. Developmental changes in the expression of the growth hormone receptor messenger ribonucleic acid and protein in the bovine ovary. **Biol. Reprod.** 59:836–842. 1998.

KOZICKI, L.E.; SEGUI, M.S.; FANTINI FILHO, J.C.; PRADO, F.R.A.; MATTÉ, F. ; GLASER JR, P.; WEISS, R.R. The bovine somatotrophin in the estrus cycle and its relationships with the ovarian follicular recruitment in cows. **Archives of Veterinary Science**. v. 10, n. 1, p. 35-44. 2005.

LONERGAN, P., A. GUTIERREZ-ADAN, B. PINTADO, T. FAIR, F. WARD, J. DE LA FUENTE, AND M. BOLAND. Relationship between time of first cleavage and the expression of IGF-I growth factor, its receptor, and two housekeeping genes in bovine two-cell embryos and blastocysts produced in vitro. **Mol. Reprod. Dev.** 57:146. 2000.

LUCY, M. C., J. C. BYATT, T. L. CURRAN, D. F. CURRAN, AND R. J. COLLIER. Placental lactogen and somatotropin: hormone binding to the corpus luteum and effects on the growth and function of the ovary in heifers. **Biol. Reprod.** 50:1136. 1994a.

LUCY, M. C. , R. J. COLLIER, M. L. KITCTREL, J. J. DIBNER, S. D. HAUSER, AND G. G. KRIVI. Immunohistochemical and nucleic acid analysis of growth hormone receptor populations in the bovine ovary. **Biol. Reprod.** 48:1219. 1993b.

LUCY, M. C., T. L. CURRAN, R. J. COLLIER, AND W. J. COLE. Extended function of the corpus luteum and earlier development of the second follicular wave in heifers treated with bovine somatotropin. **Theriogenology** 41:561. 1994b.

LUCY, M. C., R. L. DE LA SOTA, C. R. STAPLES, AND W. W. THATCHER. Ovarian follicular populations in lactating dairy cows treated with recombinant bovine somatotropin (sometribove) or saline and fed diets differing in fat content and energy. **J. Dairy Sci.** 76:1014. 1993a.

LUCY, M. C., D. HEAP, R. J. COLLIER, AND C. K. BOYD. Expression of alternate growth hormone receptor messenger RNA in endometrium and corpus luteum of cattle. **J. Anim. Sci.** 73:219. 1995a.

LUCY, M. C., W. W. THATCHER, R. J. COLLIER, F. A. SIMMEN, Y. KO, J. D. SAVIO, AND L. BADINGA. Effects of somatotropin on the conceptus, uterus, and ovary during maternal recognition of pregnancy in cattle. **Domest. Anim. Endocrinol.** 12:73. 1995b.

LUCY, M.C. Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle. **Journal of Dairy Science**. v.83, p.1635-1647, 2000.

MAGALHÃES, D.M; SALES, E.T; PADILHA, R.T; SILVA, T.F.P; TONIOLI,R; FIGUEIREDO, J.R. Growth Hormone (GH) and Insulin-like growth factor I (IGF-I): major regulators of folliculogenesis in vivo and in vitro. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, Belo Horizonte, v.36, n.1, p.32-38. 2012.

RADCLIFF, R. P.; VANDEHAAR, M. J.; KOBAYASHI, Y.; SHARMA, B. K.; TUCKER, H. A.; LUCY, M. C. Effect of dietary energy and somatotropin on components of the somatotropic axis in Holstein heifers. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 5, p. 1229- 1235, 2004.

ALESSANDRA DE ALMEIDA RAMOS¹, ADEMIR DE MORAES FERREIRA², WANDERLEI FERREIRA DE SÁ², JOÃO HENRIQUE MOREIRA VIANA², LUIZ SÉRGIO DE ALMEIDA CAMARGO², JULIANA POLISSENI², MARC HENRY. Efeito da somatotropina na população folicular, recuperação de oócitos e produção in vitro de embriões em vacas Gir. **R. Bras. Zootec.**, v.36, n.2, p.380-386, 2007

ROTH, Z.; ARAV, A.; BRAW-TAL, R. et al. Effect of treatment with follicle-stimulating hormone or bovine somatotropin on the quality of oocyte aspirated in the autumn from previously heat-stressed cows. **Journal of Dairy Science**, v.85, p.1398-1405, 2002.

SANTOS, R. A.; TEIXEIRA, J. C.; ABREU, L.R.; MUNIZ, J.A.; DERESZ, F. Efeito de diferentes doses de somatotropina bovina (r bst) na produção e composição do leite. **Ciênc. agrotec.**, v. 25, n. 6, p. 1435-1445, 2001.

L. J. SPICER² and R. E. STEWART. Interaction Among Bovine Somatotropin, Insulin, and Gonadotropins on Steroid Production by Bovine Granulosa and Thecal Cells. **J Dairy Sci** 79:813-821. 1996.

SPICER, L. J., E. ALPIZAR, AND R. K. VERNON. Insulin-like growth factor-I receptors in ovarian granulosa cells: Effect of follicle size and hormones. **Mol. Cell Endocrinol.** 102:69. 1994.

MELANIE J. STARBUCK, E. KEITH INSKEEP, ROBERT A. DAILEY. Effect of a single growth hormone (rbST) treatment at breeding on conception rates and pregnancy retention in dairy and beef cattle. **Animal Reproduction Science.** 93 349–359. 2006.

WATHES, D. C., C. M. PERKS, A. J. DAVIS, AND P. A. DENNING- KENDALL. Regulation of insulin-like growth factor-I and progesterone synthesis by insulin and growth hormone in the ovine ovary. **Biol. Reprod.** 53:882. 1995.

YAKAR S, ROSEN CJ, BEAMER WG, ACKERT-BICKNELL CL, WU Y, LIU JL, OOI GT, SETSER J, FRYSTYK J, BOISCLAIR YR, LEROITH D. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. **J Clin Invest**, v.110, p.771-781, 2002.

YOSHIDA, Y.; MIYAMURA, M.; HAMANO, S. et al. Expression of growth factor ligand and their receptor mRNAs in bovine ova during in vitro maturation and after fertilization in vitro. **Journal of Veterinary Medicine**, v.60, p.549-554, 1998.

Anexo 1

bST Study Ovary Mapping
NFREC
Ultrasound Data



CL



Follicle

Female ID: _____

Left Ovary	Right Ovary	Date / Comments

