

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**SOMATOTROPINA RECOMBINANTE BOVINA:
DA DESCOBERTA AOS PRINCIPAIS USOS NA PECUÁRIA LEITEIRA**

Autor: Tiago Conrad

Acadêmico da Faculdade de Veterinária

PORTO ALEGRE

2011/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**SOMATOTROPINA RECOMBINANTE BOVINA:
DA DESCOBERTA AOS PRINCIPAIS USOS NA PECUÁRIA LEITEIRA**

Autor: Tiago Conrad

**Trabalho apresentado como requisito
parcial para graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientador: Prof. Dr. Cláudio Estêvão
Farias Cruz**

PORTO ALEGRE

2011/2

RESUMO

A somatotropina - ou hormônio do crescimento - está envolvida no crescimento dos tecidos corporais, através de diversos mecanismos, entre eles a partição dos nutrientes. A partir da década de 80, esse hormônio passou a ser fabricado em larga escala, como somatotropina recombinante bovina (rbST), cuja principal aplicação em bovinos de leite é determinar um aumento na produção de leite. Trata-se de tecnologia em crescente expansão no cenário atual da agropecuária mundial. Outros estudos sobre o emprego da rbST, indicam melhora no ganho de peso de animais, diminuição do acúmulo de tecido adiposo e aumento do rendimento de carcaça em bovinos de corte, bem como aumento da viabilidade de oócitos na transferência de embriões. Estudos sobre seu uso, tanto na pecuária de corte quanto na de leite, têm sido, cada vez mais, comuns devido à multiplicidade de efeitos dessa substância. O presente trabalho apresenta uma revisão bibliográfica sobre o uso da rbST no aumento da produtividade leiteira, mecanismo de ação e aspectos associados, bem como dados sobre experimentais em produção de leite, reprodução e desempenho em pecuária de corte.

Palavras chave: somatotropina recombinante bovina, hormônio do crescimento, produtividade leiteira, bovinos de leite.

ABSTRACT

Somatotropin or growth hormone involved in the growth of body tissues through many mechanisms, like nutrients partitioning. Since the eighty's, this hormone is manufactured in large scale, as recombinant bovine somatotropin (rbST). The main use of this synthetic hormone, when administered to dairy cattle, is an enhancement of the milk yield. Nowadays, this technology is in crescent expansion in world cattle breeding. Several studies have been done about this issue due to the multiplicity from the effects of this hormone. They have shown that it might be an improvement in the weight gain, reduction of fatty tissues and increase of carcass yield in beef cattle and part of increases in oocyte viability in embryo transfer. The present work presents a bibliographic review about the use of rbST in milk yield, analyzing its action mechanism and related aspects. Moreover, this paper includes data on milk yield, reproduction and beef cattle performance.

Key-words: recombinant bovine somatotropin, growth hormone, milk yield, dairy cattle.

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 05 |
| 2 | HISTÓRICO..... | 07 |
| 3 | CONCEITUAÇÃO..... | 09 |
| 4 | MECANISMO DE AÇÃO..... | 11 |
| 4.1 | Ação sobre o metabolismo de lipídeos..... | 15 |
| 4.2 | Ação sobre o metabolismo de carboidratos..... | 16 |
| 4.3 | Ação sobre o metabolismo de proteínas..... | 16 |
| 4.4 | Ação sobre a glândula mamária..... | 17 |
| 4.5 | A dieta e o ambiente como fatores determinantes ao mecanismo de ação..... | 18 |
| 5 | A SOMATOTROPINA RECOMBINANTE BOVINA NA PRODUÇÃO DE LEITE..... | 20 |
| 6 | USO DA RBST EM OUTRAS LINHAS DE PESQUISA..... | 23 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 25 |
| | REFERÊNCIAS..... | 27 |

1 INTRODUÇÃO

A produção animal no Brasil tem passado por um período de mudanças tanto no padrão de produtividade quanto no padrão de qualidade. O setor pecuário de leite e corte, busca sistemas de manejo e tecnologias para atingir níveis de produtividade necessários para a manutenção e rentabilidade das propriedades. No presente trabalho, o foco é o uso da somatotropina recombinante bovina (rbST) como ferramenta de aumento na produtividade da produção leiteira, porém ainda serão abordados usos alternativos da rbST na pecuária geral.

De acordo com dados de 2009 da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), o Brasil figurava na quinta colocação no ranking mundial de países produtores de leite, com aproximadamente 29.112.000 toneladas de leite, e um rebanho leiteiro de, aproximadamente, 22 milhões de cabeças enquanto, o primeiro lugar, pertencente aos Estados Unidos, figurava com 85.859.400 toneladas de leite produzidas e um rebanho de cerca de 10 milhões de cabeças. Portanto em produtividade, o Brasil apresentava uma média de 1309 kg leite/vaca/ano, enquanto os Estados Unidos apresenta uma média de 9.332 kg/vaca ordenha/ano. Tais dados demonstram que o Brasil se encontra muito aquém dos grandes produtores de leite mundiais, porém com grande potencial produtivo para ser explorado. Dados da mesma fonte também indicam um aumento na produtividade de 14,8% no período compreendido entre 2000 e 2010, o que demonstra que há um interesse no setor; e, mesmo que lentamente, o setor leiteiro evolui (EMBRAPA, 2011).

As dificuldades enfrentadas pelo setor leiteiro, devido à baixa produtividade aliada aos altos custos, resultam em parte, da variabilidade do perfil produtivo no setor, pois há desde

sistemas “extrativistas” que adotam pouca ou nenhuma tecnologia, até os altamente especializados, além de sistemas intermediários de produção, entre os quais, incluem-se alguns modelos intensivos de utilização de pastagens (BRESSAN; VILELA, 1999; JANK et al., 1999).

Apesar de não estarem relacionados com a qualidade intrínseca do leite, o volume e a sazonalidade de produção são critérios considerados para o pagamento do produto, pois interessa aos laticínios captar leite junto aos produtores que forneçam grandes volumes diários de leite e que apresentem pequena variação sazonal da produção (FONSECA, 2001).

De acordo com esse cenário, este trabalho teve o objetivo de revisar fontes bibliográficas sobre rbST, suas funções e diferentes usos, além de esclarecer formas pelas quais essa ferramenta pode incrementar a produção leiteira.

2 HISTÓRICO

A somatotropina foi descoberta há mais de 60 anos. Investigações iniciais mostraram que injeções de extrato cru de hipófise em ratos em crescimento aumentavam a taxa de crescimento. Esse extrato foi denominado somatotropina (ST), derivado do grego, que significa “crescimento tecidual”. Motivo pelo qual a ST é referida como hormônio do crescimento (GH). Alguns anos mais tarde, cientistas descobriram que esse extrato cru da hipófise também afetava a lactação dos ratos. O primeiro estudo com vacas lactantes foi publicado em 1937 por cientistas russos. Nesse estudo, foi registrado aumento temporário na produção de leite secundário a uma única injeção com extrato purificado de hipófise em mais de 2000 vacas (ASIMOV; KROUZE, 1937; BAUMAN, 1992).

Antes dos anos 80, o progresso na pesquisa sobre bST era limitado por pequena disponibilidade de bST extraída da hipófise de animais abatidos e porque acreditava-se que a bST somente funcionava mediante metabolização de altas reservas de gordura corporais, ou seja, somente funcionaria em vacas obesas com baixa produção de leite. Os cientistas imaginavam que essa tal mobilização aguda de reservas corporais de gordura, em vacas de alta produção, causasse cetose e outros efeitos adversos à saúde das vacas (BAUMAN, 1992).

No final dos anos 70, dois grupos, Bines e Hart (Instituto Nacional de Pesquisa em Leite, Shinfield, Inglaterra) e Bauman e colaboradores (Universidade de Cornell), começaram a trabalhar com bST, em duas linhas de raciocínio. Primeira, ficou esclarecido que a base fisiológica para as vacas geneticamente superiores serem mais eficientes na produção de leite era devido às diferenças na regulação do uso dos nutrientes absorvidos. Segunda, novos

conceitos foram desenvolvidos para explicar como o animal regula o uso dos nutrientes. Assim, surgiu a hipótese que a bST poderia ocupar um papel chave e que o mecanismo de ação proposto anteriormente estava errado. Na década de 80, o papel da ST foi estabelecido: regulação do uso dos nutrientes durante o crescimento, prenhez e lactação para a maioria das espécies. Inicialmente, essas investigações utilizavam bST derivada da hipófise. No entanto, o marco no avanço em biotecnologia ocorreu com a produção de bST a partir da tecnologia do DNA recombinante e, em 1982, foi conduzido o primeiro estudo em vacas de leite com rbST produzido pela Genentech Inc. e pela Monsanto Co. Desde aquela época, a quantidade e o alcance da pesquisa com bST aumentaram exponencialmente. Esse fato teve grande impacto na indústria leiteira, uma vez que o desenvolvimento da rbST promoveu uma fonte ilimitada da mesma para pesquisa e permitiu que pesquisadores conduzissem muitos estudos sobre seu funcionamento (BAUMAN et al., 1982; BAUMAN,1992; BAUMAN; CURRIE, 1980; BAUMAN et al., 1985; BINES; HART, 1982; SANTOS, 2001).

A bST foi descoberta especificamente em 1920 por Evans e Simpson e, somente na década de 80 a partir de inúmeras pesquisas, ocorreu a sua produção em escala industrial pela técnica de DNA recombinante em *Escherichia coli* (SPINOSA; GORNIK; BERNARDI, 2006).

A Food and Drug Administration (FDA, 1994), órgão que avalia a liberação de novas drogas para uso comercial, aprovou a rbST em fevereiro de 1994 para uso nos Estados Unidos. Além disso, as agências reguladoras de 34 países chegaram a conclusões semelhantes e 24 países também tiveram sua aprovação, inclusive o Brasil.

3 CONCEITUAÇÃO

A somatotropina, ou hormônio do crescimento, é produzida na hipófise anterior e transportada pelo sangue para diversos órgãos, onde exerce sua função biológica. Trata-se de uma proteína e é, portanto, um hormônio protéico, composta por aminoácidos, diferentemente dos hormônios esteroides, os quais não são protéicos. A sequência de aminoácidos da somatotropina é conhecida para muitas espécies, incluindo bovinos. A bST pode ter 190 ou 191 aminoácidos em sua cadeia; e também pode ter dois aminoácidos diferentes na posição 126 (leucina ou valina), da sequência de aminoácidos. Dois terços do total de somatotropina produzida pela hipófise têm a leucina na posição 126, enquanto um terço apresenta a valina na posição 126. Seu peso molecular é de aproximadamente 22.000 daltons (BAUMAN, 1992; WOOD et al., 1989).

Quando exógena, a ST deve ser injetada para ser biologicamente ativa. Se administrada oralmente, as enzimas digestivas quebram-na em aminoácidos, inativos. Isso é válido para todos os hormônios protéicos de todas as espécies animais. Como exemplo, pode-se citar a insulina, sendo que humanos com deficiência de insulina necessitam de injeções da mesma para que ela se mantenha ativa, porquanto a insulina também é um hormônio protéico, o qual administrado oralmente não terá efeito algum (JUSKEVICH; GUYER, 1990).

A ST é referida na literatura como “espécie específica”, mas o termo “espécies limitadas” seria uma descrição mais precisa. Isso significa que há diferenças na capacidade da ST de uma espécie ter efeitos biológicos em outra espécie. Para ter efeitos biológicos, o hormônio protéico deve primeiramente, se ligar a um receptor específico na superfície celular.

A sequência de aminoácidos da ST confere a ela uma forma tridimensional única que determina a capacidade de ligação ao seu receptor específico nos tecidos e exercer sua função biológica. Há mais de 40 anos, descobriu-se que alguns tipos de nanismo humano eram devidos a uma deficiente produção de somatotropina pela hipófise. Como a somatotropina humana (hST) injetável era rara na época, esses pacientes foram tratados com bST, sem qualquer efeito. As somatotropinas ovina, suína, de baleias e outras foram ineficientes em humanos. Atividade biológica em humanos somente foi observada com a somatotropina de primatas. A ausência de efeito da bST em humanos ficou clara quando a sequência de aminoácidos da somatotropina foi identificada: a bST difere em 35% da hST. Assim, a forma tridimensional da bST difere da de hST; e a bST não é capaz de se ligar ao receptor específico nos tecidos humanos. Em contraste, a somatotropina ovina e a bST diferem em apenas um aminoácido, por isso a bST é biologicamente ativa em ovinos (BAUMAN, 1992; JUSKEVICH; GUYER, 1990; WALLIS, 1975).

A rbST se diferencia ligeiramente da bST produzida pela hipófise anterior. O processo de fabricação faz com que alguns aminoácidos extras possam ser inseridos no final da cadeia normal de aminoácidos da molécula de bST. O número de aminoácidos extras pode variar de 0 a 8, de acordo com o processo de produção. Esses aminoácidos extras no final da cadeia não alteram a atividade biológica da rbST em vacas leiteiras, ou sua inatividade em humanos, pois a forma ativa tridimensional da molécula não é alterada. Quando purificadas da mesma maneira, a rbST e a bST são igualmente potentes em ensaios feitos tanto com ligação ao receptor específico em fígado bovino, quanto em ensaios de crescimento de ratos (JUSKEVICH; GUYER, 1990; WALLIS, 1975; WOOD et al., 1989).

4 MECANISMO DE AÇÃO

O metabolismo animal é regulado pela ação hormonal em diversos níveis, com mecanismos complexos de controle e *feedback*. O eixo somatotrófico, constituído principalmente pela somatotropina e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-II ou somatomedinas), suas proteínas transportadoras e receptores, exerce papel fundamental sobre o controle do metabolismo e dos processos fisiológicos. A ST causa crescimento de todo os tecidos corporais que apresentam essa capacidade, 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. É o principal regulador do crescimento em mamíferos e tem efeito único no desenvolvimento da glândula mamária e na lactação (GÜLAY; HATIPOGLU, 2005; RENAUVILLE; HAMMADI; PORTETELLE, 2002).

A somatotropina ou GH é um polipeptídeo constituído por 190 ou 191 aminoácidos e duas ou três pontes dissulfeto. É considerada um hormônio heterogêneo, pois existe em múltiplas formas na circulação sanguínea. É produzida e secretada pela hipófise anterior; e sua secreção episódica é controlada por dois neuropeptídeos secretados pelo hipotálamo, o fator liberador de GH (GRF), que aumenta a secreção de GH; e a somatostatina (SRIF), que inibe a secreção de GH. A secreção de GH tem início a partir da redução da liberação de SRIF e do aumento da liberação de GRF. Em seguida, a hipófise passa por um período de insensibilidade ao GRF, o qual caracteriza o padrão pulsátil de secreção do GH. A secreção variável de GRF e SRIF pode ser modulada por neurotransmissores e pelas concentrações de GH e IGF-I circulantes. O GH em concentrações circulantes elevadas, promove *feedback* negativo sobre o hipotálamo, inibe a liberação de GRF e estimula a secreção de SRIF. A maior secreção de IGF-I e de suas proteínas ligantes pelo fígado, a qual está associada a níveis

elevados de GH, exerce controle inibitório sobre a secreção de somatotropina (inibe a transcrição gênica e a ação do GRF) nos sítios regulatórios superiores (hipófise, hipotálamo e sistema nervoso central) (BREIER et al., 2000; BURTON et al., 1994; ROCHE; QUIRKE, 1992).

O primeiro passo após a liberação de GH é a formação do complexo GH com sua proteína ligante, a qual corresponde ao domínio extracelular do receptor hepático do GH. Tem sido demonstrado que a proteína ligante potencializa os efeitos promotores de crescimento do GH *in vivo*, provavelmente por aumentar a sua meia vida na circulação sanguínea. O segundo passo da ação do GH é a ligação com o receptor celular específico (GHR), o qual tem grande expressão hepática, mas também está presente em outros tecidos, principalmente, no adiposo. O GHR é capaz de se associar e ativar a tirosina quinase JAK2 que ativa inúmeras rotas intracelulares (RENAVILLE; HAMMADI; PORTETELLE, 2002).

A ação do GH sobre o metabolismo animal pode ocorrer de forma direta ou indireta. A via direta envolve a interação do GH com o seu receptor nos diferentes tecidos alvos. A via indireta é mediada pela ação do IGF-I que pode ser sintetizado no fígado e outros órgãos, como pode atuar no próprio órgão em que foi sintetizado (ação autócrina), ou em diferentes tecidos (ação parácrina). Existem consideráveis evidências de que os principais efeitos estimulantes de crescimento do GH são mediados pelas somatomedinas, principalmente, IGF-I que tem aumentada sua concentração sérica após a administração de somatotropina (COUTINHO, 1996; VERNON, 1989).

De forma sucinta, podemos dizer que a atuação da somatotropina na regulação dos nutrientes se dá, diretamente no fígado (aumentando a gliconeogênese e a síntese protéica) e, no tecido adiposo (reduzindo a lipogênese, diminuindo a sensibilidade à insulina e estimulando a lipólise). Nos ossos e músculos, essa ação ocorre direta e indiretamente, diminuindo a utilização de glicose e estimulando a utilização de ácidos graxos voláteis (AGL). Na glândula mamária, a principal função é indireta, ou seja, o IGF-I aumenta o fluxo sanguíneo e estimula a síntese de tecido mamário, ao passo que inibe a involução desse tecido. Tanto nos ossos e músculos quanto na glândula mamária pode ocorrer a atuação do IGF-I produzido no fígado como o produzido no próprio tecido (BAUMAN, 1999).

Três potenciais mecanismos de ação da somatotropina são destacados: (a) direto, independentemente da ação de IGF-I a somatotropina exerce sua ação diretamente nos tecidos

alvo e independente da síntese local de IGF-I; (b) indireto, a somatotropina estimula produção hepática de IGF-I que atua nos tecidos alvo de maneira endócrina e (c) direto, dependente do IGF-I, a somatotropina estimula a síntese local (tecido alvo) de IGF-I que exerce sua ação biológica de maneira localizada no tecido (ação autócrina) (BEERMANN; DEVOL, 1991).

As somatomedinas (IGF-I e IGF-II) são hormônios polipeptídicos que contêm de 67 a 70 aminoácidos e são sintetizadas, principalmente, no fígado e envolvidas na proliferação celular e/ou síntese de DNA, na síntese protéica e na absorção e metabolismo da glicose. As somatomedinas atuam como mediadores e estão envolvidas em diversos processos biológicos, como o crescimento pré e pós-natal, lactação, reprodução e função imune. Os IGF's estão presentes em todos os fluidos fisiológicos quase que, totalmente (95-99%), ligados a uma família de seis proteínas ligantes (IGFBP); que apresentam diferentes afinidades por IGF-I e IGF-II. Além de servirem como proteínas de transporte, há evidências de que atuem como potencializadores ou reguladores de vários processos fisiológicos complexos exercidos pelos IGF's. Os IGF's interagem com dois tipos de receptores celulares, tipo I e II, os quais diferem quanto à sequência de aminoácidos, estrutura secundária e especificidade por proteínas ligantes. O receptor tipo I tem estrutura homóloga ao receptor da insulina e alta afinidade pelo IGF-I e o receptor tipo II tem fraca afinidade por IGF-I e pela insulina. Os efeitos do IGF-I podem ser divididos em efeitos metabólicos agudos (ocorrem logo após a formação do complexo IGF-I receptor) e efeitos de longa duração (ocorrem bem após a formação do complexo) (CHARDULO, 1996; MCDOWELL; ANNISON, 1991; MCGUIRE et al., 1992; RENAUVILLE; HAMMADI; PORTETELLE, 2002).

A primeira hipótese sobre a atuação das somatomedinas no metabolismo recaiu sobre sua ação endócrina. Neste cenário, a somatotropina estimula o fígado a produzir IGF que entra na circulação sanguínea e é transportado para tecidos alvo específicos. Porém, em trabalhos subsequentes, demonstrou-se que outros tecidos além do fígado seriam capazes de sintetizar IGF, mas em menores quantidades. Dessa forma, ficou postulado que além da ação endócrina, as somatomedinas teriam a habilidade de atuar de maneira autócrina e/ou parácrina, sendo que a somatotropina causaria aumentos na produção hepática de IGF bem como da produção local em outros tecidos (MCGUIRE et al., 1992).

A somatotropina exerce efeito metabólico e de desenvolvimento, sendo que muitos desses efeitos encontram-se opostos àqueles da insulina, ou seja, ao contrário da insulina que causa diminuição dos níveis de glicose sanguínea, o bST causa elevação desses níveis, o que

neutraliza a hipoglicemia, enquanto a insulina neutraliza a hiperglicemia. O bST age de forma sinérgica com o glucagon no sentido de manter níveis adequados de glicose no sangue. Estimula a síntese de RNA, o que contribui para efeitos de desenvolvimento e promoção do crescimento, cabe ressaltar que o mesmo se deve ao aumento do número de células e não ao aumento no tamanho das mesmas. O bST também estimula a captação de ácidos graxos no músculo e promove, posteriormente, a utilização daqueles como fonte de energia (REECE, 2007).

As interações do GH com hormônios relacionados ao metabolismo nutricional e do crescimento têm sido identificadas. Dentre estes, além do IGF-I, a insulina, a tiroxina e a triiodotironina interagem com o eixo somatotrófico. A insulina atua sobre todos os tecidos, promovendo a absorção de glicose e aminoácidos, estimulando a lipogênese e a síntese protéica. Ela também está envolvida na regulação dos receptores hepáticos de GH, estimulando a sua produção e implementando a sua ação anabólica através da maior secreção de IGF-I pelo fígado. Além desses efeitos, a administração de bST pode levar a uma redução da sensibilidade dos tecidos à insulina. No fígado há diminuição da habilidade da insulina em inibir a gliconeogênese e, no tecido adiposo reduz o seu estímulo ao metabolismo da glicose e à síntese lipídica. Tanto a insulina quanto o GH promovem a síntese protéica, mas enquanto a insulina estimula a deposição de lipídeos e proteína, o GH promove apenas o crescimento protéico (tecidos magros). Os hormônios tireoideanos, tiroxina (T4) e 3,4,3-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. Atuam também no controle da produção de receptores das somatomedinas e há evidências de que estes hormônios produzidos na tireoide influenciem a síntese e secreção de GH pela hipófise, regulem a ação do GH sobre as epífises ósseas e também controlem a expressão do mRNA de IGF-I (BAUMAN, 1999; BROCKMAN; LAARVELD, 1986; MCDOWELL; ANNISON, 1991; ROCHE; QUIRKE, 1992).

Após a aplicação de bST, sua concentração no plasma aumenta para um máximo no intervalo de dois a três dias, permanecendo, significativamente, alta por volta de sete dias, alcançando níveis basais até 14 dias após a aplicação. A concentração de IGF-I no plasma aumenta, gradativamente, no início do tratamento, retornando pra níveis basais por volta de 16 a 18 dias, após a aplicação de bST. É interessante notar que o comportamento contrário foi observado nos níveis de IGF-II, os quais diminuem durante a primeira semana após a aplicação (MORBECK; BRITT; MCDANIEL, 1991).

Em suma, a somatotropina atua de forma a fazer a partição dos nutrientes. Porém essa partição dos nutrientes se dá de uma maneira muito complexa, com a interação de outros hormônios, receptores, proteínas ligantes e diversos tecidos envolvidos no mecanismo de ação.

4.1 Ação sobre o metabolismo de lipídeos

A partição dos nutrientes ocorre por dois tipos de regulação, a homeostase, que é responsável pela manutenção do equilíbrio fisiológico garante condições constantes no ambiente interno e preserva as funções vitais; e a homeorrese que é um mecanismo que envolve mudanças coordenadas no metabolismo que resultam na partição dos nutrientes para sustentar prioridades específicas de diferentes estados fisiológicos (BAUMAN; CURRIE, 1980).

Os efeitos no metabolismo de lipídeos variam de acordo com o balanço energético do animal. A bST exógena, quando aplicada em vacas em lactação, altera tanto a lipogênese quanto a lipólise no tecido adiposo. Quando os animais se encontram em balanço energético positivo, a síntese e deposição de lipídeos no tecido adiposo é reduzida pela ação da bST, o qual, por sua vez, eleva a disponibilidade de nutrientes e sua utilização para a produção de leite. Quando em balanço energético negativo, a bST estimula a lipólise, aumentando a mobilização de lipídeos que poderão ser a maior fonte de energia requerida para atender a produção de leite, isso é demonstrado pelo decréscimo na gordura corporal e pela elevação de ácidos graxos não esterificados (AGNE) circulantes (BAUMAN; VERNON, 1993; ETHERTON; BAUMAN, 1998; SECHEN; DUNSHEA; BAUMAN, 1990).

A redução da deposição de lipídeos é resultado do decréscimo da taxa de lipogênese e diminuição da expressão da atividade do mRNA de importantes enzimas lipogênicas, como a lipase lipoprotéica e a esteril-CoA desnaturase presente nos adipócitos (RENAVILLE; HAMMADI; PORTETELLE, 2002).

A administração de rbST promove a utilização imediata das reservas de energia existentes no organismo, como também promove a diminuição na formação de novas reservas adiposas (LUCCI et.al, 1998).

4.2 Ação sobre o metabolismo de carboidratos

A relação básica entre a somatotropina e o metabolismo de carboidratos é o fato de a ST estimular a gliconeogênese e diminuir a oxidação de glicose, deixando uma quantidade maior de glicose disponível na corrente sanguínea (VERNON, 1989).

A bST age no sentido de direcionar mais glicose para a glândula mamária. Isto é possível pelo fato da bST reduzir a sensibilidade dos receptores de insulina à insulina nos tecidos periféricos, resultando em decréscimo na captação e oxidação da glicose pelas células hepáticas, musculares e do tecido adiposo; conseqüentemente, mais glicose se torna disponível no úbere. Essa redução na resposta hepática à insulina permite que o fígado promova maiores taxas de gliconeogênese, a qual tem papel crítico em manter o aumento da síntese de componentes do leite. Já que a glicose é utilizada como metabólito energético primário e como substrato à síntese de constituintes do leite, a energia necessária para os demais tecidos periféricos do corpo deriva de produtos da lipólise (COHICK, 1998; ETHERTON; BAUMAN, 1998; GÜLAY; HATIPOGLU, 2005).

4.3 Ação sobre o metabolismo de proteínas

A somatotropina eleva a síntese de proteínas através de uma melhora da eficiência na utilização de aminoácidos. Durante um balanço energético negativo, a ST reduz a oxidação de aminoácidos como fonte de energia nos tecidos, pois isto aumenta a mobilização de lipídeos e acentua o metabolismo da glicose, assim os aminoácidos serão utilizados para o desenvolvimento e crescimento dos demais tecidos e para a síntese de proteínas no leite (GÜLAY; HATIPOGLU, 2005).

O mecanismo dos efeitos da somatotropina sobre o metabolismo de proteínas e se estes são diretos ou mediados por IGF-I, não foi totalmente esclarecido. A função mais importante da somatotropina refere-se à influência que ela exerce sobre a formação de proteínas e ácidos nucléicos dos tecidos corporais. Os efeitos da bST elevam o acréscimo de proteína muscular em animais em desenvolvimento, a síntese de proteína no leite durante a lactação e promovem um aumento no consumo voluntário de alimentos, o qual produzirá mais nutrientes e aminoácidos disponíveis para o aumento da produção de leite, reduzindo a necessidade de mobilização de tecidos. Sabe-se que a taxa acentuada de crescimento em ruminantes tratados com bST é adequada à maior eficiência do uso de aminoácidos

absorvidos, a qual é acompanhada pela redução desses na circulação e pela perda de compostos nitrogenados (BAUMAN, 1992; GÜLAY; HATIPOGLU, 2005).

O tratamento com rbST estabelece um balanço positivo de nitrogênio, elevando a sua retenção e reduzindo o catabolismo protéico, além disso, a mobilização de proteínas musculares é limitada, uma vez que a somatotropina reduz a oxidação de aminoácidos e a excreção urinária de nitrogênio, o que explica o incremento da deposição de proteína em animais em crescimento (RENAVILLE; HAMMADI; PORTETELLE, 2002).

4.4 Ação sobre a glândula mamária

Logo após o parto, a glândula mamária adquire prioridade sobre outros tecidos do organismo e necessita de uma farta demanda de substratos para a síntese e secreção de leite. Dessa forma, são necessárias modificações no que concerne à partição de nutrientes durante a lactação para que as necessidades da referida glândula possam ser atendidas. A bST possui efeito galactopoiético, o qual estimula o fluxo sanguíneo na glândula mamária, modificando a partição dos nutrientes e direcionando-os para a produção de leite (PROSSER et al., 199; RODRIGUES et al., 2008).

A somatotropina tem efeito único no estímulo de desenvolvimento da glândula mamária e da lactação. Como os elementos precursores do leite são provenientes do sangue, a taxa de síntese do leite é dependente do fluxo sanguíneo que chega à glândula mamária. Com o aumento desse fluxo sanguíneo, ocorre um aumento e uma melhora na absorção de nutrientes. O aumento do fluxo sanguíneo para a glândula mamária ocorre devido a uma elevação da frequência cardíaca durante o início da lactogênese, esse aumento tem como finalidade o desvio de nutrientes dos tecidos periféricos em direção à síntese e secreção de leite; trata-se de uma adaptação homeorreica (DAVIS; COLLIER, 1985; GÜLAY; HATIPOGLU, 2005).

O efeito direto da bST sobre a glândula mamária é improvável, uma vez que não foram encontrados receptores específicos nas células epiteliais mamárias das vacas. A somatotropina apresenta seus efeitos sobre a glândula mamária de forma indireta devido à ação do IGF-I, pois se demonstrou que receptores para o IGF-I encontram-se nas células do estroma intralobular, vasos sanguíneos e capilares da glândula mamária. O IGF-I também é

um mediador local do crescimento e desenvolvimento da glândula mamária (BAUMAN; VERNON, 1993; COHICK, 1998).

Existem duas teorias quanto ao modo de ação do IGF-I. A primeira que o IGF-I aumenta o fluxo sanguíneo mamário diretamente, o que explica o aumento do metabolismo da glândula mamária. A segunda indica que o IGF-I aumenta o metabolismo dentro da glândula mamária e causa aumento na síntese dos componentes do leite (PROSSER et al., 1990).

A elevação do fluxo sanguíneo para a glândula mamária e a alteração no metabolismo de nutrientes; determinam um aumento na produção de leite, porém sua composição não se altera. A resposta da produção de leite ao tratamento com rbST resulta, principalmente, da alteração na partição de nutrientes em favor da glândula mamária e do aumento na capacidade de síntese e na longevidade das células que sintetizam o leite (BAUMAN, 1992).

No processo de aumento da produção de leite pelo uso de rbST, a lactose permanece com a mesma concentração, mas a glândula mamária necessita de mais glicose para a síntese desse açúcar lácteo, também obtida pela inibição da captação de glicose pelos tecidos periféricos para a formação de gordura corpórea. Por provocar aumento da gliconeogênese e da ingestão voluntária de alimentos, a rbST faz com que ocorra uma maior disponibilidade de precursores gliconeogênicos para o organismo (BAUMAN, 1992).

4.5 A dieta e o ambiente como fatores determinantes ao mecanismo de ação

As respostas do animal a agentes hormonais estão, em grande, parte associadas ao regime alimentar fornecido para sustentar o crescimento, destacando-se o nível e o tipo de nutrição, principalmente, o suprimento de proteína, os quais são variáveis importantes a se considerar durante a utilização de GH exógeno. O estado nutricional é o principal fator de interferência sobre a ação da bST, sendo responsável pela diversidade de respostas obtidas em termos fisiológicos e produtivos (BAUMAN, 1999; ENRIGHT, 1989).

O número e função dos receptores somatogênicos no fígado é regulado por inúmeros fatores que, incluem a nutrição e, como a resposta do animal ao GH exógeno depende da disponibilidade de receptores funcionais nos tecidos alvos, o estado nutricional pode ser considerado determinante nesse processo. Por consequência, as respostas do IGF-I ao fornecimento exógeno de rbST também são dependentes do plano nutricional, principalmente,

das densidades calórica e protéica da dieta. Animais bem alimentados manifestam aumento na concentração sanguínea de IGF-I em resposta à aplicação de rbST devido à presença de um número expressivo de receptores de GH de alta afinidade no fígado e tecido adiposo. Em contrapartida, animais subalimentados, apresentam pequeno ou nenhum aumento do IGF-I circulante, bem como reduzido número de receptores de alta afinidade para GH (BURTON et al., 1994; PROSSER; MEPHAM, 1989).

Como exemplo, Holzer et al. (2000) forneceram dois níveis de energia metabolizável na dieta de bezerros não castrados e confinados, suplementados ou não com rbST (500mg a cada 14 dias). Foram observados aumentos nos níveis plasmáticos de IGF-I, GH e insulina, bem como redução na quantidade de gordura depositada na carcaça devido à aplicação de rbST. O acréscimo no ganho de peso devido ao fornecimento de rbST, durante experimento, foi da ordem de 4,7 e 7,4% para os animais alimentados com baixa e alta energia respectivamente. Concluíram que, em animais jovens, que possuem alto potencial de crescimento, o tratamento com somatotropina será eficiente se a dieta fornecida proporcionar elevado consumo de energia digestível.

A magnitude da resposta da utilização da rbST depende das condições de manejo e alimentação serem adequadas. Animais não adequadamente abrigados, sujeitos a condições ambientais e de manejo capazes de restringir o consumo de alimentos, ou que recebem formulações dietéticas capazes de limitar o consumo de nutrientes, ou ainda, sujeitos a algum tipo de restrição alimentar podem ter a resposta produtiva à tecnologia comprometida. Há registros de que a produtividade é maior em propriedades onde o nível dos programas de manejo é superior (MÜHLBACH, 2003).

5 A SOMATOTROPINA RECOMBINANTE BOVINA NA PRODUÇÃO DE LEITE

A rbST causa, direta ou indiretamente, o aumento nas taxas de síntese de leite e na manutenção de células secretórias. A produção de leite é influenciada pela administração de rbST, mas depende da frequência de aplicação e da quantidade injetada nos animais, uma vez que esse hormônio persiste no organismo durante um período de até três semanas após sua aplicação (BAUMAN, 1992).

Ferreira et al. (2002) afirmam que doses únicas de rbST no período pós parto de vacas holandesa elevam a produção de leite em até 14,3%. Em estudo sobre o tema, Santos (2001) comparou doses de 140mg a 960mg de rbST, em vacas holandesas e observou que doses de 350mg promoviam melhor resposta à produção de leite, além de melhorar a persistência da lactação. Entretanto, há autores como Fontes et al. (1997) que discordam e afirmam que em vacas mestiças, diferentes doses de rbST (250mg e 500mg) aumentam a produção, mas sem gerar diferença significativa entre os grupos de tratamento.

Na busca de resultados com a associação de tecnologias, Dunlap et al. (2000) afirmaram que a combinação da administração de rbST e três ordenhas diárias, eleva a produção média em 35Kg de leite ao dia, em comparação com duas ordenhas diárias.

Paula e Silva (2011) em estudo com vacas girolandas, administraram 500mg de rbST a cada 7 dias por três semanas e concluíram que houve aumento na produção de leite na ordem de 10% a 40%. Notaram que, no terceiro dia após a primeira aplicação de rbST, as vacas apresentaram um pico máximo de produção e que, do quarto ao sétimo dias, houve queda na

produção. Na segunda aplicação, as vacas tiveram seu pico máximo também no terceiro dia, porém o aumento foi inferior ao observado, anteriormente. Ainda assim, constataram que a variação na produção foi constante, entre duas aplicações. Tal achado está de acordo com o observado por Rennó (2006) que afirma que o padrão de resposta à aplicação de rbST corresponde a um aumento gradual na produção de leite, poucos dias após sua aplicação e, caso o tratamento seja continuado, o aumento na produção de leite é sustentado.

Judge, Erskine e Bartleti (1997) não observaram associação entre o efeito da rbST sobre a produção de leite e a incidência de mastite clínica. Concluíram que a performance e a saúde de vacas tratadas com rbST são similares às de vacas não tratadas. Paula e Silva (2011), no mesmo trabalho do parágrafo anterior, concluíram que a rbST promove aumento na contagem de células somáticas (CCS) em torno de 52.000 células/mL de leite em uma única aplicação e, de 252.000 céls./mL, na segunda aplicação. Em estudo semelhante, Oldenbroek et al. (1993) encontraram um aumento de 75.000 células/mL, nas vacas tratadas, comparadas às do grupo controle, com uma única aplicação de rbST. A CCS normal, geralmente, está abaixo de 200.000 cels./mL, mas pode ser inferior a 100.000 cels./mL, em vacas de primeira lactação.

Assim, uma elevação acima de 200.000 cels./mL é considerada anormal e indicativa de inflamação. Dessa forma, pode-se observar que uma única aplicação não promoveria quadros de mastite subclínica; no entanto, duas aplicações, com intervalo de uma semana, poderiam aumentar a probabilidade de infecção (HARMON, 2001; PAULA; SILVA, 2011).

Eppard, Bauman e Bitman (1985) citam que a composição do leite de vacas tratadas com rbST não foi diferente daquela de vacas do grupo controle, mas alguns experimentos semelhantes registraram pequeno aumento no teor de gordura láctea. Segundo Bauman et al. (1999), as porcentagens de gordura do leite avaliadas em 340 rebanhos, sem e com a suplementação de rbST, não alteraram e mantiveram-se em médias de 3,64% e 3,57%, respectivamente. Rennó et al. (2006) e Paula e Silva (2011) observaram aumentos na produção de gordura (Kg/dia) nos grupos tratados com rbST em comparação com os não tratados, porém, as porcentagens de gordura no leite se mantiveram dentro do padrão permitido pela indústria.

Quanto ao consolidado fato de que a rbST aumenta a produtividade leiteira em vacas da raça Holandesa, diversos pesquisadores, dentre os quais pode-se citar Bauman e Eppard

(1985), Bauman (1992), Santos et al. (2001) Vanbaale et al. (2005), Blevins et al. (2006), Carriquiry et al. (2008), além daqueles citados anteriormente, demonstraram valores consideráveis, entre 3 e 40% para animais tratados durante os períodos pré e pós-parto. Notaram também que além de aumentar a produção de leite, o tratamento prolongava a persistência da lactação.

6 USO DA rbST EM OUTRAS LINHAS DE PESQUISA

Os usos da rbST têm sido muito estudados em diversas linhas de pesquisa. Na linha reprodutiva, Nagano et al. (2004) avaliaram o uso da rbST sobre a superovulação em vacas, bem como seus efeitos sobre a produção e o desenvolvimento embrionário. Esses autores concluíram que o uso de rbST aumentou o número total de embriões e ovócitos viáveis e melhorou o desenvolvimento embrionário, mas não alterou o número de embriões degenerados e infertilizados, nem alterou modificou a manifestação do estro em novilhas superovuladas. Já Moreira et al. (2002), em estudo semelhante, atribuíram à rbST o aumento da taxa de fertilização e melhoria na qualidade de embriões. Enquanto isso, Marques et al. (2009) observaram, em vacas receptoras de embrião, melhora na taxa de gestação após administração da rbST no dia do estro, mas não detectaram aumento na concentração sérica de progesterona desses animais.

Têm-se verificado efeitos da rbST no aumento de ganho de peso, melhoria da conversão alimentar, bem como aumento na deposição de proteínas, na retenção de nitrogênio, além de diminuição da deposição de gordura corporal em bovinos de corte. Efeitos sobre o rendimento de carcaça parecem ser mais evidentes em associação com a composição física e química, com aumento da porção magra, ou do teor de proteína e redução da quantidade de gordura, ou teor de lipídeos (COUTINHO, 1996; RUMSEY et al., 1996).

Enright (1989), em revisão dos dados disponíveis para bovinos, concluiu que a administração de rbST em bovinos pode incrementar a taxa de crescimento e eficiência alimentar, em 12% e 9%, respectivamente, com concomitante efeito sobre a carcaça, precisamente, aumento da porção magra, em 5% e redução da gordura, em 15%. Para Rumsey et al. (1996), novilhos tratados com rbST apresentaram aumento do peso de carcaça

associado, com acréscimos de componentes como fígado, coração, rins couro e sangue. Portanto, o rendimento de carcaça não diferiu em relação aos animais não tratados.

Em contrapartida, Chardulo (1996) avaliou respostas da aplicação de rbST no ganho de peso, eficiência alimentar e características químicas da carne de bovinos jovens confinados. O tratamento não influenciou ganho de peso, peso final, peso de carcaça quente, ou teor de lipídeos da carne. Cervieri (2003), buscando avaliar o crescimento muscular de bovinos superprecoces, encontrou aumentos no ganho de peso dos animais tratados; porém, quanto à viabilidade econômica, sugeriu que o ganho de peso propiciado pela somatotropina não se traduziu em retorno financeiro, pois a despesa com a aplicação do hormônio foi, substancialmente maior que a receita proveniente do maior peso.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A rbST é uma biotecnologia que, apesar de sua grande difusão nos Estados Unidos e na União Européia, ainda deixa muito a desejar no que se refere ao seu uso para incrementar a produção de leite, no Brasil. Trata-se de uma ferramenta de incremento na produtividade, de fácil aplicação, porém pouco difundida no gado leiteiro brasileiro. Um aumento no uso dessa ferramenta traria enormes benefícios à produtividade leiteira no Brasil, o que falta é a informação ser repassada de forma clara aos produtores, de forma que eles possam saber o que de fato estão fazendo e, muito antes disso, a grande maioria dos produtores locais deveria se preocupar, em realmente, alimentar e manter a saúde de suas vacas.

Quanto à segurança alimentar, por tratar-se de um hormônio protéico, degradado pelas enzimas do sistema digestório e que possui receptores específicos para cada espécie, a somatotropina apresenta-se como um promotor de crescimento seguro, sem riscos à saúde humana. Atualmente no Brasil, a somatotropina recombinante bovina é liberada para uso comercial apenas em vacas em lactação, sendo vetada sua utilização em bovinos de corte destinados ao abate, fato não justificado por motivos técnicos, mas talvez por barreiras mercadológicas. Essa restrição, muitas vezes, inibe pesquisadores e produtores que deixam de explorar uma ferramenta de manejo atrativa, a qual poderia auxiliar no incremento dos índices de produtividade dos rebanhos (CERVIERI, 2003).

As pesquisas sobre o uso da rbST ainda são muito controversas, devido à multiplicidade de fatores que envolvem suas ações, como interação com o ambiente e nutrição, além de fatores intrínsecos dos animais. Cada propriedade deve adequar o uso dessa ferramenta ao seu nível de manejo e nutrição, de forma que o ganho com a maior quantidade

de leite produzida seja maior que o gasto com a rbST. Esse aspecto econômico sempre deve ser avaliado em cada propriedade, a fim de verificar a viabilidade do uso dessa biotecnologia.

REFERÊNCIAS

- ASIMOV, G. J.; KROUZE, N. K. The lactogenic preparations from the anterior pituitary and the increase of milk yield in cows. **Journal of Dairy Science**. n. 20, 1937. p. 289.
- BAUMAN, D. E. Bovine somatotropin: review of an emerging animal technology. **Journal of Dairy Science**. n. 75, 1992. p. 3432-3451.
- _____, D. E. Bovine somatotropin and lactation: from basic science to commercial application. **Dom. Anim. Endocrinol.** v.17, 1999. p. 101-116.
- _____, D. E.; CURRIE, W.B. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. **Journal of Dairy Science**. n. 63, 1980. p. 1514.
- _____, D. E. et al. Effect of recombinantly derived bovine growth hormone (bGH) on lactational performance of high yielding dairy cows. **Journal of Dairy Science**. 65 (Suppl.1): 121, (Abstr.), 1982.
- _____, D.E.; EPPARD, P. J. Responses of high-producing dairy cows to long term treatment with pituitary somatotropin and recombinant somatotropin. **Journal of Dairy Science**. v.68, n. 6, 1985. p.1352-1362.
- _____, D. E. et al. Production responses to bovine somatotropin in Northeast dairy herds. In: **CORNELL NUTRITION CONFERENCE FOR FEED MANUFACTURERS, 1999, Rochester**. Proceedings Rochester: CNCFM, 1999. p. 109-117
- _____, D. E.; MCCUTCHEON, S. N.; STEINHOOR, W. D.; EPPARD, P. J.; SECHEN, S. J. Sources of variation and prospects for improvement of productive efficiency in the dairy cow: a review. **J. Anim. Sci.** 60:583, 1985.
- _____, D. E.; VERNON, R. G. **Effects of exogenous bovine somatotropin on lactation**. *Annu. Rev. Nutr.* v.13, 1993. p. 437-461.
- BEERMANN, D. H.; DEVOL, D. L. **Effects of somatotropin, somatotropin releasing**

factor and somatotatin on growth. Growth Regulation in Farm Animals: Advances in Meat Research, vol.7. London: Elsevier Science Publications LTD, 1991. p. 373-426.

BINES, J. A.; HART, I. C. Metabolic limits to milk production, especially roles of growth hormone and insulin. **Journal of Dairy Science.** 65:1375, 1982.

BREIER, B. H. et al. **Regulation of growth and metabolism during postnatal development.** Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction. London: CAB International, 2000. p.187-204.

BRESSAN, M.; VILELA, D. **Restrições técnicas, econômicas e institucionais ao desenvolvimento da cadeia produtiva do leite no Brasil:** Região Sul. Brasília: Embrapa - CNPGL, 1999.

BROCKMAN, R. P.; LAARVELD, B. **Hormonal regulation of metabolism in ruminants:** A review. Liv. Prod. Sci. v.14, 1986. p.313-334.

BURTON, J. L. et al. A review of bovine growth hormone. Can. **J. Anim. Sci.**, v.74, 1994. p. 167-201.

CARRIQUIRY, M.; WEBER, J. W.; CROOKER, B. A. Administration of bovine somatotropin in early lactation: a meta-analysis of production responses by multiparous Holsteins cows. **Journal of Dairy Science.** v.91, n.7, 2008. p. 2641-2652.

CERVIERI, R. C. **Níveis plasmáticos hormonais e crescimento muscular de bovinos superprecoces recebendo somatotropina bovina recombinante (rbST).** 2003. 86 f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - FMVZ, UNESP, Botucatu, 2003.

CHARDULO, L. A. L. **Efeito da somatotropina bovina recombinante (rbST) no desempenho e características químicas da carne de bovinos jovens Nelore e mestiços Simental x Nelore.** 1996. 37 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu, 1996.

COHICK, W. S. Role of insulin like growth factors and their binding protein in lactation. **Journal of Dairy Science.** v. 81, n. 6, 1998. p. 1769-1777.

COUTINHO, L. L. Promotores de crescimento. In: **Produção de novilhos precoces.** Anais do 6º Simpósio sobre Produção Animal. Piracicaba: FEALQ, 1996. p. 229-246.

DAVIS, S. R.; COLLIER, R. J. Mammary blood flow and regulation of substrate supply for milk synthesis. **Journal of Dairy Science.** v. 68, n. 4, 1985. p. 1041-1058.

DUNLAP, T. F. et al. The impact of somatotropin, milking frequency, and photoperiod on dairy farm nutrient flows. **Journal of Dairy Science.** v. 83, n. 83, 2000. p. 968-976.

EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Gado de Leite. Disponível em: <<http://www.cnpgl.embrapa.br>>. Acesso em: 18 nov. 2011.

ENRIGHT, W.J. **Effects of administration of somatotropin on growth, feed efficiency and carcass composition of ruminants: A review.** Use of somatotropin in livestock production. London: Elsevier, 1989. p. 132-156.

EPPARD, P. J. et al. Effect of dose of bovine growth hormone on milk composition: a-lactalbumin, fatty acids and mineral elements. **Journal of Dairy Science.** v. 68, 1985. p. 3047.

ETHERTON, T. D.; BAUMAN, D. E. Biology of somatotropin in growth and lactation in domestic animals. **Physiological Reviews.** v. 78, n. 3, 1998. p. 745-761.

FDA. Food and Drug Administration. **Voluntary labeling of milk and milk products from cows that have not been treated with recombinant bovine somatotropin.** 1994. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/FoodLabelingNutrition/ucm059036.htm>>. Acesso em 18 nov. 2011.

FERREIRA, A.T. et al. Influência da somatotropina bovina recombinante (rBST), aplicada um dia após o parto, sobre a produção de vacas da raça holandês primíparas. **Ciênc. Agrotec. - Lavras.** Edição especial, 2002. p. 1568-1574.

FONSECA, L. F. L. Critérios no pagamento por qualidade. **Revista Balde Branco,** v.37, n.444, 2001. p. 28-34.

GÜLAY, M. S.; HATIPOGLU, F. S. Use of bovine somatotropin in management of transition dairy cows. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences.** v. 29, n. 3, 2005. p. 571-580.

HARMON, R. J. Somatic cell counts: a primer. In: **Annual Meeting National Mastitis.** National Mastitis Council, 2001. p. 03-09.

HOLZER, Z. et al. The influence of recombinant bovine somatotropin on dietary energy level-related growth of Holstein-Friesian bull calves. **Journal of Dairy Science.** v. 78, 2000. p. 621-628.

JANK, M. S. et al. **O agribusiness do leite no Brasil.** São Paulo: Milkbizz, 1999.

JUDGE, L. J.; ERSKINE, R. J; BARTLETI, P. C. Recombinant bovine somatotropin and clinical mastitis: incidence, discarded milk following therapy and culling. **Journal of Dairy Science.** v. 80, n. 12, 1997. p. 3212-3218.

JUSKEVICH, J. C.; GUYER, C. G. Bovine growth hormone: human food safety evaluation. **Science.** 249:875, 1990.

LUCCI, C. S. et al. Emprego da somatotropina bovina (BST) em vacas de alta produção. **Journal Veterinary Research Animal Science.** v. 35, n. 1, 1998. p. 46-50.

MARQUES, P.A.F. et al. Inovação de embriões bovinos recém-colhidos em receptoras tratadas com rbST no dia do estro. **Revista Bras. Zootec.** v. 38, n. 3, 2009. p. 462-466.

MCDOWELL, G.H.; ANNISON, E.F. Hormonal control of energy and protein metabolism. In: **Physiological Aspects of Digestion and Metabolism in Ruminants**. Proceedings of the Seventh International Symposium on Ruminant Physiology. London: Academic Press, 1991, p. 231-253.

MCGUIRE, M.A. et al. Insulin-like growth factors and binding proteins in ruminants and their nutritional regulation. **J. Anim. Sci.** v. 70, 1992. p. 2901-2910.

MORBECK, D. E., BRITT, J. H., MCDANIEL, B. T. Relationships among milk yield, metabolism, and reproductive performance of primiparous Holstein cows treated with somatotropin. **Journal of Dairy Science.** v. 74, n. 7, 1991. p. 2153-2164.

MOREIRA, F. et al.. Bovine somatotropin increases embryonic development in superovulated cows and improves post-transfer pregnancy rates when given to lactating recipient cows. **Theriogenology, New York.** v. 57, 2002. p. 1371-1387.

MÜLBACH, P.R.F. Produção de leite com vacas de alta produtividade. In: **Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia**, 40. 20 f. Santa Maria: UFSM, 2003.

NAGANO, A.Y. et al. A somatotropina bovina recombinante (rbST) na superovulação de fêmeas bovinas. **Archives of Veterinary Science.** v. 9, n. 2, 2004. p. 101-106.

OLDENBROEK, J. K. et al. Effects of treatment of dairy cows with recombinant bovine somatotropin over three or four lactations. **Journal of Dairy Science.** vol. 76, n. 2, 1993. p. 453-467.

PAULA, K. S.; SILVA D. A. Somatotropina: aspectos relacionados à sua aplicação em vacas leiteiras. **Acta Biomedicina Brasiliensia.** v. 2, n. 1, 2011.

PROSSER, C. G.; MEPHAM, T. B. **Mechanisms of action of bovine somatotropin in increasing milk secretion in dairy ruminants.** Use of somatotropin in livestock production. London: Elsevier, 1989. p. 1-17.

PROSSER, C. G. et al. Increase in milk secretion and mammary blood flow by intra-arterial infusion of insulin like growth factor-I into the mammary gland of the goat. **Journal of Endocrinology.** n. 126, 1990. p. 437-443.

PROSSER, C.G. et al. Regulation of blood flow in the mammary microvasculature. **Journal of Dairy Science,** v.79, n.7, p.1184-1197. 1996.

REECE, W.O. **Dukes – Fisiologia dos animais domésticos.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2007.

RENAVILLE, R.; HAMMADI, M.; PORTETELLE, D. Role of the somatotropic axis in the mammalian metabolism. **Dom. Anim. Endocrinol.,** v.23, 2002. p. 351-360.

RENNÓ, F. P. et al. Efeito da somatotropina bovina recombinante (rBST) sobre o desempenho produtivo e reprodutivo de vacas da raça holandesa. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v. 58, n. 2, 2006. p. 158-166.

ROCHE, J. F.; QUIRKE, J. F. **Hormonal control of growth in beef cattle.** Beef cattle production. London: Elsevier, 1992. p. 151-167.

RODRIGUES, M. et al. Utilização de somatotropina bovina e seu efeito na avaliação genética de animais da raça Holandesa. In: **VII Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal**, 2008.

RUMSEY, T. S. et al. Effects of Synovex-S and recombinant bovine growth hormone (Somavubove) on growth responses of steers: I. Performance and composition of gain. **J. Anim. Sci.** v. 74, 1996. p. 2917-2928.

SANTOS, R. A. Efeito de diferentes doses de somatotropina bovina (bST) na produção e composição do leite. **Ciência e Agrotecnologia – Lavras.** v. 25, n. 6, 2001. p. 1435-1445.

SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNADI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SECHEN, S. J., DUNSHEA, F. R., BAUMAN, D. E. Somatotropin in lactating dairy cows: effect on response to epinephrine and insulin. **American Journal of Physiology.** v. 258, n. 4, 1990. p. 582-588.

VERNON, R. G. **Influence of somatotropin on metabolism.** Use of somatotropin in livestock production. London: Elsevier, 1989. p. 31-50.

WALLIS, M. The molecular evolution of pituitary hormones. **Biol. Rev.** n. 50, 1975. p. 35.

WOOD, D. C. et al. Purification and characterization of pituitary bovine somatotropin. **J. Biol. Chem.** 264: 14741, 1989.