



Dinâmica folicular e uso de hormonioterapias na regulação do ciclo estral na vaca

Follicular dynamics and hormone therapy in the regulation of estrous cycle in cows

**Ricardo Macedo Gregory, Luciano Cavalheiro Melo, Andrei Beskow, Rodrigo Costa Mattos,
Maria Inês Mascarenhas Jobim, Joana Weber Gregory**

Laboratório de Reprodução Animal (REPROLAB), FAVET, UFRGS, 90540-000 Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: ricardo.gregory@ufrgs.br

Resumo

A máxima eficiência reprodutiva em rebanhos de bovinos de corte está associada à uma alta eficiência reprodutiva da vaca. Para tanto se faz necessário, entre outros, precocidade sexual, retomada da atividade ovariana precoce no pós-parto, assim como, partições o mais concentradas possível. As alternativas para a obtenção destas metas, envolvem além de técnicas de manejo, planos nutricionais e inclusive técnicas hormonioterápicas. As técnicas hormonioterápicas, em especial com o uso de progestágenos, estrógenos, gonadotrofinas, prostaglandinas e hormônios liberadores de gonadotrofinas, podem ser de utilidade, desde que sejam preenchidos requisitos básicos.

Palavras-chave: Dinâmica folicular, hormonioterapia, ciclo estral, vaca

Abstract

The maximum reproductive efficiency in beef cattle herds is associated with the high reproductive efficiency of the cows. For this is necessary, among others, sexual precocity, early resumption of ovarian activity in postpartum, as well concentrated parturitions. The alternatives to achieve these goals, involving management techniques, nutritional plans, can include hormone therapy techniques. The hormone therapy techniques, especially with the use of progestagen, estrogen, gonadotropins, prostaglandins and gonadotrophin releasing hormone may be useful, provided they met some basic requirements.

Keywords: Follicular dynamics, hormone therapy, estrous cycle, cow

Introdução

Para alcançar a máxima eficiência reprodutiva em um rebanho de vacas de corte é necessário que todos os aspectos fisiológicos, nutricionais e de manejo estejam perfeitamente integrados e em pleno funcionamento. A rentabilidade na exploração de bovinos de corte é diretamente dependente da porcentagem de vacas que são capazes de obter um intervalo de partos em torno de 365 dias. Isto implica na necessidade da concepção acontecer no máximo até o 85º dia pós-parto (Oliveira Filho *et al.*, 1999). Entre os fatores que podem determinar a baixa eficiência reprodutiva em rebanhos de corte, encontra-se a aciclia prolongada no pós-parto decorrente principalmente da baixa condição corporal associada ao efeito inibitório provocado pela amamentação. Diante desta realidade, o desenvolvimento de métodos que possibilitem a retomada da atividade cíclica no pós-parto permitindo até o uso da inseminação artificial (IA) em vacas de corte com cria ao pé, constitui um desafio para os técnicos e criadores. Assim, as terapias hormonais devem sincronizar e induzir estros de boa fertilidade, mesmo em vacas acíclicas. Em bovinos de corte, tão importante quanto a própria prenhez, é como esta se distribui durante a estação reprodutiva. A sincronização de estro se constitui em uma técnica que contribui para otimizar a utilização do tempo, mão-de-obra e recursos financeiros por encurtar o período de partição, proporcionando aumento do peso e da uniformidade dos produtos (Gregory, 2002).

Ciclo estral e dinâmica folicular

O ciclo estral da fêmea bovina é controlado por uma complexa interação neuroendócrina, coordenada pelo eixo hipotálamo hipófise ovário útero e por mecanismos intra-ováricos que estabelecem uma dinâmica folicular a qual permite o desenvolvimento de um folículo maduro capaz de ovular em momento propício e produzir assim, uma célula capaz de ser fecundada (Callejas, 2001). O processo contínuo de crescimento e regressão de folículos antrais que leva ao desenvolvimento do folículo pré-ovulatório no ovário é conhecido como dinâmica folicular ovariana, o qual envolve o desenvolvimento sincronizado de um grupo de folículos, denominado onda folicular (Ginther *et al.*, 1989). O ciclo estral dos bovinos dura em média 21 dias, com variações de 17 a 24 dias, e apresenta, geralmente, duas ou três ondas de crescimento folicular (Ginther *et al.*, 1996) e raramente, uma ou quatro ondas. O número de ondas por ciclo estral parece estar associado com o comprimento do ciclo e com a duração da fase luteínica (Ginther *et al.*, 1989). Cada onda de crescimento

folicular é caracterizada por um grupo de pequenos folículos que são recrutados (emergência folicular) e iniciam uma fase de crescimento comum por cerca de três dias (Ginther *et al.*, 2003). Destes, apenas um continua seu desenvolvimento (folículo dominante), enquanto os outros entram em processo de atresia (folículos subordinados; Lucy *et al.*, 1992), estabelecendo-se então, o fenômeno da divergência folicular. Após a divergência, e na presença de altos níveis de progesterona, que promove redução da frequência na pulsatilidade do hormônio luteinizante (LH), o folículo dominante torna-se anovulatório. A partir desse momento começa o processo de atresia e perda da dominância, dando início a uma nova onda de crescimento folicular (Ginther *et al.*, 1989). Porém, quando o folículo dominante está presente no momento da regressão luteínica, este culmina com a ovulação (Fortune *et al.*, 2004). A emergência folicular é caracterizada por ser um processo onde um grupo de folículos cresce simultaneamente no ovário, estimulado pelo pico de liberação de FSH (Adams *et al.*, 1992). Neste momento, esses folículos apresentam em torno de 4 mm de diâmetro, sendo responsivos e dependentes dessa gonadotrofina (Ginther *et al.*, 2002). O FSH permite que os folículos mantenham seu crescimento e proliferação celular, aumentando gradualmente sua capacidade esteroidogênica (Adams *et al.*, 1992). O folículo ovulatório é formado a partir da última onda folicular do ciclo estral, sendo que folículos dominantes de ondas anteriores entram em processo de atresia. Esta atresia é determinada pela presença de um corpo lúteo (CL) ativo no ovário, com ampla produção de progesterona. Este hormônio exerce um efeito de retro-alimentação negativa no eixo sistema nervoso central -hipotálamo - hipófise - ovário, reduzindo a amplitude e frequência dos pulsos de LH, o que inviabiliza os processos de maturação final do folículo e ovulação (Ginther *et al.*, 1996). Já o crescimento do folículo dominante em ambiente com baixa concentração de progesterona promove o aumento das concentrações de estrógenos, que desencadeia o mecanismo de retroalimentação positiva para a secreção do GnRH e o conseqüente pico de LH, promovendo a ovulação (Fortune, 1993).

Importância do sistema IGF no processo de divergência folicular

Ao contrário dos subordinados, o folículo dominante é capaz de produzir estrógenos mesmo frente a baixas concentrações de gonadotrofinas. Aparentemente, a maior quantidade de IGF-I livre no líquido folicular no momento da divergência é o principal fator que lhe atribui tal capacidade (Ginther *et al.*, 2003), pois aumentaria sua sensibilidade ao FSH, permitindo a manutenção da esteroidogênese até que possa responder ao LH (Siqueira, 2007). O folículo dominante em bovinos provavelmente será aquele que utilizar com sucesso ações recíprocas entre gonadotrofinas, IGF-I e estradiol visando estimular o seu crescimento e concomitantemente inibir o crescimento dos seus contemporâneos (Siqueira, 2007). Apesar da concentração de IGF total não ter se mostrado diferente no fluido folicular de folículos dominantes em relação a folículos subordinados (De la Sota *et al.*, 1996), a concentração de IGF-1 livre foi maior no fluido folicular do maior folículo comparado ao segundo maior da mesma onda, antes mesmo da observação de diferenças na concentração de estradiol ou no diâmetro (Beg *et al.*, 2002). Entretanto, neste mesmo período, as concentrações de IGF-1 livre diminuem progressivamente no segundo maior folículo, à medida que a proteína ligante IGFBP-2 aumenta, contribuindo para a redução ou parada de crescimento deste folículo. Portanto, mudanças nos níveis intra-foliculares de IGFs podem causar alterações na biodisponibilidade de IGFs e conseqüentemente, aumentar ou diminuir as ações das gonadotrofinas nas células foliculares.

Aciclia pós-parto

O período de aciclia pós-parto em vacas de corte com cria ao pé é influenciado pelo nível nutricional pré e pós-parto (Wiltbank *et al.*, 1962), pela condição corporal ao parto (Selk *et al.*, 1988), pela produção de leite e amamentação (Williams, 1990) entre outros fatores. O uso de terapias a base de progestágenos e estrógenos em vacas de corte acíclicas no período pós-parto é capaz de promover a manifestação de estro acompanhado de ovulação e ativação da ciclicidade ovariana, abreviando o período de anestro (Pratt *et al.*, 1991). O crescimento folicular depende da secreção de LH, influenciando inclusive a população folicular presente neste período. Um balanço energético negativo causa um efeito inibitório do E2 na secreção de GnRH, o que se traduz em uma diminuição nos pulsos de LH e numa diminuição do crescimento folicular (Cavestany, 2002). Os tratamentos para o anestro pós-parto devem estar dirigidos a aumentar a frequência dos pulsos de LH e permitir aos folículos alcançar as etapas finais de maturação. Utilizando-se métodos hormonais para o tratamento do anestro, é necessário iniciar os mesmos com uma fonte de P4 para estimular o eixo hipotalâmico-hipofisário, e a seguir se podem utilizar combinações hormonais que desencadeiem a seqüência de eventos necessários para lograr uma ovulação (Cavestany, 2002).

Sincronização de estro com o uso de progesterona ou progestágenos e retomada da atividade cíclica pós-parto

Desde os trabalhos iniciais de Christian e Casida, na década de 40, que demonstraram que injeções diárias de progesterona durante um período apropriado eram capazes de sincronizar o estro eficazmente,

desenvolveram-se alternativas para permitir seu uso na prática (Alberio e Butler, 2001). Os tratamentos utilizados inicialmente com este fim incluíam longos períodos (12 a 14 dias) de administração de progesterona os quais possibilitavam uma boa sincronia dos estros e ovulações, porém associadas com fertilidade variável e, em geral, menor que a dos animais controle (Roche, 1974). Isso ocorre porque os sistemas de liberação lenta de progesterona/progestágeno não mimetizam o CL em suprimir o LH. Na ausência de CL, tais tratamentos produzem concentrações subluteais de progesterona e permitem que os pulsos de LH aumentem até uma frequência intermediária, o que prolonga o crescimento do folículo dominante (Sirois e Fortune, 1990), resultando em baixas taxas de prenhez) devido à ovulação de oócitos envelhecidos (Mihm *et al.*, 1997). Posteriormente, a combinação desses tratamentos com benzoato de estradiol (BE) ou valerato de estradiol (VE) possibilitou a diminuição do tempo de exposição à progesterona. Esses tratamentos tinham por objetivo estender artificialmente a fase luteal (com o uso de progesterona/progestágeno) e iniciar uma luteólise antecipada (com o uso dos estrógenos) de maneira tal que, ao finalizar o tratamento com progesterona/progestágeno, iniciaria uma fase de proestro e se produziria estro e ovulação em dois a três dias (Alberio e Butler, 2001). Os tratamentos estudados e utilizados até as décadas de 70 e 80 foram desenvolvidos sem o conhecimento dos padrões de desenvolvimento folicular. Somente com a intensificação do uso da ultrassonografia como meio diagnóstico pode-se determinar com precisão o desenvolvimento das ondas foliculares. Observando-se tal padrão folicular, foi demonstrado que as altas doses de estradiol administradas nos tratamentos originais de sincronização de estro não somente produziam uma luteólise antecipada como também produziam mudanças nos padrões de desenvolvimento folicular (Alberio e Butler, 2001). Bó *et al.* (1995) relataram que em bovinos que receberam implantes de progestágeno, a administração de 5 mg de 17 β -estradiol (E-17 β) promoveu a atresia da onda folicular presente e sincronizou a emergência de uma nova onda folicular 4,3 " 0,2 dias depois. Os pesquisadores passaram a observar que combinando a regulação da fase folicular com a da fase luteal é possível obter um apropriado controle do ciclo estral com uma sincronia uniforme de estro e ovulação com fertilidade normal. Segundo Driancourt (2001), eficientes protocolos de sincronização de estro precisam induzir a atresia dos maiores folículos presentes nos ovários independente do estágio de desenvolvimento, resultando no recrutamento de uma nova onda de crescimento folicular, desenvolvimento sincronizado de um novo folículo dominante em todas as fêmeas e a ovulação em momento pré-determinado. Os principais métodos de administração utilizados para a suplementação com progesterona/progestágeno são: esponjas intravaginais impregnadas com acetato de medroxiprogesterona (MAP) ou progesterona natural, administração de progestágenos no alimento, implantes subcutâneos com Norgestomet e dispositivos intravaginais de silicone com liberação lenta de progesterone, além da administração via oral de Acetato de melengestrol (MGA; Gregory, 2002; Moraes, 2002). Quanto aos estrógenos, diferentes tipos de ésteres de estradiol, incluindo benzoato de estradiol, valerato de estradiol e cipionato de estradiol (ECP) estão disponíveis comercialmente na América do Sul. Todos estes ésteres são capazes de induzir a regressão de folículos antrais quando administrados na presença de elevadas concentrações de progesterona (Bó *et al.*, 1995). O estrógeno pode estimular ou inibir a liberação de gonadotrofinas, dependendo da dose e das concentrações sanguíneas de progesterona. Em doses fisiológicas e baixas concentrações de progesterona, o estrógeno estimula a liberação de LH para que ocorra a ovulação. Ao contrário, elevadas doses de estrógenos, na presença de elevadas concentrações de progesterona, bloqueiam as gonadotrofinas, inibindo principalmente a produção e liberação de LH. Além disso, o estrógeno é fundamental para a expressão de receptores para ocitocina no endométrio, o que é importante no processo de liberação de PGF $_2$ para regressão do corpo lúteo (Moraes *et al.*, 2002). A importância da utilização do estradiol ao início do protocolo de sincronização de estro consiste em suprimir o desenvolvimento folicular existente, através do aumento nas concentrações plasmáticas de estradiol que, por sua vez, ocasiona uma redução nas concentrações de FSH. Uma vez que as concentrações de estradiol declinam, uma sincronizada liberação de FSH e a emergência de uma nova onda de desenvolvimento folicular ocorrem (Martinez *et al.*, 2004). O tempo entre a administração de estradiol e o início da nova onda varia principalmente de acordo com a fonte e dose de estradiol utilizada, sendo este um fator importante a ser considerado quando se avalia a resposta obtida com a utilização de certos protocolos (Burke *et al.*, 2003). A variação no início da nova onda nos tratamentos com estradiol associado à progesterona pode, ao final do tratamento, induzir folículos de tamanho, maturidade, e capacidade esteroideogênica variáveis (Vasconcelos, 1999, Day, 2005).

Sincronização da ovulação

Apesar de os protocolos de sincronização de estro que utilizam estradiol e progesterona/progestágeno serem efetivos em sincronizar os estros e as ovulações, estas são distribuídas em um intervalo de aproximadamente 48 horas, o que pode comprometer os resultados de IATF. Por esse motivo, foram incorporados indutores da ovulação a esses protocolos. Os fármacos utilizados para a indução da ovulação

agem por retroalimentação positiva na liberação pulsátil de LH (estrógenos e GnRH) ou agem diretamente nos receptores de LH das células da granulosa dos folículos (gonadotrofina coriônica humana - hCG e LH). Os

Indutores da ovulação quando administrados isoladamente não são capazes de sincronizar

adequadamente a ovulação para IATF. No entanto, quando associados aos tratamentos com progesterona/progestágeno, estradiol e PGF² induzem a ovulação sincronizada do folículo dominante presente no final do tratamento, possibilitando o emprego da inseminação artificial em tempo fixo (Baruselli, 2004). O tratamento com benzoato de estradiol promove a liberação de um pico de LH, dentro de um intervalo de 16 a 30 horas (Lammoglia *et al.*, 1998). A administração de GnRH induz um pico de LH que se inicia logo após sua aplicação (em torno de 15 minutos). Da mesma forma, os fármacos que agem diretamente nos receptores de LH (hCG e LH) têm sua ação estabelecida logo após a absorção.

Considerações finais

A aciclia pós-parto na vaca de corte representa um importante fator negativo na exploração pecuária desta espécie. Este fenômeno sabe-se está associado a diferentes fatores que envolvem aspectos nutricionais e neuro endócrinos. A correta utilização de hormonioterapias, sempre associada à correção de problemas de manejo, em especial nutricionais, pode ser uma alternativa para a solução deste problema.

Referências

- Adams GP, Matteri RL, Kastelic JP, Ko JCH, Ginther OJ. Association between surges of follicle-stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers. *J Reprod Fertil*, v.94, p.177-188, 1992.
- Alberio RH, Butler H. Sincronización de los celos em hembras receptoras. In: Palma GA. *Biología de la reproducción*. Mar del Plata, Argentina: Reprobioec, 2001. p.61-77.
- Baruselli PS. *Manual práctico de inseminación artificial em tempo fixo*. Curitiba: Biogenesis Brasil, 2004. 56p.
- Beg MA, Bergfelt DR, Kot K, Ginther OJ. Follicle selection in cattle: dynamics of follicular fluid factors during development of follicle dominance. *Biol Reprod*, v.66, p.120-126, 2002.
- Bó GA, Adams GP, Pierson RA, Mapletoft RJ. Exogenous control of follicular wave emergency in cattle. *Theriogenology*, v.43, p.31-40, 1995.
- Burke CR, Mussard ML, Gasser CL, Grum DE, Day ML. Estradiol benzoate delays new follicular wave emergence in a dose-dependent manner after ablation of the dominant ovarian follicle in cattle. *Theriogenology*, v.60, p.647-658, 2003.
- Callejas SS. *Fisiología del ciclo estral bovino*. In: Palma GA. *Biología de la reproducción*. Mar del Plata: Reprobioec, 2001. p.37-49.
- Cavestany D. Sincronización y/o inducción de celos con o sin inseminación artificial a tiempo fijo en rodeos de Uruguay. In: Congreso Latinoamericano de Buiatría, 10, 2002, Uruguay. *Anales ... Paysandu: Sociedade Uruguia de Buiatría*, 2002. p.143-153.
- Day ML. Efeito de estratégias de sincronização da ovulação no desenvolvimento folicular e na concepção. In: Curso Novos Enfoques da Produção e Reprodução de Bovinos, 9, 2005, Botucatu: CONAPEC Jr, 2005. CD-ROOM.
- De la Sota RL, Simmen FA, Diaz T, Thatcher WW. Insulin-like growth factor system in bovine first-wave dominant and subordinate follicles. *Biol Reprod*, v.55, p.803-812, 1996.
- Driancourt MA. Regulation of ovarian follicular dynamics in farm animals. Implications for manipulation of reproduction. *Theriogenology*, v.55, p.1211-1239, 2001
- Fortune JE. Follicular dynamics the bovine estrous cycle: a limiting factor in improvement of fertility? *Anim Reprod Sci*, v.33, p.111-125, 1993.
- Fortune JE, Rivera GM, Yang MY. Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Anim Reprod Sci*, 82/83, p.109-126, 2004.
- Ginther OJ, Beg MA, Donadeu FX, Bergfelt DR. Mechanism of follicle deviation in monovular farm species. *Anim Reprod Sci*. v.78, p.239-257, 2003.
- Ginther OJ, Beg MA, Bergfelt DR, Kot K. Role of low circulating FSH concentrations in controlling the interval to emergence of the subsequent follicular wave in cattle. *Reproduction*, v.124, p.475-482, 2002.
- Ginther OJ, Knopf L, Kastelic JP. Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrus cycles with two and three follicular waves. *J Reprod Fertil*, v.87, p.223-230, 1989.
- Ginther OJ, Wiltbank MC, Fricke PM, Gibbons JR, Kot K. Selection of the dominant follicle in cattle. *Biol Reprod*, v.55, p.1187-1194, 1996.
- Gregory RM. Métodos de sincronização de estros em bovinos. In: Simpósio de Reprodução Bovina Sincronização de Estros em Bovinos, 1, Porto Alegre, RS. *Anais ... Porto Alegre: Gráfica Jacuí*, 2002. p.18-24.
- Lammoglia MA, Short RE, Bellows SE, Bellows RA, Macneil MD, Hafs HD. Induced and synchronized estrus in cattle: dose titration of estradiol benzoate in peripubertal heifers and postpartum cows after treatment
- Lucy MC, Savio JD, Badinga L, De la Sota RL, Thatcher WW. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J Anim Sci*, v.70, p.3615-3626, 1992.
- Martinez MF, Bó GA, Mapletoft RJ. Synchronization of follicular wave emergence and ovulation for reproductive biotechnologies. In: Simpósio Internacional de Reprodução Animal Aplicada, 1, 2004, Londrina,



PR. *Anais ... Londrina: UEL, 2004. p.26-55.*

Mihm M, Good TEM, Ireland JLH, Ireland JJ, Knight PG, Roche JF. Decline in serum follicle-stimulating hormone concentrations alters key intrafollicular growth factors involved in the selection of the dominant follicle in heifers. *Biol Reprod*, v.57, p.1328-1337, 1997.

Moraes JCF. Controle da reprodução em bovinos de corte. In: Simpósio de Reprodução Bovina: Sincronização de Estros em Bovinos, 1, 2002, Porto Alegre, RS. *Anais ... Porto Alegre: Gráfica Jacuí, 2002a, p.32-40.*

Moraes JCF, Souza CJH, Gonçalves PBD. Controle do estro e da ovulação em bovinos e ovinos. In: Gonçalves PBD, Figueiredo JR, Freitas VJF. *Biotécnicas aplicadas à reprodução animal.* São Paulo: Varela, 2002b. p.25-55.

Oliveira Filho BD, Toniollo GH, Gambarini ML, Carvalhêdo AS, Gordo JML. Estudo da involução uterina e do reinício da atividade folicular ovariana em vacas Canchim, com diferentes condições corporais ao parto. *Rev Bras Reprod Anim*, v.23, p.164-167, 1999.

Pratt SL, Spitzer JC, Burns GL, Plyler BB. Luteal function, estrus response, and pregnancy rate after treatment with norgestomet and various dosages of estradiol valerate in suckled cows. *J Anim Sci*, v.69, p.2721-2726, 1991.

Roche JF. Synchronization of estrus and fertility following artificial insemination in heifers given Prostaglandin F2". *J Reprod Fertil*, v.37, p.135-139, 1974.

Selk GE, Watterman RP, Lusby KS, Oltjen JW, Mobley SL, Rasby RJ, Garmendia JC. Relationships among weight change in body condition and reproductive performance of rang beef cows. *J Anim Sci*. v.66, p.3153-3159, 1988.

Siqueira LC. *Esteróides no controle da regressão de foliculos de diferentes diâmetros para uso em sistemas de inseminação artificial em tempo fixo de vacas de corte no pós-parto.* 2007. 77f. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2007.

Sirois J, Fortune JE. Lengthening the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: a model for studying ovarian follicular dominance. *Endocrinology*, v.127, p.916-925, 1990

Vasconcelos JLM, Silcox RW, Rosa GJM, Pursley JR, Wiltbank MC. Synchronization rate, size of the ovulatory follicle, and pregnancy rate after synchronization of ovulation beginning on different days of estrous cycle in lactating dairy cows. *Theriogenology*, v.52, p.1067-1078, 1999.

Williams GL. Suckling as a regulator of postpartum rebreeding in cattle: A review. *J Anim Sci*, v.68, p.831-852, 1990.

Wiltbank JN, Rowden WW, Ingals JE, Gregory KE, Koch RM. Effect of energy level on reproduction phenomena of mature Hereford cows. *J Anim Sci*, v.21, p.219, 1962.
