UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

NUTRIÇÃO E O DESENVOLVIMENTO DA GLANDULA MAMÁRIA DE VACAS LEITEIRAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MARINA LOLLATO DE OLIVEIRA MACHADO

JABOTICABAL – SP

1º Semestre/2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

NUTRIÇÃO E O DESENVOLVIMENTO DA GLANDULA MAMÁRIA DE VACAS LEITEIRAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Marina Lollato De Oliveira Machado

Orientador: Prof. Dr. Mauro Dal Secco de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para graduação em Zootecnia.

JABOTICABAL – SP
1º Semestre/2021

FICHA CATALOGRÁFICA

M149n

Machado, Marina Lollato de Oliveira
Nutrição e o desenvolvimento da glândula mamária de vacas leiteiras: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA / Marina Lollato de Oliveira Machado. -- Jaboticabal, 2021
115 p. : il., tabs., fotos

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Zootecnia) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Mauro Dal Secco de Oliveira

1. Bezerra. 2. Ganho de peso. 3. Novilha. 4. Lactação. 5. Vaca Leiteira. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

DEPARTAMENTO:

CERTIFICADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TÍTULO: Nutrição e o desenvolvimento da glândula mamária de vacas leiteiras: revisão bibliográfica

ACADÊMICO: Marina Lollato De Oliveira Machado

CURSO:ZOOTECNIA

ORIENTADOR: Prof. Dr. Mauro Dal Secco De Oliveira

PERÍODO: 1° SEMESTRE **ANO:** 2021

Aprovado: [X]

Este trabalho é recomendado para compor a base de dados CAPELO.
Sim [X] **Não** [ ]

Reprovado: [ ]

BANCA EXAMINADORA:

(Nomes) (Assinaturas)

PRESIDENTE: PROF. DR. MAURO DAL SECCO DE OLIVEIRA

MEMBRO: MARIA EUGÊNIA S. FERRAZ

MEMBRO: JOICE MENDONÇA DE SOUZA

Jaboticabal 17/08/2021

Aprovado em reunião do conselho do departamento em: 31 / 08 /2021

Prof. Dr. José Mauricio Barbanti Duarte
Chefe do Departamento de Zootecnia
Matrícula n. 422332-9

DEDICATÓRIA

III

A Deus e aos meus pais Francisco Eduardo Machado, Maria Célia Lollato de Oliveira Machado e a minha irmã, Carolina Lollato de Oliveira Machado, por estarem comigo em todos os momentos de desespero e felicidade, e por estarem sempre torcendo e me incentivando durante toda a minha vida.

A minha família inteira, em especial minha tia Maria Cláudia de Oliveira Nicolau e a minha avó Maria Lenira Lollato de Oliveira, por sempre me apoiarem em minhas decisões, e sempre confiarem no meu potencial de ser uma ótima profissional.

A minha segunda casa, República Mete Marcha, onde passei os melhores anos da minha vida acadêmica, com muita ajuda, companheirismo e aprendizado. Aos meus amigos que fiz e mantive contato durante toda a minha graduação, e me ajudaram a ser sempre uma pessoa melhor e querem seguir em frente.

Ao meu orientador Prof. Dr. Mauro Dal Secco de Oliveira, pela ajuda e por aceitar que meu TCC fosse feito com ele. À minha banca, Joice Mendonça de Souza e Maria Eugênia Silveira Ferraz, por aceitarem me auxiliar e me avaliarem nesse importante passo da minha graduação. À minha professora Ana Cláudia Ruggieri que me auxiliou durante momentos de indecisões e felicidades na graduação. A todos os meus professores do curso de Zootecnia, que me ensinaram muito e me instruíram a ser uma boa profissional. E por fim, a toda os integrantes da UNESP FCAV Jaboticabal, por me abrigarem e me acolherem de uma forma tão inclusiva e que fez com que eu me sentisse abraçada longe de casa.

Sumário

1. INTRODUÇÃO 8

2. OBJETIVOS 10

3. REVISÃO DA LITERATURA 11

3.1. DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÚBERE **12**

3.1.2. Pele do teto 16

3.1.3. Sistema do ducto papilar 16

3.1.4. Ducto papilar 17

3.1.5. Roseta de Fürstenberg 18

3.1.7. Úbere 19

3.2. SÍNTESE DO LEITE **22**

3.3. FASES DE DESENVOLVIMENTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA. **25**

3.3.1. Mamogênese, lactogênese e galactopoese 25

3.3.2. Hormônios envolvidos com a lactogênese e galactopoese 35

3.3.3. A participação das citocinas e leptina no desenvolvimento mamário 45

3.4. NUTRIÇÃO DO NASCIMENTO ATÉ O DESALEITAMENTO, DE BEZERRAS LEITEIRAS, SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA **52**

3.5. EFEITO DOS PROGRAMAS NUTRICIONAIS DO DESALEITAMENTO ATÉ A PUBERDADE, DE NOVILHAS LEITEIRAS, SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA. 54

3.5.1. Efeitos do excesso de gordura 56

3.6. IMPACTOS DO GANHO DE PESO NO DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL DA GLÂNDULA MAMÁRIA 64

3.7. IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NO CRESCIMENTO CORPORAL E DOS ÓRGÃOS 79

4. **CONSIDERAÇÕES FINAIS** 88

5. RESUMO 90

6. SUMMARY 91

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 92

LISTA DE TABELAS

PÁGINA

Tabela 1 – Os principais hormônios e suas ações na lactação.....35

Tabela 2 – Hormônio relacionados à lactogênese, galactopoiese e ejeção do leite-.....36

Tabela 3 – Influência do ganho de peso na época da puberdade sobre a produção do leite 57

Tabela 4 – Crescimento ideal para fêmeas de raça Holandesa, para parto aos 24 meses de idade.....59

Tabela 5 – Consumo recomendado de MS (Kg/dia) para diferentes ganhos de peso (Kg/dia) em bezerros em fase de aleitamento.....61

Tabela 6 – Ganho de peso recomendado para bezerras de raças grandes.....61

Tabela 7 – Produção de leite de vacas com consumo de nutrientes 50% superior ao recomendado durante o período de aleitamento.....62

Tabela 8 – Escore da condição corporal (ECC) das novilhas em diferentes idades.....64

LISTA DE FIGURAS

PÁGINA

Figura 1 – Morfologia da glândula mamária.....11

Figura 2 – Sistema de suporte do úbere da vaca.....12

Figura 3 – Sistema de suporte e separação dos quartos mamários do úbere.....13

Figura 4 – A glândula mamária.....14

Figura 5 – Esquema da anatomia do teto adaptado.....15

Figura 6 – Classificação dos úberes.....18

Figura 7 – Classificação dos tetos.....18

Figura 8 – Secreção láctea.....20

Figura 9 – Taxa de crescimento da glândula mamária em comparação com o crescimento do corpo de bezerras dos dois aos doze meses de idade.....49

Figura 10 – Efeito da dieta e do fotoperíodo sobre o desenvolvimento da glândula mamária nas novilhas em crescimento.....84

Figura 11 – Composição da carcaça de novilhas alimentadas com diferentes níveis nutricionais.....86

Figura 12 – Composição da carcaça de novilhas alimentadas com diferentes níveis nutricionais (ganho de 790 g/dia) 87

1. INTRODUÇÃO.....8

2. OBJETIVOS..... 10

3. REVISÃO DA LITERATURA..... 11

3.1. DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÚBERE **12**

4. **CONSIDERAÇÕES FINAIS**..... 88

5. RESUMO..... 90

6. SUMMARY 91

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 92

1. INTRODUÇÃO

Com o intuito de melhorar os índices produtos na pecuária leiteira, torna-se essencial o conhecimento aprofundado sobre o úbere, órgão responsável pela produção de leite nos bovinos. A falta ou excesso de nutrientes em fases específicas do desenvolvimento da glândula mamária podem impactar negativamente no futuro da produção leiteira, portanto, conhecer as diferentes fases e o desenvolvimento funcional da glândula mamária são cruciais para beneficiar a vida produtiva das vacas (O´DIAM et al., 2013).

A principal estratégia de manejo para reduzir a idade ao primeiro parto das fêmeas bovinas, é fornecer dietas com maior densidade energética para as novilhas pré-púberes.

No entanto, essa estratégia pode causar uma redução na produção futura de leite (MATOS, 2009), fazendo com que os benefícios advindos da redução da idade ao primeiro parto sejam superados pelos efeitos adversos dessa estratégia na longevidade produtiva do animal (BERNARDES, 2013; AZEVEDO; COELHO, 2016).

Na pecuária leiteira, sempre foi preconizada a importância de produzir vacas com características físicas que permitissem alcançar a máxima produção de leite durante um longo período. No entanto, a literatura destacava que os pesquisadores havia controvérsias de que quanto mais rápido uma novilha atingisse seu peso adulto, maior seria sua produtividade na vida útil (BERTAZZO et al., 2004). A relação entre o crescimento de algumas partes do corpo e o crescimento do corpo como um todo pode ser profundamente alterada por meio de um plano nutricional. O desenvolvimento do úbere e vísceras tem grande influência no formato (tipo) adulto do corpo do animal, na capacidade produtiva e na resistência às doenças (JORGE; FONTES, 2001; NETO et al., 2018). Além disso, a capacidade produtiva está relacionada ao estado fisiológico da vaca correspondendo diretamente na quantidade e qualidade do produto a ser coletado.

A exploração do potencial de bezerras em primeira fase de crescimento mamário isométrico exerce influência positiva à futura produtividade das fêmeas, uma vez que possibilita atingir ganhos rápidos sem deposição de gordura intramamária. No entanto, poucos estudos, mostram efeito direto dessa exploração sobre a produção de leite futura, além de não ser possível determinar ao certo se os efeitos positivos seriam devido à aplicação do programa sobre a mamogênese ou à gestão adotada após o desaleitamento (AZEVEDO; COELHO, 2016). Portanto, conhecer a fisiologia mamária e os efeitos da nutrição das vacas sobre a produção do leite são importantes para tornar o animal mais saudável e produtivo.

2. OBJETIVOS

A presente revisão de literatura teve como objetivo verificar a relação da nutrição com o desenvolvimento do úbere em vacas leiteiras, visando a produção de leite na fase adulta.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão da literatura que permitiu verificar a importância da nutrição e sua relação com o desenvolvimento da glândula mamária em vacas leiteiras, sob vários aspectos. Para tal e maior facilidade de abordagem do tema, foram utilizados itens e subitens envolvendo os mais importantes aspectos relacionados com o desempenho produtivo dos animais. Neste contexto, o enfoque é tornar o animal produtivo precocemente, levando em consideração o aumento da sua vida útil produtiva.

Por meio das informações obtidas na literatura consultada, foi possível obter informações e maiores esclarecimentos sobre a importância da nutrição, frente aos diferentes planos nutricionais visando a produção de leite do animal, porém com o desenvolvimento das glândulas mamárias adequado. Para tal, foram abordados aspectos

tais como: definição e caracterização do úbere, fisiologia da lactação, influência de vários fatores sobre os distúrbios e/ou infecções mamárias. Foram utilizadas informações de revistas especializadas em produção animal (nacionais e internacionais), sites, boletins técnicos, anais de congressos e simpósios, teses, dissertações e livros especializados em pecuária leiteira.

3.1. DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÚBERE

O úbere é a glândula mamária (Figura 1) das vacas, um órgão único e dinâmico, onde é produzido o leite. Essas glândulas são compostas por um grande número de células responsáveis pela secreção do leite, de suma importância para perpetuação das espécies, nutrindo e protegendo o recém-nascido. O úbere é dividido em quatro quartos, sendo os anteriores responsáveis pela produção de aproximadamente 40% do leite e os 60% restantes produzidos pelos posteriores, estando localizada na região inguinal. Quando a vaca está em lactação o úbere pesa entre 14 a 32 kg, o que não tem relação direta e proporcional com a capacidade de produção. O leite é drenado dos ductos principais para a cisterna da glândula e daí passa para a cisterna da teta onde fica retido. A cisterna da glândula comunica-se com a cisterna do teto através de uma crista circular (ânulo) que contém uma veia e algumas fibras de musculatura lisa (MORAES, 2016).

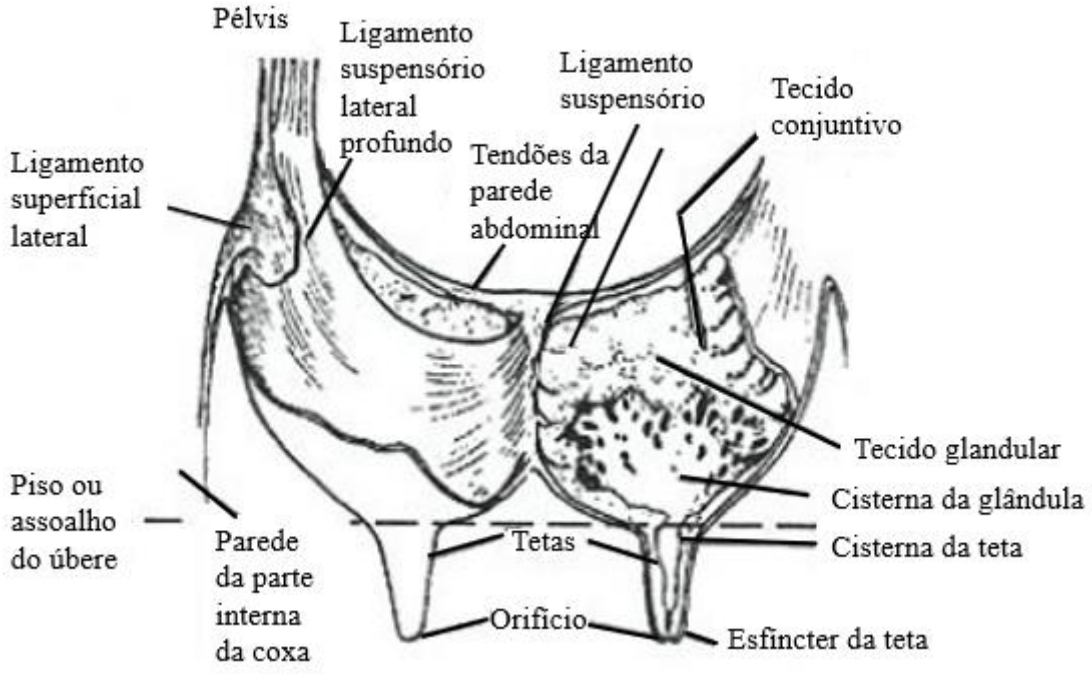


Figura 1. Morfologia da glândula mamária (BARCELOS, 2019)

A cisterna do teto comunica-se com o exterior por uma abertura estreita no final do teto, chamado de ducto papilar (canal do teto) que se abre no óstio papilar que dispõe de fibras musculares lisas. A estrutura primária responsável pela retenção do leite é um esfíncter muscular que rodeia o canal da teta.

O sistema mamário da vaca é organizado para utilizar nutrientes, transformando-os em leite. Os nutrientes chegam até o úbere através do sangue (a partir do trato digestivo), ou pela mobilização das reservas corporais do animal. O leite é produzido continuamente e é armazenado no úbere até sua remoção, que se dá ou pela mamada do bezerro ou pela ordenha manual ou mecânica. A vaca leiteira é bem adaptada para produzir grandes quantidades de leite e as estruturas mamárias que a vaca usa para produzir leite são localizadas no úbere, na porção posterior do abdômen, onde o bezerro tem fácil acesso. O úbere de uma vaca de alta produção pode produzir e armazenar mais de 20 kg de leite em cada ordenha, juntando-se à estrutura de tecidos, o peso total do

úbere da vaca adulta, pode chegar a 50 ou 60 kg antes da ordenha. Para sustentar essa estrutura são necessários ligamentos suspensórios fortes (BRITO; SALES, 2007).

Existem os ligamentos suspensórios laterais, ao lado do úbere e os centrais ou medianos, que prendem o úbere à parede abdominal e são suspensos a partir da pélvis, sendo que esses ligamentos separam os quartos mamários direitos e esquerdos (Figuras 2 e 3).

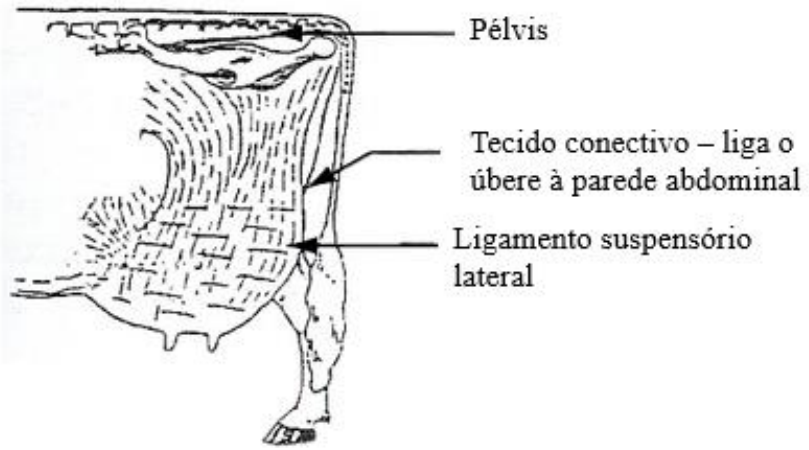


Figura 2. Sistema de suporte do úbere da vaca (BRITO; SALES, 2007).

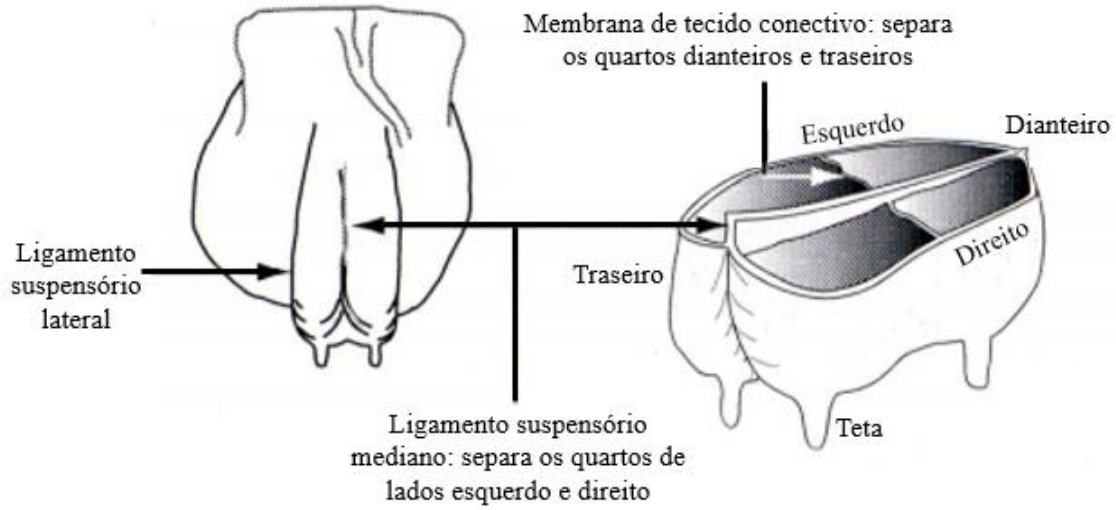


Figura 3. Sistema de suporte e separação dos quartos mamários do úbere (BRITO; SALES, 2007).

Na parte frontal há outro ligamento com função de prender o úbere ao abdômen. A elasticidade do ligamento mediano possibilita o amortecimento de choques no movimentar da vaca, além de acomodar as mudanças de tamanho e peso do úbere que podem ocorrer ao longo do desenvolvimento da vaca e dos vários estágios da produção de leite. Eventuais danos ou enfraquecimento dos ligamentos suspensórios causam distensão do úbere, dificultando a ordenha e aumentando as possibilidades de infecção. A seleção genética focando em ligamentos suspensórios mais fortes, bem como o manejo adequado dos animais, são alternativas que podem minimizar a distensão que tende a ocorrer com o avanço das lactações. (BRITO; SALES, 2007).

A glândula mamária é essencialmente uma glândula sudorípara modificada que secreta leite para nutrição da prole e está presente em todos os mamíferos (Figura 4). Mantendo características primitivas, constando de dois tipos de células epiteliais: uma camada de células epiteliais secretoras (que passaram a produzir e secretar o leite) e outra camada de células mioepiteliais, o tecido tem a capacidade de se contrair, o que promove fluxo de leite desde os alvéolos periféricos até os ductos principais da glândula, de onde o leite flui para ser armazenado na cisterna do úbere (BRITO e SALES, 2007).

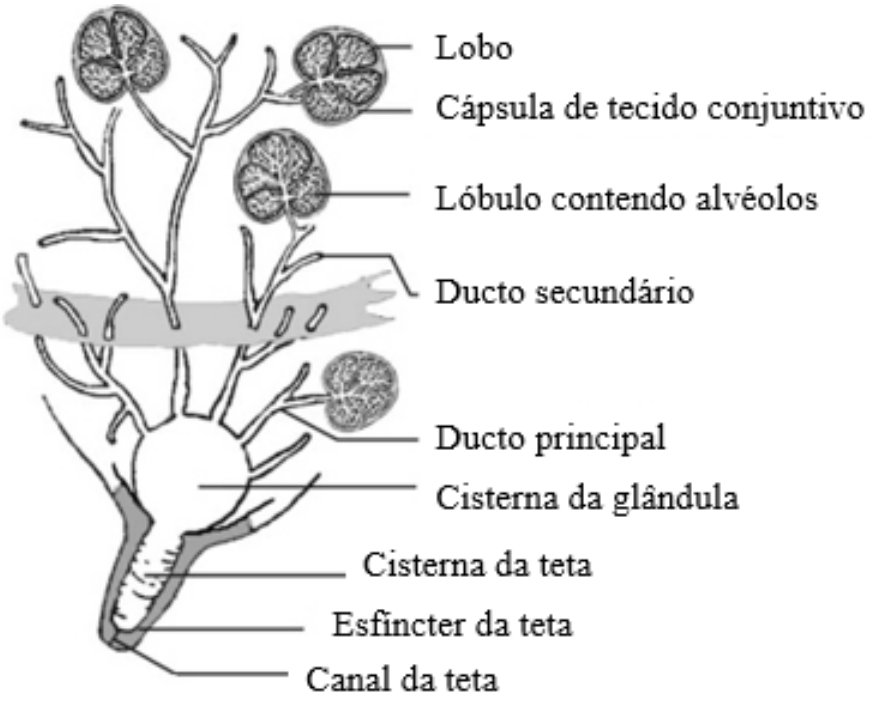


Figura 4. A glândula mamária (Modificado de BRITO; SALES, 2007)

3.1.2. Pele do teto

A estrutura histomorfológica da pele do teto das vacas é constituída de um epitélio estratificado queratinizado localizado na inserção do teto se estendendo até a borda do óstio do ducto papilar (ARANTES, 2014)

3.1.3. Sistema do ducto papilar

O sistema do ducto papilar é dividido em três partes: o ducto papilar, a Roseta de Fürstenberg e a cisterna do teto (DA COSTA, 2008) (Figura 5).

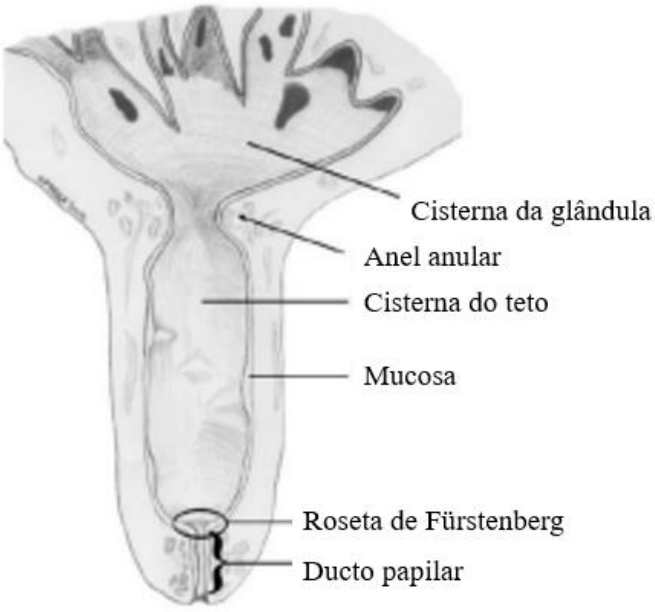


Figura 5. Esquema da anatomia do teto adaptado Couture e Mulon (2005).

3.1.4. Ducto papilar

O ducto papilar é a porção distal do sistema do ducto papilar, sendo subdividido nas porções proximal, média e distal. A prevenção de novas infecções não está relacionada com o comprimento do ducto papilar (AMARAL; ESCRIVÃO, 2005).

A busca de características relacionadas à proteção contra infecções mamárias dentro dos rebanhos bovinos está ligada diretamente ao ducto papilar. O ducto papilar é revestido por um epitélio estratificado escamoso queratinizado, sua espessura em vacas é em torno de 330 μ (ARANTES, 2014). O epitélio do ducto papilar é composto pela camada de queratina do ducto papilar que mede nas vacas 101,30±4,11 μ, (valores referenciados na região média do ducto). Na camada de queratina há substâncias lipídicas com atividade bactericida e bacteriostática e proteínas catiônicas na camada de queratina, possibilitando a prevenção, multiplicação e movimentação física das bactérias através do

ducto papilar. No entanto, a movimentação dos micro-organismos pode ser diminuída devido a diferença da espessura da musculatura ao redor do esfíncter do ducto papilar (AMARAL; ESCRIVÃO, 2005).

Mudanças na anatomia microscópica do ducto papilar, durante a involução mamária, são evidentes. A análise morfométrica do ducto papilar revela uma temporária dilatação do mesmo até o sétimo dia do período seco, ocorrendo progressiva redução da área luminar do ducto até o trigésimo dia. As mudanças das células do estrato granuloso indicam o decréscimo na taxa de maturação das células epiteliais durante a involução, fatos que predispõem a novas infecções mamárias (COMALLI et al., 1984).

3.1.5. Roseta de Fürstenberg

Na porção superior da roseta existem agregações de tecido linforeticular, na forma de nódulos linfoides, considerados um sítio de produção de anticorpos. Portanto, o papel primordial da Roseta é evitar a infecção bacteriana, além da ocorrência de polimorfonucleares também é considerada como mecanismo primário de defesa, depois que a bactéria penetra no ducto papilar das vacas. O número de pregas observadas foi de 6 a 10 em vacas, segundo Nickerson e Pankey (1983).

3.1.6. Cisterna do teto

Em comparação com a Roseta de Fürstenberg, a mucosa da cisterna apresenta-se menos dobrada nas vacas. Está agregada em um epitélio estratificado de cuboidal a colunar, que, usualmente, apresenta-se em duas camadas. Os tipos de células observados são polimorfonucleares, monócitos, macrófagos, células plasmáticas e linfócitos. Nódulos linfoides também foram vistos nestas espécies. Julga-se que estas células sejam

responsáveis pelo impedimento da evolução da infecção bacteriana para os tecidos da glândula mamária, atuando como primeira linha de defesa contra infecções na cisterna do teto (AMARAL; ESCRIVÃO, 2005).

3.1.7. Úbere

3.1.7.1. Região cisternal

A área da cisterna da glândula é maior que a área cisternal do teto na vaca. Os animais no início da lactação têm maior área da cisterna, seguidos dos animais no meio e final da lactação e dos mais velhos, que apresentam maior área quando comparados com animais jovens (ARANTES, 2014)

3.1.7.2. Conformações do úbere e dos tetos

As vacas apresentam o úbere pouco compacto, levemente aderido ao abdômen e com o avançar da idade ou ordem de lactação, um caimento. A profundidade do úbere e conformação final do teto é associada com a saúde do úbere. Selecionar fêmeas com úberes menos profundos, tetos chatos, com discos ou inversão do ducto papilar pode diminuir a incidência de mastite (ARANTES, 2014). A classificação do úbere e tetos segue de acordo com Arantes (2014) (Figura 6 e 7).

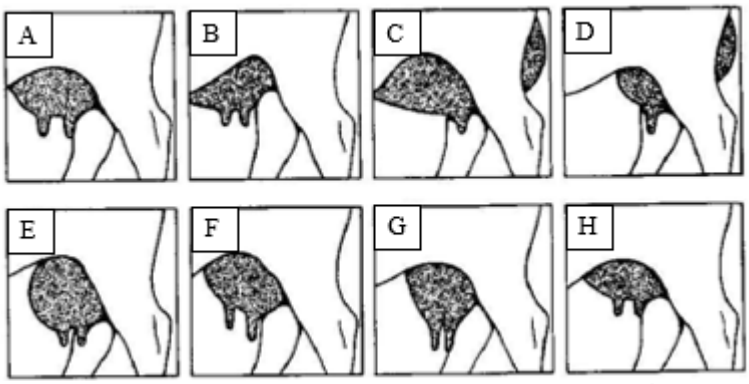


Figura 6. Classificação dos úberes. A) Típico para ordenha; B) Úbere abdominal – inserção estende-se à parte abdominal ventral; C) Abdominocoxal – volumoso com a base larga (inserção alongada anterior e caudal; D) Úbere coxal – se localiza entre os membros posteriores com grande inserção caudal; E) Úbere esférico (mama pêndula); F) Úbere em escada; G) Úbere triangular; H) Úbere juvenil. Adaptado de Arantes (2014).

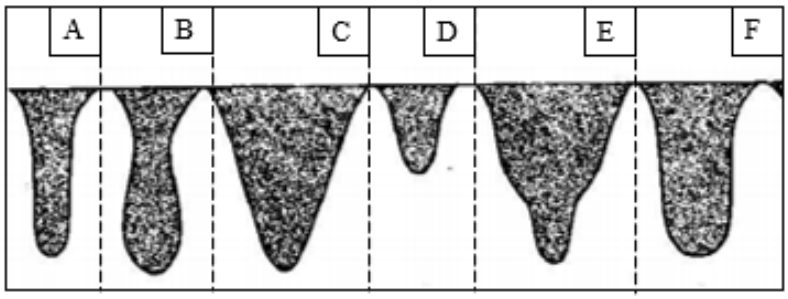


Figura 7. Classificação de tetos. A) Teto cilíndrico; B) Teto volumoso e dilatado na extremidade distal; C) Teto cônico; D) Teto pequeno; E) Teto com dilatação na cisterna do teto; F) Teto volumoso e carnoso. Adaptado de Arantes (2014).

Nos mamíferos, a glândula mamária assumiu inicialmente duas importantes funções: nutrir o recém-nascido e garantir sua proteção contra doenças especialmente nas primeiras semanas de vida, quando ele ainda não tem capacidade de desenvolver suas próprias defesas. Este tipo de defesa é denominado imunidade passiva, uma vez que se desenvolve e é transferida da mãe para a cria por meio do colostro, nas primeiras horas de vida do animal. Para realizar essas funções, a glândula mamária é caracterizada por

uma estrutura complexa, altamente ramificada, com grande número de alvéolos, onde ocorre a síntese e o armazenamento do leite em grandes volumes.

A função de produzir leite corre quando a glândula rudimentar e inativa existente na novilha, cresce até tomar a forma definitiva e iniciar a atividade de secreção. Com o aumento da população humana e da demanda por alimentos, a vaca leiteira assumiu uma terceira função que é a de produzir uma quantidade de leite, muitas vezes acima do necessário para alimentar e proteger sua cria. Isso foi possível com o melhoramento genético desenvolvimento da nutrição, melhoria dos processos reprodutivos e da sanidade dos rebanhos.

O úbere da vaca compreende quatro quartos, sendo cada um deles uma glândula individual, drenada por uma teta. As quatro glândulas secretoras são estruturalmente separadas e funcionam independentemente, sem fluxo de leite entre elas. Normalmente os quartos dianteiros (ou anteriores) pesam o equivalente a dois terços dos quartos traseiros ou posteriores, de modo que potencialmente, os quartos traseiros produzem mais leite (BRITO; SALES, 2007).

Em cada quarto mamário (ou glândula mamária) uma cisterna central armazena o leite, que é drenado pela teta no momento da ordenha. O leite flui para a cisterna da glândula através de milhares de canais (ductos), que são reunidos como os afluentes de um rio. Os canais menores recebem o leite produzido nos muitos alvéolos que são reunidos em volta deles, formando os lóbulos. Existem milhões de alvéolos e eles constituem a base do tecido mamário. Cada um dos alvéolos compreende todas as estruturas necessárias para produzir leite e conduzi-lo ao sistema de canais. Desde o momento que o leite alcança esses canais, não há mais modificação de sua composição (BRITO; SALES, 2007).

3.2. SÍNTESE DO LEITE

Segundo Venturini et al. (2007), a secreção do leite é fruto da síntese nas células epiteliais e passagem subsquente do citoplasma das células para o lume alveolar. A secreção do leite é feita pelas células epiteliais que revestem os alvéolos mamários. Estas células sintetizam e secretam as proteínas e a gordura do leite. A proteína do leite sintetizada no retículo endoplasmático rugoso move-se para o aparelho de Golgi. (Figura 8). A qualidade do leite produzido pelo animal está altamente relacionada a saúde e o estado nutricional do animal. Assim em ruminantes a boca, o rúmen, o abomaso e os intestinos são importantes na digestão e absorção dos nutrientes provenientes dos alimentos ingeridos.

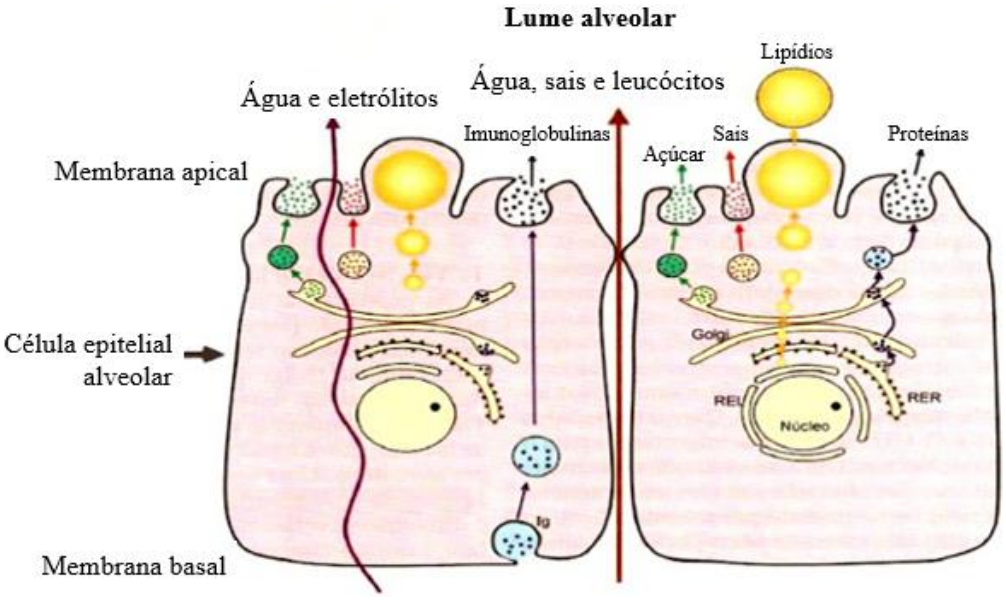


Figura 8. Secreção láctea (MOREIRA, 2017).

O processamento inicia-se na boca, pela mastigação e pelas enzimas. O material mastigado passa ao rúmen, onde é misturado a um líquido que contém vários tipos de

microrganismos, principalmente bactérias e protozoários responsáveis pela fermentação contínua do alimento ingerido.

Os produtos resultantes do metabolismo fermentativo, tais como aminoácidos, carboidratos e gorduras, são absorvidos no trato gastrointestinal, após serem absorvidos, esses nutrientes são transportados pela corrente sanguínea até a glândula mamária, onde servem de base à síntese do leite. Para que se produza um litro de leite, é necessária a passagem de 300 a 500 litros de sangue pelo úbere. Diante de todos esses processos, pode-se caracterizar o leite como uma mistura complexa e nutritiva, composta por água, açúcares, gordura, proteínas, lactose, minerais e vitaminas (VENTURINI et. al., 2007).

Os tecidos secretores de leite no pico da lactação necessitam de grande quantidade de nutrientes. Para cada litro de leite produzido, devem circular no úbere aproximadamente 500 litros de sangue. O suprimento sanguíneo aumenta muito rapidamente no início da lactação, sendo realizados por grandes artérias e veias localizadas profundamente no interior do úbere. As chamadas “veias de leite” são observadas irrigando o úbere sob a pele, mas o tamanho dessas veias não é um indicador da capacidade de produção da vaca. Existe igualmente em circulação no úbere grande volume de linfa (em vasos linfáticos), em maior volume do que o leite produzido.

É fácil imaginar que com todo esse volume de leite, sangue e linfa circulante, qualquer desequilíbrio pode causar problemas no úbere como edemas ou aumento de volume. Os desequilíbrios podem estar associados à problemas nos fluxos de entrada e saída de fluídos, à permeabilidade da parede dos capilares ou à remoção dos fluídos nas células secretoras de leite, ocorrendo com maior frequência no início da lactação.

Além de carrear nutrientes para as células secretoras da glândula mamária, para a transformação em leite, o fluxo sanguíneo é também importante para carrear os hormônios ou mensageiros químicos que desencadeiam os processos de iniciar ou encerrar a lactação, e estimulam a contração das células mioepiteliais que provocam a descida do leite para as tetas.

As células secretoras reunidas formam os alvéolos, e são extremamente especializadas para produzir cada componente do leite, liberando seus componentes no lúmen (interior) dos alvéolos. A quantidade de leite produzida é proporcional ao número de células secretoras presentes na glândula, sendo também proporcional à área de superfície a partir da qual o leite pode ser liberado para o sistema de ductos. Alguns genes, que são específicos para as características de produção, são expressados somente nessas células. Ao final de cada lactação (secagem) as células secretoras sofrem um processo chamado de involução, no qual elas "secam" e retornam a um estágio de descanso, aguardando a estimulação do próximo parto, para voltar a produção.

Vários fatores afetam a quantidade de tecido produtor de leite (secretor) da glândula mamária. Fatores reversíveis como: manejo, problemas digestivos, problemas metabólicos, que podem ser temporários. Por outro lado, os fatores irreversíveis podem causar tanto a diminuição na quantidade do tecido secretor do leite (fato comumente observado após a ocorrência de mastite clínica severa na vaca adulta), como podem influenciar o desenvolvimento do tecido na glândula mamária da novilha em crescimento. Por isso a importância deste último evento fisiológico na formação da glândula e na produção leiteira. (LIBONI, 2003).

3.3. FASES DE DESENVOLVIMENTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA.

3.3.1. Mamogênese, lactogênese e galactopoese

O processo de mamogênese inicia-se no desenvolvimento fetal do animal, sendo mediado por fatores genéticos, resultando ao final do processo, em um sistema de ductos rodeado por tecido conjuntivo e adiposo. O desenvolvimento inicial do botão mamário está sob controle do mesênquima mamário (tecido conjuntivo), e embora pouca se saiba sobre o desenvolvimento mamário fetal, acredita-se que o processo não tenha controle hormonal. No desenvolvimento embrionário da glândula mamária, uma linha de leite (ou mamária) aparece de cada lado da parede abdominal, paralela à linha média ventral (RECCE, 2008).

Aos 60 dias do desenvolvimento fetal, o botão mamário aprofunda-se na derme e a teta começa a se formar. A proliferação do ectoderma move-se mais profundamente para o mesênquima, formando um brotamento primário (ou botão). Cerca de 100 dias, a formação de canais começa na extremidade proximal do “botão” e prossegue gradualmente em direção a extremidade distal, produzindo uma abertura para o exterior. Botões secundários desenvolvem-se da extremidade proximal do botão primário, com as cavidades nos botões secundários desenvolvendo-se para dentro dos ductos principais.

Eventualmente, desenvolvem-se as cisternas das glândulas e das tetas (PARK; LINDBERG, 2007). Quando o feto atinge os seis meses, o úbere já está com as quatro glândulas, o ligamento mediano, os tetos e a cisterna glandular formados (ELGENKING, 2010).

No processo de gamogênese, há importante atuação das Ativinas βA e βB, pertencentes a superfamília da fatores de crescimento β (TGF- β), agindo através dos

receptores ActRIB e ActRIIA; e tendo efeitos antagonizados pelas inibinas e folistatinas (BLOISE, 2007).

Durante o crescimento corporal de novilhas, desde o nascimento até o primeiro parto, ocorrem duas fases distintas de desenvolvimento da glândula mamária. Na primeira fase, o desenvolvimento da glândula ocorre em intensidade proporcional aos demais tecidos corporais (fase de crescimento isométrico); na segunda fase, o crescimento da glândula mamária ocorre de duas a quatro vezes mais rápido que os demais tecidos corporais (fase de crescimento alométrico). A fase de crescimento isométrico está compreendida entre o nascimento da bezerra até a puberdade. Já a fase de crescimento alométrico está entre a puberdade e a época do parto (PARK; LINDBERG, 2007; SCHAFHAUSER JR., 2006).

Ao nascimento, a bezerra tem tetas e cisternas da glândula já prontas em forma, os ductos mamários são curtos e estão confinados na região da cisterna da glândula, O estroma é bem organizado e entremeado com gordura (RECCE, 2008). O aparelho mamário do nascimento até a puberdade sofre relativamente, pouco desenvolvimento. A velocidade do crescimento mamário está de acordo com a velocidade do crescimento corporal, até o início da atividade ovariana que precede a puberdade. Até então, a mamária é uma glândula da pele que responde aos hormônios sexuais femininos, presentes em baixas concentrações até o cio (PARK; LINDBERG, 2007; RECCE, 2008).

Com o início do ciclo estral (puberdade) há liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) pela glândula pituitária anterior, devido ao estímulo de hormônio regulador das gonadotropinas (GnRH) liberado pela glândula hipotalâmica. A atividade do FSH sobre o ovário, durante a fase folicular, influencia as células da granulosa do ovário convertendo em androgênios (produzidos pela teca interna

do folículo, influenciados por LH) em estrogênios. Já a atividade do LH sobre o ovário, durante a fase luteínica, influencia o crescimento de corpos lúteos no ovário (pela luteinização da granulosa); desta forma, essas células convertem os estrogênios em progesterona (GRECO; STABENFELDT, 2008; RECCE, 2008).

A ação conjunta de estrogênio e progesterona nessa fase causa a estimulação das células glandulares (proliferação). Porém, o trabalho desses dois hormônios depende do sinergismo dos mesmos com a somatotropina (STH) e a prolactina (PRL), ambos hormônios da pituitária anterior; esse sinergismo promove alongamento, espessamento e ramificações dos ductos mamários. A diferenciação dos ductos em alvéolos continua com cada ciclo estral posterior. O máximo de crescimento de lóbulos e alvéolos nos ciclos estrais somente ocorre com cerca de 30 a 36 meses de idade. Soma-se aos hormônios anteriormente descritos, a ação dos glicocorticoides. (ENGELKING, 2010; RECCE, 2008).

A maior parte do crescimento da glândula mamária se dá durante a gestação, em resposta as maiores concentrações hormonais de estrogênio (produzido também pela placenta de bovinos), progesterona, somatotropina e prolactina. Após três ou quatro meses de gestação, por ação do estrogênio, somatotropina e glicocorticoides, os ductos mamários se alongam novamente e os alvéolos proliferam-se e substituem o tecido adiposo, até então, em grande quantidade no estroma. Ao final do sexto mês, com efeitos adicionais do prolactina e da progesterona, observa-se um extenso desenvolvimento lobuloalveolar; com células que sintetizam e secretam leite ativamente (ENGELKING, 2010; REECE, 2008).

O crescimento mamário é o principal determinante da capacidade e rendimento do leite, pois o número de células alveolares mamárias influencia diretamente o rendimento do leite.

Na fase Fetal, precisamente aos 35 dias de idade, é formada uma linha mamária do estrato germinativo. Em seguida, aos 60 dias de idade o botão mamário se aprofunda na derme e a teta começa a se formar para que aos 100 dias começa a formação de canais na extremidade do botão e prossegue produzindo eventualmente uma abertura para o exterior (MORAES, 2016).

A fase pré-púbere se caracteriza pelo pouco desenvolvimento do aparelho mamário e sua velocidade do crescimento está de acordo com a velocidade de crescimento corporal (crescimento isométrico) até o início da atividade ovariana que precede a puberdade. O aumento do tamanho se deve ao aumento do tecido conjuntivo e gordura (MORAES, 2016).

A glândula mamária é um órgão único e dinâmico. A maior parte de seu desenvolvimento ocorre após o nascimento, apresentando mudanças cíclicas durante toda a vida produtiva do animal. Pode-se dividir as fases de desenvolvimento mamário em embrionária, pré-púbere, gestacional, lactante e involução (processo que ocorre ao final da lactação). A glândula mamária apresenta basicamente dois tipos de tecidos: o epitelial ou parênquima mamário e o tecido adiposo ou tecido estromático (LEW, 2005).

O tecido epitelial é derivado da ectoderme embrionária e, ao nascimento, o parênquima mamário consiste de um sistema de ductos limitado e suportado por um estroma que o circunda. O tecido epitelial de bovinos nessa fase consiste de botões

primários e secundários que darão origem à cisterna da glândula e a uma linha de ductos principal delineado por uma camada dupla de epitélio (ANDERSON, 1978).

Em roedores, o desenvolvimento da glândula nessa fase é bem delineado; entre três e quatro semanas, os botões terminais reaparecem, sinalizando o início da arborização dos ductos e direcionando a sua extensão ao perímetro do tecido adiposo. Os botões terminais abrangerão, então, células corporais que darão origem ao ducto luminal e a células epiteliais mamárias. Os ductos são mantidos enquanto as células dos botões terminais proliferam, formando o estroma do tecido adiposo (FAULKIN; DEOME, 1960). Nos ruminantes, esse desenvolvimento é bem menos delineado. Em ovinos, por exemplo, a glândula pré-púbere não exibe botões terminais, e os ductos mamários são circundados por tecido conjuntivo (AKERS; SEJRSEN, 1998).

O tecido adiposo (basicamente formado por adipócitos e tecido conjuntivo) e os ductos primários, (compostos do tecido parenquimal, que virá a constituir o sistema secretor da glândula no animal adulto), crescem rapidamente nessa fase.

A presença do tecido adiposo é essencial para o desenvolvimento e diferenciação do parênquima (CUNHA; HOM, 1996). Ainda nesta fase, as extremidades dos ductos se alongam e crescem em direção ao tecido adiposo. Ductos bem desenvolvidos e arborescentes permitirão melhor desenvolvimento de maior número de células secretoras durante a gestação. Apesar de a maior parte do crescimento mamário dar-se durante a gestação, a formação da rede de ductos durante o primeiro ano de vida determinará a extensão do desenvolvimento lóbulo-alveolar na vida produtiva do animal (SEJRSEN; FOLDAGER, 1992).

Da puberdade até a gestação, o desenvolvimento da glândula mamária é bem menos acentuado que nas fases anteriores. Durante o início do período pós-púbere inicial

(peri-púbere), a proliferação celular mamária varia de acordo com a fase do ciclo estral. A maior concentração de DNA mamário em ratos ocorre primeiramente durante os três primeiros ciclos estrais e mantém esse nível até a concepção (SINHA; TUCKER, 1969). Em geral, o nível máximo de desenvolvimento morfológico da glândula ocorre durante o estro, enquanto o pico mitótico dá-se ao diestro (IMAGAWA, 1994). Em novilhas, a concentração de DNA mamário é maior no estro do que nas outras fases do ciclo (SINHA; TUCKER, 1969).

O desenvolvimento mamário mais extenso dá-se com o início da gestação até a concepção, quando a glândula se torna funcional, ou seja, produtora de leite. No entanto, havendo uma má formação do úbere na fase pré-púbere, com excesso de deposição de gordura e diminuição na quantidade de células epiteliais, a futura produção leiteira do animal poderá ser prejudicada (SEJRSEN et al., 2000).

A relação entre o nível de alimentação durante o período de criação e a futura produção de leite da novilha tem sido intensamente estudada (CAMPOS; LIZIERE, 2007; FERREIRA, 2020) e parece bem estabelecida.

O efeito negativo da superalimentação existe e é similar para todas as raças, entretanto, o nível de alimentação que poderá causar redução na futura produção de leite pode variar e é diferente entre raças (SERJSEN, 1978; CAPUCO et al., 1995; HOHENBOKEN et al., 1995). Segundo esses autores, o efeito negativo teve início quando a média de ganho diário foi acima de 400 g para animais da raça Jersey, 600 g para a Dinamarquesa vermelha e acima de 700 g para a Holandesa. O limite exato a partir do qual este efeito negativo passa a influenciar o desenvolvimento da glândula mamária ainda não está bem definido.

Por outro lado, existem resultados de pesquisa em que não foi observado o efeito negativo do nível de alimentação no período pré-pubertal sobre a produção de leite (HEAD et al., 1991; GAYNOR et al., 1995; PINA et al., 2006). Em alguns casos, isto foi devido às taxas de ganho de peso estudadas (TROCCON, 1993) ou períodos de tratamento completa ou parcialmente fora do período crítico (PARK et al., 1987; HEAD et al., 1991). Contudo, em alguns experimentos, a razão para a ausência de efeito de tratamento não está totalmente esclarecida (GARDNER et al., 1988).

Alguns pesquisadores (HOFFMAN e FUNK, 1992; DACCARETT et al., 1993) É questionado se o aumento de todos nutrientes da dieta, e não só da energia, também prejudicaria o desenvolvimento da glândula mamária. A alimentação com maior concentração de proteína poderia reduzir os riscos sobre o desenvolvimento da glândula mamária quando as novilhas forem alimentadas para ganhos de peso maiores que 900 g/animal/dia (RADICLIFF et al., 1996; VANDEHAAR, 1997). Esta proteína extra permitiria redução na idade ao primeiro parto e nos custos de criação, sem prejudicar a produção de leite. Entretanto, os resultados obtidos até o momento ainda não permitem tirar conclusões definitivas sobre este aspecto, de forma que prevalece o conceito de que ganhos de peso maiores que 800g/animal/dia, antes da puberdade, aumentam significativamente os riscos de redução na futura produção de leite da novilha (QUIGLEY, 1998).

3.3.1.1. Após a concepção

No decorrer da primeira gestação, ocorrerá a maturação das glândulas mamárias permitindo que elas atinjam sua completa capacidade funcional, e as células epiteliais mamárias completarão a sua diferenciação (ARAÚJO et al., 2012).

Após 3 ou 4 meses de gestação em vacas, os ductos mamários alongam-se novamente e os alvéolos se formam e começam a substituir o estroma (adipócitos). Ao final do sexto mês observa-se um extenso desenvolvimento lobuloalveolar. A secreção de leite normalmente começa durante a última parte da gestação e resulta na formação do colostro. Até o final da gestação a Glândula Mamária terá se transformado em uma estrutura cheia de células alveolares que sintetizam ativamente e secretam leite (ARAÚJO et al., 2012).

3.3.1.2. Involução mamária

Caracterizada pela diminuição no número de células epiteliais mamárias e também na atividade por célula. Os espaços previamente ocupados pelos alvéolos em degeneração são substituídos por células adiposas. A extensão da degeneração alveolar varia com a espécie e está governada pela capacidade hormonal manter as estruturas lobuloalveolares (ARAÚJO et al., 2012).

Os processos de lactogenese e galactopoese compreendem a aquisição da capacidade das células alveolares da glândula mamaria de produzir leite e secreta-lo; sendo um total desafio para o metabolismo energetico da fêmea lactante (CAMPOS et al, 2005; REECE, 2008).

3.3.1.3. Lactogênese

Portanto, podemos definir a lactogenese como o processo de preparação da Glândula Mamária para a produção de leite, no qual ocorre a diferenciação e multiplicação das células alveolares mamárias. No final da gestação, com a queda da

progesterona e a presença de prolactina e glicocorticóides, ocorre a lactogênese. O bloqueio do hormônio progesterona sobre a lactogênese não é absoluto, pois se fosse a gestação simultânea com a lactação seria impossível.

Durante esses eventos, há um aumento na atividade enzimática mamária e diferenciação das organelas celulares dos alvéolos. Devido a isso, uma série de adaptações fisiológicas ocorrem no animal, por meio de um controle endócrino; objetivando a produção de leite em detrimento a outras atividades metabólicas (crescimento e atividade reprodutiva). Apesar disso, a homeostasia do animal deve estar garantida. Essas características se relacionam as mudanças nas concentrações séricas hormonais do animal durante a lactogênese, favorecendo o suprimento de nutrientes para a glândula mamaria em detrimento a outros tecidos (ENGELKING, 2010; REECE, 2008).

Um dia antes do parto, o hormônio prostaglandina F2α aumenta consideravelmente sua concentração sérica; resultando em lise do corpo lúteo. Consequentemente, há uma queda drástica na produção de progesterona, o que viabiliza a formação de sítios de ligação do prolactina no tecido mamário e desnaturação de sítios de glicocorticoides. Une-se a esses eventos, uma produção máxima, um mês antes do parto, de estrogênio (que estimula a síntese de prolactina); e uma onda de somatotropina (direcionando nutrientes para a glândula mamaria) (EILER, 2007; GRECO; STABENFELDT, 2008).

Os principais hormônios requeridos para a mantença da lactação são: prolactina, somatotropina, insulina, paratormônio, adrenocorticotrópico (consequentemente, glicocorticoides) e tireoestimulante (consequentemente, triiodotironina e tetraiodotironina) (CAMPOS et al, 2005; ENGELKING, 2010; REECE, 2008).

O primeiro estágio consiste em diferenciação parcial enzimática e citológica das células alveolares e coincide com a pouca secreção de leite. O segundo estágio começa com a secreção copiosa de todos os componentes do leite na proximidade com o parto e permanece por diversos dias após o parto em muitas espécies.

Duas moléculas de glicose devem entrar nas células epiteliais mamárias para cada molécula de lactose formada. Uma unidade de glicose é convertida em galactose. A lactose-sintetase catalisa a reação da glicose e galactose, para formar a lactose no aparelho de Golgi. Esta enzima compõe-se duas subunidades: galactosiltransferase e α-lactoalbumina. A glicose é um fraco aceptor de resíduos de galactosil, mas na presença da α-lactoalbumina a galactosiltransferase é modificada tornando a glicose um aceptor eficiente para a galactose. Assim, após o declínio da progesterona plasmática e secreção aumentada da prolactina no parto, a α- lactoalbumina aumenta, resultando na formação de lactose-sintetase ativa, permitindo o início da síntese de lactose.

3.3.1.4. Galactopoiese

É a manutenção da lactação que requer a conservação do número de células alveolares, intensa atividade de síntese celular e a eficácia do reflexo de ejeção do leite. Um complexo hormonal controla a lactação, mas a não ser que o leite seja removido frequentemente da GM, a síntese do leite não persiste apesar do estado hormonal adequado. A ocitocina é requerida para a retirada do leite, enquanto diversos outros hormônios são essenciais para a manutenção de intensa síntese e secreção do leite (ARAÚJO et al., 2012).

3.3.2. Hormônios envolvidos com a lactogênese e galactopoese

Dietas com alta concentração energética pode reduzir o tecido secretório e aumentar o tecido adiposo na glândula mamária (SEJRSEN et al., 1983; SHAMAY; GERTLER, 1986) dependendo do teor de proteína e, principalmente, da relação energia:proteína da dieta (SEXTEN et al., 2005). Segundo Vanderhaar (1997), os efeitos negativos de dietas na fase pré-pubere sobre o desenvolvimento da glândula mamária ocorrem com maior frequência em experimentos onde as dietas apresentam baixa relação proteína bruta:energia metabolizável (PB:EM).

Uma vez que ocorram efeitos negativos, estes são atribuídos a alteração no número de células disponíveis para a síntese de leite desta forma a diminuição do tecido secretor resulta em menor produção e persistência de lactação (KNIGHT et al., 1984). Park et al. (1988) e Choi et al. (1997) demonstraram que este efeito negativo poderia ser minimizado com a utilização do regime para ganho compensatório.

Pesquisas têm sido realizadas na tentativa de se desenvolver programas de alimentação e criação com ênfase no efeito da administração de dietas com alta concentração energética e do uso de produtos que elevam a taxa de gliconeogênese no fígado. No regime de nutrição compensatória, adota-se um esquema de manejo com a combinação de fases que alterna períodos de restrição energética e de realimentação. Com esse manejo, o desenvolvimento da glândula mamária é mínimo durante a fase de restrição energética, enquanto, no crescimento compensatório, induzido pela realimentação, ocorre desenvolvimento mais completo do tecido mamário (FORD; PARK, 2001).

Nas 1 e 2 estão relacionados os hormônios relacionados com a lactogênese e a galactopoese.

Tabela 1 – Os principais hormônios e suas ações na lactação.

HORMÔNIOS	PRINCIPAIS AÇÕES
Prolactina	Crescimento mamário, início e manutenção da lactação
Hormônio do crescimento (GH)	Direciona os nutrientes para a síntese do leite e aumenta a produção
Glicocorticoides	Início e manutenção da lactação ao exercer seu efeito sobre o número de células mamárias sobre a atividade metabólica
T3 e T4	Estimula o consumo de oxigênio e a síntese de proteínas aumentando a síntese do leite
Paratormônio	Metabolismo de cálcio e fósforo
Insulina	Metabolismo de glicose
Ocitocina	Ejeção do leite
Estradiol	Crescimento dos ductos mamários
Progesterona	Crescimento lóbulo-alveolar mamário e inibição da lactogênese
Lactogênio placentário	Crescimento mamário

Fonte: Moraes (2016).

Tabela 2. Hormônios relacionados à lactogenese, galactopoiese e ejeção do leite.

HORMÔNIO	LOCAL DE PRODUÇÃO	FUNÇÃO
Prolactina	Lobo anterior hipófise	Desenvolvimento/ Lactogênese
Estrógenos	Ovários e placenta	Desenvolvimento/ dutos
Progesterona	Ovários a placenta	Desenvolvimento/ ácinos
Lactogênios	Placenta	Similar à prolactina
Somatotrofina	Lobo anterior - hipófise	Lactopoiese

Corticosteroides	Adrenal	Lactopoiese
Toroxina	Tireoide	Lactopoiese
Ocitocina	Núcleo paraventricular e supraótico – Hipotálamo Hipófise posterior – corrente sanguínea	Ejeção de leite
Adrenalina	Adrenal	Antagoniza ocitocina

Fonte: Rubin (2011).

O desenvolvimento e a diferenciação da glândula mamária são governados por hormônios de origem hipofisária e ovarianos, por uma extensa gama de fatores localmente produzidos pelo tecido adiposo e pelo tecido parenquimal (HOVEY et al., 1999), além de fatores de comunicação intercelulares e interações entre diferentes células e compostos da matriz extra-celular (MATITASHIVILI et al., 1997). As interações que ocorrem entre esses diferentes fatores tornam ainda maior a complexidade do processo de desenvolvimento desse órgão.

3.3.2.1. Prolactina (PRL)

A prolactina e um hormônio peptídico produzido na hipófise anterior, e tem como principais funções, o desenvolvimento de tecido mamário (mamogênese), início e mantença da lactação (lactogenese e galactopoese) (ELGELKING, 2010).

Tem papel fundamental na diferenciação das células da glândula mamaria e controle de passos bioquímicos envolvidos na síntese do leite, além de induzir o acumulo de RNAm da caseína, estimulando a expressão de genes dessa proteína e de outros genes (EILER, 2007; REECE, 2008). Além de estímulos internos, esse hormônio tem sua liberação influenciada também pelos estímulos sensoriais durante o manejo do teto na ordenha. Os estímulos são conduzidos até o hipotálamo, onde a síntese de dopamina é

bloqueada (já que a dopamina é um inibidor de secreção de prolactina); e há estimulo para a produção de peptídeo intestinal vasoativo (um dos estimulantes para liberação de prolactina) (GRECO & STABENFELDT, 2008).

3.3.2.2. Hormônio Somatotrópico (STH)

O hormônio somatotrópico, também conhecido como hormônio do crescimento (GH) ou somatotropina (ST) é uma pequena molécula peptídica, sendo chamado muitas vezes de hormônio proteico. É sintetizado e liberado pela hipófise anterior em resposta ao hormônio regulador do hormônio somatotrópico, sendo produzido e liberado pelo hipotálamo (ELGELKING, 2010).

O hormônio somatotrópico é um hormônio hiperglicemiante, ou seja, aumenta a glicogenólise e favorece um maior aporte de glicose ao tecido mamário, sem reduzir os níveis basais de glicose, já que reduz a oxidação de glicose em outros tecidos. Participa do metabolismo lipídico do organismo animal promovendo a lipólise (liberando ácidos graxos livres na circulação sistêmica), e aumenta a quantidade de ácidos graxos de cadeia longa no leite. Apesar de aumentar os valores séricos de cálcio, magnésio e fosfato; não modifica os níveis de mineral na secreção láctea (GRECO; STABENFELDT, 2008; REECE, 2008; RODRIGUES, 2008). Além disso, o hormônio somatotrópico influencia diretamente no equilíbrio entre células alveolares secretoras e células alveolares mortas por meio de sua ação na mitose celular em tecidos com células somáticas (BOUTINAUD, 2003).

O uso de hormônio somatotrópico bovino exógeno, com a finalidade de aumentar a produção leiteira, foi um dos primeiros potenciais produtos vindos da biotecnologia de

produção animal, e tem obtido resultados sem alteração do valor genético do animal. Porém, os resultados não são devidos há uma alta proliferação de células alveolares, e sim pelo maior compartilhamento dos nutrientes disponíveis dos tecidos corpóreos para a síntese do leite. Em contrapartida, o uso inconsciente e indiscriminado desse hormônio pode gerar danos a fisiologia endócrina natural do animal, já que o sistema de feedback negativo proporcionado pelo alto nível sérico do hormônio pode gerar uma hipoplasia de células somatotrópicas da hipófise anterior (BAUMAN, 1992; REECE, 2008; RODRIGUES, 2008).

Experimentos clássicos realizados há mais de meio século demonstraram que tanto as secreções ovarianas quanto as hipofisárias são essenciais ao processo de mamogênese (COWIE, 1949; LYONS, 1958). O estrógeno e a ST foram apontados como fatores criticamente relacionados ao desenvolvimento dos ductos nas fases púberes, enquanto a sincronicidade entre produção de prolactina, estrógeno e progesterona foi implicada no alongamento final dos ductos e na formação lóbulo-alveolar após a concepção (LYONS, 1958; FORSYTH, 1994).

Vários trabalhos mostram a utilização do bST em escala comercial, evidenciando o envolvimento desse hormônio no estímulo do desenvolvimento mamário e tendo a sua administração aumentado a quantidade de tecido parenquimal (SEJRSEN et al., 1986; PURUP et al., 1993; RADCLIFF et al., 1997), de conteúdo de DNA e quantidade de células epiteliais, bem como diminuindo a quantidade de gordura no úbere de novilhas pré-púberes (RADCLIFF et al, 1997).

Evidências sugerem que a atuação da ST no desenvolvimento parenquimal é indireta, uma vez que em experimentos conduzidos *in vitro*, a ST não exerceu efeitos sobre os extratos mamários (AKERS, 1985) e não estimulou a proliferação de células

epiteliais (HOVEY et al., 1998). Além disso, apesar de ter sido detectada a presença tanto da proteína como do mRNA de receptores para somatotropina (ST) nas porções epitelial e estromática da glândula mamária (SINOWATZ et al., 2000), ligação específica do hormônio não pôde ser demonstrada (PURUP et al., 1995). O IGF-1 (sistema do hormônio do crescimento) foi postulado como um dos mediadores dos efeitos da somatotropina no desenvolvimento mamário (AKERS et al., 2000), visto que a administração de bST em novilhas aumenta dramaticamente os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) no soro sanguíneo (PURUP et al., 1993; COHICK; TURNER, 1998; RADCLIFF et al., 2004) e este é um potente fator mitogênico das células epiteliais *in vitro* (Weber, 1998; Weber *et al*., 1999). Além disso, a administração de ST exógena aumentou a expressão gênica de IGF-1 na glândula mamária (KLEINBERG, 1998). O IGF-1 é produzido localmente na porção estromática da glândula mamária de roedores, humanos e ovinos (HOVEY et al., 1998). HOVEY et al. (1999) sugeriram que o IGF-1 produzido na porção estromática da glândula mamária atua paracrinamente em "feedback" positivo com o parênquima, aumentando a proliferação das células epiteliais. Em novilhas pré-púberes, a expressão gênica de IGF-1 também foi encontrada no estroma mamário e aumentou após administração de bST (WEBER, 1998).

As interações entre IGF-1 e ST, no entanto, são mais complexas do que o exposto, já que, em novilhas em taxas de crescimento acelerado, há diminuição do ST e aumento do IGF-1 circulante. Extratos mamários obtidos de novilhas em crescimento rápido foram menos responsivos às ações do estímulo do IGF-1 na profileração celular (SEJRSEN et al., 1998). Essa diminuição na responsividade ao IGF-1 em novilhas em crescimento

rápido pode estar relacionada a modificações nas proporções de fatores localmente produzidos, como as proteínas ligantes de IGF (IGFBP).

As células epiteliais mamárias produzem IGFBP-3 *in vivo* (WEBER et al., 1999) e em cultura de células imortalizadas (COHICK et al., 1998). Os efeitos moduladores do IGFBP-3 são contraditórios e em alguns experimentos essa proteína reduziu dramaticamente o crescimento de células MCF-7 *in vitro* (NICKERSON et al., 1997), tendo inibido também os efeitos mitogênicos de extratos mamários em culturas de células primárias (WEBER et al., 1999) e aumentado os efeitos do IGF-1 em linhas de células epiteliais mamárias - MAC-T (COHICK et al., 1998).

A produção de IGF-1 e IGFBP-3 na glândula mamária é modulada por hormônios endócrinos. A ovariectomia diminuiu a expressão gênica mamária de IGF-1 em novilhas (AKERS et al., 2000), e a administração de estrógeno aumentou os efeitos da somatotropina na expressão gênica de IGF-1 mamário em roedores (RUAN et al., 1995). Berry et al. (2001), em trabalho conduzido com novilhas pré-púberes, encontraram aumento no IGF-1 quando da administração de estrógeno, não tendo o bST alterado a sua concentração, enquanto a quantidade de IGFBP-3 diminuiu em resposta a ambos, estrógeno, bST ou combinação dos dois hormônios. O aumento na proporção IGF-1:IGFBP-3 foi positivamente correlacionado a um aumento na proliferação celular (BERRY et al., 2001). O mecanismo pelo qual o IGFBP-3 modula as ações mitogênicas do IGF-1 ainda não foi completamente esclarecido. No entanto, essa proteína provavelmente se liga ao IGF-1, tornando-o menos disponível à proliferação celular (BERRY et al., 2001).

Apesar de o IGF-1 ter sido postulado diversas vezes como mediador dos efeitos da somatotropina no desenvolvimento mamário, muito provavelmente existem

mecanismos de ação que independem do IGF-1, uma vez que esse fator, atuando sozinho, não foi capaz de substituir a somatotropina no estímulo do desenvolvimento alveolar na glândula mamária de roedores (PLAUT et al., 1993).

3.3.2.3. Insulina

A insulina é um hormônio peptídico produzido pelas células β das ilhotas pancreáticas, que age em resposta a ingestão de alimento, ou seja, no período de anabolismo (EILER, 2007).

O efeito da insulina sobre o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteína promove a entrada de glicose dentro de células do organismo, a insulina estimula glicogênese e lipogênese, além de viabilizar enzimas que catalisam a glicogenólise. Além disso, aumenta o transporte da maioria dos aminoácidos para o musculo, estimula síntese de proteína e inibe catabolismo proteico; induz a síntese de lipase lipoproteica, inibe a lipase intracelular e aumenta esterificação de ácidos graxos, ou seja, baixa as concentrações sanguíneas de glicose, ácidos graxos e aminoácidos e promove a conversão intracelular desses compostos em sua forma de armazenamento (ENGELKING, 2010).

Na espécie bovina, a glândulas mamárias utilizam glicose, acetato, β-OHbutirato e triglicerídeos de forma independente da insulina. Desta forma, as concentrações de insulina são baixas no início da lactação (quando a produção de leite e alta e as células alveolares mamarias necessitam de mais glicose – que não se direciona tanto a outros tecidos que necessitem da insulina), aumentando gradativamente até o fim da lactação (quando a produção de leite e baixa, ou seja, as células alveolares mamarias não necessitam da mesma quantidade de glicose anteriormente – que se direcionara mais para

outros tecidos) (CAMPOS et al, 2005; GRECO & STABENFELDT, 2008; REECE, 2008).

3.3.2.4. Paratormônio (PTH)

O paratormônio um hormônio peptídico produzido pelas células da paratireoide liberado para manter a homeostasia mineral sérica do organismo (ENGELKING, 2010). O paratormônio tem ação direta sobre o metabolismo de cálcio nos ossos, promovendo atividade aumentada de osteoclastos (gerando lise de matriz extracelular óssea, com consequente liberação de minerais para circulação sanguínea) e atividade diminuída de osteoblastos (evitando o uso de minerais séricos para síntese de matriz extracelular óssea). esse hormônio também age nos túbulos contorcidos dos rins para aumentar a absorção de cálcio. Como efeito secundário no intestino, converte a vitamina D em sua forma ativa (1,25 diidroxicolecalciferol) estimulando a absorção de cálcio pelos enterócitos (GRECO & STABENFELDT, 2008; REECE, 2008). Em virtude do elevado conteúdo de cálcio no leite, a concentração de 1,25 diidroxicolecalciferol e aumentado durante a lactação (ELGELKING, 2010).

3.3.2.5. Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH)

O hormônio adrenocorticotrófico é um hormônio peptídico produzido pela porção anterior da hipófise e liberado por estimulo da liberação do hormônio regulador do hormônio adrenocorticotrófico (ACTHRH), sendo produzido e liberado pelo hipotálamo (EILER, 2007).

Esse hormônio se torna essencial para regular a liberação de corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides) pelo córtex da glândula adrenal, e sabe-se que durante a lactogênese, o principal corticosteroide e o cortisol. (CAMPOS et al, 2005;

REECE, 2008). O aumento nos níveis séricos de cortisol no final da gestação, parto e durante a lactação é considerado normal (ANTONIAZZI et al, 2009; PAIVA et al, 2006).

O cortisol e um mediador de metabolismo intermediário, que estimula a gliconeogênese hepática (envolvendo conversão de aminoácidos em carboidrato) e aumenta os níveis de glicose sanguínea, inibindo a captação e metabolismo de glicose principalmente em musculo e células adiposas, aumentando a taxa de lipólise. Desta forma, disponibiliza mais glicose e ácidos graxos para síntese láctea (ENGELKING, 2010; GRECO & STABENFELDT, 2008).

A maior concentração de cortisol encontra-se durante a segunda semana de lactação em que, além de participar do metabolismo de carboidrato e lipídico, induz a diferenciação do reticulo endoplasmático rugoso e do aparelho de Golgi das células alveolares (CAMPOS et al, 2008; GRECO & STABENFELDT, 2008).

Não se pode deixar de relacionar a alta taxa de cortisol sérico durante a lactação da Feema ao stress sofrido pela mesma durante a ordenha. O stress crônico aumenta significativamente o nível plasmático médio de cortisol (JUNIOR et al, 2003).

3.3.2.6. Hormônio Tireoestimulante (TSH)

O hormônio tireoestimulante é um hormônio peptídico produzido pela hipófise anterior e secretado pela ação do seu hormônio regulador, que é produzido e liberado pelo hipotálamo (REECE, 2008).

Os hormônios tireóideos são hormônios amina derivados do aminoácido tirosina em conjugação com moléculas de iodo. Ha dois desses hormônios: tetraiodotironina (T4 – formado por duas moléculas de tirosina e quatro moléculas de iodo) e triiodotironina (T3 – formado por duas moléculas de tirosina e três moléculas de iodo), e o mais

metabolicamente ativo é o T3 (COLODEL, 2005; NASCIMENTO, VIEIRA e SILVA, 2006).

Os hormônios tireóideos tem capacidade de aumentar a atividade metabólica e consumo de oxigênio da maioria dos tecidos do corpo. Como a produção e secreção láctea, pelo animal, dependem de árdua atividade celular dos alvéolos mamários, esperava-se encontrar uma correlação positiva entre esses hormônios e a produção leiteira, porém, alguns estudos apontam que a correlação é negativa entre esses níveis (COLODEL, 2005; REECE, 2008). Os hormônios tireoidianos, além de participarem do desenvolvimento da glândula mamaria, aumentam a síntese e a secreção de algumas proteínas do leite, como a alfa-lactalbumina. Além disso, para que os principais hormônios galactopoeticos, tais como o GH e a PRL, atuem na glândula, e essencial a participação dos hormônios tireoidianos. O GH, a PRL e a T4 aumentam a atividade da 5'desiodase na glândula mamaria, enzima que converte a tiroxina (T4) em triiodotironina (T3), forma metabolicamente ativa do hormônio tireoidiano (LEITE et al, 2007).

Estudos afirmaram que T4 tem nível circulante maior em fêmeas bovinas me primeira lactação que em fêmeas com ordem de lactação mais avançada (NASCIMENTO, VIEIRA e SILVA; 2006).

3.3.3. A participação das citocinas e leptina no desenvolvimento mamário

A leptina, uma proteína semelhante às citocinas, está frequentemente relacionada à ingestão energética e regulação de peso, assim como à diversas funções orgânicas, entre elas a divisão celular (HOUSEKNECHT et al., 1998). O seu receptor pertence à família dos receptores de citocina (Zhang *et al.*, 1997) e atua estimulando a tirosina-quinase janus

intracelular (JAK), que é ativada pelas proteínas ativadoras de transcrição e tradução (STAT). A forma longa do receptor de leptina (OB-Rb) foi identificada em diversos tecidos do organismo, inclusive nas células epiteliais mamárias de novilhas (SILVA et al., 2002).

Além da expressão gênica do receptor, mRNA da leptina também foi identificado no tecido mamário de vacas, ovelhas e cabras (CHILLIARD et al., 2001). A presença de leptina foi demonstrada nos adipócitos mamários durante as fases iniciais de gestação e, nas células epiteliais, durante a lactação (CHILLIARD et al., 2001). A leptina é produzida pelas células epiteliais mamárias de humanos (SMITH-KIRWIN et al., 1998), roedores (Aoki *et al*., 1999) e bovinos (SMITH E SHEFFIELD, 2002). A adição de leptina ao meio de cultura contendo IGF-1 e FBS (soro fetal bovino) diminuiu a proliferação de células MAC-T *in vitro* (SILVA et al., 2002). Esses dados somados sugerem que a leptina pode atuar no desenvolvimento mamário autócrina e paracrinamente por meio de sua produção pelas células do tecido estromático e do tecido parenquimal.

As citocinas são mediadores solúveis que apresentam variadas funções biológicas, dentre elas a proliferação celular (VAN DEUREN et al., 1992). Assim como a leptina, a presença de mRNA para diversas citocinas, como a IL-1 α e β, IL-6, IL-10, TNFα foi identificada em células mamárias epiteliais normais de novilhas (OKADA et al., 1997).

Os efeitos das citocinas sobre o desenvolvimento e proliferação celular da glândula mamária foram reportados por diversos autores. Por um lado, citocinas como a IL-1 e IL-6 inibiram a proliferação de células epitelias mamárias de bovinos (OKADA et al., 1999), enquanto a TNF-α estimulou a proliferação de células epiteliais normais de ratos (IP et al., 1992) e foi apontada como um importante regulador do desenvolvimento

mamário, estimulando a proliferação das células epiteliais e a morfogênese dos ductos mamários (SHEA-EATON et al., 2001).

Os efeitos da suplementação com bST e dieta com níveis energéticos elevados na expressão gênica de leptina e citocinas no parênquima mamário de novilhas pré-púberes não foram totalmente estudados, e essas moléculas podem estar envolvidas no desenvolvimento da glândula mamária, atuando tanto parácrina como autocrinamente no desenvolvimento parenquimal.

A participação da IL-6 nos efeitos mitogênicos induzidos pelo IGF-1 em células mamárias epiteliais não foi estudada, portanto não pode complementar o esclarecimento do envolvimento das citocinas no desenvolvimento mamário.

Evidências indicam que o estrogênio e o hormônio de crescimento (GH) desempenham papel importante na regulação do crescimento mamário na puberdade (PURUP et al., 1995), uma vez que este crescimento é bloqueado pela retirada dos ovários e restaurado pela administração de estrogênio. Níveis circulantes de GH seriam reduzidos por altos níveis de alimentação, e GH estaria positivamente correlacionado com o crescimento mamário (SEJRSEN et al., 1983) e a administração exógena do GH propicia o crescimento mamário durante a puberdade (SEJRSEN et al., 1986). Entretanto, o modo de ação do GH sobre a glândula mamária parece pequeno e ainda não está totalmente esclarecido, uma vez que esta não possuí receptores para GH, e este não estimulou o crescimento de células mamárias “in vitro”. Uma hipótese provável é que o GH atue via aumento de secreção do fator IGF-I, uma vez que o tecido mamário possui receptores para IGF-I, e este estimulou a proliferação de células mamárias “in vitro” (SEJRSEN e PURUP, 1997). Entretanto, a concentração de IGF-I no soro está aumentada e não reduzida, pelo nível alto de alimentação. Vários estudos (VESTERGAARD et al., 1995;

PURUP et al., 1996; PLAUT, 1993) foram conduzidos para tentar esclarecer melhor este ponto, mas nenhum resultado conclusivo foi, ainda, obtido.

Baseado nisto, fica evidente a necessidade de mais investigações para se conhecer melhor os mecanismos fisiológicos envolvidos no desenvolvimento da glândula mamária, e sua relação com a nutrição. Talvez, no futuro, seja possível estabelecer planos de alimentação com altas taxas de ganho de peso de novilhas que permitam antecipar a idade ao primeiro parto, sem prejudicar a produção de leite. (citação)

O desenvolvimento da glândula mamária pode ser dividido em duas fases distintas – alométrica e isométrica. A fase alométrica caracteriza-se por um crescimento 3 a 4 vezes mais rápido do tecido mamário em relação aos demais tecidos corporais. Por outro lado, na fase isométrica, a glândula mamária se desenvolve na mesma velocidade que os outros órgãos e tecidos do organismo. A figura 9 apresenta um esquema da anatomia mamária nas diversas fases de crescimento das bezerras e novilhas.

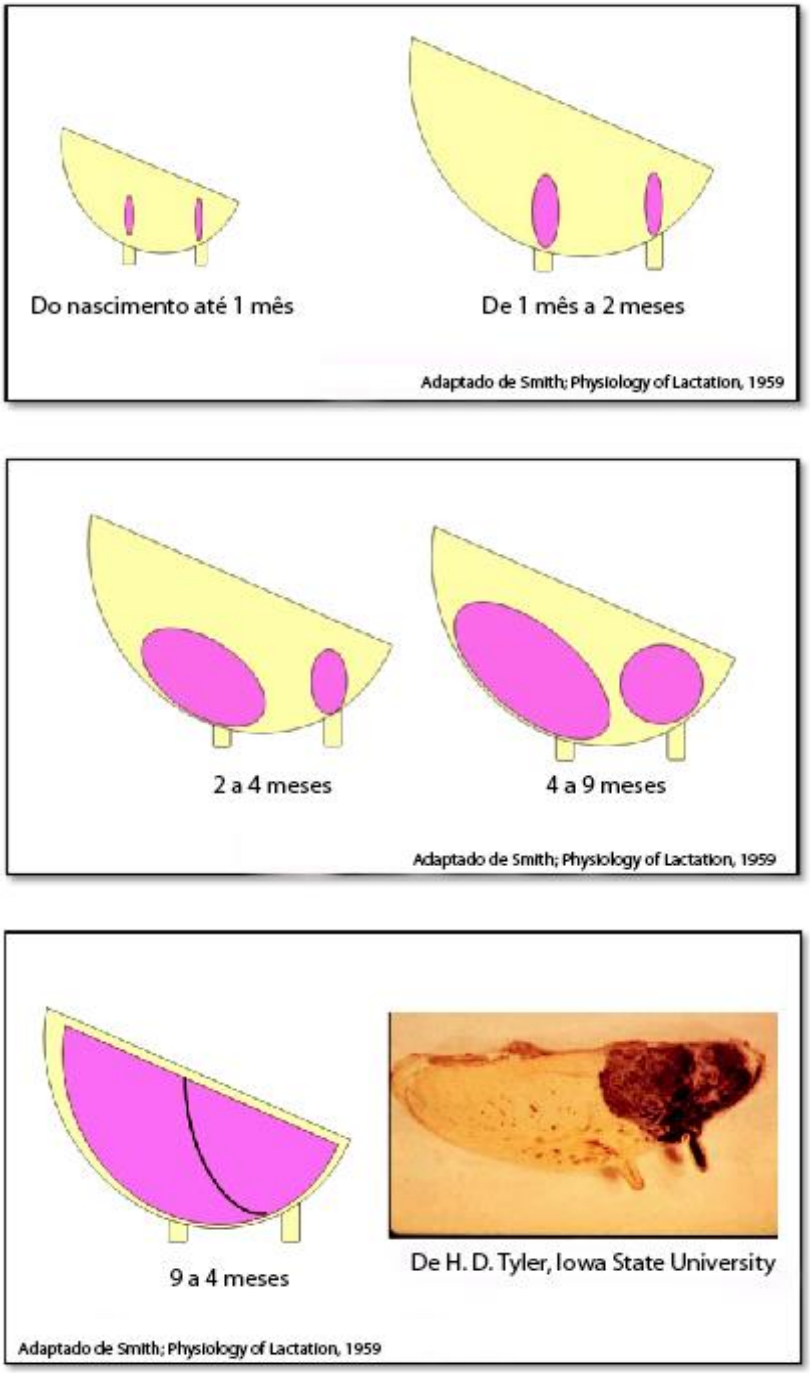


Figura 9. Imagens representativas de úberes de bezerras e novilhas do nascimento até os 4 meses de gestação. A cor amarela representa a gordura, ou o tecido adiposo e a cor rosa representa o parênquima, ou seja, a parte funcional da glândula mamária, responsável pela produção do leite. Fonte: O'DIAM et al. (2013).

De uma forma geral, as pesquisas conduzidas nos últimos 40 anos mostram que o excesso alimentar durante a fase alométrica (de 3 a 11 meses de idade ou de 90 a 280 kg de peso vivo) é responsável por um impacto negativo no desenvolvimento funcional da glândula mamária e na produção de leite na primeira lactação (VASCONCELOS, 2021).

A primeira fase pós-natal de desenvolvimento alométrico termina após o primeiro ciclo estral. Na puberdade, a taxa de crescimento da glândula mamária é reduzida e coincide com aquela dos demais tecidos corporais (isométrica). Nessa fase, não são observados efeitos negativos da nutrição sobre o desenvolvimento funcional da glândula mamária (LEONEL, 2019).

Em termos simplistas, a puberdade é o alcance da maturidade sexual, e representa também o momento no qual os ovários saem de um período de dormência e se tornam funcionais. Em novilhas de raças grandes, como o Holandês, a puberdade ocorre por volta dos 9 a 11 meses de idade, quando o animal atinge aproximadamente 280kg de peso vivo. Quantitativamente, o crescimento e desenvolvimento da glândula mamária é maior na puberdade, quando comparado com o período pré-púbere (MATOS, 2009).

Durante os ciclos estrais subsequentes ao início da puberdade, o crescimento e o desenvolvimento mamário ocorrem em “ondas”, coordenadas por hormônios. Um ponto chave relacionado ao crescimento e desenvolvimento da glândula mamária durante os ciclos estrais é que a falta de sincronia entre os padrões de secreção de estrógeno e progesterona será responsável reduzir as taxas normais (e altas) de desenvolvimento nessa fase (BORGES, 2001).

Quantitativamente, o maior crescimento da glândula mamária ocorre durante a gestação, o que se deve principalmente ao padrão hormonal dessa fase. O desenvolvimento é lento no início da gestação, acelerando exponencialmente com o

passar do tempo, e retornando para o padrão alométrico. Novamente, os dois hormônios mais importantes relacionados a esse processo são o estrógeno e a progesterona que, em função da gestação, encontram-se em níveis elevados (ALBINO, 2013).

Embora o crescimento mamário na fase pré-púbere seja quantitativamente menos importante que no terço final da gestação, evidências demonstram que a modulação que ocorre na glândula mamária na fase pré-púbere terá forte influência na capacidade produtiva da vaca (PURUP et al., 2000).

Essa modulação acontece com o crescimento e ramificação dos brotos mamários em direção ao tecido adiposo (estroma). Quanto maior o crescimento dos brotos mamários em detrimento de tecido adiposo maior será o número de células que suportarão o desenvolvimento lóbuloalveolar para a futura síntese de leite da glândula mamária.

Entende-se que a região estromal, que compõe parte da região denominada de "*fat pad*", é fundamental para o desenvolvimento da glândula mamária, pois nesta encontra-se a matriz de tecidos adiposos e conectivos capazes de mediar a ação e síntese de uma série de hormônios relacionados ao desenvolvimento mamário.

Entretanto, quando o tecido adiposo desenvolve de forma desordenada, inicia-se um processo reverso, onde este último passa a ocupar espaços que seriam preenchidos por tecidos secretores de leite (HOVEY et al., 1999).

O acúmulo de "*fat pad*" pode estar diretamente relacionado ao alto ganho de peso que é, por sua vez, sustentado pelo nível de energia consumida pelo animal. No entanto, alguns autores têm demonstrado que a principal influência sobre o acúmulo de gordura na glândula não seria exatamente o consumo de energia, mas sim a proporção entre a energia e proteína consumida pelo animal (CAPUCO et al., 1995; DOBOS et al., 2000).

3.4. NUTRIÇÃO DO NASCIMENTO ATÉ O DESALEITAMENTO, DE BEZERRAS LEITEIRAS, SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA

Programas de aleitamento convencionais consistem em quantidades diárias fixas de mais ou menos quatro litros de leite ou de sucedâneo reconstituído com aproximadamente 12,5% de sólidos (RAETH-KNIGHT et al., 2009). Este programa de aleitamento está frequentemente associado a baixo desempenho e ineficiência alimentar (KHAN et al., 2007).

Nos programas de alimentação intensivos, as bezerras recebem maiores quantidades de matéria seca por dia, com teores de sólidos fornecidos pelo aleitamento variando de 12,5-17,5% (COWLES et al., 2006). Os benefícios desses programas são, maiores ganhos de peso sem aumento da deposição de gordura corporal (BASCOM et al., 2007), juntamente com melhora da conversão alimentar, e aumento da estatura dos animais durante o período pré-desaleitamento (BROWN et al., 2005; COWLES et al., 2006).

Estudos comparando os efeitos dos programas de aleitamento intensivos aos convencionais demonstram aumento da produção de leite durante a primeira lactação (SOBERON et al., 2012). Drackley et al. (2007) reuniram dados de lactação de dois ensaios experimentais, e não observaram diferenças de idade para o primeiro parto quando as novilhas foram alimentadas em programas de aleitamento convencional ou intensivo na fase de bezerras. Foram verificados aumentos na produção de leite de 1.328 e 341 kg, respectivamente, no primeiro e segundo ensaio, nos animais criados em sistema intensivo de aleitamento, quando corrigido para 305 dias de lactação.

Soberon e Van Amburgh (2013) realizaram meta regressão do efeito do ganho de peso de bezerras leiteiras na fase de aleitamento sobre a produção futura de leite e verificaram que para cada kg de ganho na pré-desmama, o rendimento de produção de leite aumentou em média 1.550 kg na lactação.

Morrison et al. (2009) e Raeth-Knight et al. (2009), entretanto, não observaram efeito do aumento de ingestão de nutrientes no pré-desmame sobre a primeira lactação. No entanto, segundo Soberon et al. (2012), o estudo de Raeth-Knight et al. (2009) carece potencialmente de sensibilidade na determinação de diferenças de produção de leite, pois as bezerras após o experimento foram devolvidas para diferentes fazendas de origem, onde foram avaliadas as respectivas produções de leite, sendo difícil separar os efeitos de rebanho, estação, dias em lactação, dias de gestação, e outros fatores ambientais, entre as fazendas.

Maximizar a taxa de crescimento antes do desaleitamento parece trazer efeitos positivos sobre o desenvolvimento da glândula mamária, já que o aumento nutricional nessa idade quase dobrou a massa de parênquima mamário (BROWN et al., 2005), indicando que um rápido crescimento até o desaleitamento, não é prejudicial para o desenvolvimento da glândula mamária.

Os resultados positivos dos trabalhos demonstram que eventos epigenéticos ocorrem durante o período pré-desaleitamento, os quais alteram o potencial de produção de leite das bezerras, sendo associados com maior ingestão de nutrientes do leite ou substituto do leite nessa fase (SOBERON et al., 2012).

Segundo Drackley (2005), para melhor entendimento dos programas de aleitamento intensivos e o seu impacto sobre a criação de novilhas, é necessário que o crescimento adicional e as medidas de desenvolvimento, tais como as diferenças no pós-

desaleitamento, idade ao primeiro parto, produção e a longevidade dos animais, sejam pesquisados, e, segundo Hill et al. (2010), a variação da quantidade e da composição do alimento fornecido no aleitamento pode manipular as taxas de crescimento.

3.5. EFEITO DOS PROGRAMAS NUTRICIONAIS DO DESALEITAMENTO ATÉ A PUBERDADE, DE NOVILHAS LEITEIRAS, SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA.

A puberdade em novilhas de raças de grande porte ocorre normalmente entre os nove e 11 meses de idade, com média de peso corporal de 250 a 280 kg, sendo mais dependente do peso corporal do que da idade dos animais (MACDONALD et al., 2005).

Os programas intensivos de nutrição, da desmama até a puberdade, proporcionam acelerados ganhos, permitindo que os animais alcancem o peso ideal para entrarem na puberdade mais cedo. O contraponto à esse manejo, é que pode haver uma redução no crescimento mamário, comprometendo o potencial de produção de leite futura (SEJRSEN et al., 2000), caso este crescimento proporcione um aumento de gordura na glândula mamária.

Daniels et al. (2009) verificaram, em novilhas abatidas entre 100 e 350 kg, com taxas de ganho de 650 ou 950 g por dia, e alimentadas com quantidades variáveis da mesma dieta, que as diferentes composições da área de parênquima não diferiram entre os pesos de abate e nem entre as taxas de ganho. Entretanto, a área ocupada pelo estroma intralobular foi inferior nos animais abatidos com 100 e 150 kg em comparação com novilhas mais pesadas, sem ser afetado pelos programas nutricionais, demonstrando que

planos de crescimento acelerado não causam efeito sobre as características dos tecidos ou da complexidade do desenvolvimento do parênquima mamário.

Meyer et al. (2006), trabalhando com os mesmos animais de Daniels et al. (2009), não verificaram efeito da taxa de ganho sobre a composição bioquímica e outras medidas do crescimento do parênquima mamário das novilhas. Segundo os autores, ganhos de 950 g por dia não causaram efeitos biológicos nocivos e nem vantajosos para a criação de novilhas leiteiras. No entanto, Radcliff et al. (2000) relataram que novilhas alimentadas com dietas para ganhos superiores a 1 kg por dia, apresentaram redução na idade ao primeiro parto e a produção de leite na primeira lactação foi comprometida.

Brown et al. (2005), avaliaram o impacto da nutrição durante oito a 14 semanas de idade. Observou-se que o aumento nutricional nessa fase de vida não influenciou o crescimento do parênquima mamário, entretanto, proporcionou maior deposição de gordura dentro do parênquima.

Segundo Silva et al. (2002), dentro de um mesmo tratamento dietético oferecido a novilhas durante a pré-puberdade, aquelas que cresceram mais rapidamente não apresentaram desenvolvimento mamário prejudicado. Entretanto, aquelas que ganharam maiores proporções de gordura corporal, cresceram mais devagar e tiveram menos parênquima mamário na puberdade, demonstrando que o aumento da gordura corporal pode ser um melhor indicador do efeito da nutrição sobre o desenvolvimento mamário do que o ganho de peso corporal.

Os efeitos negativos de programas de crescimento acelerado sobre o desenvolvimento da glândula mamária reportados até hoje, durante a pré-puberdade de novilhas, muitas vezes, podem ter ocorrido em experimentos que adotaram diferentes alimentos ou realizaram comparações entre novilhas de diferentes idades e, portanto,

diferentes estágios de desenvolvimento mamário (DANIELS et al., 2009; LOHAKARE et al., 2012). É importante reconhecer que há probabilidade de efeitos nutricionais afetarem drasticamente o desenvolvimento mamário, os quais poderiam interagir de forma inesperada com outros fatores de gestão (DANIELS et al., 2009).

3.5.1. Efeitos do excesso de gordura

Os problemas decorrentes do excesso de gordura, do momento do aparecimento da puberdade até o primeiro parto, são numerosos. Os principais sinais reveladores de uma novilha gorda são um espessamento e um relaxamento, ou dobra em nível do pescoço e tórax. Nota-se também depósitos de gordura na região de inserção da cauda, dos ísquios e as coxas são roliças de gorduras que reduzem o espaço reservado ao piso, dificultando desta forma o desenvolvimento de ligações alta e larga no úbere posterior, isso faz com que a gordura se deposite no piso da glândula mamária dificultando o desenvolvimento do tecido secretório.

Observa-se mais frequentemente nas novilhas gordas, casos de edema mamário do piso antes do parto, neste caso, a gordura dificulta a circulação linfática do piso. Observa-se, igualmente, nas novilhas gordas, uma elevação dos casos de partos distócicos, infecção uterina (metrite), mamite e deslocamento do abomaso. Sem contar que a acetonemia é seguida associada a um excesso de gordura nas vacas e nas novilhas.

Uma outra desvantagem é que o animal terá uma vida produtiva encurtada. Isso pode ser explicado por uma mais alta incidência de insucessos reprodutivos e uma aparência ativa de problemas de envelhecimento como as funções de articulações, os membros e as desordens metabólicas; da mesma forma os depósitos de gordura no piso

da glândula mamária enfraquecem as ligações e provocam um relaxamento do piso, causa importante da diminuição do número de lactações produtivas.

Baseado nas observações acima, e nas pesquisas efetuadas nos países escandinavos (Tabela 3), admite-se que ganhos iguais ou superiores a 780 g/dia durante e após a puberdade (8 a 9 meses), produzem alterações fisiológicas já mencionadas, que trarão como resultados reduções por volta de 20% na produção de leite na primeira cria, e que tais prejuízos permanecem em outras lactações.

Tabela 3. Influência do ganho de peso na época da puberdade sobre a produção de leite.

Experimento	Ganho diário na época da puberdade (g)	Kg de leite em 305 dias	Redução %
1	590	4.900	2.1%
	680	4.800	
2	690	4.900	20.4%
	890	3.900	
3	640	5.700	19.3%
	820	4.600	
4	760	4.200	4.8%
	1060	4.000	

Fonte: Faria; Gheifi Filho (1978).

Os números apresentados mostram que no Experimento 1, em que os ganhos diários estiveram entre 590 e 680 g, não ocorrem diferenças significativas entre os dois lotes de novilhas, mas quando os ganhos passaram de 640 e 690 g para 820 e 890 g nos Experimentos 2 e 3, a redução observada na produção de leite foi de aproximadamente 20%. No Experimento 4, onde os ganhos foram de 760 e 1.060 g, não apareceram diferenças, porque o prejuízo já estava caracterizado. Com base nestas informações o criador deve adotar o critério de não permitir ganhos semanais acima de 5 kg em suas novilhas leiteiras.

A partir da puberdade, a novilha na maioria das vezes, não tem mais necessidade de alimento concentrado para garantir um crescimento normal, quando tem a sua disposição forragens de boa qualidade. Apesar da capacidade de ingestão mais elevada, a novilha poderá suprir suas necessidades a partir da pastagem, com exceção do fim do período vegetativo das mesmas, onde forragens conservadas na forma de feno ou silagem deverão ser fornecidas e devidamente balanceadas. O criador deverá assegurar-se da condição corporal das novilhas no momento da cobertura, e ao se aproximar dos últimos 3 meses de gestação no caso de raças de grande porte, que devem ter um ganho de peso igual ou ligeiramente superior a 700 g/dia, enquanto que as de pequeno porte, em torno de 400 g/dia.

A quantidade de concentrado que deverá ser servido, dependerá portanto, de sua condição corporal, podendo as quantidades variar de 0 a 5 kg/dia. Duas semanas antes do parto, é recomendado fornecer uma quantidade mais elevada de concentrado, não ultrapassando entretanto, 1% do peso vivo.

O fornecimento de concentrado a partir da primeira semana de vida, permite aos animais apresentarem um correto desenvolvimento do retículo-rúmen aos 4 meses de idade. Todavia, logo após o desmame o tamanho relativo dos órgãos digestivos dos animais ainda não comportam um adequado consumo de forragem para suportar um bom crescimento animal, sendo necessário continuar o fornecimento de 2-3 Kg de concentrado por dia até os 6 a 7 meses de idade, onde estes animais estariam pesando em média 167 a 205 kg.

Entre seis a doze meses de idade, o fornecimento de 1-2 Kg de concentrado se fará necessário para suportar o crescimento das novilhas, e isto, se torna mais evidente nas épocas secas do ano (maio - setembro), onde a qualidade e quantidade de matéria seca

das pastagens são inferiores quando comparada com outros meses do ano, em se tratando de pastagens tropicais.

As silagens de milho, sorgo e o capim Napier picado podem ser utilizados como fontes alternativas de volumosos na seca, no entanto, este último deve ser colhido com, no máximo 60 dias de idade e 1,30 a 1,60 m de altura, não se esquecendo de um correto balanceamento proteico e energético da dieta. Desta forma é de suma importância levar em consideração a qualidade dos volumosos fornecida às novilhas, pois à medida que as novilhas se desenvolvem e mantidas quantidades fixas de concentrado (2 kg/dia/novilhas), o déficit nutricional em energia e proteína se eleva, o qual deverá ser completado pelos volumosos, comprovando a importância da qualidade das pastagens, capineiras, fenos e silagens na alimentação das novilhas.

Aos 12 meses de idade, as novilhas da raça Holandesa devem alcançar entre 299 a 345 Kg e aos 14-16 meses atingir 340 a 400 Kg, desta forma estarão aptas para a reprodução. Estes parâmetros são bem diferentes daqueles encontrados na pecuária leiteira nacional. Durante esta fase, não haveria a necessidade de se fornecer uma suplementação com concentrados desde que se tenha um volumoso de excelente qualidade. Segundo as recomendações de Henrichs e Hargrove (1987) se pode visualizar um guia de desenvolvimento das novilhas de raças leiteiras de grande porte (Tabela 4).

Tabela 4. Crescimento ideal para fêmeas de raça Holandesa, para parto aos 24 meses de idade.

Idade (meses)	Peso (kg)	Altura (cm)
	Limite (mínimo – máximo)	Limite (mínimo – máximo)
2	81-95	84-89
4	123-145	94-99
6	167-195	101-107
8	211-245	107-113
10	255-296	113-119

12	299-345	118-123
14	341-393	121-127
16	382-438	125-130
18	420-481	128-132
20	456-521	130-135
22	488-557	121-136
24	516-588	133-138

Fonte: HEINRICHS; HARGROVE (1987).

Experimentos têm mostrado que a nutrição na fase inicial da vida das bezerras pode ter efeitos diretos na vida adulta. A recomendação tradicional de fornecimento restrito de dieta líquida, ou seja, 8 a 10% do peso vivo do animal, sem ajustes ao longo do período de aleitamento, fornece nutrientes apenas para a mantença e ganho de peso próximo a 200g/dia, quando o recomendado seria em torno de 600g/dia.

A exigência de energia metabolizável (EM) para mantença é de aproximadamente 1,75Mcal/dia para um bezerro com 45Kg de peso vivo. Assim, uma vez que o leite contém cerca de 5,37 Mcal/kg, o bezerro tem que consumir 325g de MS proveniente do leite, ou seja, 2,6 kg de leite somente para atender seus requisitos de mantença. Como os sucedâneos, em geral, apresentam menores teores de energia que o leite (aproximadamente 4,7 Mcal/kg), são necessárias 380g de sucedâneo, cerca de 3 litros, para atender as exigências de mantença de um bezerro de 45 kg. Vale lembrar que as exigências de mantença podem sofrer acréscimos consideráveis (em torno de 20 a 30%) em função do desafio imunológico e das condições ambientais (principalmente temperatura) às quais os bezerros estão submetidos.

Dessa forma, pode-se concluir que bezerros que recebem apenas 4 litros de leite ou sucedâneo, até os 30 dias de vida, apresentam desempenho inferior ao recomendado, ficando ainda mais predispostos a problemas de saúde. Para propiciar um ganho de peso próximo ao recomendado (600 g/dia) (Tabelas 5 e 6), deve-se fornecer, no mínimo, 6

litros de leite ou de sucedâneo de alta qualidade, diariamente, até os 30 dias. Após o primeiro mês de vida, os bezerros já apresentam um consumo considerável de concentrado. Assim, pode-se reduzir para 4 litros/dia o fornecimento de leite ou sucedâneo.

Tabela 5. Consumo recomendado de MS (Kg/dia) para diferentes ganhos de peso (Kg/dia) em bezerros em fase de aleitamento.

Taxa de ganho (Kg/dia)	Consumo de MS (kg/dia)	EM (Mcal/dia)	PB (g/dia)	PB (%MS)
0,200	0,550	2,4	94	18,0
0,400	0,650	2,9	150	23,4
0,600	0,750	3,5	207	26,6
0,800	0,950	4,1	253	27,5
1,000	1,100	4,8	307	28,7

Fonte: NRC (2001)

Tabela 6. Ganho de peso recomendado para bezerras de raças grandes.

Idade (meses)	Peso (kg)	Ganho de peso (kg/dia)
0	35	0,600
2	70	0,600
4	106	0,600
6	142	0,600
8	178	0,700
10	220	0,800
12	268	0,800
14	316	0,800
16	364	0,800
18	412	0,800
20	460	0,800
22	508	0,800
24	556	

Baseado em equações do NRC (2001). MS: matéria seca, EM: energia metabólica, PB: proteína bruta. Fonte: NRC (2001)

Ao contrário do que muitos acreditam, o consumo de maiores volumes de leite ou sucedâneo não provoca diarreias. Vale lembrar que bezerros criados com suas mães ingerem até 12 litros de leite/dia. A ocorrência de diarreias e outros problemas de saúde

está relacionada à contaminação do ambiente no qual os bezerros são criados, à baixa qualidade nutricional de alguns sucedâneos do leite, e à falta de higiene no manejo de fornecimento da alimentação.

Uma compilação de dados de produção de leite na primeira lactação mostra que bezerras que receberam 50% a mais de nutrientes que o recomendado durante o período de aleitamento apresentou maior produção futura de leite (Tabela 7).

Tabela 7. Produção de leite de vacas com consumo de nutrientes 50% superior ao recomendado durante o período de aleitamento.

Estudo	Diferença em relação ao controle (em kg)
Foldager e Kron (1994)	1400[s]
Bar-Peled et al. (1998)	453[t]
Foldager et al. (1997)	520[t]
Ballard et al. (2005)	700 até 200 dias de lactação[s]
Rincker et al. (2011)	416[ns]
Moallen et al. (2006)	1134[s]
Pollard et al. (2007)	835[t]

[s] Significativo; [t] tendência; [ns] não significativo (Fonte: adaptado de Bittar, 2016).

Outro estudo mostra que novilhas com maior ganho de peso diário (1,1kg/dia), do nascimento às 8 semanas de idade, tendem a ser vacas mais produtivas que aquelas com ganhos de 600g/dia. Esse efeito parece estar relacionado ao maior desenvolvimento do tecido mamário durante a fase de crescimento isométrico (0 a 3 meses de idade), propiciando maior acúmulo de tecido secretor. Outra hipótese diz respeito ao desenvolvimento funcional, relacionado com o tamanho e capacidade absortiva, do intestino delgado que seria favorecido com a maior disponibilidade de nutrientes durante a fase de aleitamento.

Dietas com alta concentração energética podem reduzir o tecido secretório e aumentar o tecido adiposo na glândula mamária (SEJRSEN et al., 1983; SHAMAY;

GERTLER, 1986) dependendo do teor de proteína e, principalmente, da relação energia:proteína da dieta (BRIAN et al., 2002; SEXTEN et al., 2004).

Segundo VanderHaar (1997), os efeitos negativos de dietas na fase pré-pubere sobre o desenvolvimento da glândula mamária ocorrem com maior frequência em experimentos onde as dietas apresentam baixa relação proteína bruta:energia metabolizável (PB:EM). Uma vez que ocorram efeitos negativos, estes são atribuídos a alteração no número de células disponíveis para a síntese de leite (TUCKER, 1981), desta forma a diminuição do tecido secretor resulta em menor produção e persistência de lactação (Knight et al., 1984). Park et al. (1988) e Choi et al. (1997) demonstraram que este efeito negativo poderia ser minimizado com a utilização do regime para ganho compensatório.

Pesquisas têm sido realizadas na tentativa de se desenvolver programas de alimentação e criação com ênfase no efeito da administração de dietas com alta concentração energética e do uso de produtos que elevam a taxa de gliconeogênese no fígado. No regime de nutrição compensatória, adota-se um esquema de manejo com a combinação de fases que alterna períodos de restrição energética e de realimentação. Com esse manejo, o desenvolvimento da glândula mamária é mínimo durante a fase de restrição energética, enquanto, no crescimento compensatório, induzido pela realimentação, ocorre desenvolvimento mais completo do tecido mamário (Ford; Park, 2001).

Segundo Ricci (2019) o peso ideal para a cobertura de novilhas situa-se entre 360 e 390 quilos, e com 1,30 m de altura de cernelha, no caso de novilhas holandesas, com idade entre 13 e 15 meses.

A puberdade de uma novilha é atingida quando esta apresenta o primeiro cio, seguido de ovulação, com uma fase luteal normal. Pode haver situações em que a novilha não se reproduz na primeira ovulação ou apresenta ovulação fértil mesmo não demonstrando sinais externos de cio. As raças apresentam consideráveis diferenças entre a idade ao primeiro cio. Em média, novilhas zebuínas são de 6 a 12 meses mais tardias que as taurinas, em razão das variações genéticas entre as duas raças. Na tabela 8, estão demonstrados a raça, a idade e o peso de novilhas como indicação (RICCI, 2019).

Tabela 8. Apresentação de sugestões de desenvolvimento ponderal para fêmeas de reposição de raças grandes, pequenas e de animais mestiços Holandês-Zebu.

Raças	Idade (meses)	Peso
Raças grandes	Nascimento	40
	2 meses	68
	6 meses	146
	15 meses – Monta natural e inseminação	350
	22 meses – Parição	550
Raças pequenas	Nascimento	25
	2 meses	41
	6 meses	104
	13 meses – Monta natural e inseminação	250
	22 meses – Parição	360
Mestiças Holandês/Zebu	Nascimento	30
	2 meses	55
	6 meses	120
	24 meses – Monta natural e inseminação	330
	33 meses – Parição	420

Fonte: Ricci (2019).

3.6. IMPACTOS DO GANHO DE PESO NO DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL DA GLÂNDULA MAMÁRIA

A criação de bezerras e novilhas muitas vezes é vista pelo produtor como um custo adicional na propriedade, uma vez que as mesmas ainda não entraram em produção. No

entanto, estes animais irão substituir as vacas do rebanho e ao mesmo tempo poderão constituir uma segunda fonte de renda ao produtor, por meio de sua comercialização, quando o rebanho leiteiro estiver estabilizado. Na composição do custo de produção, o custo da criação dos animais de reposição é considerado uma das maiores fontes de despesas (15 a 20%), atrás apenas das despesas com a alimentação do rebanho em produção (SILVA et al., 2011). Logo, os cuidados na fase de bezerra e novilha são fundamentais para antecipar a idade ao primeiro parto e com isso, a vida produtiva dos animais no rebanho.

A produção de novilhas de tamanho e idade adequados ao primeiro parto pode otimizar a produção de leite de forma vantajosa, porém, para obter tal resultado é preciso adotar práticas de manejo alimentar de acordo com cada fase do desenvolvimento. Falhas na nutrição, nos cuidados com as instalações e saúde desta categoria resultam no aumento da idade ao primeiro parto e menor produção de leite durante a vida produtiva, quando comparado às novilhas manejadas adequadamente (BITTAR, 2012).

O sucesso de um programa de criação de bezerras e novilhas pode ser avaliado pelo acompanhamento no desenvolvimento dos animais, desde o período de aleitamento até o primeiro parto, passando por toda a fase da recria. Fatores como fornecimento do colostro (qualidade e quantidade), aleitamento, fornecimento de concentrado e volumoso, bem como o sistema de criação adotado irão influenciar no desempenho e, consequentemente, na idade ao primeiro parto e na produção de leite da futura vaca.

O sistema de criação pode implicar diretamente na qualidade do alimento fornecido, nos custos de criação e no tempo que a novilha demanda para entrar em produção. O oferecimento do colostro para as bezerras logo após o nascimento é considerado como uma prática de manejo de fundamental importância para redução nas

taxas de mortalidade e morbidade. Bezerras dependem da ingestão de colostro para aquisição de imunidade passiva, de forma a garantir bom *status* de saúde até que seu próprio sistema imune se torne funcional (BITTAR e SILVA, 2012). O volume e a qualidade do leite oferecido durante o aleitamento são essenciais para o desenvolvimento satisfatório da bezerra, sendo que, na maioria das vezes, estes não atendem os requerimentos nutricionais, causando comprometimento em seu desempenho e refletindo em baixo potencial de produção futura (KHAN et al., 2007).

Considerando a importância das variáveis mencionadas, o monitoramento do desenvolvimento de bezerras e novilhas por meio do peso, ganho em peso e altura e sua comparação com a média da raça para cada idade, auxiliam na tomada de decisões referentes ao manejo nutricional, podendo indicar estratégias de manejo a serem utilizadas. Normalmente, os sistemas de criação de novilhas são conduzidos com o propósito de se antecipar a puberdade e a idade à reprodução, visando reduzir a fase não produtiva do animal no rebanho. Atualmente, recomenda-se a primeira inseminação de novilhas da raça Holandesa aos 14 meses de idade, com peso vivo médio de 350, porém, nem sempre este objetivo é alcançado (MOURA et al., 2010).

Animais com baixos ganhos de peso durante esta fase não atingem o peso ideal para cobertura e, portanto, atrasam a idade ao primeiro parto e diminuem a possibilidade de descarte de matrizes, trazendo efeitos negativos para o sistema de produção. Por outro lado, ganhos de peso excessivos também podem comprometer a vida produtiva da novilha na lactação subsequente.

Devido à importância dos custos de criação, assim como o tempo que a novilha demanda para entrar em produção, pesquisas vêm sendo realizadas sobre o perfil do crescimento na recria de novilhas leiteiras, visando maiores ganhos, bem como o impacto

sobre a produção de leite durante a vida produtiva (MOREIRA, 2012). Sabe-se que o crescimento e o desenvolvimento da glândula mamária (GM) são afetados pela alimentação e por mudanças hormonais que ocorrem à medida que o animal se desenvolve, do nascimento até a puberdade e gestação (SEJRSEN e PURUP, 1997).

MARCONDES et al. (2009) mencionaram que o maior limitador do potencial de produção de novilhas leiteiras relaciona-se com o número de células sintetizadoras de leite na GM. Por muitos anos, estudos mostraram que o aumento na matriz adiposa afetava o desenvolvimento do parênquima mamário (PIRLO et al., 1997; SEJRSEN e PURUP, 1997). No entanto, trabalhos posteriores indicaram que apesar de as taxas elevadas de ganho de peso aumentarem o percentual de gordura na GM, este não afeta o tecido secretor de leite (DANIELS et al., 2009; ESSELBURN et al., 2015).

O entendimento do crescimento da glândula mamária de bezerras e novilhas leiteiras, bem como a avaliação do impacto dos programas de nutrição sobre o crescimento desse órgão constitui aspectos importantes, sendo verificados resultados controversos na literatura. Porém, a avaliação dos impactos das dietas antes da puberdade sobre o desenvolvimento da glândula mamária e o potencial de produção de leite de novilhas leiteiras criadas em programas acelerados de crescimento podem facilitar a escolha de melhores taxas de crescimento durante a fase de cria e recria das bezerras, bem como o seu impacto sobre a produção futura desses animais.

Para reduzir a idade ao primeiro parto considerando as peculiaridades de cada raça faz-se necessário aumentar o ganho médio diário durante a recria. No entanto, diversos autores têm associado o maior desempenho na fase da recria com a redução do desenvolvimento da glândula mamária e consequentemente menor produção de leite à

primeira lactação (SEJRSEN; PURUP, 1997; RADCLIFF et al., 2000). Por outro lado, alguns trabalhos apontam para ausência de influência do ganho de peso sobre o desenvolvimento mamário quando se fornecem dietas com adequado balanço entre energia e proteína (CAPUCO et al., 1995; WHITLOCK et al., 2002).

Os resultados contraditórios encontrados na literatura podem ser justificados pela complexa interação nutrição x fisiologia e a fase da vida em que são conduzidos os experimentos para avaliação do desenvolvimento da glândula mamária das novilhas. Animais consumindo acima da mantença têm seus níveis séricos de hormônio do crescimento (GH) reduzidos (RADCLIFF et al., 2004). O GH está associado com o desenvolvimento da glândula mamária. Diante dessas premissas, concluir-se-ia, erroneamente, que animais sob alto consumo tenderiam a reduzir o desenvolvimento da glândula mamária, devido à redução dos níveis do GH no soro sanguíneo. No entanto, o GH não atua diretamente estimulando o desenvolvimento da glândula mamária, pois o mesmo tem sua ação mediada pelo fator de crescimento

semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1), que por sua vez, apresenta comportamento inverso ao GH, ou seja, quanto menor os níveis de GH maior os de IGF-1 (SEJRSEN et al., 2000). Dessa forma, parece existir um paradoxo entre o elevado consumo e o desenvolvimento da glândula mamária. Além dos aspectos nutricionais, a idade em que o animal atinge a puberdade também influencia o desenvolvimento da glândula (MEYER et al., 2006).

Podem-se adotar técnicas nutricionais que forneçam energia extra às novilhas pré-púberes, aumentando, consequentemente, o ganho de peso diário das mesmas e possibilitando, assim, uma diminuição na idade ao primeiro parto (PATTERSON et al., 1992). No entanto, animais submetidos a taxas de ganho de peso superiores a 0,8 kg/dia na fase pré-púbere tendem a apresentar posterior redução na produção de leite (WALDO;

CAPUCO, 1992). Essa redução foi relacionada primeiramente a um acúmulo de gordura no úbere (SWANSON, 1960), tendo sido posteriormente postulado que esse tipo de manejo leva a alterações hormonais, que causarão diminuição no desenvolvimento mamário (SEJRSEN et al., 1983).

Em novilhas submetidas a taxas de ganho de peso diário elevado, foi observada diminuição nos níveis séricos de somatotropina (SEJRSEN et al., 1983; SEJRSEN; PURUP, 1997), e esse hormônio está diretamente relacionado à mamogênese. A administração de somatotropina bovina recombinante (bST) a novilhas pré-púberes diminuiu a quantidade de gordura no tecido mamário e aumentou a massa de tecido parenquimal (RADCLIFF et al., 1997). Portanto, a adoção desse tipo de manejo pode atenuar os efeitos deletérios da dieta no desenvolvimento mamário de novilhas em crescimento rápido na fase pré-púbere.

O desenvolvimento e crescimento da glândula mamária é um processo complexo de proliferação celular, diferenciação e morfogênese, regulado por proteínas e hormônios circulantes, que interagem localmente com fatores de crescimento (CUNHA; HOM, 1996), fatores de comunicação intercelulares e compostos da matriz extra-celular (MATITASHVILI et al., 1997).

Diversos experimentos foram conduzidos com o objetivo de elucidar os mecanismos moleculares e fisiológicos envolvidos no desenvolvimento da glândula mamária de novilhas submetidas a ganhos elevados de peso e injeção de bST (WEBER et al., 1999; BERRY et al., 2001). No entanto, esses mecanismos ainda continuam obscuros e a cada dia novas moléculas são implicadas nos ciclos bioquímicos envolvidos nos mesmos.

Vandehaar (1997) examinou a relação entre o desenvolvimento mamário, produção de leite e a relação entre a proteína e energia da dieta de 11 trabalhos, nos quais o ganho médio diário (GMD) excedeu 900 g. As dietas para rápido crescimento variaram de 43 a 83 gramas de proteína bruta (PB)/Mcal de energia metabolizável (EM). A relação PB:EM foi responsável por 51% das variações nas respostas do parênquima mamário e 78% nas variações da produção de leite, dados que reforçam a importância do consumo balanceado de proteína e energia. Um dos limitantes desse trabalho está no uso da PB como parâmetro de comparação, uma vez que esta não é totalmente absorvida na forma e quantidade como é ofertada.

Assim como a nutrição, outros fatores também irão influenciar o desenvolvimento da glândula mamária. Segundo Jobst et al. (2003), o desenvolvimento da glândula mamária é influenciado por uma complexa interação entre hormônios sistêmicos e fatores de crescimento produzidos localmente. Os hormônios mais associados ao desenvolvimento da glândula mamária são: GH, estrógeno, prolactina e IGF-1 (SEJRSEN et al., 1982; BERRY et al., 2001).

O GH e a prolactina parecem não agir diretamente sobre a glândula, mas estes estimulam a síntese de fatores mitogênicos ou agem por efeito parácrino, respectivamente, estimulando o desenvolvimento mamário. A síntese de IGF-1 é realizada, primariamente, no fígado, por intermédio do GH e, a partir dessa forma de síntese, o IGF-1 recebe a qualificação de hormônio endócrino, pois percorre todo o corpo do animal através da corrente sanguínea antes de chegar à célula específica para desempenhar sua função mitogênica. No entanto, existem evidências que comprovam que também ocorre produção local de IGF-1 que poderá mediar e/ou potencializar os efeitos dos hormônios sistêmicos (BERRY et al., 2003). Em estudo com ratos "*knockout*", foi

demonstrada a maior importância do IGF-1 produzido localmente para muitos aspectos do crescimento e desenvolvimento celular do que o IGF-1 sistêmico (LIU et al., 2000).

O estrógeno parece interagir com o IGF-1 para promover o desenvolvimento mamário, mas o mecanismo pelo qual ocorre essa interação ainda é desconhecido. Segundo Ruan et al. (1995), o estrógeno aumentou os efeitos mamogênicos em ratos pré-púberes assim como a habilidade do GH em estimular a expressão do RNAm do IGF-1. No entanto, sabe-se que é improvável que o estrógeno aja diretamente na glândula estimulando a transcrição do IGF-1, pois o receptor do IGF-1 é encontrado, exclusivamente, nas células estromais, enquanto o receptor para o estrógeno está situado nas células epiteliais (JOBST et al., 2003).

Diante da breve apresentação a respeito dos complexos efeitos nutricionais e fisiológicos sobre o desenvolvimento da glândula, justifica-se o grande número de pesquisas que têm sido realizadas com intuito de prever, antecipadamente, o quanto a nutrição pode afetar na produção de leite futura de uma vaca.

Uma das formas de prever esses efeitos está no monitoramento da formação das células que irão sintetizar o leite. Sendo assim, a grande maioria dos trabalhos têm utilizado a biópsia da glândula ou o abate das novilhas para avaliar as alterações fisiológicas e estruturais ocorridas na glândula mamária durante a fase pré-púbere.

Contudo, essas técnicas são invasivas e caras, o que se torna limitante para os moldes das pesquisas atuais. Métodos alternativos que reduzam o tempo e o custo das análises têm sido buscados, como por exemplo, o uso de ultrassonografia para avaliar a deposição de gordura em carcaça de animais de corte e avaliar características da glândula mamária (BRETHOUR, 2000; NISHIMURA et al., 2011).

O uso da técnica de ultrassom tem sido amplamente utilizada em animais de corte, basicamente para selecionar touros com mérito superior para qualidade de carcaça e para agrupamento de lotes de animais em confinamento. A espessura de gordura subcutânea, a área de olho de lombo e a porcentagem de gordura intramuscular são as medidas mais avaliadas com o uso de imagens de ultrassom (WILLIAMS, 2002). Dentre as medidas citadas, a gordura subcutânea apresenta maior acurácia na predição, fato relacionado à simplicidade dessa medida em relação às outras. Já a porcentagem de gordura intramuscular, uma medida um pouco mais complexa, requer avaliação através de programas de computador que medem a diferença na reflexão das ondas de pixels emitidas pela gordura e pelos demais tecidos (BRETHOUR, 1990).

O acúmulo de gordura no interior da glândula mamária parece poder ser avaliado segundo o conceito empregado na mensuração da porcentagem de gordura intramuscular, uma vez que as duas avaliações buscam quantificar o quanto de gordura está entremeada aos tecidos. No entanto, não há trabalhos que quantificaram o acúmulo de gordura na glândula mamária através de imagens de ultrassom e nem programas específicos para tal análise.

À luz do que foi apresentado até o momento, levanta-se a hipótese que novilhas holandesas alimentadas com dieta balanceada em relação a proteína e energia metabolizável, se submetidas a altas taxas de ganho de peso no período pré-púbere, não apresentariam redução no desenvolvimento da glândula mamária.

Na tentativa de reduzir a idade ao primeiro parto das fêmeas bovinas, a principal estratégia de manejo utilizada é o fornecimento, não apenas de mais nutrientes, mas de dietas com maior densidade energética para as novilhas pré-púberes. Essa estratégia tem o inconveniente de ser a causa de uma redução na produção futura de leite de muitos

animais. Ou seja, os benefícios advindos da redução da idade ao primeiro parto podem ser superados pelos efeitos adversos dessa estratégia na vida produtiva ou longevidade produtiva do animal.

Destaca-se aspectos relacionados ao desenvolvimento corporal de novilhas de reposição em rebanhos leiteiros, levando em consideração as taxas de ganho de peso e as diferenças no ritmo de crescimento dos tecidos corporais, em função do perfil hormonal dos animais, relacionado a cada fase do desenvolvimento. É questionada a tendência da busca pelo primeiro parto precoce, propondo-se uma análise das relações de preço entre insumos e produtos para a determinação da idade ótima ao primeiro parto em cada sistema de criação.

São comentados os efeitos da velocidade de crescimento durante a recria sobre o possível acúmulo de gordura na glândula mamária, seus efeitos sobre a produção futura de leite e as técnicas de manejo que podem ser úteis no sentido de utilizar o potencial de crescimento do animal, sem comprometer seu desempenho na vida adulta. A relação proteína: energia das dietas e o uso de somatotropina são discutidos, uma vez que podem produzir alterações na taxa de crescimento dos diferentes tecidos, influenciando o potencial produtivo do animal na vida adulta (SCHAFHÄUSER Jr., 2006).

Segundo Sejrsen e Purup (1997), o objetivo principal de um sistema de manejo de fêmeas de reposição é produzir excelentes vacas. Essa excelência não pode ser medida em termos de ganho médio diário ou eficiência alimentar, mas sim pelo potencial de produção de leite da novilha como vaca. O principal fator limitante do potencial de produção de leite de uma vaca é a quantidade de tecido secretor da glândula mamária. Portanto, priorizar sistemas de manejo da recria que maximizem o desenvolvimento do

tecido secretor da glândula mamária pode potencialmente melhorar a produção de leite dos animais durante toda sua vida produtiva.

Por outro lado, ainda segundo aqueles autores, um dos principais fatores para redução da idade ao primeiro parto, o que via de regra melhora o resultado econômico dos sistemas de produção, é o aumento da velocidade de crescimento das novilhas em recria. Parece haver um consenso no sentido de que o primeiro parto ocorra o mais cedo possível, quando então o animal passaria de uma fase improdutiva (recria) para outra onde ele geraria receita no sistema (lactação).

Um estudo, conduzido em 2009 pela Dra. Kristy Daniels e colaboradores, mostrou que ganhos de peso entre 650 e 950g/dia, em novilhas com 100 a 350 kg de peso vivo, não afetaram a composição tecidual e o desenvolvimento funcional da glândula mamária.

Outro grupo de pesquisadores avaliou o impacto do fornecimento de silagem de milho ou alfafa sobre a composição da glândula mamária. As novilhas foram alimentadas visando taxas de ganho de peso de 750g (baixa) ou 1kg/dia (alta). A alta taxa de ganho de peso reduziu a porcentagem de parênquima (tecido relacionado com a secreção de leite) apenas no grupo de novilhas alimentadas com silagem de milho. Esse grupo apresentou ainda, na avaliação histológica, redução na porcentagem da área de parênquima ocupada por epitélio e aumenta naquela ocupada por tecido adiposo (gordura). Esta observação indica a importância da composição da dieta, talvez independente das taxas de ganho de peso, sobre o desenvolvimento funcional da glândula mamária. Dietas que promovem excessiva deposição de gordura corporal e mamária podem inibir o desenvolvido do parênquima e alterar a arquitetura dos ductos, impactando negativamente a produção futura de leite. Por outro lado, dietas ricas em proteína, mesmo em situações de alto ganho de peso, não apresentariam influência negativa sobre o

desenvolvimento mamário, pois promovem aumento da quantidade de DNA no parênquima, diferente de quando o alto ganho se deve ao excesso de energia.

A composição tecidual da glândula mamária, descrita em vários estudos é, em média, de 20% de epitélio, 50% de tecido conectivo e 30% de tecido adiposo. Em animais submetidos a dietas que causem excessiva deposição de gordura corporal, essas proporções são alteradas para aproximadamente 12% de epitélio, 37% de tecido conectivo e 51% de tecido adiposo.

Estudos mostram que o crescimento das células epiteliais pode ser negativamente afetado pela presença de gordura, possivelmente pela secreção de inibidores parácrinos (locais). Por outro lado, alguns pesquisadores sugerem a existência de mecanismos endócrinos (hormonais) que regulariam o desenvolvimento mamário.

A somatotropina, ou GH, parece ser o principal hormônio envolvido com esse processo, sendo positivamente correlacionado com o crescimento mamário. As concentrações de GH são reduzidas pelo alto consumo de energia, o que explica o menor desenvolvimento do parênquima mamário em novilhas superalimentadas.

Novas evidências têm sugerido que esse efeito seja indireto, mediado pelo fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), produzido no fígado. Novilhas com alto consumo de energia apresentam níveis plasmáticos de insulina e somatostatina mais altos. Esses hormônios são responsáveis por regularem negativamente a secreção de GH, com menor estímulo hepático para liberação de IGF-1 que, por sua vez, reduz a proliferação de tecido mamário funcional.

Com relação à idade, um estudo mostrou que o maior consumo de energia e proteína, entre 2 e 8 semanas de idade, aumentou o desenvolvimento do parênquima (massa e quantidades de DNA e RNA) da glândula mamária. A extensão do

desenvolvimento do parênquima é extremamente importante, pois o número de células mamárias é o principal fator que limita a produção de leite. A quantidade de DNA é um indicador do número de células secretoras, enquanto o RNA está relacionado com a atividade metabólica. O aumento do DNA sugere que as bezerras que receberam dietas mais concentradas irão produzir mais leite quando se tornarem vacas. Por outro lado, o aumento da densidade nutricional da dieta, entre 8 e 14 semanas de idade, não afetou o desenvolvimento do tecido mamário, mas promoveu uma maior deposição de gordura no parênquima.

Um grande avanço nas pesquisas relacionadas à biologia mamária foi a descoberta de que o crescimento poderia ser mensurado pela avaliação do conteúdo de DNA presente em um determinado tecido. Esta descoberta foi o grande balizador das pesquisas conduzidas sobre desenvolvimento mamário a partir de 1961, pois o conteúdo de DNA em tecidos secretórios está positivamente associado com o número de células e, consequentemente, com a produção de leite.

No final dos anos 90 e início dos anos 2000, o foco das pesquisas tem sido as bezerras lactentes, o que se deve, em parte, ao interesse das indústrias produtoras de sucedâneos do leite. Muitos trabalhos têm investigado os efeitos da composição dos sucedâneos (tipos e quantidades de ingredientes, e níveis de nutrientes) sobre o crescimento das bezerras e o desenvolvimento da glândula mamária.

A maior parte das pesquisas têm mostrado que o aumento no consumo de proteína e energia (programas de crescimento acelerado ou super alimentação), em bezerras de 2 a 8 semanas de idade, aumenta o crescimento e a quantidade de parênquima mamário (tecido funcional, produtor de leite). Esse aumento não foi observado em bezerras com 14 semanas de idade (desaleitadas), indicando que existe um “período crítico” para o

desenvolvimento da glândula mamária, no qual o parênquima é sensível e responsivo ao consumo de nutrientes.

Uma pesquisa muito recente mostrou que a proliferação celular no parênquima foi 44% maior em bezerras super alimentadas em relação àquelas submetidas à restrição alimentar. Outros estudos recentes, conduzidos nos EUA, apontam para um efeito positivo da nutrição no desenvolvimento da glândula mamária (e no desenvolvimento geral da novilha) durante o período de aleitamento, com reflexos de aumento da produção de leite na primeira lactação.

Uma explicação plausível para esse efeito da nutrição na fase de aleitamento da bezerra sobre a sua produção futura de leite é a de que a atividade do epitélio secretor (alvéolos), que se desenvolve durante a gestação, depende do desenvolvimento dos ductos, que ocorre nas fases iniciais da vida da bezerra. Um menor desenvolvimento do epitélio dos ductos leva a uma redução no desenvolvimento dos tecidos secretórios (alvéolos), ocasionando menor produção de leite.

Por outro lado, estudos conduzidos nos últimos 40 anos têm mostrado que a super alimentação de novilhas durante a fase alométrica de crescimento mamário (3 a 11 meses de idade ou 90 a 280kg de peso vivo) pode impactar negativamente o desenvolvimento funcional da glândula mamária e a produção de leite na primeira lactação.

Apesar de tantas pesquisas já conduzidas, o impacto da nutrição no desenvolvimento funcional da glândula mamária permanece controverso, o que se deve, pelo menos em parte, a uma interação de fatores. Por exemplo, se a comparação é feita com animais de peso vivo equivalente, aqueles manejados para altas taxas de ganho serão, consequentemente, mais jovens no momento da avaliação. Por outro lado, comparando-se animais de mesma idade, observa-se que o peso vivo será menor naqueles manejados

para crescimento mais lento. Além disso, a composição da dieta pode ser um fator de impacto no desenvolvimento funcional da glândula mamária, quando se comparam animais submetidos às mesmas taxas de ganho de peso.

Um grupo de pesquisadores avaliou o impacto do fornecimento de silagem de milho ou alfafa sobre a composição da glândula mamária na fase de crescimento alométrico. As novilhas foram alimentadas visando taxas de ganho de peso de 750g (baixa) ou 1kg/dia (alta). A alta taxa de ganho de peso reduziu a porcentagem de parênquima apenas no grupo de novilhas alimentadas com silagem de milho. Esse grupo apresentou ainda, na avaliação histológica, redução na porcentagem da área de parênquima ocupada por epitélio e aumento naquela ocupada por tecido adiposo (gordura). Esta observação indica a importância da composição da dieta, talvez independente das taxas de ganho de peso, sobre o desenvolvimento funcional da glândula mamária. Ou seja, dietas que promovem excessiva deposição de gordura corporal e mamária, como a silagem de milho, podem inibir o desenvolvido do parênquima e alterar a arquitetura dos ductos, impactando negativamente a produção futura de leite. Por outro lado, dietas ricas em proteína, como a silagem de alfafa, mesmo em situações de alto ganho de peso, não apresentariam influência negativa sobre o desenvolvimento mamário, pois promovem aumento da quantidade de DNA no parênquima, diferente de quando o alto ganho se deve ao excesso de energia.

A composição tecidual da glândula mamária, descrita em vários estudos é, em média, de 20% de epitélio, 50% de tecido conectivo e 30% de tecido adiposo. Em animais submetidos a dietas que causem excessiva deposição de gordura corporal, essas proporções são alteradas para aproximadamente 12% de epitélio, 37% de tecido conectivo e 51% de tecido adiposo.

A somatotropina, ou GH (hormônio do crescimento), parece ser o principal hormônio envolvido com esse processo, sendo positivamente correlacionado com o crescimento mamário. As concentrações de GH são reduzidas pelo alto consumo de energia, o que explica o menor desenvolvimento do parênquima mamário em novilhas superalimentadas.

Como a puberdade em bovinos é determinada pelo peso, independentemente da idade, uma outra hipótese para explicar a redução do desenvolvimento mamário, observada com altas taxas de ganho de peso, pode ser a puberdade precoce, que reduziria o tempo disponível para a completa maturação da glândula mamária.

3.7. IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NO CRESCIMENTO CORPORAL E DOS ÓRGÃOS

Analisando uma compilação de mais de 300 trabalhos produzidos durante o início do século, um grupo de pesquisadores observou que a maior parte desses trabalhos já elucidava a "importância de produzir vacas com caracterização corporal que permitisse alcançar a máxima produção de leite, durante uma vida longa". Esses pesquisadores eram contrários à ideia vigente naquela época, de que quanto mais rápido uma novilha atingisse seu peso adulto, maior seria sua produtividade na vida útil. Segundo eles, "a relação entre o crescimento de algumas partes do corpo e o crescimento do corpo como um todo pode ser profundamente alterada de acordo com o plano nutricional. O desenvolvimento dessas partes tem grande influência no formato adulto do corpo do animal, na capacidade produtiva e na resistência às doenças".

Esses pesquisadores acreditavam que um animal consumindo um determinado tipo de dieta poderia apresentar um desenvolvimento completamente diferente de alguns

órgãos e tecidos, em relação a outro animal consumindo uma dieta diferente, mesmo que os ganhos de peso fossem idênticos. Segundo eles “existe uma grande necessidade de se estabelecer a relação entre a dieta da bezerra, as taxas de crescimento, a dieta da vaca e sua produtividade na vida útil (longevidade)”. Os 70 anos que se passaram desde essas colocações não diminuíram sua importância, e muitos trabalhos foram feitos na tentativa de elucidá-las.

O crescimento e desenvolvimento da glândula mamária são afetados pela alimentação e por mudanças hormonais que ocorrem à medida que o animal se desenvolve, do nascimento até a puberdade e gestação (SEJRSEN, 1994; NIEZEN et al., 1996; SEJRSEN e PURUP, 1997). É importante saber como isto acontece.

A estrutura básica da glândula mamária (tetas, sistema circulatório, matriz adiposa e ligamentos) está estabelecida ao nascimento. Para animais de raças grandes, até os 80-90 kg de peso vivo ocorre o crescimento do sistema circulatório e da matriz adiposa da glândula mamária.

Esta matriz adiposa é a base na qual o sistema de dutos se desenvolverá. No período pré-puberdade (dos 80-90 até os 250-280 kg de peso vivo, aproximadamente), o crescimento da glândula mamária se caracteriza pelo aumento acelerado da matriz adiposa e pela proliferação dos dutos neste tecido, formando o parênquima. Esta fase é mediada por alguns hormônios, notadamente estrogênio e somatotropina, sendo a taxa de crescimento da glândula mamária bem maior que a taxa do crescimento do corpo da novilha (Figura 9). Isto significa prioridade para a glândula mamária na utilização dos nutrientes da dieta. Por este motivo, há de se evitar a subnutrição e, principalmente, a superalimentação da novilha. Animais recebendo dietas que permitem ganhos acima de 900 g/dia, nesta fase, na maioria das vezes objetivando parições antes dos 24 meses de

idade, apresentam maior acúmulo de gordura no úbere, menos parênquima e dutos mais curtos que aqueles de novilhas submetidas a taxas moderadas de ganho (600-700 g/dia). Como resultado, a produção de leite durante a primeira lactação será menor.

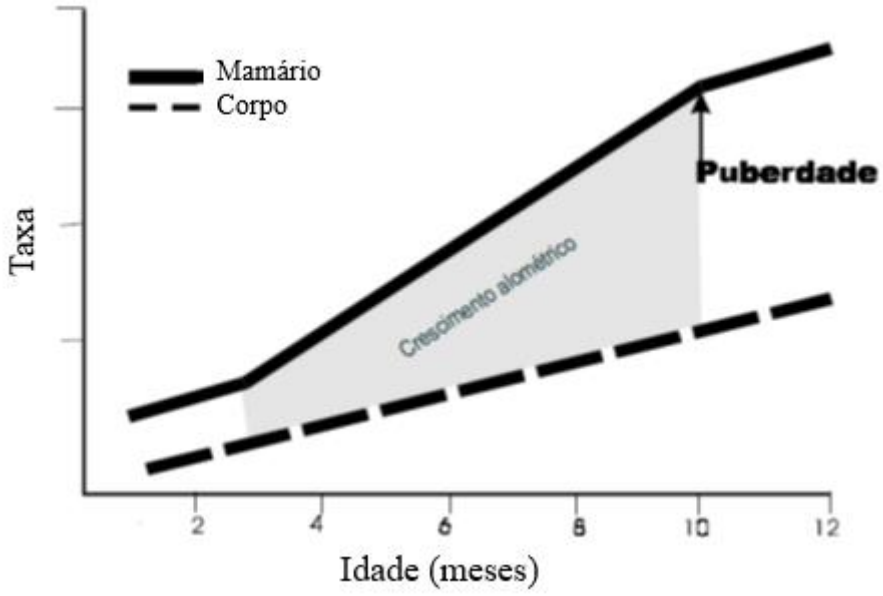


Figura 9. Taxas de crescimento da glândula mamária em comparação com a taxa de crescimento do corpo de bezerras dos dois aos 12 meses de idade (Fonte: CAMPOS; LIZIERE, 2007).

Com a puberdade, inicia-se uma nova fase no desenvolvimento do úbere. A secreção de progesterona (necessária para o desenvolvimento do tecido secretor), entre os dois a três primeiros cios, parece ser o sinal para esta mudança. O tecido secretor cresce sobre os dutos que se alongaram dentro da matriz adiposa, no período pré-puberdade. Os alvéolos se formarão e substituirão a gordura da matriz adiposa, aumentando o parênquima. A cada cio, o estrogênio liberado provocará picos de crescimento no parênquima. Ao contrário da fase pré-puberdade, o aumento na ingestão de energia na pós-puberdade resultará em maior desenvolvimento da glândula mamária. Embora as taxas aceleradas de ganho de peso após a puberdade não influenciem negativamente a

lactação na mesma extensão que no período pré-pubertal, alguns pesquisadores têm insistido em controlar estas taxas antes (CAPUCO et al., 1995) e após a puberdade (HOFFMAN et al., 1996) para maximizar a vida produtiva do animal e reduzir a incidência de problemas ao parto.

Em resumo, durante a fase dos 80-90 kg até 250-280 kg de peso vivo, novilhas de raças grandes não devem ganhar mais do que 600-700 g de peso por dia, sob pena de má formação do úbere e menor produção de leite na primeira lactação. Após a puberdade, pode-se estabelecer planos de alimentação que resultem em ganhos superiores a estes, se necessário.

Próximo ao parto, ocorre aumento significativo no número de células na glândula mamária, com o hormônio prolactina mediando o desenvolvimento do tecido alveolar. Desta forma, o úbere se prepara para a primeira lactação.

Ao nascimento, a glândula mamária consiste de um restrito sistema de ductos. A grande parte do aumento no crescimento da glândula mamária do nascimento à puberdade é devida a um aumento no tecido conjuntivo e deposição de gordura. O grau de desenvolvimento da glândula mamária parece ser específico para cada espécie, antes da puberdade. As bezerras exibem um extensivo crescimento do sistema de ductos, nesta fase.

Na Figura 10 observamos o número total de células mamárias, medidas pelo ADN (ácido desoxirribonucléico) total em bezerras, entre o nascimento e 16 meses de idade.

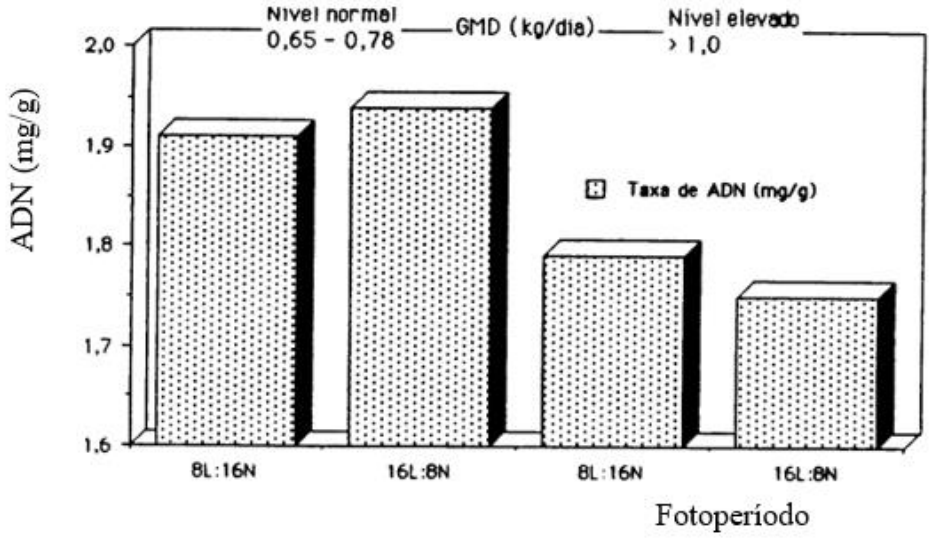


Figura 10. Efeito da dieta e do fotoperíodo sobre o desenvolvimento da glândula mamária nas novilhas em crescimento (Fonte: PETICLERC et al., 1984)

Estes dados indicam que o úbere da bezerra é estimulado a crescer entre 2 e 3 meses de idade, isto é, bem antes da puberdade. A maior parte do crescimento mamário puberal é completado antes dos 9 meses de idade. Tucker (1981) citado por CPAQ (1987) mostrou que a glândula mamária começa a crescer alométricamente antes da puberdade, subseqüentemente, o crescimento alométrico continua por vários ciclos estrais, retornando depois a taxa isométrica até a concepção.

No entanto, antes da chegada da puberdade se pode obter ganhos de peso vivo elevados, particularmente entre 3 e 8 meses de idade, sem ser em detrimento do desenvolvimento fisiológico da glândula mamária. Estudos efetuados em Tennessee-USA por Swanson (1960), utilizando gêmeas idênticas, demonstraram que a engorda excessiva reduziu as performances leiteiras das novilhas. Em seguida, Petitclerc et al. (1984) demonstraram que as novilhas alimentadas para obterem um ganho de peso médio superior a 1.000 g/dia, durante a fase da puberdade, sintetizaram, na glândula mamária, quantidade de ADN inferiores as novilhas alimentadas segundo um regime normal (ganho

de peso médio de 650 a 780 g/dia) (Figura 3). O ADN é o índice que serve para medir o desenvolvimento do tecido parenquimatoso. Tecido este que será transformado em tecido secretor de leite. Desta forma, quanto mais elevado for o nível de ADN, maior será o tecido potencialmente secretor de leite. Embora, nos dias atuais, há uma tendência a se respeitar mais o Escore da Condição Corporal (ECC) do que o ganho de peso vivo diário, em função de preservar a individualidade das novilhas (HOFFMAN, 1995; PETITCLERC, 2002). As novilhas devem, independentemente do ganho de peso, ter um ECC igual ou inferior a 3,2 até completar a idade de 18 meses, como estabelecido na Tabela 8.

Tabela 8. Escore da condição corporal (ECC) das novilhas em diferentes idades.

Idade (meses)	3	6	9	12	15	18	21	24
ECC	2,2	2,3	2,4	2,8	2,9	3,2	3,4	3,5

Fonte: HOFFMAN (1995).

O controle do crescimento se faz com pesagens mensais através da utilização de balanças e fitas métricas, indicando o correto desenvolvimento ósseo e muscular das novilhas. Em grandes rebanhos, este controle se faz por amostragem ao acaso de algumas novilhas. Como o peso vivo por si só não é a melhor medida isolada para se determinar o status nutricional dos animais, deve-se fazer a avaliação do ECC, pois este auxilia caracterizar o desenvolvimento das novilhas. Para tanto, em grandes rebanhos basta fazer uma amostragem da ordem de 10 a 20% dos animais de cada categoria e proceder a avaliação do ECC. Os dados obtidos podem ser extrapolados para os demais animais da categoria. Medindo estes parâmetros e armazenando estes dados, poder-se-á traçar uma curva de crescimento individual e do grupo, obtendo-se uma excelente indicação da performance do crescimento das novilhas.

O acompanhamento do ECC das novilhas é uma boa maneira de avaliar paralelamente o crescimento. Este não deve ultrapassar a 3,0, com variação aceitável entre 2,5 e 3,0 nas idades de 10 a 17 meses, para que seja evitada deposição excessiva de gordura.

Os níveis de energia e de proteína da ração permitem obter diferentes ganhos de peso. Entretanto, estes ganhos devem variar de acordo com o estado fisiológico, pois durante a puberdade, o tecido secretor se desenvolve 3,5 vezes mais rápido do que após este período. Todavia, Amir & Kali (1974) afirmaram que as novilhas não têm tendência a engordar durante os primeiros sete a oito meses de idade (Figura 11 e 12).

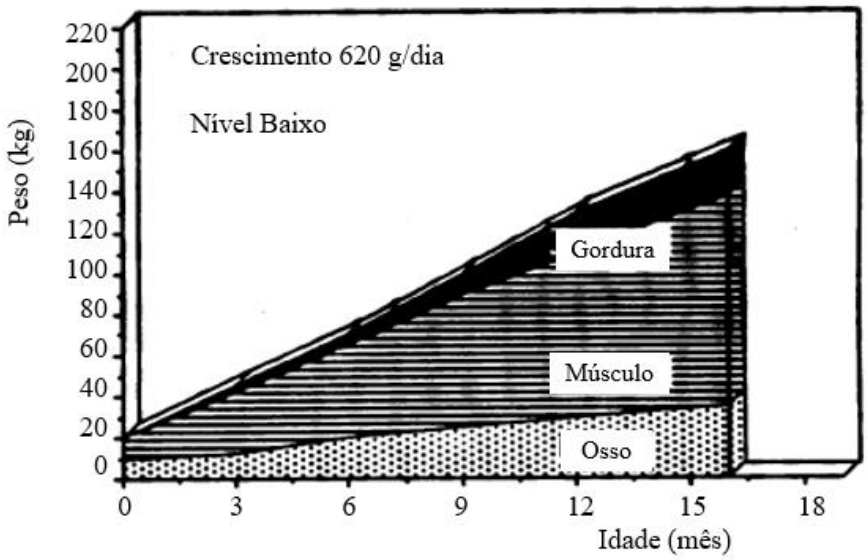


Figura 11. Composição da carcaça de novilhas alimentadas com diferentes níveis nutricionais (ganho de 620 g/dia). Fonte: Amir; Kali (1974).

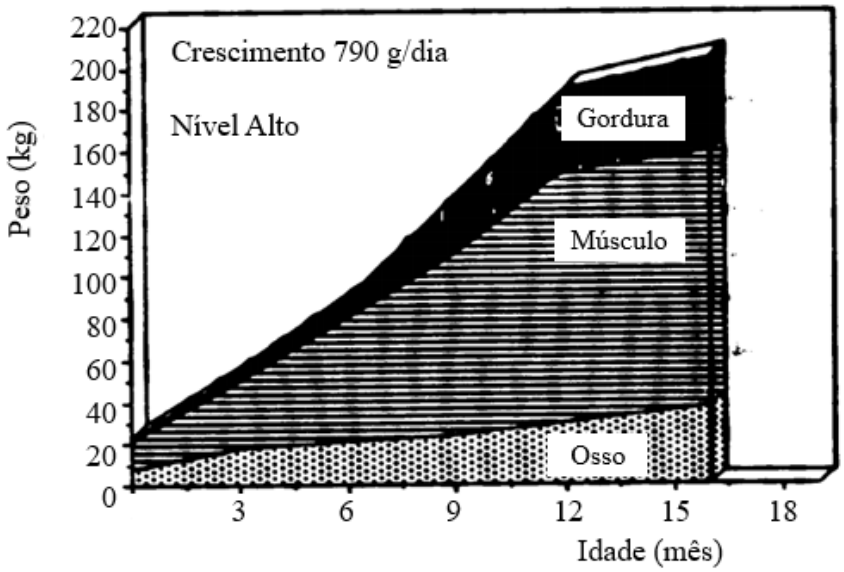


Figura 12. Composição da carcaça de novilhas alimentadas com diferentes níveis nutricionais (ganho de 790 g/dia). Fonte: Amir; Kali (1974).

Embora, neste período o tecido mamário se desenvolve alométricamente, o período crítico de comprometimento do tecido secretor, ocorre pouco antes e durante a puberdade. Embora esta questão seja ainda polêmica, recomenda-se, entre 8 e 12 meses, obter ganhos moderados, de até 700 g, para as raças Holandês e Pardo Suíça, enquanto que as raças Jersey e Girolando podem ter ganhos médios de até 500 g. O ganho de peso nesta idade é mais eficaz e mais importante do que a uma idade mais avançada. De fato, o crescimento entre 60 e 140 kg exige duas vezes menos energia do que é necessário para passar de 300 a 400 kg.

Por outro lado, constata-se que a fase de crescimento a mais negligenciada é a de 12 a 24 meses. Apesar de se recomendar um crescimento rápido durante os nove primeiros meses, é necessário evitar que as novilhas fiquem muito obesas. Durante o período seguinte a puberdade e o precedente ao parto, as novilhas são particularmente sensíveis a uma alimentação de alto teor energético. O excesso de gordura tem efeitos nefastos ao desenvolvimento das novilhas.

Durante anos de pesquisas sobre o impacto dos programas de alimentação no desenvolvimento e produção futura da glândula mamária de novilhas leiteiras, algumas hipóteses surgiram. Acreditava-se que quando o crescimento das novilhas era acelerado, com altas taxas de ganho de peso, ocorria deposição de tecido adiposo na glândula mamária em detrimento ao desenvolvimento do parênquima. Segundo Daniels et al. (2009), este aumento de tecido adiposo no parênquima mamário foi relacionado com redução do epitélio, mas dados sugerem que não ocorrem efeitos inibitórios sobre os ductos primários, e sim sobre a extensão das ramificações dos ductos, podendo influenciar a produção futura do animal.

Entretanto, a composição da dieta, independente da taxa de ganho de peso, pode influenciar a deposição de gordura (CAPUCO et al. 1995). Dietas que afetam diferencialmente a secreção de hormônios mamogênicos (hormônio do crescimento (GH) ou estrógeno) ou a expressão local do tecido mamário aos hormônios mamogênicos ou os fatores de crescimento e os seus receptores, possivelmente irão alterar o desenvolvimento mamário (DANIELS et al. 2009). Sendo assim, tratamentos dietéticos que influenciam a função ovariana ou hipofisária são susceptíveis de afetarem o desenvolvimento mamário.

Segundo Meyer et al. (2006) o desenvolvimento do parênquima mamário será alterado se o período de pré-puberdade for reduzido, devido aos programas acelerados de crescimento. Entretanto, a capacidade da glândula mamária em produzir leite irá depender do número de células epiteliais, as quais são influenciadas pela taxa de proliferação e apoptose (CAPUCO et al., 2003) e pelo efeito de diferenciações sobre a atividade secretória das células epiteliais (AKERS et al., 2006), e não pelo tamanho do parênquima mamário, que embora possa ser reduzido, não necessariamente resultaria em menor produção (MACDONALD et al., 2005).

Hipóteses do ponto de vista endócrino também foram propostas. Uma seria interligada ao hormônio de crescimento GH, ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e ao estrógeno, necessários para o desenvolvimento mamário, os quais seriam reduzidos em altas taxas de ganho de peso (KNIGHT; SORENSEN, 2001), ocasionando redução da proliferação celular. Entretanto, o GH é mediado pelo IGF-1, e, segundo Brown et al. (2005), planos nutricionais altos aumentam a concentração de IGF-1, o qual é um fator de crescimento que estimula a proliferação de epitélio celular mamário em novilhas na pré-puberdade (SILVA et al., 2005).

A leptina foi outro hormônio correlacionado ao efeito de crescimentos acelerados sobre a produção futura das novilhas. A elevada ingestão de nutrientes aumenta a concentração desse hormônio no tecido mamário (THORN et al., 2006) e, segundo Silva et al. (2008), infusões de leptina intramamária bloquearam a proliferação celular na glândula durante a pré-puberdade de fêmeas bovinas. Por outro lado, Meyer et al. (2006) sugerem que aumentos induzidos de leptina plasmática, em consequência do aumento nutricional da dieta, parecem não ter tal atividade de redução da proliferação celular da glândula mamária e Thorn et al. (2006) demonstraram que a leptina não retarda a proliferação das células epiteliais mamárias bovinas, diferente ao verificado por Silva et al. (2002), em experimento *in vitro*, e por Silva et al. (2008) em experimento *in vivo*.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na fase de recria, há uma relação estreita entre nível de alimentação prepuberal, idade ao início da puberdade, desenvolvimento da glândula mamária e futura produção de leite. A adoção de um sistema de alimentação que resulte em taxas elevadas de ganho de peso reduzirá a idade ao início da puberdade, mas poderá prejudicar o desenvolvimento

da glândula mamária e a produção de leite nas primeiras lactações. Este efeito parece ser independente da composição da dieta e está presente em todas as raças. Entretanto, ainda não se conhece claramente os processos fisiológicos relacionados com a nutrição e desenvolvimento da glândula mamária. Estudos devem ser conduzidos neste sentido para, no futuro, permitir que se adotem taxas de ganhos mais elevadas, antecipando a idade a primeira lactação, sem prejudicar o desenvolvimento da glândula mamária e a produção de leite.

Programas de aleitamento acelerado, explorando o potencial de crescimento das bezerras na primeira fase de crescimento mamário isométrico, com o objetivo de atingir ganhos rápidos, sem deposição de gordura intramamária, podem ser alcançados, apresentando potencial de influenciar de forma positiva a produtividade futura desses animais. Verifica-se que poucos estudos mostram efeito direto desses programas sobre a produção de leite futura, além de existir a possibilidade de confusão entre os efeitos do programa adotado sobre a mamogênese e a gestão adotada após o desaleitamento.

Durante a pré-puberdade, o efeito de programas acelerados de crescimento sobre a precocidade da puberdade é amplamente aceita, no entanto, os efeitos sobre o desenvolvimento mamário são ambíguos e os impactos sobre a produção de leite subsequente não estão claramente definidos. Muitos estudos que mostraram efeitos negativos dos programas dietéticos acelerados, nessa fase, podem ter confundido o efeito dos programas adotados com as práticas de gestão em torno da puberdade, reprodução, gestação e produção de leite, principalmente pelas diferenças em relação à idade entre os animais.

O principal desafio das pesquisas futuras sobre o desenvolvimento mamário é determinar a composição tecidual da glândula desde o nascimento até a segunda ou

terceiras lactações, além da produção de leite dos animais avaliados. O número de animais necessários, bem como a dificuldade de mensurar a quantidade exata de parênquima e tecido adiposo nas diferentes fases, e por métodos não-invasivos, fazem com que esses experimentos sejam extremamente laboriosos.

O recente desenvolvimento da técnica laboratorial de micro arranjos ("microarrays") permite avaliar de uma só vez milhares de genes diferencialmente expressos em animais submetidos a diferentes condições experimentais.

A análise das alterações que ocorrem em nível molecular, pode levar a uma melhor compreensão dos inúmeros fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos envolvidos no desenvolvimento da glândula mamária, possibilitando aplicações de novas técnicas de manejo em produção animal, que permitam a este, atingir a puberdade precocemente sem efeitos negativos nas futuras produções leiteiras.

5. RESUMO

NUTRIÇÃO E O DESENVOLVIMENTO DA GLANDULA MAMÁRIA DE VACAS LEITEIRAS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta revisão foram abordados artigos científicos sobre a relação da nutrição com o desenvolvimento da glândula mamária em vacas leiteiras. Para tal, foram utilizadas informações acerca das diversas fontes, dentre elas instituições de pesquisas, sites especializados, revistas de divulgação nacionais e internacionais, boletins técnicos, circulares técnicas, artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais e livros. O objetivo principal de um sistema de manejo de fêmeas de reposição é produzir vacas produtivas e econômicas. Essa excelência não pode ser medida em termos de ganho médio diário ou eficiência alimentar, mas sim pelo potencial de produção de leite da novilha como vaca. O principal fator limitante do potencial de produção de leite de uma vaca, é a quantidade de tecido secretor da glândula mamária. Portanto, priorizar sistemas de manejo da recria que maximizem o desenvolvimento do tecido secretor da glândula mamária, pode consequentemente melhorar a produção de leite dos animais durante toda sua vida produtiva. O potencial genético de cada vaca somente irá ser explorado, se forem utilizados planos nutricionais adequados durante as fases de cria e recria de novilhas. Isto possibilitará conciliar a fase de crescimento do animal com o desenvolvimento da glândula mamária, permitindo que o seu potencial de produção seja explorado na plenitude durante toda a sua vida útil.

Palavras-chave: Bezerra. Ganho de peso. Novilha. Lactação. Vaca leiteira. Úbere.

6. SUMMARY

NUTRITION AND THE DEVELOPMENT OF THE MILK COW'S BREAST GLAND: BIBLIOGRAPHIC REVIEW

This review addressed scientific articles on the relationship between nutrition and the development of the mammary gland in dairy cows. To this end, information was used from various sources, including research institutions, specialized websites, national and international dissemination magazines, technical bulletins, technical circulars, articles published in national and international journals and books. The main objective of a replacement females management system is to produce productive and economical cows. This excellence cannot be measured in terms of average daily gain or feed efficiency, but in terms of the milk production potential of the heifer as a cow. The main limiting factor in a cow's milk production potential is the amount of secretory tissue in the mammary gland. Therefore, prioritizing breeding management systems that maximize the development of the mammary gland's secretory tissue, can consequently improve the milk production of animals throughout their productive life. The genetic potential of each cow will only be explored if adequate nutritional plans are used during the heifer rearing and rearing phases. This will make it possible to reconcile the growth phase of the animal with the development of the mammary gland, allowing its production potential to be fully exploited throughout its useful life.

Key words: Heifer. Weight gain. Heifer. Lactation. Milky cow. Udder.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKERS, R.M. Lactogenic hormones: binding sites, mammary growth, secretory cell differentiation and milk biosynthesis in ruminants. **Journal of Dairy Science**. v. 68, p. 501-519, 1985.

AKERS, R.M.; CAPUCO, A.V.; KEYS, J.E. Mammary histology and alveolar cell differentiation during late gestation and early lactation in mammary tissue of beef and dairy heifers. **Livest. Science**, v.105, n.1, p.44-49, 2006.

ALBINO, R.M. **Desenvolvimento de novilhas leiteiras submetidas a diferentes relações proteína metabolizável: energia metabolizável na dieta**. 2013.

AMARAL, F.R.; ESCRIVÃO, S.C. Aspectos relacionados à búfala leiteira. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.29, n.2, p.111-117, 2005.

AMIR, S., KALI, J. Composition de la carcasse de génisses alimentées à différents niveaux d´alimentation. **Dairy Sci. Handbook**, v. 7, p.1983-1990, 1974.

ANDERSON, R.R.. Embryonic and fetal development of the mammary apparatus. In: B.L. Larson (ed.) Lactation: A Comprehensive Treatise (Vol. IV) **Academic Press**, New York., 1978.

ANTONIAZZI, A.Q.; LISTON, M.A.; GABRIEL, A.L.; BARCELLOS, A.R.; CECIM, M. Indução do parto de bovinos aos 270 dias de gestação com a utilização prévia de glicocorticóide de longa ação e a transferência de imunidade passiva. **Acta Scientiarum Animal Sciences**, v. 31, n.1, p. 103-109, 2009.

ARANTES, K.A. **Classificação de úberes, tetos e lesões do ducto papilar em vacas com aptidão leiteira**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais. 2014.

ARAUJO, G.D; DE SOUZA, K.B.; DE OLIVEIRA, L.A.D.S.; RIBEIRO, R.P. Aspectos morfológicos e fisiológicos de glândulas mamárias de fêmeas bovinas–revisão de literatura. **PUBVET,** 6, Art-1478, 2012.

BARCELOS, H. Fisiologia da produção de leite no úbere. Disponível em: http://www.regiaodosvales.com.br/fisiologia-da-producao-de-leite-no-ubere-por-higor-barcelos/. Acesso em: 20 de Julho de 2021.

BASCOM, S.A.; JAMES, R.E.; MCGILLIARD, M.L.; VAN AMBURGH, M. Influence of dietary fat and protein on body composition of Jersey bull calves. **Journal of dairy science**, v. 90, n. 12, p. 5600-5609, 2007.

BAUMAN, D.E. Bovine Somatotropin: Review of na Emerging Animal Technology. **Journal of Dairy Science**, v. 75, n. 12, p. 3432-3451, 1992.

BERNARDES, O. Produção de búfalas leiteiras. IV Simpósio Nacional de Bovinocultura de Leite, **Anais do IV Simpósio Nacional de Bovinocultura Leiteira** (UFV: Lavras), p. 279-316, 2013.

BERRY, S.D.; MCFADDEN, T.B.; PEARSON, R.E.; AKERS, R.M. A local increase in the mammary IGF-1: IGFBP-3 ratio mediates the mammogenic effects of estrogen and growth hormone. **Domestic Animal Endocrinology,** v. 21, n. 1, p. 39-53, 2001.

BERTAZZO, R.P.; FREITAS, R.T.F.; GONÇALVES, T.M.; PEREIRA, I.G.; ELER, J.P.; FERRAZ, J.B.S; OLIVEIRA, A.I.G.; ANDRADE, I.F. Parâmetros genéticos de longevidade e produtividade de fêmeas da raça Nelore. Revista Brasileira de Zootecnia, v. 33, p. 1118-1127, 2004.

BITTAR, C. 2016. Alimentação e manejo de bezerras leiteiras. In: 3º Simpósio Nacional da Vaca Leiteira. **Anais**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p.1-34.

BITTAR, C.M.M; SILVA, J.T. da. Sistemas alternativos de manejo e criação de bezerras. In: V SUL LEITE – SIMPÓSIO SOBRE SUSTENTABILIDADE DA PECUÁRIA LEITEIRA NA REGIÃO SUL DO BRASIL, 5., 2012, Maringá. **Anais do V simpósio de sustentabilidade da pecuária na região sul do Brasil**. Maringá: Nova Sthampa, 2012. p. 25-42.

BLOISE, E. **Expressão e Localização de βA/βB Ativina, Seus Receptores ActRIB e ActRIIA, de α-Inibina e de Folistatina na Glândula Mamária Bovina Gestacional**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais, 2007. Disponível em: http://www.bibliotecadigital.ufmg.br. Acesso em: 20 de Julho de 2021.

BORGES, A.M. **Influência de diferentes manejos e tratamentos hormonais na dinâmica ovariana durante o ciclo estral e no anestro pós-parto de vacas Gir e Nelore.** 2001.

BOUTINAUD, M.; ROUSSEAU, C.; KEISLER, D.H.; JAMMES, H. Growth hormone and milking frequency act differently on goat mammary gland in late lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 86, n. 2, p. 509-520, 2003.

BRETHOUR, J.R. Relationship of ultrasound speckle to marbling score in cattle. **Journal of animal science**, v. 68, n. 9, p. 2603-2613, 1990.

BRETHOUR, J.R. Using serial ultrasound measures to generate models of marbling and backfat thickness changes in feedlot cattle. **Journal of animal science**, v. 78, n. 8, p. 2055-2061, 2000.

BRIAN, K.W.; WHITLICK, M.J.; VANDEHAAR, L.F. Effect of dietary protein on prepubertal mammary development in rapidly growing dairy heifers. **Journal of Dairy Science**, v.85, p.1516-1525, 2002.

BRITO, J.R.F.; SALES, R.O. Saúde do úbere. Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 1, n. 1, p. 67-90, 2007.

BROWN, E.G.; VANDEHAAR, M.J.; DANIELS, K.M. et al. Effect of increasing energy and protein intake on body growth and carcass composition of heifer calves. **Journal of Dairy Science**, v.88, n.2, p.585-594, 2005.

BROWN, E.G.; VANDEHAAR, M.J.; DANIELS, K.M.; K. M., LIESMAN, J.S.; CHAPIN, L.T.; FORREST, J.W. Effect of increasing energy and protein intake on

mammary development in heifer calves. **Journal of Dairy Science**, v.88, n.2, p.595-603, 2005.

CAMPOS, O.F.; LIZIEIRE, R.S. Alimentação e manejo de novilhas. **Agência de Informação Embrapa**, Brasília, 2007.

CAMPOS, R., DE ALMEIDA LACERDA, L., TERRA, S. R., & GONZÁLEZ, F. H. D. Parâmetros hematológicos e níveis de cortisol plasmático em vacas leiteiras de alta produção no Sul do Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 45, n. 5, p. 354-361, 2008.

CAPUCO, A.V.; ELLIS, S.E.; HALE, S.A.E. Lactation persistency: insights from mammary cell proliferation studies. **Journal of Animal Sciences**, v.81, Suppl. 3, p.18-31, 2003.

CAPUCO, A.V.; SMITH, J.J.; WALDO, D.R.; REXROAD Jr, C.E. Influence of prepubertal dietary regimen on mammary growth of Holstein heifers. **Journal of Dairy Science**, v. 78, n. 12, p. 2709-2725, 1995.

Centro de Ciências Rurais Depto de Clinica de Grandes Animais. Santa Maria, 2011. 120 p.

CHILLIARD, Y.; BONNET, M.; DELAVAUD, C.; FAULCONNIER, Y.; LEROUX, C.; DJIANE, J.; BOCQUIER, F. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. **Domestic Animal Endocrinology**. v. 21, n. 4 p. 271 – 295, 2001.

CHOI, Y.J.; HAN, I.K.; WOO, J.H.; LEE, H.J.; JANG, K.; MYUNG, K.H.; KIM, Y.S. Compensatory growth in dairy heifers: the effect of a compensatory growth pattern on growth rate and lactation performance. **Journal of Dairy Science**, v. 80, n. 3, p. 519-524, 1997.

COHICK, W.S.; TURNER, J.D. Regulation of IGF binding protein synthesis by a bovine mammary epithelial cell line. **Journal of Endocrinology**, v. 157, n. 2, p. 327-336, 1998.

COHICK, W.S.; TURNER, J.D. Regulation of IGF binding protein synthesis by a bovine mammary epithelial cell line. **Journal of Endocrinology**, v. 157, p. 327-336, 1998.

COLODEL, M.M. **Concentrações Séricas de Triiodotironina (T3) e Tetraiodotironina (T4) em Ovelhas da Raça Crioula Lanada Durante a Gestação e Lactação.** Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, 2005.

COMALLI, M.P.; EBERHART, R.J.; GRIEL JR, L.C.; ROTHENBACHER, H. Changes in the microscopic anatomy of the bovine teat canal during mammary involution. **American Journal Of Veterinary Research**, v. 45, n. 11, p. 2236-2242, 1984.

CONSEIL DES PRODUCTIONS ANIMALES DU QUÉBEC. **Bovins laitiers.** Agdex 410, 1987. 215p.

COUTURE, Y; MULON, P. Procedures and surgeries of the teat. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 21, n. 1, p. 173-204, 2005.

COWIE, A. T. The relative growth of the mammary gland in normal, gonadectomized and adrenalectomized rats. **Journal of Endocrinology**, v. 6, n. 2, p. 145-157, 1949.

COWLES, K.E., WHITE R.A., WHITEHOUSE N.L., ERICKSON P.S. Growth characteristics of calves fed an intensified milk replacer regimen with additional lactoferrin. **Journal of Dairy Science** v. 89, p. 4835-4845, 2006.

COWLES, K.E.; WHITE, R.A.; WHITEHOUSE, N.L.; ERICKSON, P.S. Growth characteristics of calves fed an intensified milk replacer regimen with additional lactoferrin. **Journal of Dairy Science**, v. 89, n. 12, p. 4835-4845, 2006.

CUNHA, G.R.; HOM, Y.K. Role of mesenchymal-epithelial interactions in mammary gland development. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 1, n. 1, p. 21-35, 1996.

CUNHA, G.R.; HOM, Y.K. Role of mesenchymal-epithelial interactions in mammary gland development. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 1, n. 1, p. 21-35, 1996.

DA COSTA, GM. **Mamite bovina em rebanhos leiteiros da região sul do Estado de Minas Gerais**. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais. 2008.

DACCARETT, M.G.; BORTONE, E.J.; ISBELL, D.E.; MORRILL, J.L.; FEYERHERM, A.M. Performance of Holstein heifers fed 100% or more of National Research Council requirements. **Journal of dairy science**, v. 76, n. 2, p. 606-614, 1993.

DANIELS, K.M.; MCGILLIARD, M.L.; MEYER, M.J. et al. Effects of body weight and nutrition on histological mammary development in Holstein heifers. **Journal of Dairy Sciences**, v.92, n.2, p.499-505, 2009.

DAVIDSON, A.P.; STABENFELDT, G.H. Glândula Mamária. In: CUNNIGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 417-431.

DE AZEVEDO, R.A.; COELHO, S.G. Efeito dos programas de nutrição, do nascimento até a puberdade sobre o desenvolvimento mamário de novilhas leiteiras. Disponível em: http://www.nutritime.com.br/arquivos_internos/artigos/Artigo_390.pdf. Acesso em: 20 de Julho de 2021.

DOBOS, R. C.; NANDRA, K.S.; RILEY, K.; FULKERSON, W.J.; LEAN, I.J.; KELLAWAY, R.C. The effect of dietary protein level during the pre-pubertal period of growth on mammary gland development and subsequent milk production in Friesian heifers. **Livestock Production Science**, v. 63, n. 3, p. 235-243, 2000.

DRACKLEY, J.K.; POLLARD, B.C.; DANN, H.M.; STAMEY, J.A. First-lactation milk production for cows fed control or intensified milk replacer programs as calves. **Journal Dairy Sciences**, v. 90, n. Suppl 1, p. 614, 2007.

EILER, H. Glândulas Endócrinas. In: DUKES, H. H. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p. 577-622.

ENGELKING, L.R. Glândulas Mamárias. In: ENGELKING, L.R. **Fisiologia Endócrina e Metabólica em Medicina Veterinária**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2010, p. 44-49.

ESSELBURN, K.M.; Hill, T.M.; Bateman Ii, H.G.; Fluharty, F.L.; Moeller, S.J.; O'diam, K.M.; Daniels, K.M. Examination of weekly mammary parenchymal area by ultrasound, mammary mass, and composition in Holstein heifers reared on 1 of 3 diets from birth to 2 months of age. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 8, p. 5280-5293, 2015.

FARIA, V.P.; GHEIFI FILHO, H. Manejo e alimentação de bovinos jovens em confinamento. A. M. PEIXOTO, J.C. MOURA, V. P. FARIA, Editores. FEALQ Piracicaba. In: **Bovinocultura Leiteira – Fundamentos Daexploração Racional**, 1993, 581p.

FAULKIN JR, L.J.; DEOME, K.B. Regulation of growth and spacing of gland elements in the mammary fat pad of the C3H mouse. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 24, n. 4, p. 953-969, 1960.

FERREIRA, S.P. **Importância do desmame de bezerras na maturidade sexual de novilhas leiteiras**. Monografia (Graduação em Zootecnia) - Universidade Federal de Sergipe, Núcleo de Graduação em Zootecnia, Nossa Senhora da Glória, Sergipe, 2020.

FORD JR, J.A.; PARK, C.S. Nutritionally directed compensatory growth enhances heifer development and lactation potential. **Journal of Dairy Science**, v. 84, n. 7, p. 1669-1678, 2001.

FORSYTH, I. A. Comparative aspects of placental lactogens: structure and function. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes,** v. 102, n. 03, p. 244-251, 1994.

GARCIA, M.; LIBERA, A. M. M. P.; FILHO, I. B. **Manual de Semiologia e Clínica dosRuminantes,** 1. ed. São Paulo: Varela, 1996, p.

GARDNER, R.W.; SMITH, L.W.; PARK, R.L. Feeding and management of dairy heifers for optimal lifetime productivity. **Journal of Dairy Science**, v. 71, n. 4, p. 996-999, 1988.

GAYNOR, P.J.; WALDO, D.R., CAPUCO, A.V., ERDMAN, R.A., DOUGLASS, L.W. Effects of prepubertal growth rate and diet on lipid metabolism in lactating Holstein cows. **Journal of dairy science**, v. 78, n. 7, p. 1534-1543, 1995.

GRECO, D.; STABENFELDT, G.H. Endocrionologia. In: CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 333-381.

HEAD, H.H.; BACHMAN, K.C; CAMPOS, M.; WILCOX, C.J. Effects of plane of nutrition and somatotropin on growth rates and first lactation milk yields of Holstein heifers. **Journal of Dairy Science**, v.74, Suppl. 1, p. 189, 1991.

HEIKKILÄ, A.-M.; NOUSIAINEN, J. I.; PYÖRÄLÄ, S. Costs of clinical mastitis with special reference to premature culling. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 1, p. 139-150, 2012.

HEINRICHS, A. J.; HARGROVE, G. L. Standards of weight and height for Holstein heifers. **Journal of dairy science**, v. 70, n. 3, p. 653-660, 1987.

HILL, T.M.; BATEMAN II, H.G.; ALDRICH, J.M.; SCHLOTTERBECK, R.L. Effect of milk replacer program on digestion of nutrients in dairy calves. **Journal of Dairy Sciences**, v.93, n.3, p.1105-1115, 2010.

HOFFMAN, P.C. Optimum growth rates for Holstein replacement heifers. In: **Calves, heifers, dairy profitability national conference**, Harrisburg. 1996. p. 25-34.

HOFFMAN, P.C.; FUNK, D.A. Applied dynamics of dairy replacement growth and management. **Journal of Dairy Science**, v. 75, n. 9, p. 2504-2516, 1992.

HOHENBOKEN, W.D.; FOLDAGER, J., JENSEN, J., MADSEN, P., ANDERSEN, B.B. Breed and nutritional effects and interactions on energy intake, production and efficiency of nutrient utilization in young bulls, heifers and lactating cows. **Acta Agriculturae Scandinavica A-Animal Sciences**, v. 45, n. 2, p. 92-98, 1995.

HOUSEKNECHT, K.L. et al. The biology of leptin: a review. **Journal of animal science,** v. 76, n. 5, p. 1405-1420, 1998.

HOVEY, R.C.; MCFADDEN, T.B.; AKERS, R.M. Regulation of mammary gland growth and morphogenesis by the mammary fat pad: a species comparison. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 4, n. 1, p. 53-68, 1999.

IMAGAWA, W. Control of mammary development. **The physiology of reproduction**, p. 1033-1063, 1994.

IP, M.M.; SHOEMAKER, S.F.; DARCY, K.M. Regulation of rat mammary epithelial cell proliferation and differentiation by tumor necrosis factor-alpha. **Endocrinology**, v. 130, n. 5, p. 2833-2844, 1992.

JOBST, P.M.; AKERS, R.M. Interactions between the ovary and the local IGF-I axis modulate mammary development in prepubertal heifers. **Journal of Endocrinology**, v. 177, p. 295-304, 2003.

JORGE, A.M.; Fontes, C.A.A. Desenvolvimento relativo das partes do corpo de zebuínos de quatro raças. **Ciência Rural**, v. 31, p. 857-861, 2001.

JUNIOR, I. A.; ARCARO, J. R. P.; POZZI, C. R.; FAGUNDES, H.; MATARAZZO, S. V.; OLIVEIRA, C.A. Teores plasmáticos de hormônios, produção e composição do leite em sala de espera climatizada. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 7, n. 2, p. 350-354, 2003.

KARG, H.; SCHAMS, D. Prolactin release in cattle. **Reproduction,** v. 39, n. 2, p. 463-472, 1974.

KHAN, M. A.; LEE, H. J.; LEE, W.S.; KIM, H S.; KI, K.S.; HUR, T.Y.; CHOI, Y.J. Structural growth, rumen development, and metabolic and immune responses of Holstein male calves fed milk through step-down and conventional methods. **Journal of Dairy Science,** v. 90, n. 7, p. 3376-3387, 2007.

KLEINBERG, D.L. Role of IGF-I in normal mammary development. **Breast cancer research and treatment**, v. 47, n. 3, p. 201-208, 1998.

KNIGHT, C. H.; PEAKER, M. Mammary development and regression during lactation in goats in relation to milk secretion. Quarterly Journal of Experimental Physiology: Translation and Integration, v. 69, n. 2, p. 331-338, 1984.

KNIGHT, C.H.; SORENSEN, A. Windows in early mammary development: critical or not?. **Reproduction**, v.122, n.3, p. 337-345, 2001.

LEONEL, E.C.R. **Efeitos da exposição neonatal ao bisfenol A e ao 17-β estradiol sobre a glândula mamária de fêmeas adultas de gerbilo da Mongólia**. 2019.

LEW, B.J. Expressão gênica no parênquima mamário de novilhas leiteiras. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP Campus Jaboticabal, 2005.

LIBONI, M. Fatores que influenciam o desenvolvimento da glândula mamária nos bovinos de leite. Disponível em: https://www.milkpoint.com.br/artigos/producao-de-leite/fatores-que-influenciam-o-desenvolvimento-da-glandula-mamaria-nos-bovinos-de-leite-16819n.aspx. Acesso em 29 de Setembro de 2020.

LIU, J.L.; YAKAR, S.; LEROITH, D. Conditional knockout of mouse insulin-like growth factor-1 gene using the Cre/loxP system (44500). **Proceedings of the Society for Experimental Biology and medicine**, v. 223, n. 4, p. 344-351, 2000.

LOHAKARE, J.D.; SUEDEKUM, K.H.; PATTANAIK, A.K. Nutrition-induced changes of growth from birth to first calving and its impact on mammary development and first-lactation milk yield in dairy heifers: a review. Asian-Australasian Journal Of Animal Sciences, v.25, n.9, p.1338-1350, 201**2.**

LYONS, W. R. Hormonal synergism in mammary growth. **Proceedings of the Royal Society of London**. Series B-Biological Sciences, v. 149, n. 936, p. 303-325, 1958.MACDONALD, K.A.; PENNO, J.W.; BRYANT, A.M.; ROCHE, J.R. Effect of feeding level pre-and postpuberty and body weight at first calving on growth, milk production, and fertility in grazing dairy cows. Journal of Dairy Science, v.88, n.9, p.3363-3375, 2005.

MATITASHVILI, E.; BRAMLEY, A. J.; ZAVIZION, B. An in vitro approach to ruminant mammary gland biology. **Biotechnology advances**, v. 15, n. 1, p. 17-41, 1997.

MATOS, B.C. **Efeito da relação proteína metabolizável: energia metabolizável da ração de novilhas pré-púberes em crescimento acelerado**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2009.

MATOS, B.C. **Efeito da relação proteína metabolizável: energia metabolizável da ração de novilhas pré-púberes em crescimento acelerado.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MEYER, M.J.; CAPUCO, A.V.; ROSS, D.A. et al. Developmental and nutritional regulation of the prepubertal bovine mammary gland: II. Epithelial cell proliferation, parenchymal accretion rate, and allometric growth. **Journal of Dairy Sciences**, v.89, n.11, p.4298- 4304, 2006b.

MORAES, I.A. **Fisiologia da glândula mamária**. 2016.

MOREIRA, L. Glândula mamária e biossíntese do leite. Química Fisiológica. Disponível em: http://quimicafisiologicaufrrj.blogspot.com/2017/07/glandula-mamaria-e-biossintese-do-leite.html. Acesso em: 20 de Julho de 2021.

MORRISON, S.J.; WICKS, H.C.F.; FALLON, R.J. et al. Effects of feeding level and protein content of milk replacer on the performance of dairy herd replacements. **Animal**, v.3, n.11, p.1570-1579, 2009.

MOURA, J.F.P.; PIMENTA FILHO, E.C.; NETO, S.G.; LEITE, S.V.F.; GUILHERMINO, M. M.; MENEZES, M.P.C. Análise econômica da exploração de leite no cariri paraibano. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 32, n. 2, p. 225-231, 2010.

NASCIMENTO, M.R.B.M.; VIEIRA, R.C.; SILVA, G.C. Efeitos de mês, Ordem e Estádio de Lactação Sobre os Hormônios Tireoideanos de Vacas e Novilhas Holandesas. **Archieves of Veterinary Science**, v. 11, n. 2, p. 55-60, 2006.

NETO, A.C.; VIEIRA, G.H.S.; HADDADE, I.R.; ROSADO, T.L.; MELLO, B.L.B. Aplicação de novas tecnologias na bovinocultura leiteira. **Incaper em Revista**, 9, 51-65, 2018.

NICKERSON, S.C.; PANKEY, J.W. Cytologic observations of the bovine teat end. **American Journal Of Veterinary Research**, v. 44, n. 8, p. 1433-1441, 1983.

NICKERSON, T.; HUYNH, H.; POLLAK, M. Insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis in MCF7 breast cancer cells. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 237, n. 3, p. 690-693, 1997.

NIEZEN, J. H. et al. Effect of plane of nutrition before and after 200 kilograms of body weight on mammary development of prepubertal Holstein heifers. **Journal of dairy science**, v. 79, n. 7, p. 1255-1260, 1996.

NISHIMURA, M.; YOSHIDA, T.; EL-KHODERY, S.; MIYOSHI, M.; FURUOKA, H.; YASUDA, J.; MIYAHARA, K. Ultrasound imaging of mammary glands in dairy heifers at different stages of growth. **Journal of Veterinary Medical Science**, p. 1008120308-1008120308, 2010.

NRC-NATURAL RESEARCH COUNCIL. Nutrient requeriments of dairy cattle. **Seven Revised Edition**, 356 p, 2001.

O'DIAM, K.M.; BOESCHE, K.E.; DANIELS, K.M. Como a nutrição pode afetar o desenvolvimento da glândula mamária. Disponível em: https://www.revistaleiteintegral.com.br/noticia/como-a-nutricao-pode-afetar-o-desenvolvimento-da-glandula-mamaria. Acesso em 26 de Julho de 2021.

OKADA, H.; MIYAKE, Y.; OHTSUKA, H.; KIKU, Y.; FUKUDA, S.; WATANABE, A.; YOKOMIZO, Y.; ROSOL, T.J. YOSHINO, T. Effects of isoprothiolane on cell growth of cultured bovine mammary epithelial cells. **Journal of veterinary medical science**, v. 61, n. 5, p. 553-556, 1999.

PAIVA, F. A.; NEGRÃO, J. A.; NETTO, A. S.; PORCIONATO, M. A. F.; LIMA, C. G. Efeito do manejo de aleitamento nos níveis de cortisol no metabolismo e na produção de leite de vacas holandesas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 35, n. 6, p. 2376-2380, 2006.

PARK, C.S. ERICKSON, G.M., CHOI, Y.J, MARX, G.D. Effect of compensatory growth on regulation of growth and lactation: response of dairy heifers to a stair-step growth pattern. **Journal of Animal Science**, v. 64, n. 6, p. 1751-1758, 1987.

PARK, C.S.; LINDBERG, G.L. Glândula Mamária e Lactação. In: DUKES, H.H. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p. 670-690.

PARK, Y. W.; CHUKWU, H. I. Macro-mineral concentrations in milk of two goat breeds at different stages of lactation. **Small Ruminant Research**, v. 1, n. 2, p. 157-166, 1988.

PATTERSON, D.J.; PERRY, R.C.; KIRACOFE, G.H.; BELLOWS, R.A.; STAIGMILLER, R.B.; CORAH, L.R. Management considerations in heifer development and puberty. **Journal of Animal Science**, v. 70, n. 12, p. 4018-4035, 1992.

PETITCLERC, D.; CHAPIN, L.T.; TUCKER, H.A. Carcass composition and mammary development responses to photoperiod and plane of nutrition in Holstein heifers. **Journal of animal science**, v. 58, n. 4, p. 913-919, 1984.

PINA, D.D.S.; VALADARES FILHO, S.D.C.; VALADARES, R.F.D.; CAMPOS, J. M. D. S.; DETMANN, E.; MARCONDES, M. I.; TEIXEIRA, R.M.A. Consumo e digestibilidade aparente total dos nutrientes, produção e composição do leite de vacas alimentadas com dietas contendo diferentes fontes de proteína. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 35, p. 1543-1551, 2006.

PINTO, J.H.E.; OLIVEIRA, M. D. S.; CÀCERES, D. R. **Girassol na alimentação de bovinos.** Jaboticabal: FUNEP, 2005. 20 p.

PIRLO, G. Cost of rearing growing heifers to an optimum age for first parturition. **Informatore Agrário**, v. 53, n. 1, p. 9-12, 1997.

PLAUT, K.; IKEDA, M.; VONDERHAAR, B.K. Role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in mammary development. **Endocrinology**, v. 133, n. 4, p. 1843-1848, 1993.

PURUP, S., SEJRSEN, K.; FOLDAGER, J.; AKERS R.M. Effect of exogenous bovine growth hormone and ovariectomy on prepubertal mammary growth, serum hormones, and acute in vitro proliferative response of mammary explants from Holstein heifers. **Journal of Endocrinology** v. 139, p. 19 – 26, 1993.

QUIGLEY, J. D. Management of dairy replacement calves from weaning to calving. **Advanced Dairy Science and Technology** , v. 9, p. 7-22, 1997.

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 Sciences. v. 87, n. 5, p. 1229 – 1135, 2004.

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 Sciences**. v. 87, n. 5, p. 1229 – 1135, 2004.

RADCLIFF, R.P.; VANDEHAAR, M.J.; SKIDMORE, A.L. et al. Growing heifers fast. **Michigan Dairy Review**, February, p.11-12. 1996.

RADOSTIS, O.T., GAY, C.C., HINCHCLIFF, K.W. et al. **Veterinary Medicine: a textbook of disease of cattle, horses, sheep, pigs and goats,** 10th edition, Philadelphia: SaundersElsevier, 2007, p. 173 – 187

RAETH-KNIGHT, M. et al. Impact of conventional or intensive milk replacer programs on Holstein heifer performance through six months of age and during first lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 2, p. 799-809, 2009.

REECE, W. O. Lactação. In: REECE, W. O. **Anatomia Funcional e Fisiologia dos Animais Domésticos**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008, p. 418-431.

RICCI, S.; BARTOLINI, S.; MORANDI, F.; CUTERI, V.; PREZIUSO, S. Genotyping of Pestivirus A (Bovine Viral Diarrhea Virus 1) detected in faeces and in other specimens of domestic and wild ruminants at the wildlife-livestock interface. **Veterinary microbiology**, v. 235, p. 180-187, 2019.

RODRIGUES, M.; MOREIRA, H.L.; EL FARO, L.; CARDOSO, V.L.; DE PAZ, C.C.P. Impacto da utilização da somatotropina bovina (bST) sobre a produção de leite e a avaliação genética de bovinos da raça Holandesa. **Boletim de Indústria Animal**, v. 70, n. 2, p. 103-109, 2013.

RUAN, W.; CATANESE, V; WIECZOREK, R.; FELDMAN, M.; KLEINBERG, D.L. Estradiol enhances the stimulatory effect of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on mammary development and growth hormone-induced IGF-I Messenger ribonucleic acid. **Endocrinology** 136. 1296–1302, 1995.

RUBIN, M. **Fisiologia da Glândula Mamária.** Universidade Federal de Santa Maria

SCHAFHÄUSER JR, J. Desenvolvimento da glândula mamária durante a recria e sua influência no potencial produtivo de fêmeas leiteiras. **Revista da FZVA**. Uruguaiana, v. 13, n. 1, p. 128-148, 2006.

SEJRSEN, K. Mammary development and milk yield in relation to growth rate in dairy and dual-purpose heifers. **Acta Agriculturae Scandinavica**, v. 28, n. 1, p. 41-46, 1978.

SEJRSEN, K. Relationships between nutrition, puberty and mammary development in cattle. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 53, n. 1, p. 103-111, 1994.

SEJRSEN, K.; FOLDAGER, J. Mammary growth and milk production capacity of replacement heifers in relation to diet energy concentration and plasma hormone levels. **Acta Agriculturae Scandinavica A-Animal Sciences**, v. 42, n. 2, p. 99-105, 1992.

SEJRSEN, K.; HUBER, J.T.; TUCKER, H.A.; AKERS, R.M. Influence of nutrition on mammary development in pre-and postpubertal heifers. **Journal of Dairy Science**, v. 65, n. 5, p. 793-800, 1982.

SEJRSEN, K.; PURUP, S. Influence of prepubertal feeding level on milk yield potential of dairy heifers: a review. **Journal of animal science**, v. 75, n. 3, p. 828-835, 1997.

SEJRSEN, K.; PURUP, S.; VESTERGAARD, M.; FOLDAGER, J. High body weight gain and reduced mammary growth: physiological basis and implications for milk yield potential. **Domestic Anim. Endocrinology**, v. 19, p. 93 – 104, 2000.

SERJSEN, K.; HUBER, J.T.; TUCKER, H.A. Influence of amount fed on hormone concentration and their relationship to mammary growth in heifers. **Journal Dairy Science**, v. 66, p 845-855, 1983.

SEXTEN, W.J.; FAULKNER, D.B.; DAHLQUIST, J.M. et al. Influence of creep feeding and protein level on growth and maternal performance of replacement beef heifers. **Animal Science**, v.20, p.2110-217, 2004.

SEXTEN, W.J.; FAULKNER, D.B.; DAHLQUIST, J.M. Supplemental feed protein concentration and weaning age affects replacement beef heifer performance. **The Professional Animal Scientist**, v. 21, n. 4, p. 278-285, 2005.1986.

SHAMAY, A.; GERTLER, A. A model for in vitro proliferation of undifferentiated bovine mammary epithelial cells. **Cell biology international reports**, v. 10, n. 12, p. 923-929.

SHEA-EATON, W.K.; LEE, P.P.; IP, M.M. Regulation of milk protein gene expression in normal mammary epithelial cells by tumor necrosis factor. **Endocrinology**, v. 142, p. 2558 – 68, 2001.

SILVA, H. A. da et al. Desempenho de novilhas leiteiras em pastagens anuais de inverno sob sistema de integração lavoura-pecuária. **Pesquisa agropecuária brasileira**, v. 46, n. 10, p. 1372-1378, 2011.

SILVA, L. F. P. et al. Evidence for a local effect of leptin in bovine mammary gland. Journal of Dairy Science, v. 85, n. 12, p. 3277-3286, 2002.

SILVA, L.F.; VANDEHAAR, M.J.; WEBER NIELSEN, M.S.; SMITH, G.W. Evidence for a local effect of leptin in bovine mammary gland. **Journal of Dairy Science**, v.85, n.12, p.3277-3286, 2002.

SILVA, L.F.P.; ETCHEBARNE, B.E.; WEBER NIELSEN, M.S. B. E., LIESMAN, J.S., KIUPEL, M., VANDEHAAR, M.J. Intramammary infusion of leptina decreases proliferation of mammary epithelial cells in prepubertal heifers. **Journal of Dairy Science**, v.91, n.8, p.3034-3044, 2008

SILVA, L.F.P.; LIESMAN, J.S.; ETCHEBARNE, B.E. et al. Short Communication: Intramammary infusion of IGF-I increases bromodeoxyuridine labeling in mammary epithelial cells of prepubertal heifers. **Journal of Dairy Science**, v.88, n.8, p.2771-2773, 2005.

SINHA, Y. N.; TUCKER, H. Allen. Mammary development and pituitary prolactin level of heifers from birth through puberty and during the estrous cycle. **Journal of Dairy Science**, v. 52, n. 4, p. 507-512, 1969.

SINOWATZ, F.; SCHAMS, D.; KOLLE, S.; PLATH, A.; LINCOLN, D.; WATERS, M.J. Cellular localization of GH receptor in the bovine mammary gland during mammogenesis, lactation and involution. **Journal of Endocrinology** v. 166, p. 503 – 510, 2000.

SMITH, J.L.; SHEFFIELD, L.G. Production and regulation of leptin in bovine mammary epithelial cells **Domestic Animal Endocrinology** v. 22, p. 145 – 154, 2002.

SMITH-KIRWIN, S.M.; O'CONNOR D.M.; DE JOHNSTON J.; LANCEY, E.D.; HASSINK, S.G.; FUNANAGE, V.L. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** v. 83, p. 1810 – 1813, 1998.

SOBERON, F.; RAFFRENATO, E.; EVERETT, R.W.; VAN AMBURGH, M.E. Preweaning milk replacer intake and effects on long-term productivity of dairy calves. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 2, p. 783-793, 2012.

SOBERON, F.; VAN AMBURGH, M.E. The effect of nutrient intake from milk or milk replacer of preweaned dairy calves on lactation milk yield as adults: a meta-analysis of current data. **Journal of Animal Sciences**, v.91, p.706-712, 2013.

SWANSON, E.W. Effect of rapid growth with fattening of dairy heifers on their lactational ability. **Journal of Dairy Science**, v. 43, n. 3, p. 377-387, 1960.

THORN, S. R., PURUP, S., COHICK, W.S., VESTERGAARD, M., SEJRSEN, K., BOISCLAIR, Y.R. Leptin does not act directly on mammary epithelial cells in prepubertal dairy heifers. **Journal of dairy science**, v. 89, n. 5, p. 1467-1477, 2006.

TROCCON, J.L. Effects of winter feeding during the rearing period on performance and longevity in dairy cattle. **Livestock Production Science**, v. 36, n. 2, p. 157-176, 1993.

TUCKER, H.A. Physiological control of mammary growth, lactogenesis, and lactation. Journal of Dairy Science, v.64, p.1403-1421, 1981.

VAN DEUREN, M.; DOFFERHOFF, A.S.M.; VAN DER MEER, J.W.M. Cytokines and the response to infection. **The Journal of pathology**, v. 168, n. 4, p. 349-356, 1992.

VANDEHAAR, M.J. Dietary protein and mammary development of heifers: analysis from literature data. **Journal of Dairy Science**, v. 80, n. Suppl 1, p. 216, 1997.

VASCONCELOS, M.L. **Efeito de diferentes estressores na produção de leite de cabras Saanen e suas relações com estresse oxidativo na glândula mamária.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

VENTURINI, K. S.; SARCINELLI, M. F.; SILVA, L.C. Obtenção de Leite. **Boletim técnico -** Universidade Federal do Espírito Santo – UFES. 2007.

WALDO, D. R.; CAPUCO, A. V. Effects of feeding dairy heifers on growth and milk production. In: **Davis: Animal Nutrition Conference**. 1992. p. 1.

WEBER, M.S. Tese de Doutorado: **The role of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in mammary gland development**, Blacksburg, Virginia, 185 p, 1998.

WEBER, M.S.; PURUP, M.; VESTERGAARD, M; ELLIS, S.E. Contribution of insulinlike growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 to mitogenic activity in bovine mammary extracts and serum. **Journal of Endocrinology,** v. 161, p. 365-373, 1999.

WHITLOCK, B.K.; VANDEHAAR, M.J., SILVA, L.F.P., TUCKER, H.A. Effect of dietary protein on prepubertal mammary development in rapidly growing dairy heifers. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 6, p. 1516-1525, 2002.

WILLIAMS, A.R. Ultrasound applications in beef cattle carcass research and management. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. E-suppl_2, p. E183-E188, 2002.

ZHANG, F.; BASINSKI, M.B.; BEALS, J.M.; BRIGGS, S.L.; CHURGAY, L.M.; CLAWSON, D.K.; DIMARCHI, R.; FURMAN, T.C.; HALE, J.E.; HSIUNG, H.M.; SCHONER, B.E.; SMITH, D.P.; ZHANG, X.Y.; WERY, J.; SCHEVITZ, R.W. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. **Nature,** v. 387, p. 206 – 209, 19.