

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

PECUÁRIA BOVINA LEITEIRA – HORMÔNIOS DA LACTAÇÃO: REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA

GABRIEL FURTADO ROSSIN

Jaboticabal – SP
2º Semestre/2024

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

**PECUÁRIA BOVINA LEITEIRA - HORMÔNIOS DA LACTAÇÃO:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

GABRIEL FURTADO ROSSIN

Orientador: Prof. Dr. Mauro Dal Secco de Oliveira

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

Jaboticabal – SP
2º Semestre/2024

R835p

Rossin, Gabriel Furtado

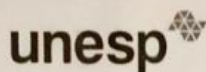
Pecuária bovina leiteira - hormônios da lactação:
revisão bibliográfica / Gabriel Furtado Rossin. --
Jaboticabal, 2024

68 p.: 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. Lactação. 2. Hormônios. 3. Bovino. 4. Glândulas
mamárias. 5. Fisiologia.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo
autor(a).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus Jaboticabal



DEPARTAMENTO: **Zootecnia**

CERTIFICADO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

GABRIEL FURTADO ROSSIN

PECUÁRIA BOVINA LEITEIRA - HORMÔNIOS DA LACTAÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, para obtenção do título de Bacharel em Zootecnia.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Dal Secco de Oliveira

Área de Concentração: Produção animal

Data da defesa: 30/08/2024

(X) Aprovado

() Reprovado

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
MAURO DAL SECCO DE OLIVEIRA
Data: 23/09/2024 16:27:40-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Mauro Dal Secco de Oliveira

Unesp – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal

Me. Kalista Eloisa Loregian

Unesp – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal

Me. Ana Laura Januário Lelis

Unesp – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus de Botucatu

Aprovado em reunião do Conselho do Departamento em:

02 / 10 / 2024

Prof. Dr. José Maurício Barbanti Duarte
Chefe do Departamento de Zootecnia

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e ao meu, por estarem comigo em todos os momentos felizes e difíceis, e pelo apoio que sempre me deram nas minhas escolhas. Aos amigos que fiz na universidade, em especial meus amigos e amigas, que me acompanham em todos esses anos de estudo e sempre estiveram ao meu lado. Ao meu orientador Prof. Dr. Mauro Dal Secco de Oliveira, por me apresentar uma nova área da zootecnia na qual me despertou muito interesse, a bovinocultura de leite, além da ajuda e por aceitar que meu TCC fosse realizado com ele.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
3. REVISÃO DA LITERATURA	3
3.1. DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÚBERE	3
3.1.1. <i>Região Cisternal</i>	5
3.1.2. <i>Pele do teto</i>	6
3.1.3. <i>Sistema do ducto papilar</i>	6
3.1.4. <i>Ducto papilar</i>	7
3.1.5. <i>Roseta de Fürstenberg</i>	7
3.1.6. <i>Cisterna do teto</i>	8
3.2. SECREÇÃO LÁCTEA.....	8
3.3. FASES DE DESENVOLVIMENTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA.	10
3.3.1. <i>Mamogênese</i>	11
3.3.1.1. Fase fetal	12
3.3.1.2. Fase pós-púbere a puberdade.....	13
3.3.1.3. Puberdade	14
3.3.1.4. Gestação	16
3.3.1.5. Lactação	20
3.3.1.6. Fatores de crescimento e hormônios que atuam na mamogênese.....	21
3.3.2. <i>Lactogênese</i>	24
3.3.2.1. Prolactina (PRL).....	26
3.3.2.2. Hormônio do crescimento (GH) ou somatotrófico (STH)	27
3.3.2.3. Fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF)	28
3.3.2.4. Prostaglandinas.....	29
3.3.2.5. Estrogênio e progesterona	29
3.3.2.6. Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e glicocorticoides.....	29
3.3.2.7. Hormônios tireoestimulante ou tireotropina (TSH) e da tireoide	31
3.3.2.8. Insulina e glucagon.....	32
3.3.2.9. Paratormônio (PTH)	34
3.3.2.10. Calcitonina.....	35
3.3.2.11. Ocitocina	36
3.3.3. <i>Galactopoiese</i>	37
3.3.3.1. Prolactina.....	38
3.3.3.2. Ocitocina	40

3.3.3.3. Hormônio do crescimento (GH) ou somatotrópico (STH)	40
3.3.3.4. Estrogênio e Progesterona	42
3.3.3.5. Insulina e glucagon.....	43
3.3.3.6. Glicocorticoides.....	44
3.3.3.7. Hormônios tireoidianos	45
3.3.4. <i>Involução mamária</i>	46
3.3.4.1. Estratégia hormonais para acelerar a involução mamária.....	46
3.4. PARTICIPAÇÃO DA LEPTINA NA GLÂNDULA MAMÁRIA	47
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
5. RESUMO	50
6. SUMMARY	51
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

LISTA DE TABELAS

	PÁGINA
Tabela 1 – Resumo do desenvolvimento mamário durante a gestação da vaca.....	20
Tabela 2 – Os principais hormônios e suas ações na mamogênese.....	22

LISTA DE FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1 – Úbere da vaca leiteira e estrutura da glândula mamária.....	4
Figura 2 – Sistema de suporte (ligamentos) do úbere da vaca.....	5
Figura 3 – Diagramada de um quarto mamário ilustrando: (a) tecido glandular, as cisternas, os ductos e a teta; (b) seção transversal do alvéolo.....	6
Figura 4 – Esquema da anatomia do teto.....	6
Figura 5 – Diagrama de seções longitudinais da teta.....	9
Figura 6 – Estágios-chave do desenvolvimento e lactação da glândula mamária.....	10
Figura 7 – Hormônios relacionados com o crescimento da glândula mamária.....	15
Figura 8 – Exemplo do desenvolvimento da glândula mamária, em cortes, de uma cabra em três momentos diferentes durante a gestação, com duração de 150 dias.....	17
Figura 9: As fases do ciclo lactacional, em meses, de vacas leiteiras.....	37

1. INTRODUÇÃO

A lactação é um fenômeno presente apenas nos mamíferos, graças à presença de glândulas exócrinas, ramificadas e complexas, cuja função primordial é a produção de leite. Estão presentes tanto em machos quanto em fêmeas, mas somente nas fêmeas sofrem uma série de diferenciações morfofisiológicas, onde essas células mamárias são convertidas de um estado não secretor para um estado secretor (Araújo et al., 2012).

A estrutura desta glândula é semelhante em todos os mamíferos, embora o tamanho, forma e número de glândulas varia dependendo da espécie animal. Apresentando-se geralmente em pares que variam, podendo ter desde um par (égua, cabra, ovelha, peixe-boi), dois pares (vaca, búfalas,) até sete ou nove (porca) ou dez (cadelas). Esse conjunto de glândulas recebe o nome de úbere (Araújo et al., 2012).

A partir da glândula mamária juvenil, os hormônios gonadotróficos hipofisários, hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), estimulam seu crescimento, ao tempo que a fêmea desenvolve sua maturação sexual e regulariza sua ciclicidade estral. Entretanto, apenas ao momento da primeira gestação, e por influência dos estrógenos e da progesterona, quando se desenvolve plenamente o sistema de dutos lactíferos (efeito de estrógenos, hormônio do crescimento e esteroides adrenais) e a diferenciação completa dos alvéolos (efeito da progesterona e a prolactina), além da insulina, hormônios tireoidianos e paratireoidianos, dentre outros que atuam sinergicamente regulando a produção e ejeção do leite (Gonzalez, 2001; Ecco; Berber, 2014).

A glândula mamaria, mesmo no período seco, no qual não é secretado o leite, ainda se mantém a produção de seus componentes. Assim, nesse período, é dito como sem produção de leite, porém, deve-se lembrar, de forma mais específica, que não há a secreção do leite, mas se mantém síntese de seus componentes, em pouca quantidade, pois as células mamárias não param sua atividade completamente, só reduzem em número e em atividade.

2. OBJETIVOS

A presente revisão da literatura teve como objetivo, verificar a importância dos principais hormônios envolvidos no processo lactacional em vacas leiteiras.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão da literatura que permitiu verificar a importância dos hormônios da lactação de 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, a relação dos hormônios da lactação com o desempenho produtivo da vaca leiteira é fundamental para a manutenção da vaca no rebanho ao longo da sua vida.

Por meio das informações obtidas na literatura consultada, foi possível proporcionar subsídios e maiores esclarecimentos sobre a importância dos diferentes hormônios visando a produção de leite do animal ao longo da sua vida útil. Para tal, foram abordados aspectos tais como: definição e caracterização dos hormônios, função e a relação com o desempenho produtivo das vacas leiteiras. 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

A glândula mamária é encontrada em todos os mamíferos e está diretamente ligada à cavidade abdominal, por meio do canal inguinal e um par de passagens oblíquas estreitas. Trata-se essencialmente de uma glândula cutânea, com o úbere coberto por pelos, com exceção dos tetos. Evoluiu através de alterações que ocorreram numa glândula sudorípara, mantendo duas de suas características. Isso se deve à presença de dois tipos de células epiteliais: uma camada de células epiteliais secretoras, que passaram a produzir e secretar substâncias que irão compor o leite e outra camada de células mioepiteliais, capazes de se contrair, que permitem o fluxo de leite dos alvéolos periféricos até os ductos principais da glândula. A partir daí, o leite é conduzido até a cisterna do úbere, onde é armazenado (Brito; Sales, 2007; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

O úbere é a glândula mamária (figura 1), responsável pela produção e secreção do leite. Estas glândulas são formadas por um grande número de células encarregadas de produzir leite, sendo de extrema importância para a perpetuação das espécies, nutrição e proteção do recém-nascido contra agentes patogênicos. Nos bovinos, é dividido em quatro quartos, com os

anteriores produzindo cerca de 40% do leite, enquanto os posteriores produzem os outros 60%. A glândula mamária bovina se encontra na área inguinal. Para apoiar toda a estrutura, são necessários fortes ligamentos suspensórios (Brito; Sales, 2007; Moraes, 2016; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023; Rubin, 2011).

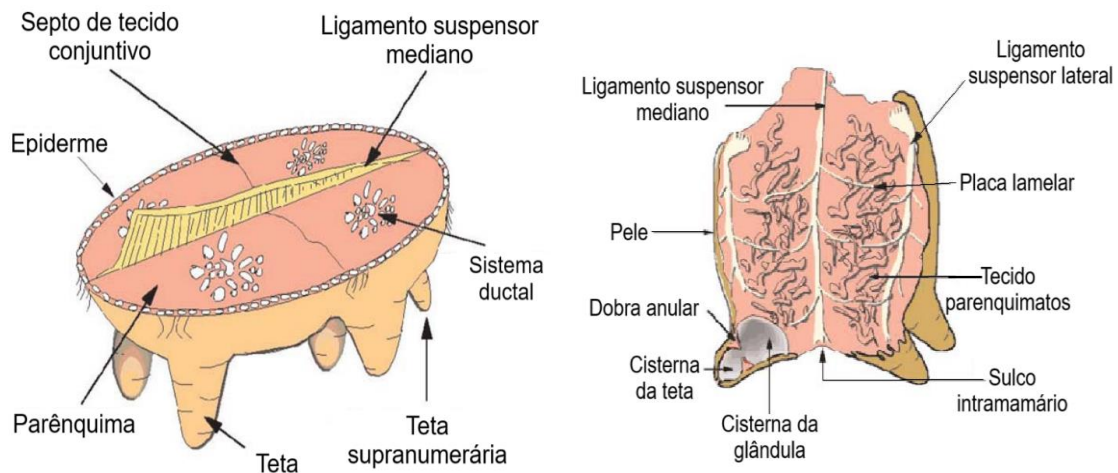


Figura 1. Úbere da vaca leiteira e estrutura da glândula mamária. Fonte: Nickerson e Akers (2011).

Nas vacas, a capacidade e o peso do úbere vão aumentando com a idade, até aproximadamente 6 anos, no qual, o maior crescimento ocorre entre a primeira e segunda lactação (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

O úbere é dividido em porção esquerda e direita por um sulco longitudinal intramamário, no qual, é delimitado por lâminas de tecido conjuntivo elástico fino que formam o ligamento suspensor médio, que gera essa separação. Já a separação dos quartos traseiro e dianteiro do úbere é por um tecido conjuntivo fino, que não é bem demarcado externamente, porém, internamente fornece uma barreira anatômica entre os quartos, ou glândulas, traseiro e dianteiro (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Os ligamentos suspensórios laterais em cada lado do úbere e centrais, chamados medianos, prendem o úbere à parede abdominal e são suspensos a partir da pélvis (figuras 1 e 2) (Rubin, 2011).

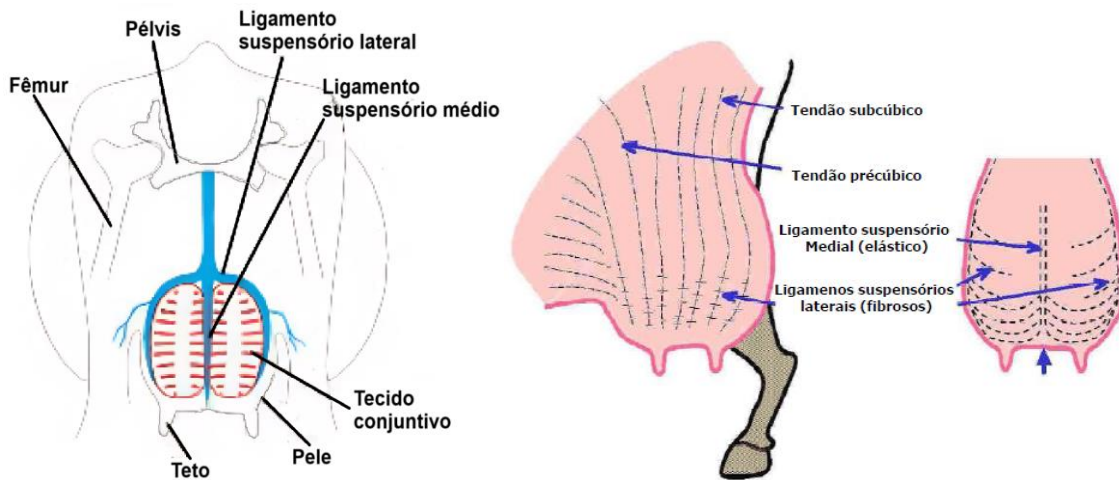


Figura 2. Sistema de suporte (ligamentos) do úbere da vaca. Fonte: Rubin (2011) e Moraes (2016).

Existe um outro ligamento na frente do úbere que conecta o úbere ao abdômen. A flexibilidade do ligamento mediano/médio possibilita a absorção de choques quando a vaca se move, além de acomodar as alterações de tamanho e peso do úbere ao longo dos diversos estágios da lactação e com o avanço da idade do animal. A ruptura ou deterioração dos ligamentos suspensórios resultam na distensão do úbere, dificultando a ordenha e ampliando as chances de infecção (Brito; Sales, 2007).

A distensão tende a se intensificar à medida que as lactações progridem, no qual um úbere penduloso representa o rompimento de ligamentos. A seleção genética para ligamentos suspensórios mais robustos e a correto manejo dos animais são estratégias que podem ser adotadas para reduzir essa questão (Rubin, 2011).

3.1.1. Região Cisternal

É composta pela cisterna da glândula e do teto (figura 3), que está localizado no úbere da vaca. Os animais mais velhos possuem maior área das cisternas quando comparado a animais mais jovens e, os animais que estão no começo da lactação têm a maior área da cisterna, seguidos pelos que estão no meio e no fim do período de lactação. A cisterna da glândula ocupa uma área maior do que a cisterna do teto (Arantes, 2014; Rodrigues; Corrêa, 2005; Thomas et al., 2004).

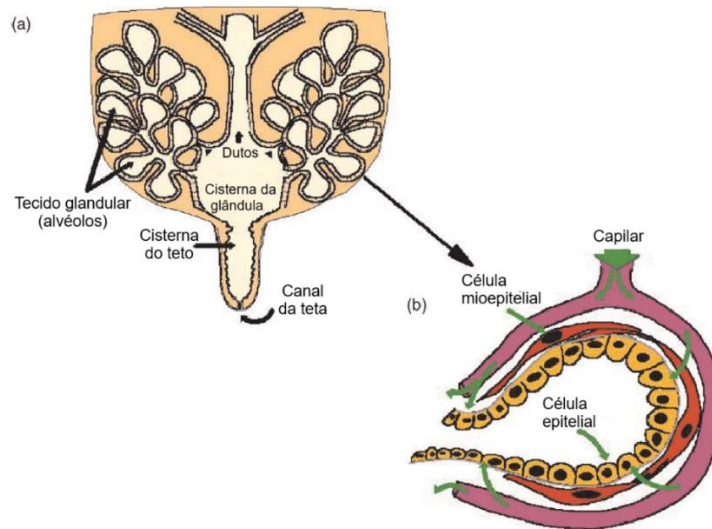


Figura 3. Diagramada de um quarto mamário ilustrando: (a) tecido glandular, as cisternas, os ductos e a teta; (b) seção transversal do alvéolo. Fonte: Nickerson e Akers (2011).

3.1.2. Pele do teta

A composição histomorfológica da pele do teta das vacas (figura 4) consiste em epitélio estratificado queratinizado, situado desde a inserção do teta até a borda do óstio do ducto papilar (Arantes, 2014; Rodrigues; Corrêa, 2005).

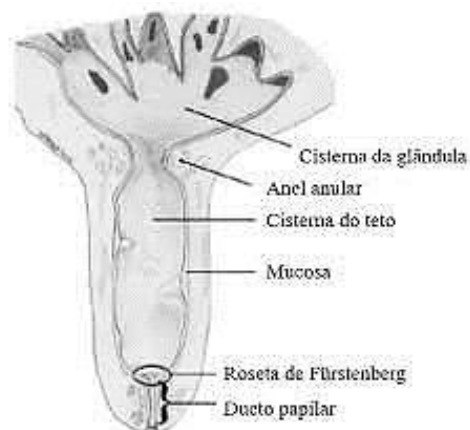


Figura 4. Esquema da anatomia do teta. Fonte: Couture e Mulon (2005).

3.1.3. Sistema do ducto papilar

O sistema do ducto papilar (figura 4) é dividido em três partes: o ducto papilar, a Roseta de Fürstenberg e a cisterna do teta (Costa, 2008).

3.1.4. Ducto papilar

O ducto papilar (figura 3 e 4), é a parte mais distante do sistema do ducto papilar, dividido em três partes: proximal, média e distal. O comprimento do ducto papilar não tem relação com a prevenção de infecções futuras infecções (Arantes, 2014; Rodrigues; Corrêa, 2005).

Algumas propriedades notadas no ducto papilar contribuem para uma maior defesa contra infecções mamárias. Durante a seleção, a procura por essas características nos rebanhos de bovinos poderia resultar em um aumento da resistência contra infecções mamárias. O ducto papilar é coberto por um epitélio escamoso queratinizado estratificado, com uma espessura média de $327,25 \pm 5,91 \mu$ em vacas. O epitélio do ducto papilar é composto pela camada de queratina do ducto papilar que mede nas vacas $101,30 \pm 4,11 \mu$, sendo que, esses valores são baseados na região média do ducto. Pesquisas bioquímicas anteriores confirmaram a existência de compostos lipídicos bactericidas e bacteriostáticos na camada de queratina, impedindo a proliferação e o deslocamento físico das bactérias através do ducto papilar (Arantes, 2014; Rodrigues; Corrêa, 2005).

Na vaca, a espessura da musculatura ao redor do esfíncter do ducto papilar é de $334,35 \pm 6,79 \mu$, enquanto o diâmetro luminal do ducto papilar é de $1,83 \pm 0,11 \text{mm}$, o que pode restringir a passagem de micro-organismos pelo canal (Arantes, 2014; Rodrigues; Corrêa, 2005).

3.1.5. Roseta de Fürstenberg

Situado internamente e acima do ducto papilar, existe um conjunto de pregas conhecido como Roseta de Fürstenberg (figura 4). A estratificação do epitélio da mucosa pode ser em forma de cubo ou coluna. A presença de infiltrados intraepiteliais de linfócitos e monócitos, bem como subepiteliais de polimorfonucleares, monócitos e células plasmáticas, também foi observada. Em particular, na parte superior, há agrupamentos de tecido linforreticular, conhecidos como nódulos linfoides, vistos como um local de produção de anticorpos. Portanto, a principal função da Roseta é prevenir a infecção bacteriana. A presença de polimorfonucleares também é vista como uma defesa primária, após a bactéria adentrar o

ducto papilar. Essas considerações se aplicam a vacas. A quantidade de pregas observadas em vacas variou de 6 a 10 (Arantes, 2014; Rodrigues; Corrêa, 2005).

3.1.6. Cisterna do teto

A cisterna do teto (figura 3 e 4) se liga ao exterior por uma pequena abertura localizada no final do teto, chamada ducto papilar (canal do teto). Esta fenda surge no óstio papilar, formado por fibras musculares lisas. O principal mecanismo de retenção de leite é o esfíncter muscular que envolve o canal do teto (Brito; Sales, 2007; Moraes; Simas, 2012; Rubin, 2011).

Em relação à Roseta de Fürstenberg, a mucosa da cisterna, nas vacas, é menos dobrada, estando agregada em um epitélio estratificado que, normalmente, se apresenta em duas camadas. As células observadas incluem polimorfonucleares, monócitos, macrófagos, células do plasma e linfócitos. Também se observaram nódulos linfóides. Acredita-se que essas células bloqueiem a progressão da infecção bacteriana para os tecidos da glândula mamária, funcionando como a primeira linha de defesa contra infecções na cisterna do teto (Arantes, 2014; Rodrigues; Corrêa, 2005; Costa, 2008).

3.2. Secreção láctea

Segundo Moraes e Simas (2012), a secreção do leite é realizada pelas células epiteliais que compõem os alvéolos mamários, sintetizando proteína e a gordura do leite. A síntese das proteínas ocorre no retículo endoplasmático rugoso e transportada até o aparelho de golgi. A proteína, sais e a lactose serão incorporadas nas vesículas de golgi, na qual irá mover-se para a superfície apical das células epiteliais e fundem-se a membrana plasmática, descarregando seu conteúdo no lúmen alveolar. As partículas lipídicas, ao formarem gotas maiores na migração do retículo endoplasmático para a membrana apical, atravessam a membrana e formam glóbulos envolvidos em um invólucro da membrana plasmática apical (Figura 5).

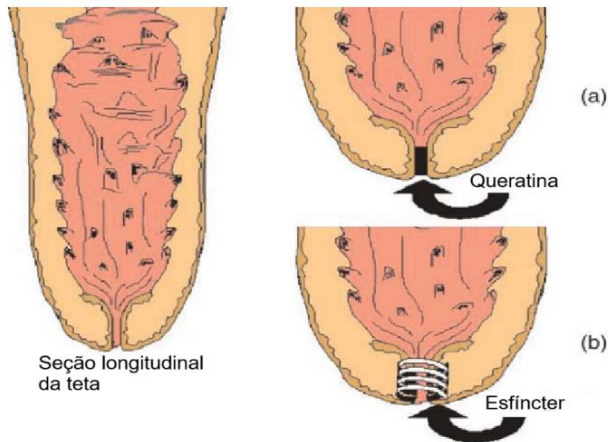


Figura 5. Diagrama de seções longitudinais da teta. Fonte: Nickerson e Akers (2011).

O hormônio ocitocina, produzido no núcleo ventricular e supraóptico do hipotálamo e hipófise posterior, induz a contração das células mioepiteliais que revestem os alvéolos e os pequenos dutos do úbere. Isso faz com que o leite armazenado nos alvéolos seja transferido para a cavidade cisternal (Reece, 2008).

Durante a síntese, aproximadamente 80% do leite é armazenado nos pequenos ductos e alvéolos, enquanto os outros 20% se encontram nas cisternas da glândula e dos tetos (Bruckmaier; Wellnitz, 2008). A maior parte da gordura se encontra na fração alveolar, sendo removida durante o processo de ejeção do leite, que é mediado pela ação da ocitocina. (Lollivier et al., 2002). A remoção do leite alveolar é de extrema importância para a continuidade da síntese do leite (Costa, 2008).

No auge da lactação, os tecidos secretores precisam de uma grande quantidade de nutrientes. Para produzir um litro de leite, no úbere é preciso passar de 300 a 500 litros de sangue. Com base em todos esses processos, o leite pode ser definido como uma combinação complexa e nutritiva, formada por água, açúcares, gordura, proteínas, lactose, minerais e vitaminas (Moraes; Simas, 2012; Venturini; Sarcinelli; Silva, 2007).

O fluxo sanguíneo não só transporta nutrientes para as células secretoras da glândula mamária, onde são convertidos em leite, mas também transporta diversos hormônios, conhecidos como mensageiros químicos, que disparam os processos de início e término da lactação. Além disso, estimula a contração das células mioepiteliais que causam a descida do leite até os tetos (Moraes; Simas, 2012; Venturini; Sarcinelli; Silva, 2007).

3.3. Fases de desenvolvimento da glândula mamária.

Muitos hormônios do sistema endócrino regulam indiretamente ou diretamente os processos da lactação. Esse sistema em um papel central em vários aspectos da lactação, como na mamogênese, relacionado ao desenvolvimento da glândula mamária, a lactogênese, relacionada ao início da lactação e a galactopoiese, que está relacionada a manutenção da secreção do leite (Sai Kumar; Mounica, 2023).

O desenvolvimento da glândula mamaria, em suas etapas, depende de hormônios reprodutivos (progesterona, estrogênio, prolactina, lactogênio placentário e ocitocina), no qual apresentam uma ação e efeito direto no desenvolvimento da glândula mamaria e, os hormônios metabólicos (glicocorticoides, hormônio do crescimento ou somatotropina e hormônios tireoidianos), sendo os responsáveis principais por coordenar a resposta do corpo da vaca ao estresse e às mudanças metabólicas, alterando indiretamente o fluxo dos nutrientes e o nível de respostas aos hormônios da glândula mamária (Sai Kumar; Mounica, 2023).

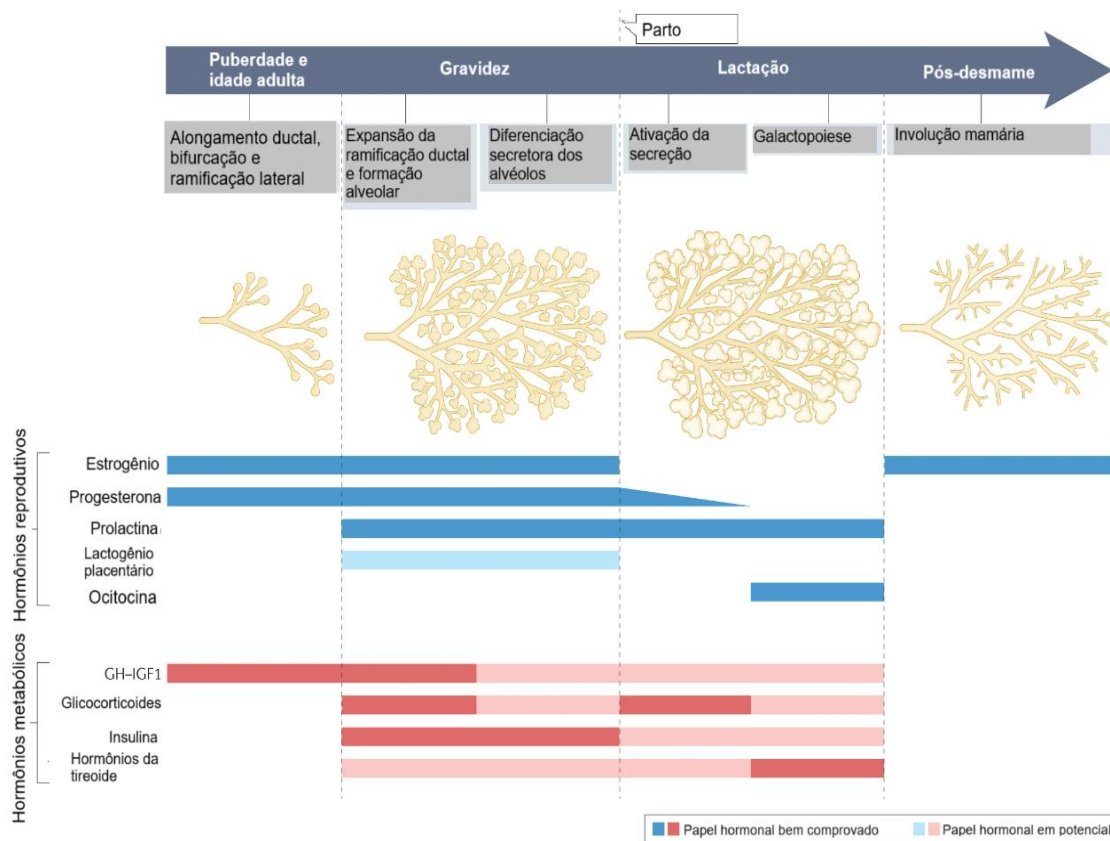


Figura 6. Estágios-chave do desenvolvimento e lactação da glândula mamária. Fonte: Hannan et al. (2023).

3.3.1. Mamogênese

A mamogênese, refere-se ao desenvolvimento e crescimento da glândula mamaria, é um processo mediado por fatores genéticos e hormonais (hormônios placentários, ovarianos, hipofisários e do córtex adrenal), tendo seu início ainda no desenvolvimento fetal do animal (período pré-natal) até o início da lactação e resulta em um sistema de ductos rodeado por tecido adiposo e conjuntivo, sendo assim, um processo de desenvolvimento funcional e estrutural, diferenciação e involução associados as etapas reprodutivas e de crescimento dos animais (Engelking, 2010; Reece, 2008; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023). Os tecidos secretores mamários são advindos a partir do ectoderma, porém, tecido conjuntivo, adiposo, músculos liso, vasos linfáticos e sanguíneos são derivados do mesoderma (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

O crescimento mamário é o principal fator da capacidade de produção de leite nos bovinos, sendo que, os números de células alveolares mamarias irá influenciar diretamente na produção de leite (Reece, 2008).

A mamogênese é classificada em cinco etapas ou estágios: pré-natal ou fetal, pré-púbere, pós-púbere ou puberdade, gravidez e início da lactação (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023). Nos vários estágios reprodutivos, o desenvolvimento mamário, nos estágios fetal e pré-púbere, não está sob controle hormonal, necessariamente. Nos estágios da puberdade, gestação e da lactação (após a concepção), o desenvolvimento e crescimento mamário sofrem influência de alterações hormonais (Reece, 2008).

Nesta etapa, a ação conjunta de estrogênio e progesterona provoca o estímulo das células glandulares (proliferação). No entanto, a ação desses dois hormônios está atrelada ao sinergismo com a somatotropina (STH) e a prolactina (PRL), ambos hormônios da glândula pituitária anterior. Esse sinergismo favorece o alongamento, o espessamento e a ramificação dos ductos mamários. A transformação dos ductos em alvéolos persiste a cada ciclo estral subsequente. O crescimento máximo de lóbulos e alvéolos durante os ciclos estrais só acontece por volta dos 30 a 36 meses de idade. Acrescenta-se aos hormônios já mencionados, a ação dos glicocorticoides. (Engelking, 2010).

3.3.1.1. Fase fetal

No controle da mamogênese, o desenvolvimento inicial da glândula mamária é programado pelo mesênquima embrionário, o desenvolvimento fetal, da glândula mamária, está tanto no controle genético quanto no endócrino. Assim, o desenvolvimento inicial do botão mamário é influenciado pelo tecido conjuntivo (mesênquima mamário, no qual, se esse mesênquima for transplantado em outra região, haverá a formação de um botão mamário nesse local (Klein, 2014).

No desenvolvimento embrionário da glândula mamaria, entorno de 32 dias de vida embrionária já há formação da faixa mamária de cada lado da parede abdominal, sendo o primeiro estágio de desenvolvimento da mamogênese pré-natal. Por volta do 34º dia de vida embrionária, ocorre o desenvolvimento, sobre a faixa mamaria, a estratificação adicional de células ectodérmicas. No 35º dia, desenvolve-se a linha mamaria transitório a partir da camada germinativa ou de Malpighi. Entre o 37º e 40º dia há a formação da crista mamaria, através da divisão das células ectodérmicas da linha mamaria na camada mesenquimal e, a formação da colina mamaria, que é uma cúpula de células ectodérmicas no mesênquima formada pelo crescimento contínuo das células ectodérmicas em direção ao interior da camada mesenquimal. Aos 43 dias de idade, se observa a formação do botão mamário, que é uma camada ectodérmica globular ou esférico presente na camada mesenquimal (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Aproximadamente com 60 a 65 dias de idade embrionária, com o rápido crescimento do mesênquima ao redor dos brotos mamários, o aprofundamento na derme do botão mamário e inicia-se a formação da teta. No 80º dia há a formação de brotos primários, que darão origem à cisterna da glândula e do teto. A formação do broto secundário ocorre por volta do 90º dia de idade, quando há o alcance máximo de crescimento dos brotos primários (16 cm em bovinos), surgindo vários brotos secundários como ramificações dos primários, levando posteriormente a formação de brotos terciários, que se convertem no sistema de ductos do úbere (Moraes, 2016; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Por volta dos 100 dias de idade há a canalização dos brotos primário e secundário, no qual, na extremidade do botão, há a formação de canais e uma abertura para o exterior (Moraes, 2016; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023). Após 10 dias, no 110º dia de vida, há a formação da cisterna da glândula, através da canalização, no broto primário, da extremidade interna em todas as direções, sendo bem reconhecida aos 4 meses de vida fetal. No 130º dia, ocorre a formação

da cisterna do teto. Durante o crescimento da teta, ocorre a abertura da ponta do broto mamário (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

O período seguinte, até o feto atingir seus seis primeiros meses, a derme da pele que está ao redor do úbere advém do desenvolvimento do tecido mesenquimal abaixo da camada de Malpighi e, os tecidos conjuntivos formados são futuramente substituídos por tecidos secretores ao decorrer do desenvolvimento dos alvéolos mamários. Após os seis meses de idade até o nascimento, não há mais desenvolvimentos (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023). Assim, 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).

3.3.1.2. Fase pós-púbere a puberdade

Após o nascimento, a bezerra tem tetas, cisternas da glândula bem desenvolvidas. Os ductos mamários são curtos e estão confinados na região da cisterna da glândula. O estroma (região não secretora) é bem organizado e entremeado com gordura (Reece, 2008). Em contrapartida, os elementos secretórios ainda permanecem subdesenvolvidos, dando continuidade ao seu desenvolvimento apenas na puberdade. Nos bovinos o crescimento mamário se inicia entre o 3º e o 4º mês de vida e segue até alguns meses após a puberdade (Reece; Rowe, 2017).

Como características, do nascimento até a puberdade, a glândula mamária desenvolve-se pouco e o crescimento é isométrico. O aumento do tamanho do aparelho mamário é devido ao aumento de gordura e tecido conjuntivo (Moraes, 2016).

Durante este período, compreendido do nascimento até a puberdade, a mamogênese é caracterizada pela formação e aparecimento de gorduras e tecido conjuntivo na glândula mamaria, ocorrendo também um crescimento significativo de tecido secretor. Em resumo, no período da fase inicial da mamogênese, ocorre um crescimento chamado de isométrico, no qual o crescimento da glândula mamaria é proporcional ao crescimento do corpo, com uma duração de 3 meses, no qual o aumento do tamanho do úbere é devido ao aumento contínuo do tecido conjuntivo e de gordura. Após essa fase e período, ocorre o crescimento conhecido como alométrico, no qual a glândula mamaria tem um crescimento três vezes mais rápido que o crescimento do corpo. Essa fase da glândula mamaria de crescimento alométrico tem como característica um aumento no conteúdo de DNA da glândula, cerca de 1,96 vezes maior que o

do corpo. Durante esse período ocorre um pequeno crescimento do parênquima e do sistema de ductos mamários, porém, durante essa fase, não é aparente o crescimento dos alvéolos secretores (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

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 (Sejrsen et al., 2000).

Dessa forma, durante esse período, nascimento à puberdade, é importante se atentar na nutrição da novilha, pois é quando ocorre o desenvolvimento do parênquima mamário, há o alongamento e aumento de tamanho das ramificações dos ductos primários. Se houver uma superalimentação irá gerar um aumento na deposição de gordura na mama, causando uma diminuição no crescimento do parênquima mamário, adiantando, também, a puberdade (Lopes, 1999).

3.3.1.3. Puberdade

Em termos simples, a puberdade é o momento em que o animal atinge a maturidade sexual. Também é o momento em que os ovários deixam a fase de dormência e se tornam ativos. Em termos quantitativos, a puberdade apresenta um crescimento e desenvolvimento mais acelerado da glândula mamária em comparação com a fase pré-púbere (O'Diam et al., 2013).

A partir do começo do ciclo estral (puberdade), a glândula pituitária anterior começa a liberar FSH e LH, estimulados pelo hormônio regulador das gonadotropinas (GnRH) produzido pela glândula hipotalâmica. Durante a fase folicular, a ação do FSH no ovário afeta as células da granulosa, que transformam androgênios (produzidos pela teca interna do folículo, sob a influência do LH) em estrogênios. A ação do LH no ovário, na fase luteínica, afeta o desenvolvimento de corpos lúteos (luteinização da granulosa), transformando estrogênios em progesterona. Assim, essas células transformam os estrogênios em progesterona (Reece, 2008; Stabenfeldt; Greco, 2008).

No ciclo estral, o crescimento da glândula mamária é marcado pelo crescimento dos ductos mamários e pelo crescimento e ramificação dos botões secundários e terciários. De fato, a cada ciclo estral, o desenvolvimento da glândula mamária é em parte perdido pelo processo

de regressão nos ciclos seguintes. Porém, uma parte do crescimento é mantido devido ao fato da regressão ser menor que o crescimento em cada ciclo (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

A proliferação do sistema de ductos tem seu início na puberdade, sob o controle de esteroides suprarrenais, estrógenos e GH. Já o desenvolvimento dos alvéolos na porção terminal dos ductos, necessita e está sob o controle da prolactina e da progesterona (figura 7) (Klein, 2014).

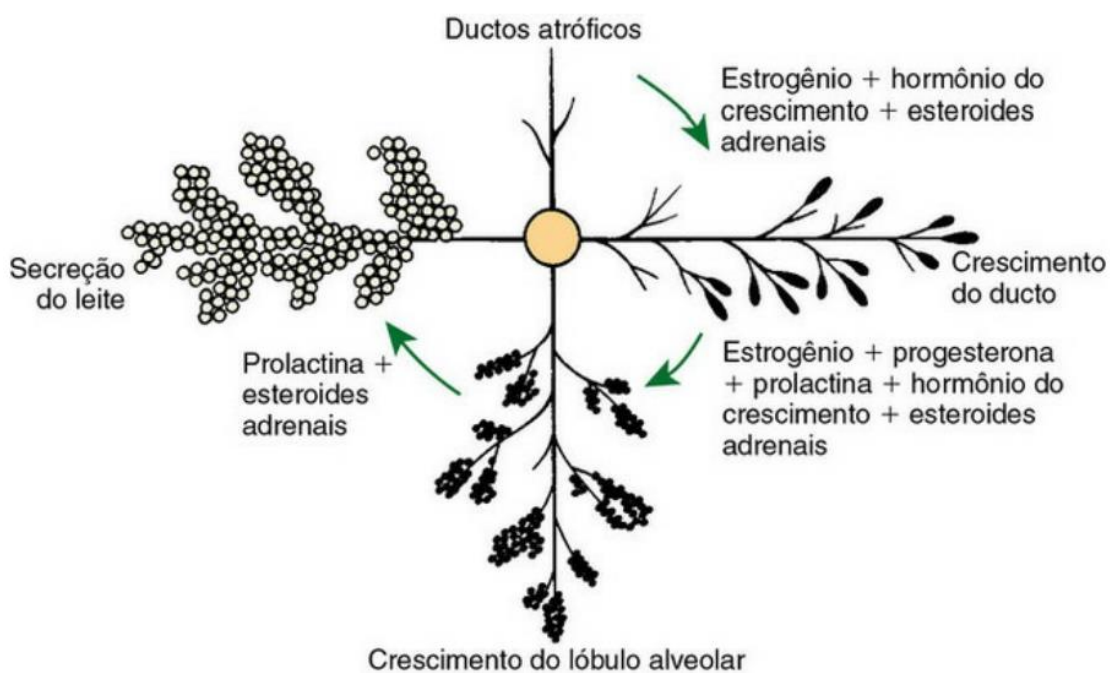


Figura 7. Hormônios relacionados com o crescimento da glândula mamária. Fonte: Klein (2014).

Antecedendo o primeiro ciclo estral há o início do crescimento do parênquima, onde sua velocidade de crescimento é maior que a do corpo, caracterizando um crescimento alométrico. A glândula mamária, a cada ciclo estral, é estimulada pelos hormônios ovarianos, progesterona e estrógeno, e pelos hormônios esteroides adrenais, GH e a prolactina, onde juntamente com seu crescimento há o desenvolvimento do sistema lóbulo-alveolar e a ramificação e alongamento dos ductos mamários. (Moraes, 2016).

A glândula mamaria juvenil sofre a ação dos hormônios gonadotróficos hipofisários (FSH, LH), que estimularão seu crescimento ao mesmo tempo que a fêmea irá regularizar sua ciclicidade estral e desenvolver sua maturação sexual (Goana, 2001).

Os estrogênicos são os principais condutores do desenvolvimento do ducto mamário, estimulando a proliferação celular, pois as células proliferativas apresentam receptores de

estrogênio (Capuco; Ellis, 2013). O estrógeno é responsável pelo crescimento e desenvolvimento mamário, além de ação na função mamária, gerando o desenvolvimento do estroma, crescimento do ducto e o acúmulo de gordura na mamogênese, tendo ação como um regulador da expressão genica, causando, nas células dos ductos mamários, o aumento do número de receptores para a progesterona (Martins; Costa; Silva, 2010). Em contrapartida, a progesterona (P4) e a prolactina atuam no amadurecimento dos alvéolos. (Klein, 2014).

A progesterona liberada pelas células do corpo lúteo atua no amadurecimento dos alvéolos mamários, e desempenha um papel importante na regulação do ciclo estral. Outra atuação da progesterona é como estimulante da secreção de prolactina (PRL), sendo desnecessário o uso concomitante dos dois hormônios no protocolo de indução (Reece; Rowe, 2017).

Nessa fase, a ação conjunta de progesterona e estrógeno gera a proliferação das células glandulares. A ação desses dois hormônios irá depender do sinergismo com a prolactina (PRL) e a somatotropina (STH), onde esse sinergismo irá gerar o a ramificação, alongamento e espessamento dos ductos mamários. A diferenciação dos ductos em alvéolos prossegue em cada ciclo estral. O crescimento máximo dos alvéolos e lóbulos nos ciclos estrais ocorre entre 30 a 36 meses de idade (Engelking, 2010; Reece, 2008). O maior desenvolvimento da glândula mamária irá ocorrer em concentrações altas de progesterona, sendo sua ação sinérgica com os estrógenos, onde ambos juntos irão promover a multiplicação de células epiteliais mamarias (Goana, 2001).

Em publicação, Mukherjee, Das, Banerjee (2023) relatam que a quantidade de conteúdo de DNA que foi estudada, houve um aumento nesse conteúdo de DNA na porcentagem de 8% maior no estro quando comparado com o proestro de novilhas, sendo que o crescimento máximo foi durante a fase estrogênica do ciclo estral. Um detalhe mencionado por eles sobre o formato do epitélio, ao analisarem as alterações histológicas dos alvéolos, é que na fase estro, possui um formato cuboide e, durante o diestro, é transformado em um formato colunar.

3.3.1.4. Gestação

Em termos quantitativos, o maior crescimento da glândula mamária acontece durante a gestação, principalmente devido ao ciclo hormonal característico desta etapa. O crescimento é gradual no começo da gravidez, acelerando exponencialmente com o tempo, e depois voltando

ao padrão alométrico. Novamente, os hormônios mais relevantes nesse processo são o estrógeno e a progesterona, que, devido à gestação, estão em níveis elevados (O'Diam et al., 2013).

Na maioria dos animais doméstico, o desenvolvimento do úbere é mais evidente a partir da metade da gestação e a secreção láctea no período final da gestação, devido principalmente ao aumento da secreção do hormônio prolactina. Ao final da gestação, a glândula mamaria passa de uma estrutura que é composta, em sua maioria, de tecido conjuntivo (estroma) para uma estrutura que está repleta de células alveolares, no qual estarão ativamente sintetizando e secretando o leite (Klein, 2014).

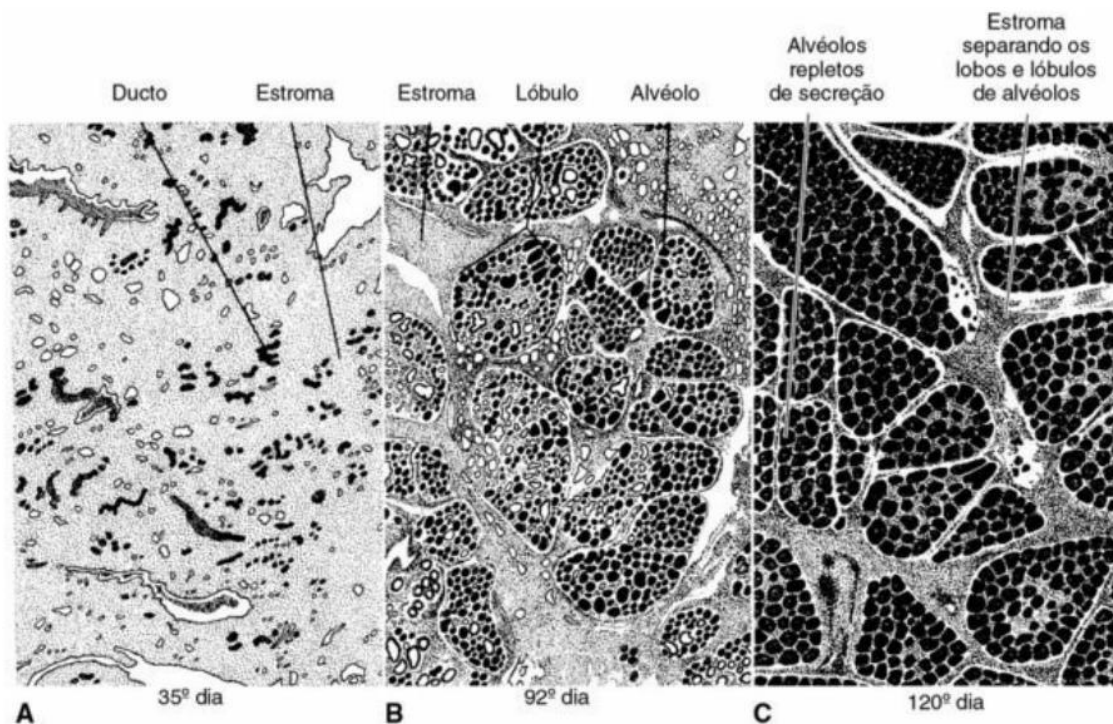


Figura 8. Exemplo do desenvolvimento da glândula mamária, em cortes, de uma cabra em três momentos diferentes durante a gestação, com duração de 150 dias. Fonte: Klein (2014).

Nos bovinos, é durante a gestação que ocorre o crescimento exponencial da glândula mamaria, no qual, foi relatado que 60-65% do crescimento do parênquima mamário e que 48-94% do crescimento da glândula mamaria, ocorrem na fase gestacional. Durante o 5° e 6° mês de gestação, a cisterna da glândula apresenta um crescimento acentuado. A quantidade de tecidos secretores tem seu aumento através das ramificações dos botões terminais e dos ductos no 4° mês de gestação, no qual esses ductos apresentam um aumento máximo no comprimento de até 3 centímetros. Outro ponto é que esses tecidos secretores irão formar lóbulos bem

pequenos e, também, irão substituir o tecido adiposo. A atividade secretora dos alvéolos irá ter início a partir do 9º mês da gestação, no qual o epitélio alveolar terá aparência de gotículas de gordura e irá tornar-se distendido com citoplasma granular (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Inicialmente a relação estrógeno e progesterona promovem o prolongamento e ramificação final dos ductos mamários, esse processo de liberação hormonal inicialmente é mantido pelo ovário e subsequentemente pela placenta durante a gestação (Bloise, 2007).

A maior parte do crescimento da glândula mamária na gestação ocorre devido as concentrações hormonais mais elevadas de estrogênio (também produzido pela placenta bovina), progesterona, somatotropina e prolactina. Depois de três a quatro meses de gestação, devido à ação do estrogênio, somatotropina e glicocorticoides, ocorre o alongamento dos ductos mamários novamente e os alvéolos se multiplicam, substituindo o tecido adiposo, até então abundante no estroma. No final do sexto mês, sob os efeitos da prolactina e da progesterona, nota-se um amplo crescimento lobuloalveolar com células que produzem e liberam leite de forma ativa (Engelking, 2010; Reece, 2008).

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

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

Apenas após a primeira gestação, a maturação completa ocorre, onde migrará de uma estrutura com apenas tecido conjuntivo para uma estrutura repleta de células secretoras de leite, é que a glândula mamaria estará totalmente desenvolvida (Klein, 2014). A completa capacidade funcional do tecido glandular nessa primeira gestação é devido a interação de quatro hormônios, estrogênio, progesterona, lactogênio placentário e/ou prolactina, hormônio de crescimento (GH) e suas somatomedinas (IGF-I/IGF-II) (Bloise, 2007; Schafhäuser, 2006; Tucker, 2000).

O hormônio lactogênio placentário, similar a prolactina (PRL), presente na placenta, tem a função de sinalizar para a glândula mamária que a vaca está prenha, além de que a secreção de lactogênio placentário aumenta durante a gestação e possivelmente estimula o crescimento mamário substancial sinergicamente com o estrógeno e progesterona. (Moraes,

2016). Os receptores da PRL são deslocados pelos receptores das células mamárias para lactogênio placentário, explicando o motivo das concentrações de PRL serem reduzidas nos primeiros quatro meses de gestação, se elevando depois (Goana, 2001).

Em relação a alguns hormônios, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) não tem comprovação da sua ação direta sobre a glândula mamária, porém tem efeito sobre o metabolismo, que gera efeito sobre a glândula. Já os hormônios tireoidianos T₃ e T₄ possuem efeitos secundários sobre a glândula mamária. O papel da insulina ainda não é claro. O GH, na gestação, apresenta níveis significativos somente nas duas últimas semanas, não apresentando níveis significativos durante a maior parte da gestação (Goana, 2001).

Durante o período de transição, que compreende as 3 últimas semanas antes e depois do parto, há mudanças endócrinas que são comuns do período final da gestação, no qual a concentração de progesterona plasmática diminui no parto e o cortisol, estradiol e as prostaglandinas atingem seus picos e, enquanto isso há a promoção do início da lactação pelo hormônio galactopoiético prolactina (Lacasse et al., 2016; Bruckmaier; Gross, 2017; Mezzetti et al., 2021). Nesse período, 5 processos fisiológicos principais o caracterizam, para que haja a adaptação das vacas à nova lactação, compreendendo o estresse oxidativo, redução da competência imunológica, hipocalcemia, balanço energético negativo (BEN) e respostas inflamatórias, sendo que, a alteração na intensidade o prolongamento desses processos tende a levar a doenças infecciosas e metabólicas e a distúrbio endócrinos (Lacasse Et Al., 2018; Trevisi; Minuti, 2018).

Na última parte da gestação, haverá a secreção pré-colostro e, posteriormente o colostro propriamente dito, com grande teor de globulinas e sólidos totais (proteína, lactose e lipídeos), apresentando uma concentração maior desses componentes em relação ao leite (Goana, 2001). No momento do parto a vaca estará apta para produção leiteira, sendo que até o final da gestação a glândula mamária apresentará uma estrutura completa de células alveolares, que irão sintetizar e secretar o leite a todo momento (Moraes, 2016).

Tabela 1 – Resumo do desenvolvimento mamário durante a gestação da vaca.

Período	Ocorrências
1º Trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • Maior parte do crescimento do ducto • Pouco aumento no tecido secretor
2º Trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • Crescimento do sistema lóbulo-alveolar • Aumento da proliferação glandular próximo aos grandes ductos que entram na cisterna da glândula • Maior ramificação dos pequenos ductos • Formação de botões terminais • O tecido secreto substitui o tecido adiposo e forma pequenos lóbulos • Os alvéolos se diferenciam no final dos ductos terminais (ductos menores)
3º Trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento acentuado no crescimento do tecido secretor do ducto, do sistema vascular e do sistema linfático • Os alvéolos iniciam alguma atividade secretora • As células epiteliais ficam distendidas • Gotas de gordura estão presentes no lúmen dos alvéolos

Fonte: Adaptado de Mukherjee, Das e Banerjee (2023).

3.3.1.5. Lactação

Durante a lactação, a mamogênese representa aproximadamente 10% do crescimento mamário e é marcada pelo crescimento dos tecidos secretores por meio da multiplicação mitótica das células antes e após o nascimento. Após o auge da lactação, a proliferação celular é mínima e não ocorre a troca das células danificadas por células recém-criadas. No intervalo de 20 dias, que abrange os 10 dias antes do parto e os 10 dias subsequentes ao parto, prevê-se

um crescimento de aproximadamente 65% no DNA mamário (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

3.3.1.6. Fatores de crescimento e hormônios que atuam na mamogênese

Vários estudos confirmaram o papel de diversos hormônios e fatores de crescimento na mamogênese, incluindo hormônios hipofisários (hormônios do crescimento ou somatotrópicos e prolactina), ovarianos (progesterona e estrogênio), glicocorticoides, oxitocina, lactogênio placentário e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF). Atualmente, está bem estabelecido o papel e a relevância do estrogênio e da progesterona, onde a combinação desses hormônios promove o crescimento lóbulo-alveolar. No entanto, suas ações na mamogênese dependem exclusivamente da presença do hormônio de crescimento e/ou da prolactina. Isso significa que o estrogênio e a progesterona não são capazes de induzir o crescimento mamário sem a presença da prolactina ou do hormônio do crescimento (GH) (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Além desses hormônios, a vitamina A tem efeito na mamogênese, no qual está associado, durante a embriogênese e, também, após o nascimento, com o desenvolvimento do epitélio mamário (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Na tabela 2 estarão nomeados os principais hormônios que atuam na mamogênese, com suas ações e observações. Em relação ao fator de crescimento semelhante a insulina (IGF), informações disponíveis e fornecidas pelas pesquisas sobre o papel do sistema IGF em vacas de leite, apoiou-se em roedores, apesar que grandes lacunas sobre esse sistema permaneçam e que as diferenças entre as espécies não estão bem definidas, devido ao fato de ser um sistema bem complexo. Outras lacunas presentes, relacionadas aos ruminantes, estão o efeito da somatotropina exógena sobre a glândula mamaria através da síntese local de IGF-I, no qual é um dogma aceito em roedores, como as proteínas de ligação ao IGF (IGFBPs) regulam a bioatividade do IGF e o papel, na glândula mamaria, do IGF-I versus o IGF-II. Ambas as áreas são pouco investigadas em ruminantes, em nível molecular, celular e animal inteiro (Cohick, 2022).

Tabela 2 – Os principais hormônios e suas ações na mamogênese (continua)

Hormônios	Ação	Observação
Estrogênio	<ul style="list-style-type: none"> • Crescimento e desenvolvimento mamário • Proliferação das células glandulares • Desenvolvimento do estroma, crescimento do ducto e o acúmulo de gordura • Induz a síntese de IGF-I das células estromais, que induzem a proliferação das células epiteliais • Desenvolvimento e crescimento lóbulo-alveolar (Alveologênese) • Prolongamento e ramificação final dos ductos • Formação de botões terminais 	<ul style="list-style-type: none"> • O crescimento do ducto, em resposta ao estrogênio, ocorre ao atingir a puberdade • Interação pré-púbere entre sistema estrogênio e IGF: IGF-I é predominantemente expresso no estroma mamário, sendo regulado pelo status do estrogênio, causando a proliferação das células epiteliais mamárias de forma parácrina
Progesterona	<ul style="list-style-type: none"> • Ramificação lateral dos ductos • Amadurecimento dos alvéolos • Alveologênese • Prolongamento e ramificação final dos ductos mamários • Proliferação das células glandulares • Estimulante da secreção de prolactina (PRL), 	<ul style="list-style-type: none"> • Responsável por gerar uma glândula mamária eficiente para a lactação
Hormônio do crescimento (GH) ou somatotrópico (STH)	<ul style="list-style-type: none"> • Atua de duas maneiras • 1. Diretamente, estimulando crescimento do parênquima mamário, através da proliferação e diferenciação das células epiteliais mamárias • 2. Seu efeito indireto na mamogênese é mediado pela secreção, pelo fígado ou célula do estroma mamário, de IGF-I, que age através de mecanismos endócrinos, parácrinos e autócrinos. 	<ul style="list-style-type: none"> • IGF-1 local, atua de maneira parácrina nas células próximas e é de importância primária para o desenvolvimento da glândula
Prolactina	<ul style="list-style-type: none"> • Antes da prenhez (animais virgens): regressão dos botões terminais e ramificação dos ductos • Durante a gestação: Estimula o crescimento lóbulo-alveolar • Amadurecimento dos alvéolos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ao se conectar aos seus receptores na glândula mamária, irá induzir a expressão do gene da proteína ácida do soro de leite (WAP), sendo umas das principais proteínas do soro do leite, no qual irá regular a proliferação das células epiteliais mamárias

Tabela 2 – Os principais hormônios e suas ações na mamogênese (continuação)

Glicocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> •Cortisol: diferenciação do crescimento lóbulo-alveolar • Indução da diferenciação do complexo de golgi e do reticulo endoplasmático rugoso, além do aumento dos níveis de mRNA 	<ul style="list-style-type: none"> • A diferenciação no lóbulo-alveolar mamário é essencial para que a prolactina tenha ação para induzir, durante a lactogênese, a síntese de proteína do leite.
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Aprimora a ação da progesterona e do estrogênio na mamogênese 	<ul style="list-style-type: none"> • Sua ação pode imitar a ação do IGF-I, devido ai fato de utilizar os mesmos receptores
Lactogênico placentário	<ul style="list-style-type: none"> • Possivelmente estimula o crescimento mamário sinergicamente com o estrógeno e progesterona • Sua ação sobre o desenvolvimento e crescimento da glândula mamaria ainda é incerto e questionável 	<ul style="list-style-type: none"> • Em estudo realizado, sua concentração apresentou-se baixa na vaca e, através da administração exógena, surgiu pouco efeito no metabolismo durante a lactação
Fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs)	<ul style="list-style-type: none"> • Regulam a migração, proliferação e apoptose (morte)/sobrevivência celular. • Aumenta a proliferação celular, estimulando células no final da fase G1 a irem para a fase S. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ligantes: IGF-I e IGF-II • Proteínas de ligação ao IGF: IGFBPs • Questões críticas, principalmente para ruminantes, como a regulação complexa da ação do IGF através das IGFBPs e os papeis das IGFs locais versus circulantes devem ser estudadas • O fígado é a principal fonte de IGFs circulantes. Outras fontes são glândula mamaria e útero
Família do fator de crescimento epidérmico (EGF)	<ul style="list-style-type: none"> • EGFR, ErbB2 e ErbB2: afetam a diferenciação alveolar e o crescimento ductal durante a puberdade precoce • ErbB4: auxilia na mamogênese durante a gravidez tardia e a lactação • EGF e TGF-α: são moduladores da morte e sobrevivência das células do parênquima e estroma mamário. 	<ul style="list-style-type: none"> • Receptores: EGFR/ErbB1, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 • Receptores de EGF identificados em vacas não prenhas, gestantes e lactantes • Isoforma: fator de crescimento transformador α (TGF-α) • EGF e TGF-α: importantes durante a gestação no desenvolvimento e diferenciação alveolar

Tabela 2 – Os principais hormônios e suas ações na mamogênese (conclusão)

Outros fatores de crescimento	<ul style="list-style-type: none"> • PDGF: gera o aumento da síntese de DNA através da estimulação da proliferação de células mioepiteliais • TGF-β: função primária de induzir a diferenciação celular 	<ul style="list-style-type: none"> • Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF): descoberto recentemente • Fator de crescimento transformador-β (TGF-β): identificado com inibidor de crescimento derivado da glândula mamaria
--------------------------------------	--	---

Fonte: adaptada de Adaptado de Bloise (2007), Klein (2014), Cohick (2022), Gonzalez (2001), Martins, Costa e Silva (2010), Moraes (2016) e Mukherjee, Das e Banerjee (2023).

3.3.2. Lactogênese

A lactogênese é um mecanismo biológico responsável pela produção de leite pelas glândulas mamárias. Depois do parto, a glândula mamária passa por duas condições fisiológicas: a lactogênese, um processo que prepara a glândula para a produção de leite, onde as células alveolares mamarias se diferenciam e se multiplicam, passando de uma condição não secretora para uma secretora, resultando na formação da secreção láctea e, a galactopoiese, responsável pela manutenção da secreção láctea (Moraes, 2016; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

A lactogênese é dividida, principalmente, em duas fases: lactogênese I e lactogênese II. O estágio I, no qual é considerado o aparecimento do pré-colostro, ocorre durante o período final da gestação, no qual as células alveolares, presentes na glândula mamaria, iniciam a diferenciação e a acumular determinados componentes do leite, como proteínas, lactose e gordura, no qual a produção de leite é inexistente ou mínima, mas a glândula mamária já está se preparando para a lactação, sendo a progesterona e o estrogênio os hormônios responsáveis por promoverem o desenvolvimento e preparação da glândula mamaria para a lactação. O estágio II, sendo a secreção de leite abundantemente no momento do parto, ocorre após o parto, sendo caracterizada devido a ativação completa da síntese de leite, no qual, é nesse momento que a produção de leite é intensificada e inicia sua secreção, sendo esse estágio desencadeado pelo aumento da prolactina, insulina e cortisol e, a queda abrupta nas concentrações de progesterona (Moraes, 2016; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Considerando essas etapas, resumindo a lactogênese I como preparação durante a gestação e com produção mínima de leite e a lactogênese II como ativação da glândula mamaria

com produção intensa de leite, após o parto, pode realizar uma definição mais exata da lactogênese, sendo um processo biológico da secreção de leite, no qual inclui a diferenciação citológica e enzimática das células alveolares da glândula mamária, da gestação até o parto, com a lactação completa (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

O estágio I é segregado em três fases, início da gravidez (fase proliferativa), meio da gravidez (fase de diferenciação secretora) e parto (fase de ativação secretora). A fase proliferativa (1ª fase) inicia logo após a concepção (prenhez), apresentando uma elevada proliferação de células epiteliais mamárias e a formação de lóbulos secretores de leite. A fase de diferenciação secretora (2ª fase) inicia aproximadamente na segunda metade da gestação e apresenta como característica alterações bioquímicas para que haja o início da síntese de leite. A fase de ativação secretora (3ª fase) apresenta como característica o começo da secreção abundante de leite, que irá coincidir com o aumento do nível de prolactina e queda no nível de progesterona após o parto (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

No estágio II, o último estágio da lactogênese, há uma produção contínua de leite, que é subdividida em fase colostrar, no qual o colostro possui uma concentração grande de imunoglobulinas e de sólidos totais e a fase de secreção madura, que apresenta uma produção de leite em alto volume para poder alimentar o neonato (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

O processo de diferenciação das células alveolares mamárias envolve duas etapas. Na primeira etapa, que ocorre no terço final da gestação, há a diferenciação bioquímica e histológica das células epiteliais alveolares, coincidindo com a pouca secreção de leite, sendo que na última semana antes do parto, ocorre a mudança mais evidente da histologia da célula epitelial. Na segunda etapa tem início a secreção de todos os componentes do leite, de um a quatro dias antes do parto e permanece por diversos dias após o parto (Gonzalez, 2001; Moraes, 2016)

Com a diminuição da progesterona e a presença de prolactina (PRL) e glicocorticoides no final da gravidez, acontece a lactogênese. O bloqueio do hormônio progesterona na lactogênese não é total, pois, caso contrário, a gestação simultânea à lactação seria impossível (Moraes, 2016). Assim, na síntese e secreção do colostro, há, próximo do parto, o aumento do nível de prolactina, estrogênio e glicocorticoides, juntamente com a queda rápida no nível de progesterona. Essa alteração hormonal irá permitir que haja diferenciação do epitélio secretor mamário, ocorrendo o aparecimento de receptores de

imunoglobulina G (IgG), especialmente de IgG-I nesse epitélio (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Dentro do complexo processo de síntese láctea, a regulação hormonal induz, modula ou bloqueia os diferentes eventos relacionados com a lactogênese. Os requerimentos endócrinos específicos variam entre as espécies, mas em geral as necessidades mínimas incluem PRL, glicocorticoides, ausência relativa de progesterona, hormônio do crescimento, paratormônio, calcitonina e ocitocina (Goana, 2001).

Um dia antes do parto, o hormônio prostaglandina F₂α aumenta sua concentração sérica, gerando a lise do corpo lúteo. Conseqüentemente, haverá uma diminuição drástica na produção de progesterona, o que irá viabilizar a formação de sítios de ligação da prolactina no tecido mamário e desnaturação de sítios de glicocorticoides. Juntamente com esses eventos, aproximadamente um mês antes do parto, ocorrem dois eventos. Há uma produção máxima de estrógeno, que irá estimular a síntese de prolactina e, ocorrerá, também, uma onda de somatotropina, que irá direcionar os nutrientes para a glândula mamária (Eiler, 2007; Stabenfeldt; Greco, 2008; Araújo et al., 2012).

Vários hormônios atuam no processo de desenvolvimento da glândula mamária e na lactação, entre eles, a prolactina, hormônios tireoidianos, insulina, glicocorticoides e o hormônio de crescimento, o principal regulador na espécie bovina (Ecco; Berber, 2014).

3.3.2.1. Prolactina (PRL)

A PRL é um hormônio peptídico produzido nos lactotrofos (células acidófilas) da hipófise anterior e sua quantidade aumenta drasticamente durante a fase final da gestação. Possui funções no início e manutenção da lactação, durante a lactogênese e galactopoeia (Araújo et al., 2012; Elgelking, 2010). Possui um importante papel na lactogênese, sendo liberado quando o teto é estimulado, seja mediante a estimulação manual ou mecânica (ordenha) ou pelo neonato (sucção) (Goana, 2001).

Por ser um hormônio fundamental, possui um papel muito importante nos controles bioquímicos na síntese do leite e na diferenciação das células da glândula mamária. Esse hormônio induz o acúmulo de RNAm da caseína, estimulando a expressão de genes dessa proteína e de outros genes. Os receptores para PRL na glândula mamária aumentam paralelamente com o aumento da secreção de PRL no período do peri-parto (Araújo et al., 2012;

Eiler, 2007; Goana, 2001; Reece, 2008). Esse hormônio estimula a síntese de constituintes do leite, como caseínas e lipídios (Lacasse et al., 2016).

Na lactogênese, a glândula mamária irá depender fundamentalmente da PRL, que apresenta sua síntese aumentada após o parto, onde há a expulsão da placenta e a diminuição dos níveis de estrogênio. Esse hormônio estimula a produção láctea quando alcança, via sanguínea, as células dos alvéolos mamários (Vieira; Martins, 2018).

O nível de PRL aumenta durante a gravidez, embora a ação dos estrógenos e progesterona resultam em uma produção de leite quase nula (Órfão; Gouveia, 2009). Um pico importante na sua concentração está associado ao parto, e sua supressão impede a lactogênese (Lacasse et al., 2016).

Esse hormônio gera o desenvolvimento da glândula mamaria, pelo fato de contribuir para a diferenciação e desenvolvimento dessa glândula, no período de gestação, preparando-a para a lactação. Também, estimula a produção de leite, através da síntese de leite, gerando a ativação das células alveolares presentes na glândula mamaria, promovendo, assim, a síntese de componentes do leite (lipídeos, proteínas e lactose). Outras funções são a regulação do metabolismo, no qual, em conjunto com outros hormônios, garante que a vaca tenha energia suficiente para a produção de leite (Araújo et al., 2012; Lacasse et al., 2016; Vieira; Martins, 2018).

O nível circulante de PRL pode afetar a resposta da glândula mamaria à própria PRL. Um fotoperíodo de dias curtos durante o período seco diminui a circulação de PRL durante a secagem e aumenta a produção de leite na próxima lactação (Auchtung et al., 2005; Lacasse et al., 2018). As glândulas mamarias de vacas que são expostas a um fotoperíodo de dias curtos no período seco apresentaram uma maior expressão de receptores de PRL em comparação a glândula mamaria das vacas expostas a um fotoperíodo de dias longos (Auchtung et al., 2005). O encurtamento do período seco diminuiu o período de menor concentração de PRL, que precede o parto e leva a uma queda na produção de leite na próxima lactação (Bernier-Dodier et al., 2011).

3.3.2.2. Hormônio do crescimento (GH) ou somatotrópico (STH)

O STH, também conhecido GH ou somatotropina (ST) ou especificamente chamado, para bovinos, de Somatotropina bovina (bST), é uma pequena molécula peptídica, podendo por

isso ser ainda chamado de hormônio proteico. É sintetizado e liberado pela hipófise anterior em resposta ao hormônio regulador do hormônio somatotrópico, produzido e liberado pelo hipotálamo (Elgelking, 2010). Estimula o crescimento de todas as células do corpo que podem crescer, através da promoção tanto no aumento do tamanho das células, como no aumento do número de mitoses que favorece o surgimento de um número maior de células (Conrad, 2011)

Com a aproximação do parto, há um grande aumento na captação de glicose pela glândula mamaria, ocorrendo uma série de mecanismos orientados pela ST, com a finalidade de direcionar a quantidade necessária de glicose para a glândula mamaria (Cattaneo et al., 2023)

Anteriormente, o STH era considerado um dos membros do complexo de hormônios lactogênicos, pois, em estudos, o STH exógeno, ao ser administrado em camundongos/roedores hipofisectomizados (remoção da glândula pituitária), comprovou ter ação lactogênica. Entretanto, posteriormente, no estudo, ao ser administrado, em bovinos, durante o final da gestação, não apresentou nenhuma ação ou papel na lactogênese. No momento do parto, em vacas de leite, foi observado uma elevação na secreção de STH, porém, o primeiro estágio da lactogênese tem início bem antes desse relato. Portanto, concluiu-se que o STH, especialmente em bovinos, não é lactogênico (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

3.3.2.3. Fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF)

Os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) ou somatomedinas, são considerados como os mediadores vitais extra-hepáticos das ações do GH, sendo responsáveis pelo aumento da absorção de nutrientes pela glândula mamaria (Sai Kumar; Mounica, 2023)

Vacas de leite, ao ficarem expostas ao fotoperíodo de dia longo, há o aumento da produção de leite, juntamente com o aumento das concentrações plasmática (circulantes) de IGF-I. Porém, o efeito desse fotoperíodo sobre as mudanças na expressão do IGF-I sobre a glândula mamaria não foi investigado. As vacas no período seco, ao serem expostas ao fotoperíodo de dia curto, diminuem a apoptose celular e aumentou a proliferação celular, aumentando a produção de leite na lactação seguinte. dessa forma, ainda é necessários a realização de avaliações dos mecanismos, no qual, o fotoperíodo irá afetar a lactação e o desenvolvimento mamário (Cohick, 2022).

3.3.2.4. Prostaglandinas

Em publicação, Mukherjee, Das e Banerjee (2023), informaram que, durante o final da gestação, a prostaglandina $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) teve ação como inibidor autócrino lactogênico local. Sua concentração, antes do parto, apresentou uma diminuição rápida por conta da sua metabolização pelo epitélio mamário, fazendo com o que a glândula mamaria recupera-se sua função secretora. Esse hormônio também controla a taxa de secreção e permeabilidade das células epiteliais mamarias.

3.3.2.5. Estrogênio e progesterona

O estrogênio é relatado como envolvido durante a lactogênese, no qual sua concentração eleva-se à chegada do parto, sendo que o início da lactação pelo estrogênio é mediado através do aumento do receptor de prolactina na glândula mamaria ou pela liberação de prolactina. Entretanto, esse hormônio teve pouca ação, durante a lactação estabelecida, na produção de leite. Além disso, foi relatado que sua aplicação exógena em vacas multíparas, interferiu no reflexo de ejeção do leite, suprimindo a lactação (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

De acordo com Mukherjee, Das e Banerjee (2023), a progesterona suprime a lactação e, sua diminuição durante o periparto e sua remoção durante a lactação, coincide com a secreção abundante de leite. Outro ponto relatado é que esse hormônio suprime, também, a produção de alguns constituintes padrões do leite (lactose, α -lactalbumina e caseína). Seu mecanismo de atuação, no qual suprime a lactogênese, é através do bloqueio dos receptores de glicocorticoides e/ou de receptores de prolactina, localizados na glândula mamaria.

A combinação de altas doses de progesterona e estradiol-17 β , durante 7 dias, próximo do parto, foi capaz de induzir, em vacas estéreis, a lactação, apresentando uma taxa de sucesso de 70% e, as vacas induzidas, apresentaram um potencial de produção, em relação a sua produção normal, de 70% (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

3.3.2.6. Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e glicocorticoides

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é um peptídeo produzido na parte anterior da hipófise e liberado através do estímulo da liberação do hormônio regulador do hormônio

adrenocorticotrófico (ACTHRH), que é produzido e liberado pelo hipotálamo (Eiler, 2007). Este hormônio é crucial para controlar a produção de corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides) pelo córtex da glândula adrenal. Na fase de lactogênese, o cortisol é o principal corticosteroide presente (Reece, 2008).

Os glicocorticoides são produzidos no córtex das glândulas adrenais, quando estimuladas pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Em geral os glicocorticoides têm sua secreção estimulada pela tireotropina (TSH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Gonzalez, 2001; Martins; Costa; Silva, 2010).

Assim, os glicocorticoides são produzidos pelas glândulas adrenais, sendo considerados hormônios esteroides, no qual apresentam um papel fundamental na regulação de diversas vias fisiológicas, principalmente durante o período de lactação e transição, das vacas de leite. Os glicocorticoides em nível de importância são: cortisol, corticosterona e cortisona. O cortisol é o mais importante, sendo detalhado posteriormente. A corticosterona, é menos predominante em comparação ao cortisol, apresentando papéis na regulação do metabolismo e resposta ao estresse, apresentando função parecido ao cortisol, porém menos abundante. A cortisona é um precursor inativo do cortisol, podendo ser convertido, através dos tecidos periféricos, em cortisol, principalmente nos períodos que a necessidade de glicocorticoides é aumentada, ou seja, a cortisona apresenta um papel secundário, quando comparada ao cortisol, mas é importante para a homeostase geral da vaca de leite (Kurpińska; Skrzypczak, 2020)

Os glicocorticoides possuem também uma função importante na iniciação da lactogênese, apresentando característica como um “gatilho” nesse processo, mas não interferem na produção de leite. Irão induzir a diferenciação celular para que ocorra a síntese de caseína e proteínas do leite (Ecco; Berber, 2014).

Durante a gestação, a concentração de glicocorticoides é baixa, porém, em alguns dias antes do parto, há um aumento, apresentando um pico no momento do parto. Esse fenômeno de uma secreção elevada, apresenta chances de levar a uma depressão do sistema imunológico, contribuindo para o aumento da incidência de algumas doenças e, principalmente da mastite, no início da lactação. A proteína transportadora de glicocorticoides (CBG) apresenta sua concentração reduzida antes do parto, o que permite uma maior disponibilidade dos glicocorticoides para ação no tecido mamário (Tucker, 2000). Os glicocorticoides também são estimulados, apresentando uma liberação rápida, pela progesterona (Ecco; Berber, 2014).

Em publicação de Mukherjee, Das e Banerjee (2023), a absorção na glândula mamária, de glicocorticoides e sua ligação aos seus receptores, apresentaram correlações positivas com a absorção de glicose pelo tecido mamário de vacas e, regulam a secreção de β -caseína e α -lactalbumina, sendo considerados lactogênicos.

O nível de concentração maior de cortisol é reflexo do estresse que a vaca passa durante o parto. O cortisol, é um hormônio, dentre outros, que é inibidor endógeno dos efeitos gerados pela progesterona, no qual irá auxiliar para a progesterona ser convertida em estrógenos, agindo sobre as enzimas inativadoras da progesterona, aumentando dessa forma a quantidade de receptores para o hormônio ocitocina e liberação de prostaglandinas, interferindo na data do parto. Após o parto, esse pico que o cortisol atingi, começa a reduzir, no qual após três dias do parto, ele retorna aos níveis presentes antes da gestação (Djoković et al., 2014; Kurpińska; Skrzypczak, 2020)

O cortisol atua como um mediador do metabolismo intermediário, promovendo a gliconeogênese hepática (conversão de aminoácidos em carboidratos) e elevando os níveis de glicose no sangue. Além disso, inibe a absorção e utilização de glicose, principalmente em músculos e células de gordura, além de intensificar a taxa de lipólise. Assim, fornece mais glicose e ácidos graxos para a síntese do leite (Engelking, 2010; Stabenfeldt; Greco, 2008). Outra função, importante, desse hormônio é para que a prolactina haja estimulando a expressão do gene da caseína e outros genes do leite (Tucker, 2000).

3.3.2.7. Hormônios tireoestimulante ou tireotropina (TSH) e da tireoide

O TSH é um hormônio peptídico. O hormônio liberador de tireotrofina, secretado pelo hipotálamo, estimula a liberação do TSH pela hipófise e os folículos da glândula tireoide expressam os respectivos receptores de TSH. Dependendo da secreção de TSH, a glândula tireoide produz tiroxina, também chamada de tetraiodotironina (T_4) e, em menor grau, triiodotironina (T_3). Pesquisas anteriores sobre lactação das décadas de 1980 e 1990 indicaram que o número de lactações e a produção total de leite se correlacionavam com as concentrações sanguíneas de hormônio tireoidiano (Steinhoff et al., 2019). Hormônios da tireoide influenciam a síntese do leite, a intensidade e a duração da secreção. (Reece, 2008).

Têm um efeito direto nas células da tireoide, promovendo a produção de coloide e a liberação dos hormônios tireoidianos. Os hormônios tireoidianos são aminas fabricadas a partir

do aminoácido tirosina em combinação com moléculas de iodo. Existem dois hormônios dessa natureza: o T₄, composto por duas moléculas de tirosina e quatro moléculas de iodo, e o T₃, composto por duas moléculas de tirosina e três moléculas de iodo. O T₃ é o mais metabolicamente ativo. (Araújo et al., 2012; Colodel, 2005; Nascimento; Vieira; Silva, 2006).

Além de serem essenciais para o crescimento da glândula mamária, elas também estimulam a produção e a liberação de certas proteínas do leite, como a α -lactalbumina. Ademais, é crucial a contribuição dos hormônios tireoidianos para a ação dos principais hormônios galactopoéticos na glândula. O GH, a PRL e a T₄ intensificam a atividade da enzima 5' desidase na glândula mamária, responsável pela transformação da T₄ em T₃, a forma metabolicamente ativa do hormônio tireoidiano (Araújo et al., 2012; Leite et al, 2007). Pesquisas indicaram que o nível circulante de T₄ é maior em vacas em sua primeira lactação do que em vacas com um estágio de lactação mais avançado (Araújo et al., 2012; Nascimento; Vieira; Silva, 2006).

Os hormônios produzidos pela tireóide têm a capacidade de intensificar a atividade metabólica e o consumo de oxigênio na maioria dos tecidos corporais (Colodel, 2005; Reece, 2008). Os hormônios T₄ e T₃ estão envolvidos na regulação da replicação celular, desenvolvimento e diferenciação dos tecidos, consumo de oxigênio bem como no metabolismo e síntese de carboidratos, lipídeos e proteínas. Também atuam no controle da produção de receptores das somatomedinas e há evidências que o T₄ e o T₃ influenciem a síntese e secreção de GH pela hipófise. Esses hormônios têm sua secreção estimulada pela TSH e o ACTH (Conrad, 2011).

A administração do hormônio liberador de tirotropina (TRH) ou de T₄ tiveram como efeito o aumento da produção de leite em vacas. O efeito lactogênico dos hormônios tireoidianos deve-se a sua ação no metabolismo e absorção de nutrientes na glândula mamaria (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

3.3.2.8. Insulina e glucagon

A insulina é um peptídeo produzido pelas células β localizadas nas ilhotas pancreáticas. Reage à ingestão de alimentos, ou seja, durante o período de anabolismo (Eiler, 2007). Em ratos, está envolvida, durante o início da lactação, com a divisão dos nutrientes, aumentando a captação e utilização de lipídeos e glicose pela glândula mamaria. No entanto, em bovinos, a

absorção de glicose, triglicerídeos, aminoácidos, acetato e β -hidroxibutirato é independente da insulina e, sua concentração plasmática foi, em estudo, negativamente correlacionada com a produção de leite. Porém, ao administrar glicose quando a vaca apresenta alta concentração de insulina, aumentou o nível de proteína no leite (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Nas primeiras duas a três semanas pós-parto a sensibilidade à insulina nos tecidos e o nível de insulina plasmática são baixas, fazendo com que as reservas corporais e nutrientes absorvidos são divididos para a síntese de leite. Dessa forma, preferencialmente, a glicose produzida será utilizada pela glândula mamária para a produção de leite. Porém, com o avanço da lactação, após os períodos com maior exigência da glândula mamária por nutrientes e produção láctea, a secreção, nível plasmático e sensibilidade à insulina aumentam, favorecendo assim a deposição de reservas corporais e não sua mobilização, estimulando mais a reposição de reservas corporais e diminuindo a produção de leite (Piantoni; Vandehaar, 2023).

Outro ponto é que a insulina atua na lactação modulando a homeorrese (adaptação metabólica que ocorre em vista das prioridades fisiológicas da vaca durante o período de transição, em que há a necessidade do direcionamento de nutrientes para a colostrogênese e desenvolvimento da glândula mamária), estimulando a síntese de proteína e lipídios e aumentando a utilização de acetato no tecido adiposo. (Baumgard; Collier; Bauman, 2017; Goana, 2001).

Aparentemente o estrogênio aumenta a ação da insulina durante o período seco e lactação e, a progesterona, suprime as ações da insulina durante o final da gestação. A resistência à insulina é comumente observada durante o final da gestação e início da lactação. Durante o final da gestação, o aumento das concentrações séricas dos hormônios estradiol, progesterona e prolactina afeta a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina (Hayirli, 2006).

O glucagon é um hormônio liberado, em resposta à hipoglicemia, pelas células α . Estimula a gliconeogênese, recrutando aminoácidos gliconeogêneses, a β -oxidação e cetogênese de ácidos graxos, estimulando a taxa de produção de glicose hepática., gerando uma lipólise no tecido adiposo e uma degradação acentuada da proteína do musculo esquelético (catabolismo de aminoácidos), com o intuito de produzir glicose via gliconeogênese. Esse aumento nos níveis de glicose sanguínea irá auxiliar o funcionamento de células e do cérebro dependentes de glicose, sendo que, o fígado é o que apresenta maior número de receptores de glucagon (Müller et al., 2017; Sai Kumar, 2023).

3.3.2.9. Paratormônio (PTH)

Durante a lactação, a glândula mamaria coordena grandes fluxos de cálcio (Ca) da circulação materna para o leite. Parte dessa demanda de Ca é atendida, através da mobilização dos estoques esqueléticos através da reabsorção óssea acelerada, pela atuação do PTH (Vanhouten, 2004).

O início da lactação possui vários obstáculos para a vaca de leite, havendo grande aumento na necessidade de Ca (Ca) pela glândula mamaria. Embora esse mineral seja importante para a funcionalidade fisiológica normal, é também necessário no leite e, quando inicia a lactação, a exigência de Ca mais que dobra em um curto período de horas, para poder dar suporte à produção de leite e, principalmente colostro (Goff; Liesegang; Horst, 2014; Seely; Mcart, 2023). Então, vacas de alta produção passam por um período de transição do final da gestação para o início da lactação, desafiador, no qual a demanda de minerais, especialmente o Ca, elevam em mais de 65% para auxiliar a lactogênese no início da lactação e, a demanda de energia, eleva em torno de 2,5 vezes (Degaris; Lean, 2008).

Assim, a manutenção da homeostase do Ca está, geralmente, sob a regulação do hormônio paratireoide. Essa homeostase tem a intervenção de três hormônio: a calcitonina (secretadas na glândula tireoide pelas células C), PTH (secretado pelas glândulas paratireoides) e o 1,25-dihidroxivitamina D, no qual, em resposta ao aumento do PTH sanguíneo, é secretada pelos rins, sendo originada a partir da vitamina D. (Goff; Liesegang; Horst, 2014; Seely; Mcart, 2023).

O PTH é um peptídeo produzido pelas células paratireoidianas e liberado para manter a homeostase mineral no sangue do corpo, sendo sua ação contrária àquela da calcitonina, aumentando, portanto, os níveis de Ca sanguíneo (Engelking, 2010). Sua secreção é estimulada quando há diminuição nos níveis de Ca sanguíneo. Durante o parto a concentração de PTH aumenta para mobilizar Ca ósseo, e os níveis de vitamina D₃ aumentam para que haja uma melhora na absorção de Ca no intestino (Simões, 2009).

Atua diretamente no metabolismo do cálcio nos ossos, estimulando a atividade elevada dos osteoclastos, resultando na lise da matriz extracelular óssea e na liberação de minerais para o sangue. Além disso, reduz a atividade dos osteoblastos, prevenindo a utilização de minerais séricos na formação da matriz extracelular óssea. Este hormônio apresenta receptores nos osteoblastos, enterócitos e células epiteliais renais, aumentando a mobilização de Ca ósseo,

absorção intestinal e a reabsorção renal de Ca do filtrado glomerular (Stabenfeldt; Greco, 2008; Reece, 2008).

O PTH, por meio de seus receptores nos osteoblastos, enterócitos e células epiteliais renais, aumenta a mobilização de Ca ósseo, a absorção renal e a reabsorção renal de Ca do filtrado glomerular. (Berchielli; Pires; Oliveira, 2011). Como efeito secundário no intestino, converte a vitamina D em sua forma ativa (1,25-diidroxicolecalciferol) estimulando a absorção de Ca pelos enterócitos (Stabenfeldt; Greco, 2008; Reece, 2008).

A hipocalcemia estimula a liberação do hormônio. No periparto aumentam os níveis séricos do hormônio paratireoideano que mobiliza de forma drástica Ca desde o osso e estimula a atividade da 1,25 dihidroxivitamina D₃, qual aumenta a absorção de Ca desde o intestino. Durante a lactação, e devido às altas taxas de secreção de Ca no leite, a paratireoidectomia (uma ou mais glândulas paratireoides são removidas) reduz a produção de leite (Goana, 2001).

Assim, durante a lactação, a perda de Ca pelo leite leva a hipocalcemia, que estimula a secreção de paratormônio e, a ação conjunta da calcitonina e do paratormônio, mantém a homeostase do cálcio, protegendo o esqueleto materno frente a perda de Ca, evitando problemas em sua estrutura.

3.3.2.10. Calcitonina

A calcitonina é um peptídeo de 32 aminoácidos, sintetizado nas células C da glândula tireoide como pró-calcitonina. A calcitonina regula os níveis de Ca, sendo secretada quando existe aumento dos níveis circulantes, prevenindo o aumento sérico de Ca e de fósforo durante a lactação, por inibição da reabsorção óssea. Os níveis de calcitonina se elevam ao redor do parto, mas não existe evidência se sua depleção bloqueia a secreção normal de leite (Goana, 2001; Gonzalez, 2002).

Quando as concentrações de Ca no sangue aumentam, a calcitonina inibe a reabsorção de Ca ósseo e aumenta a perda urinária de Ca para diminuir a concentração no sangue (Murray et al., 2008)

Calcitonina apresenta efeitos hipercalcêmicos (níveis altos de cálcio no sangue) e hipofosfatêmicos (níveis baixos de fosfato no sangue), devido a sua ação sobre o osso. No curto prazo esse hormônio diminui a saída de Ca pela membrana óssea osteoblástica-osteocítica, além de diminuir a reabsorção óssea pela inibição da atividade dos osteoclastos. Já no longo prazo

diminui a reabsorção óssea, inibindo a atividade dos osteoclastos. Essa diminuição da reabsorção óssea gera uma menor liberação de fosforo e Ca (Guyton; Hall, 2002, 2011).

Há um aumento da calcitonina na gravidez e durante a lactação. Esses dois acontecimentos são períodos de estresse quando relacionados ao metabolismo do Ca, onde a calcitonina iria atuar como um fator protetor do esqueleto materno, devido ao aumento da demanda de Ca do feto e na produção de leite, havendo grande consumo de Ca na lactação (Borges et al., 1998).

3.3.2.11. Ocitocina

Trata-se de um hormônio produzido pelo hipotálamo e liberado pela glândula pituitária posterior. Ele atua contraindo as células mioepiteliais que revestem os alvéolos, levando à ejeção do leite (Giugliani, 2004).

A ocitocina é considerada o hormônio da ejeção do leite, sendo um requisito básico para a lactogênese. É também considerado como hormônio galactopoiético. Maiores valores de concentração encontrados no início da lactação do que no final. Sua secreção é inibida pela adrenalina (Galvão, 2006). Durante a lactogênese, que é o início da produção de leite, esse hormônio tem a função de ejeção do colostro, no qual sua liberação se dá pela neuro-hipófise em resposta ao estímulo externo gerado pela ordenha ou sucção do neonato, tendo ação sobre as células mioepiteliais que se encontram ao redor dos alvéolos mamários, gerando a contração dessas células, expulsando o leite dos alvéolos para os ductos mamários. Assim, é durante a lactogênese II que a ocitocina auxilia na contração das células mioepiteliais, promovendo a ejeção do colostro após o parto (Tucker, 2000).

A meia-vida da OT é curta, entre dois a três minutos, sendo rapidamente degradada pela enzima ocitocinase (Dang; Singh; Aggarwal, 2022), e a concentração necessária para desencadear a ejeção do leite é baixa. Dois minutos após o início da ordenha a concentração plasmática de OT atinge o pico, declinando gradativamente até atingir concentrações basais dentro de 10 a 15 minutos (Lollivier et al., 2002).

O estímulo para ejeção do leite deve ser contínuo durante a ordenha para que a remoção deste ocorra satisfatoriamente. Dessa forma, as células mioepiteliais são impedidas de relaxarem, porque o contrário provoca o retorno do leite aos alvéolos e pequenos ductos (Bruckmaier; Gross, 2017). O atraso no início da ordenha após a pré-estimulação causa redução

da concentração de OT durante dois a quatro minutos depois de iniciada a ordenha (Bruckmaier; Wellnitz, 2008).

3.3.3. Galactopoiese

A Galactopoiese pode ser definida como a manutenção da lactação estabelecida, que requer a conservação do número de células alveolares, intensa atividade de síntese celular e a eficácia do reflexo de ejeção do leite. Essa fase depende da síntese e remoção do leite (Moraes, 2016; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023). A produção de leite, em vacas, apresenta uma curva dinâmica, apresentando uma etapa de aceleração rápida, no qual pode atingir o pico próximo a seis semanas e depois inicia a etapa de declínio até a finalização da lactação. A curva de lactação em vacas (figura 9), pode ser segregada em três fases, inicial (1 a 100 dias), intermediária (101 a 200 dias) e tardia (201 a 300 dias). Após a última fase, tem-se o período seco de 65 dias (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

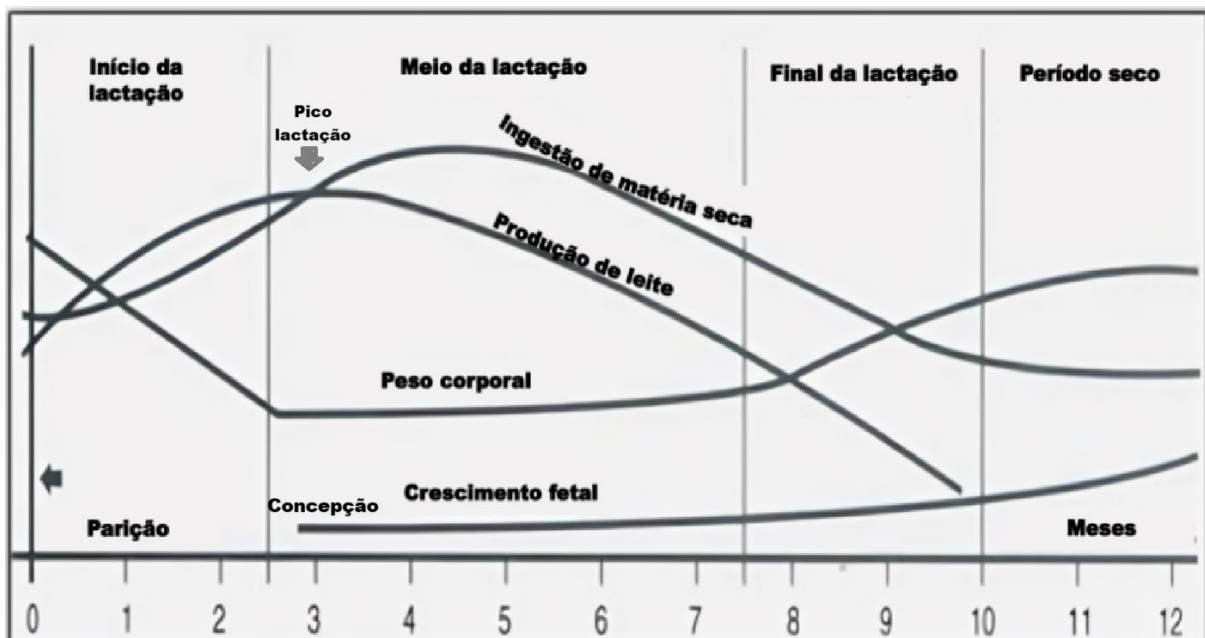


Figura 9: As fases do ciclo lactacional, em meses, de vacas leiteiras. Fonte: Adaptado de Signoretti et al. (2010).

Durante o início e pico da lactação, a vaca apresenta uma elevada necessidade de energia, no qual, nesse período, apresenta um balanço energético negativo (BEN) e, a necessidade de mobilizar as reservas corporais, acarreta a queda do peso corporal nesse período

crítico, sendo que, a capacidade das vacas em conseguir manter o pico de produção de leite com a menor queda possível, é chamada de persistência da produção (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

A glândula mamaria necessita garantir uma quantidade suficiente de células secretoras, através do aumento da proliferação celular e a diminuição do apoptose (morte) celular. Os principais hormônios requeridos para a manutenção da lactação são: PRL, GH ou STH, TSH, T₃ e T₄, glicocorticoide, ovarianos (estrogênio e progesterona), insulina, PTH, (Reece, 2008; Engelking, 2010; Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Para poder manter o processo de lactação durante todo o ciclo, o animal depende da interação contínua entre vários hormônios como a insulina, TSH, T₃ e T₄, STH, glicocorticoides e o PTH. O ACTH irá manter a lactação exercendo efeito na manutenção do número de células mamárias e a atividade metabólica. O PTH irá estimular o aumento da concentração de células plasmáticas e o rendimento. Já os hormônios da tireoide irão influenciar na síntese do leite, na intensidade e duração da secreção (Ecco; Berber, 2014)

Um complexo hormonal regula a lactação, contudo, a menos que o leite seja frequentemente retirado da glândula mamária, a produção de leite não se mantém, mesmo com um estado hormonal apropriado. A ocitocina é indispensável para a extração do leite, ao passo que vários outros hormônios são fundamentais para a contínua síntese e secreção do leite (Moraes, 2016).

3.3.3.1. Prolactina

A função da prolactina, na galactopoiese, em monogástricos está bem definida, no qual, em estudos com coelhos, teve como ação, ao ser administrada, o aumento da síntese e secreção de leite na fase inicial da lactação e, em ratos, quando a prolactina era suprimida, gerou a diminuição da secreção de leite. Porém, em ruminantes, o papel galactopoiético da prolactina era, ainda, questionável, pois em estudos, nem sua supressão e nem sua administração estavam correlacionadas com a produção de leite nas vacas. Porém, estudos recentes relataram que esse hormônio está envolvido na galactopoiese em vacas, no qual ocorre sua secreção durante a amamentação e/ou a ordenha, como resposta à estimulação da glândula mamaria (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Dois fatores possuem estreita relação com a liberação de PRL: em primeiro lugar, requer um tempo após o início da remoção do leite para atingir o pico máximo de secreção do hormônio, normalmente de 30 minutos. Em segundo lugar, é necessária a remoção permanente do leite em intervalo próximo a 12 horas para estimular a liberação de PRL. Os valores de PRL em circulação diminuem na medida que a lactação avança (Goana, 2001).

Os estímulos são enviados ao hipotálamo, onde a produção de dopamina é interrompida, já que a dopamina atua como um bloqueador da secreção de PRL. Além disso, há estímulo para a produção de peptídeo intestinal vasoativo, que atua como um dos impulsionadores para a liberação de prolactina (Araújo et al., 2012; Stabenfeldt; Greco, 2008). A intensificação da frequência de ordenha potencializa a capacidade da PRL de se fixar na glândula mamária, sendo possível que a falta da remoção do leite afete a capacidade de resposta da glândula mamária à PRL (Lacasse et al., 2016)

No processo de amamentação, o nível de prolactina se eleva e, após 3 horas após os estímulos dos tetos, o nível de prolactina atinge seu pico e vai diminuindo gradualmente. Dessa forma o estímulo dos tetos na retirada do leite estimula mais a produção de leite (Órfão; Gouveia, 2009).

A glândula mamária de mamíferos no período de lactação apresenta uma necessidade grande de quantidade de aminoácidos (AA) para poder dar suporte a toda síntese proteica do leite (Zhou et al., 2020). Dessa forma, em estudo realizado por Zhou et al. (2020), foi relatado que o tratamento utilizando PRL elevou a captação de AA pelas células epiteliais da glândula mamária.

Olazabal et al. (2000) relataram que a prolactina estimula a proliferação de células epiteliais mamárias e, também, protege essas células do apoptose, suprimindo a expressão de um inibidor da ação do IGF. A PRL, através de vários resultados, aumenta o consumo de ração para fornecer os nutrientes necessários para sustentar a lactação (Lacasse et al., 2016).

A inibição da PRL pode ser um mecanismo para facilitar a secagem, principalmente em vacas de alto rendimento, pois reduzirá a produção de leite, acelera a taxa de involução mamária após o termino da ordenha e reduz a suscetibilidade à novas infecções intramamárias (Lacasse et al., 2016).

A função galactopoiética da PRL em vacas é ainda mais evidenciado no fato que os níveis de PRL e a produção de leite aumentam em fotoperíodo de dia longo e, a aplicação de melatonina, no qual é secretada pelo animal no período noturno, por aproximadamente doze

semanas, gerou a queda no nível de prolactina e na produção de leite. Dessa forma, através desses relatos, fica evidente que a PRL estimula a produção de componentes do leite através da indução da atividade secretora no epitélio mamário, já que seus antagonistas resultaram na queda da produção de leite, uma consequência da redução da atividade celular (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

3.3.3.2. Ocitocina

Na fase da galactopoiese, o hormônio ocitocina torna-se mais proeminente, sendo liberado em resposta a estímulos externos na glândula mamaria, como a ordenha ou a sucção do neonato. Sua liberação gera a contração das células mioepiteliais, que se encontram ao redor dos alvéolos, resultando na ejeção do leite presente nos alvéolos, indo para os ductos lactíferos e depois para o exterior. Esse hormônio atua juntamente com a prolactina, no qual mantém o estímulo endócrino para a produção de leite, e a ocitocina, garante o esvaziamento regular da glândula mamaria, o que é essencial para a manutenção da produção de leite (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Além da sua função na ejeção do leite, a ocitocina tem influência na melhoria da qualidade do leite, pois quando a retirada do leite de dentro do animal é mais eficiente, há diminuição na quantidade de leite retido, contribuindo para a menor contaminação por microrganismos pelo excesso de leite retido. A diminuição da pressão mamaria, causada pelo leite, diminui lesões internas nos tecidos e impede a lesão de locais, evitando infecções mamarias. Além disso, a diminuição da pressão mamaria estimula a secreção de leite (Sharif; Muhammad, 2008). Estudo realizado por Reis, Demeu e Caldeira (2019), constatou aumento na produção de leite com a aplicação de ocitocina diária imediatamente após a ordenha.

3.3.3.3. Hormônio do crescimento (GH) ou somatotrópico (STH)

A ST apresenta um efeito único no estímulo de desenvolvimento da glândula mamaria e da lactação. Apresenta um efeito galactopoiético, estimulando o fluxo sanguíneo na glândula mamária, coordenando o metabolismo para alterar a entrega de nutrientes para a glândula mamaria, favorecendo o fluxo de nutrientes para o aumento da produção de leite (Conrad,

2011). As concentrações plasmáticas de GH permanecem altas durante os primeiros 3 meses de lactação (Accorsi, 2005).

Entre as ações da somatotropina estão: estimular a biossíntese de α -lactalbumina, uma proteína importante para o sistema imunológico do neonato, na glândula mamária, aumentar a distribuição de aminoácidos para a produção de proteínas do leite, aumentar a mobilização de lipídios quando o animal está em balanço energético negativo, permitindo a maior utilização de ácidos graxos livres, para poupar glicose, estimulação da capacidade do fígado para metabolizar propionato como fonte de glicose, aumentar a taxa de gasto de glicose para sintetizar lactose no tecido mamário, porém reduzindo a taxa de oxidação de glicose em outros tecidos (Gonzalez, 2001).

A atuação de GH no metabolismo das células mamárias envolve efeitos indiretos realizados mediante a síntese e a secreção de metabólitos intermediários no fígado, chamados de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-II) (Ecco; Berber, 2014; Tucker, 2000).

O STH é um hormônio hiperglicemiante, que estimula a glicogenólise e promove um maior fornecimento de glicose ao tecido mamário, sem diminuir os níveis basais de glicose, uma vez que inibe a oxidação de glicose em outros tecidos. Também desempenha um papel no metabolismo lipídico do corpo da vaca, estimulando a lipólise (liberação de ácidos graxos livres na circulação sanguínea) e elevando a concentração de ácidos graxos de cadeia longa no leite. Embora aumente os níveis sanguíneos de Ca, magnésio e fosfato, isso não altera os níveis desses minerais na secreção do leite (Stabenfeldt; Greco, 2008; Reece, 2008; Rodrigues; Corrêa, 2008).

Em estudo realizado por Cattaneo et al. (2023), o STH, relacionando a primeira lactação e a segunda lactação, não houve diferença no período de transição, porém sua concentração foi menor na segunda lactação. enquanto o glucagon circulante, que será revisado nos próximos tópicos, foi maior na segunda lactação. Com esses resultados, há a concordância com as diferenças na produção de leite, além de conseguirem confirmar a hipótese, parcialmente relacionada a diferentes níveis de maturidade, de haver um status hormonal e metabólico distinto entre as duas primeiras lactações.

Neste estudo realizado por Cattaneo et al. (2023), foi observado na segunda lactação, no período de transição, menor IGF-1, no qual foi consistente com o balanço energético negativo mais severo. Porém, na sua função de priorizar a produção de leite na distribuição dos

nutrientes, é associada ao aumento das concentrações de bST, com a finalidade de promover os efeitos de bST na gliconeogênese e lipólise. A proporção, prejudicada antes do parto, de IGF-1:bST irá contribuir para fomentar o uso das reservas lipídicas, além de outras consequências possíveis no nível metabólico, como durante a captação lipídica quando as adipocinas, que atuam na resposta imune e em muitos tecidos são liberados (Häussler et al., 2022). Outro ponto foi que o aumento do nível de bST foi observado posteriormente durante a lactação, relacionado, provavelmente, ao estado de crescimento ainda das vacas primíparas (Cattaneo et al., 2023).

Acredita-se que o GH se liga a receptores nos hepatócitos, e assim estimula o aumento da secreção de IGF-I, que por meio de seus receptores específicos nas células do estroma intralobular, nas células epiteliais mamárias, nos vasos sanguíneos e capilares da glândula mamária, ligam-se a essas células e mediam as ações do GH. O GH apresenta ação anabólica, promovendo o aumento do fluxo sanguíneo no local de ligação do IGF-I, estimula a síntese de tecido mamário e inibe a involução desse tecido agindo na mitose celular em tecidos com células somáticas, havendo equilíbrio entre células somáticas secretoras e mortas (apoptose). Além disso, promove a síntese de DNA e proteínas, aumento de absorção de cátions, glicose, vitaminas e outros metabólitos, além do aumento na proliferação de células do tecido mamário que é influenciado tanto pelo IGF-I local como o sistêmico (Collier; Romagnolo; Baumgard, 2011; Conrad, 2011; Ecco; Berber, 2014; Martins; Costa; Silva, 2010).

O emprego do hormônio bST exógeno para incrementar a produção de leite foi um dos primeiros produtos potenciais oriundos da biotecnologia de produção animal, alcançando resultados sem modificar o valor genético dos animais. No entanto, os resultados não se devem a um aumento na proliferação de células alveolares, mas sim ao compartilhamento mais eficiente dos nutrientes presentes nos tecidos do corpo para a produção do leite (Reece, 2008; Rodrigues; Corrêa, 2008).

3.3.3.4. Estrogênio e Progesterona

Em estudo, foi relatado que a aplicação de estrógeno gera a queda na produção de leite em vacas e, vacas leiteiras não prenhes que foram ovariectomizadas (remoção de um ou ambos os ovários), melhorou a persistência da lactação. Já a progesterona, apresenta um efeito negativo na lactogênese, porém, na fase de galactopoiese, no qual a lactação já está estabelecida, a

progesterona não tem ação sobre a produção de leite, devido ao tecido da glândula mamaria não possuir receptores de progesterona durante o período de lactação, tendo maior afinidade pela gordura do leite do que pelo seu próprio receptor intracelular (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Estudos já relataram que por volta dos 100 dias de gestação há queda na produção de leite, período no qual coincide com a secreção inicial de estrogênio pela unidade feto-placenta (Bormann et al., 2002).

3.3.3.5. Insulina e glucagon

A insulina irá estimular com que a glicose, após as refeições, seja armazenada e gere redução na degradação de proteínas nos tecidos periféricos, enquanto o glucagon estimula a gliconeogênese hepática e a mobilização de glicogênio na fase pós-absortiva (Baumgard; Collier; Bauman, 2017).

O metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas é afetado pela insulina. Facilita a entrada de glicose nas células do corpo, promovendo a glicogenólise e a glicogênólise. Adicionalmente, melhora o transporte da maioria dos aminoácidos para o músculo, promove a formação de proteínas e impede o catabolismo proteico, promove a formação de lipase lipoproteica, inibe a lipase intracelular e intensifica a esterificação de ácidos graxos. Em outras palavras, diminui os níveis sanguíneos de glicose, ácidos graxos e aminoácidos, estimulando a transformação desses compostos dentro das células em sua forma de armazenamento (Engelking, 2010).

Nos bovinos, a glândula mamaria utiliza glicose, acetato, β -OHbutirato e triglicerídeos sem a necessidade de insulina. Assim, as concentrações de insulina são baixas no começo da lactação (quando a produção de leite é elevada, ou seja, as células alveolares mamarias precisam de mais glicose, que não é direcionada tanto para outros tecidos que precisem de insulina), e sobem gradualmente até o término da lactação (quando a produção de leite é reduzida, isto é, as células alveolares mamárias já não precisam da mesma quantidade de glicose como antes, que é direcionada para outros tecidos) (Stabenfeldt; Greco, 2008; Reece, 2008).

De acordo com Mukherjee, Das, Banerjee (2023) o nível de insulina está correlacionado negativamente com a produção de leite, porém, a aplicação de insulina simultaneamente com uma suplementação extra de glicose, irá estimular a lactação. Outro ponto relatado é que a

insulina não tem nenhuma ação relacionada a absorção da glândula mamária de aminoácidos, glicose, triglicerídeos, acetato e β -hidroxibutirato.

Com os novos dados avaliados e apresentados por Menzies et al. (2009), mostram que a insulina tem um impacto direto sobre a glândula mamária bovina, confirmando o papel desse hormônio na indução coordenada da expressão do gene da proteína do leite, provando que a insulina estimula a síntese da proteína do leite em níveis variados nas células epiteliais mamárias.

O glucagon atua de forma oposta à insulina, estimulando a glicogenólise e a gliconeogênese. Os níveis de glucagon aumentam entre os dias 5 a 30 da lactação, o que sugere um papel de controle do metabolismo energético durante o início da lactação (Goana, 2001). Durante a lactação, o aumento gradual do glucagon irá ajudar na recuperação da glicemia, por ser um hormônio hiperglicêmico, em níveis de baixa glicose, responde promovendo a produção hepática de glicose, como dito, aumentando a gliconeogênese e glicogenólise a partir de aminoácidos, aumentando a glicemia (Cattaneo et al., 2023; Zhang; Wang 2008).

A aplicação de glucagon em vacas periparturientes (próximas do parto ou que acabaram de parir) gerou o aumento na insulina e na glicose plasmática e causou uma diminuição nos triglicerídeos hepáticos, ácidos graxos não esterificados e do corpo cetônico β -hidroxibutirato (Nafikov et al., 2006). Esse resultado obtido foi semelhante ao observado no estudo após o primeiro mês de lactação, no qual teve aumento no glucagon e as houve o retorno das concentrações fisiológicas de metabolitos sanguíneos (Cattaneo Et Al., 2023; Premi et al., 2021)

3.3.3.6. Glicocorticoides

Os glicocorticoides são fundamentais para a manutenção da saúde e adaptação metabólica durante a lactação e período de transição das vacas de leite, auxiliando a gerenciar a demanda energética aumentada e o estresse fisiológico. Também, agirão na manutenção das células e da atividade metabólica da glândula mamária para a manutenção da produção do leite (Kurpińska; Skrzypczak, 2020) Além disso, a ordenha também induz a liberação de glicocorticoides (Ponchon, 2017)

A concentração mais elevada de cortisol ocorre na segunda semana de lactação, onde, além de contribuir para o metabolismo de carboidratos e lipídios, promove a diferenciação

do retículo endoplasmático rugoso e do aparelho de Golgi das células alveolares. (Stabenfeldt; Greco, 2008).

De acordo com Mukherjee, Das, Banerjee (2023), as evidências encontradas sobre o efeito na galactopoiese dos glicocorticoides, em ruminantes, é controversa, pois, há estudos que relatam que há redução na produção de leite em vacas que passaram por adrenalectomia (procedimento cirúrgico para a remoção de uma ou ambas as glândulas suprarrenais) e, há estudos que relatam que a aplicação de dexametasona irá gerar a inibição da produção de leite em vacas. A administração, em concentrações terapêuticas, de hormônios adrenocorticotróficos e de glicocorticoides, suprimiu a lactação em vacas. Supõe-se que essa ação negativa na galactopoiese pelos glicocorticoides é devido a redução da resposta mamária à prolactina ou pela inibição da liberação de prolactina. Outro fator é que os glicocorticoides iram causar a queda do IGF-I plasmático em cabras e vacas.

De acordo com Kuo et al. (2015), os glicocorticoides causam um estado de resistência à insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo, reduzindo a captação de glicose nesses locais. O estresse tem possibilidades de suprimir a produção de leite, associado com vários resultados negativos, podendo citar a maior suscetibilidade à metrite e mastite e a ingestão reduzida de ração. A resposta ao estresse é mediada em grande parte pelo sistema endócrino, como a diminuição da capacidade em responder a ocitocina, gliconeogênese e preservação da glicose e imunossupressão. Várias dessas alterações são lideradas pelo aumento de glicocorticoides circulantes, como o cortisol, no qual sua concentração é elevada devido a resposta a estressores (Hong et al., 2019; Menta et al. 2022; Romero et al., 2015; Sadovnikova et al., 2022).

3.3.3.7. Hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos, T_3 e T_4 , são por natureza galactopoiéticos. A alimentação com tiroproteína ou a aplicação de T_3 e T_4 geram um aumento, por dois a quatro meses, na produção de leite. A suplementação desses hormônios no período de balanço energético negativo (BEN) no início da lactação da vaca surti pouco efeito na galactopoiese, pois o efeito galactopoiético do T_3 e T_4 é mediado pelo aumento do metabolismo. A utilização de tiroproteínas ou de T_3 e T_4 , a longo prazo, aumenta, durante o início da lactação, a produção

de leite, porém, no final da gestação há um declínio rápido. Além disso, os hormônios tireoidianos irão potencializar a ação de outros hormônios que agem na galactopoiese para a síntese de caseína e lactose, como a prolactina (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Podem afetar a lactação, desenvolvimento e função da glândula mamária de várias formas. Atuam em todo o corpo, regulando o metabolismo basal, síntese e degradação de proteínas e lipídios. O metabolismo do tecido mamário é diretamente afetado por esses hormônios tireoidianos. Assim, para o funcionamento ideal da glândula mamária é preciso um nível muito preciso desses hormônios circulantes, pois tanto a deficiência quanto o excesso causa problemas na ejeção e síntese do leite (Jabn; Hapon, 2006)

3.3.4. Involução mamária

Processo biológico que ocorre na glândula mamária em lactação, no qual o tecido, após o cessamento da secreção do leite, passa por vários processos de remodelação para o animal voltar ao estado de não lactante. Esse período de involução é conhecido como período seco, necessário para maximizar a produção na próxima lactação. A involução mamária apresenta duas fases, a fase reversível, no qual os processos de involução podem ser interrompidos por determinados estímulos, como o da sucção, voltando ao estado produtivo. A segunda fase é a irreversível, no qual a glândula mamária não é capaz de retornar ao estado de lactação sem passar pelos estímulos da mamogênese e lactogênese (Mukherjee; Das; Banerjee, 2023).

Essa etapa é caracterizada pela redução no número de células epiteliais e na sua atividade. Células adiposas ocuparão os espaços que eram ocupados pelos alvéolos que sofreram degeneração (Moraes, 2016). Outra característica desse processo é a morte apoptótica das células epiteliais mamárias e sua remoção por fagócitos. Esse apoptose é regulado por fatores locais, que predominam, e fatores endócrinos (Capuco; Ellis, 2013).

3.3.4.1. Estratégia hormonais para acelerar a involução mamária

Alguns estudos identificaram que utilização de estradiol é um possível fator para acelerar a involução mamária. A administração, em vacas lactantes, de 17 β -estradiol (E2) gerou a regressão da glândula mamária e, conseqüentemente, a queda na produção de leite, mostrando

um papel dos estrogênios na regulação da involução mamária das vacas, podendo ser utilizada na secagem, acelerando a involução (Delbecchi et al., 2005).

A inibição da PRL pode ser utilizada como uma ferramenta para acelerar a involução mamária. Em estudos, ao utilizarem um agonista da dopamina, chamado quinagolida, para inibição da secreção de PRL, resultou na redução da produção de leite e, além disso, gerou uma menor proliferação celular e um maior apoptose no tecido mamário das vacas tratadas com essa substância (Boutinaud et al., 2012; Lacasse et al., 2011, 2016).

Outro agonista da dopamina, a cabergolina, foi utilizada em estudo para facilitar a secagem em vacas, no qual resultou em uma redução da síntese de leite, diminuindo a pressão do úbere, o vazamento de leite e a firmeza do úbere e, também, resultou no aumento da esfoliação das células epiteliais mamárias, na remodelação da matriz extracelular da glândula mamária e acelerou as mudanças na composição das secreções, indicativo da aceleração da involução (Bach; De-Prado; Aris, 2015; Bertulat et al., 2017; Boutinaud et al., 2017).

3.4. Participação da leptina na glândula mamária

O tecido adiposo é considerado o principal armazenar de energia no corpo para o excesso de energia consumida, porém, pode ser considerado um órgão endócrino e metabólico muito ativo, podendo secretar e expressar muitos fatores biologicamente ativos, no qual realizam a regulação da homeostase metabólica, sensibilidade à insulina e secreção, saciedade e distribuição de gordura. A leptina foi uma das primeira adipocinas caracterizada em mamíferos, porém, ela não é somente secretada e expressa pelos adipócitos, mas, também, pela mucosa gástrica e células epiteliais e miócitos da glândula mamária (Coelho; Oliveira; Fernandes, 2013; Häussler et al., 2022).

Os receptores de leptina estão localizados em vários tecidos, como na glândula mamária, tecido adiposo, hipotálamo, hipófise anterior e nas células medulares da adrenal (Saleem et al., 2015). A leptina age de forma endócrina, autócrina e parácrina, modulando o gasto energético e a ingestão de alimentos. Esse hormônio, em vacas de leite, apresenta seu pico no período seco e apresenta uma queda acentuada na primeira semana pós-parto (Contreras; Strieder-Barboza; Raphael, 2017; William; Ceddia; Curi, 2002)

Esta adipocina é classificada com um modificador do metabolismo, no qual influencia a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente a absorção de glicose pelas células, para poder

direcionar nutrientes para os tecidos e órgãos mais ativos metabolicamente. Outro ponto é que, a queda na concentração plasmática de leptina no parto, possivelmente está relacionada à lipólise intensa e a mobilização de gordura, reduzindo a quantidade de tecido adiposo, responsável pela queda dos níveis de leptina e do escore de condição corporal. Outro ponto é que a leptina influencia a proliferação das células epiteliais mamárias e as ramificações dos ductos e, na lactação, irá retardar a involução e influenciar a expressão do gene de proteínas do leite. Esses fatos colaboram com fato de a leptina estar relacionada com a remodelação das células epiteliais, do tecido da glândula mamária (El-Koly et al., 2015)

A leptina apresenta uma estrutura semelhante ao do GH e há possibilidade dela se ligar às proteínas de ligação do GH (Hashemi et al., 2011; Saleem et al., 2015). Além disso, a leptina foi encontrada associada às características de qualidade e à produção de leite, como na quantidade de proteína e gordura no leite (Kulig, 2009; Saleem et al., 2015).

Durante a lactação, a leptina é secretada pela glândula mamária. Existe proposições que a leptina pode apresentar a função de avisar o sistema nervoso central (SNC) sobre as reservas de gordura (energia) para suportar a demanda de energia e poder garantir a lactação (Casabiell et al., 2001; Saleem et al., 2015). Há uma queda na concentração de leptina à chegada do parto, podendo ser importante para gerar a hiperfagia, que é necessária para a produção de leite, servindo como um sinalizador para estimular a ingestão de alimento para aumentar o consumo de energia (El-Koly et al., 2015; Zhang; Wang, 2008). Além disso, esse hormônio diminui a secreção de catecolaminas, sem alterar sua síntese, pelas células medulares e diminui a síntese e secreção de cortisol, pelas células corticais adrenais bovinas (Saleem et al., 2015).

No início da lactação, a queda da leptina plasmática é uma das responsáveis pela redução na secreção do hormônio tireoidiano, no qual, desencadeia mecanismos de economia de energia no músculo esquelético e outros tecidos de suporte (Caixeta et al., 2017). O acúmulo de triglicerídeos gera o aumento dos adipócitos, no qual sintetizam a leptina, afetando o peso corporal através de centros hipotalâmicos que irão controlar o gasto de energia e a ingestão de alimento (El-Koly et al., 2015; Hafeezullah, 2006). Outro ponto é que a leptina, no lúmen intestinal, irá ter ação na regulação de absorção de açúcar, que irá reduzir absorção de galactose ou de glicose de forma reversível e rápida (Ducroc, 2007; El-Koly et al., 2015).

Em vacas que apresentam um balanço energético positivo ou com maior escore de condição corporal (ECC), a leptina plasmática é regulada pela insulina, no qual apresentou

concentrações mais elevadas de leptina plasmática, sendo que, ao passo que a deficiência nutricional irá gerar uma redução na insulina plasmática que irá mediar uma queda na leptina plasmática (Kokkonen et al., 2005; El-Koly et al., 2015).

A leptina aumenta a expressão de β -lactoglobulina e de α -caseína e, também aumenta a síntese de ácidos graxos, com a condição da presença de prolactina. Há dados que demonstram que a leptina tem ação importante na lactogênese da glândula mamária e, também, sua ação depende da presença de prolactina. (El-Koly et al., 2015)

O nível basal de leptina plasmática em coordenação com a leptina sérica do leite, funcionam como um sinal regulador parácrino ou autócrino no tecido da glândula mamária, regulando a produção de leite através das células epiteliais mamária durante o início da lactação (El-Koly et al., 2015).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão dos hormônios que estão envolvidos no desenvolvimento e crescimento da glândula mamária e envolvidos na lactação, são fundamentais para a otimização da produção leiteira e saúde das vacas. Todos os hormônios são essenciais, mas há alguns que são indispensáveis, como a prolactina, somatotropina, hormônio tireoidianos, progesterona e estrógeno, no qual dependem da ação simultânea entre eles. Mudanças endócrinas que acontecem durante o período de transição são vitais para a adaptação e produção das vacas à nova fase lactacional.

Durante todo o desenvolvimento do animal, é necessário um manejo adequado, necessitando de maior atenção à períodos que podem afetar toda a produção do animal, como na fase pré-púbere, da mamogênese, no qual erro na alimentação irá afetar toda a composição da glândula mamária em tecido conjuntivo, tecido secreto e tecido adiposo. A fase de transição, no qual deve-se realizar a secagem da vaca, também é de extrema importância para que a próxima lactação não seja afetada em produtividade.

A compreensão dos mecanismos hormonais pode levar a utilização de práticas de manejo mais eficazes, minimizando os riscos na redução da produção e saúde da vaca. Intervenções estratégicas baseadas no conhecimento hormonal podem ser utilizadas para melhorar o desempenho da vaca.

5. RESUMO

PECUÁRIA BOVINA LEITEIRA-HORMÔNIOS DA LACTAÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta revisão foram abordados artigos científicos acerca da relevância dos hormônios lactantes em vacas de leite. Para isso, foram empregadas informações de várias fontes, incluindo instituições de pesquisa, sites especializados, revistas especializadas, boletins técnicos, circulares técnicas, artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, além de livros. A glândula mamária é um tecido especializado, anatomo-morfológicamente adaptado a processos filtrativos e bioquimicamente complexo. Reprodução e lactação são partes do mesmo processo. Alguns hormônios envolvidos na gestação são também responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento da glândula mamária, em uma relação estreita entre crescimento fetal e desenvolvimento mamário (mamogênese). Próximo do parto e intimamente ligado aos eventos fisiológicos que causam a expulsão do feto, é iniciada a função secretora por parte da glândula (lactogênese). A galactopoiese é a manutenção da lactação que requer a conservação do número de células alveolares. A ação hormonal juntamente com outros aspectos como nutricional, reprodutivo, sanitário, entre outros proporcionará um processo lactacional adequado na vaca leiteira.

Palavras-chave: Lactação. Prolactina. Produção de leite. Vaca leiteira. Úbere.

6. SUMMARY

DAIRY BOVINE CATTLE-LACTATION HORMONES: BIBLIOGRAPHIC REVIEW

This review looked at scientific articles on the relevance of lactating hormones in dairy cows. To this end, information from various sources was used, including research institutions, specialized websites, journals, technical bulletins, technical circulars, articles published in national and international journals, as well as books. The mammary gland is a specialized tissue, anatomically-morphologically adapted to filtration processes and biochemically complex. Reproduction and lactation are part of the same process. Some hormones involved in pregnancy are also responsible for the growth and development of the mammary gland, in a close relationship between fetal growth and breast development (mammogenesis). Close to parturition and closely linked to the physiological events that cause the expulsion of the fetus, the secretory function of the gland (lactogenesis) is initiated. Galactopoiesis is the maintenance of lactation that requires conservation of the number of alveolar cells. The hormonal action along with other aspects such as nutritional, reproductive, sanitary, among others, will provide an adequate lactation process in the dairy cow.

Key words: Dairy cow. Lactation. Milk production. Prolactin.Udder.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCORSI, P. A. et al. Leptin, GH, PRL, insulin and metabolic parameters throughout the dry period and lactation in dairy cows. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 40, n. 3, p. 217-223, 2005.

AKERS, R. M. et al. Local IGF-I axis in peripubertal ruminant mammary development. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 5, p. 43-51, 2000.

ARANTES, K. A. **Classificação de úberes, tetos e lesões do ducto papilar em vacas com aptidão leiteira**. 2014. 49p. Tese (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais Escola de Veterinária, Belo Horizonte.

ARAÚJO, G. D. et al. Aspectos morfológicos e fisiológicos de glândulas mamárias de fêmeas bovinas–revisão de literatura. **Pubvet**, v. 6, p. Art. 1478-1483, 2012.

AUCHTUNG, T. L. et al. Effects of photoperiod during the dry period on prolactin, prolactin receptor, and milk production of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 88, n. 1, p. 121-127, 2005.

BACH, A.; DE-PRADO, A.; ARIS, A. The effects of cabergoline administration at dry-off of lactating cows on udder engorgement, milk leakages, and lying behavior. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 10, p. 7097-7101, 2015

BAUMGARD, L. H.; COLLIER, R. J.; BAUMAN, D. E. A 100-Year Review: Regulation of nutrient partitioning to support lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 12, p. 10353-10366, 2017.

BERCHIELLI, T. T.; PIRES, A. V.; OLIVEIRA, S. G. **Nutrição de Ruminantes**. 2. ed. Jaboticabal: Funep, 2011. 616 p.

BERNIER-DODIER, P. et al. Effect of dry period management on mammary gland function and its endocrine regulation in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 10, p. 4922-4936, 2011.

BERTULAT, S. et al. Effect of a single injection of cabergoline at dry off on udder characteristics in high-yielding dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 4, p. 3220-3232, 2017

BLOISE, E. **Expressão e Localização de β A/ β B Ativina, Seus Receptores ActRIB e ActRIIA, de α -Inibina e de Folistatina na Glândula Mamária Bovina Gestacional**. 2007. 83p. 2007. Tese de Doutorado. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas) -Universidade Federal de Minas.

BORGES, M. F. et al. Calcitonin deficiency in early stages of chronic autoimmune thyroiditis. **Clinical endocrinology**, v. 49, n. 1, p. 69-75, 1998.

BORMANN, J. et al. Estimating effects of permanent environment, lactation stage, age, and pregnancy on test-day yield. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 1, p. 263. e1-263. e21, 2002.

BOUTINAUD, M. et al. Mammary cell activity and turnover in dairy cows treated with the prolactin-release inhibitor quinagolide and milked once daily. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 1, p. 177-187, 2012

BOUTINAUD, M. et al. Inhibiting prolactin by cabergoline accelerates mammary gland remodeling during the early dry period in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 12, p. 9787-9798, 2017.

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.

BRUCKMAIER, R. M.; GROSS, J. J. Lactational challenges in transition dairy cows. **Animal Production Science**, v. 57, n. 7, p. 1471-1481, 2017.

BRUCKMAIER, R. M.; WELLNITZ, O. Induction of milk ejection and milk removal in different production systems. **Journal of animal science**, v. 86, n. suppl_13, p. 15-20, 2008.

CAIXETA, L. S. et al. Effect of circulating glucagon and free fatty acids on hepatic FGF21 production in dairy cows. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 313, n. 5, p. R526-R534, 2017.

CAPUCO, A. V.; ELLIS, S. E. Comparative aspects of mammary gland development and homeostasis. **Annu. Rev. Anim. Biosci.**, v. 1, n. 1, p. 179-202, 2013.

CASABIELL, X. et al. Leptin, reproduction and sex steroids. **Pituitary**, v. 4, p. 93-99, 2001

CATTANEO, L. et al. Metabolic and physiological adaptations to first and second lactation in Holstein dairy cows: Postprandial patterns. **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 5, p. 3576-3585, 2023.

COELHO, M.; OLIVEIRA, T.; FERNANDES, R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Archives of medical science**, v. 9, n. 2, p. 191-200, 2013

COHICK, W. S. O papel do sistema IGF na fisiologia mamária de ruminantes. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 79, p. 106709, 2022.

COLLIER, R. J.; ROMAGNOLO, D.; BAUMGARD, L. H. Lactation| **Galactopoiesis, Seasonal Effects**. 2011.

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

CONRAD, T. **Somatotropina recombinante bovina: da descoberta aos principais usos na pecuária leiteira**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina Veterinária.

CONTRERAS, G. A.; STRIEDER-BARBOZA, C.; RAPHAEL, W. Adipose tissue lipolysis and remodeling during the transition period of dairy cows. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 8, p. 1-12, 2017.

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

COSTA, G. M. **Mamite bovina em rebanhos leiteiros da região sul do Estado de Minas Gerais**. 2008.

DANG, A. K.; SINGH, M.; AGGARWAL, A. Role of oxytocin in milk production and health of dairy animals- A review. **Indian Journal of Dairy Science**, v. 55, n. 4, p.191-198, 2002.

DEGARIS, P. J.; LEAN, I. J. Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles. **The veterinary journal**, v. 176, n. 1, p. 58-69, 2008.

DELBECCHI, L. et al. 17β -estradiol reduces milk synthesis and increases stanniocalcin gene expression in the mammary gland of lactating cows. **Livestock Production Science**, v. 98, n. 1-2, p. 57-66, 2005

DJOKOVIĆ, R. et al. Endocrine and metabolic status of dairy cows during transition period. **The Thai Journal of Veterinary Medicine**, v. 44, n. 1, p. 59-66, 2014.

DUCROC, R. Leptin regulates sugar absorption from the intestinal lumen. **Acta Physiologica**, v. 190, n. 4, p. 263-263, 2007

ECCO, D. L.; BERBER, R. C. A. Indução Artificial da Lactação em Bovinos Leiteiros: Revisão. **Scientific Electronic Archives**, v. 6, p. 67-80, 2014

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

EL-KOLY, M. A. et al. Leptin in farm animals: Productive and reproductive effects. **Egyptian Journal of Chemistry and Environmental Health**, v. 1, n. 1, p. 588-612, 2015

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

GALVÃO, D. M. P. G. Amamentação bem sucedida: alguns fatores determinantes. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 2, n. 2, 2006.

GOANA, R. C. **Papel dos hormônios na lactação**. Disciplina: Bioquímica do Tecido Animal. Programa de pós-graduação em ciências veterinárias da UFRGS. Porto Alegre – RS, 2001.

GOFF, J. P.; LIESEGANG, A.; HORST, R. L. Diet-induced pseudohypoparathyroidism: A hypocalcemia and milk fever risk factor. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 3, p. 1520-1528, 2014.

GIUGLIANI, E. R. J. Problemas comuns na lactação e seu manejo. **Jornal de pediatria**, v. 80, p. s147-s154, 2004.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**, v 12, Ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2011

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Hormônio paratireóideo, calcitonina, metabolismo do Ca e do fosfato, vitamina D, ossos e dentes. **Tratado de fisiologia médica**, v. 7, p. 743-755, 2002.

GONZALEZ, F. H. D. Composição bioquímica do leite e hormônios da lactação. **Uso do leite para monitorar a nutrição e o metabolismo em vacas leiteiras**. Porto Alegre: UFRGS. p. 5-21, 2001.

HAFEEZULLAH, A. M. Leptin: fights against obesity. **Pak J Physiol**, v. 2, n. 1, p. 54-60, 2006.

HANNAN, F. M. et al. Hormonal regulation of mammary gland development and lactation. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 19, n. 1, p. 46-61, 2023.

HASHEMI, A. et al. Allelic polymorphism of Makoei sheep leptin gene identified by polymerase chain reaction and single strand conformation polymorphism. **African Journal of Biotechnology**, v. 10, n. 77, p. 17903-17906, 2011.

HÄUSSLER, S. et al. Symposium review: Adipose tissue endocrinology in the periparturient period of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 4, p. 3648-3669, 2022.

HAYIRLI, A. O papel da insulina exógena no complexo de lipídose e cetose hepática associado ao fenômeno de resistência à insulina em vacas leiteiras pós-parto. **Comunicações de pesquisa veterinária**, v. 30, p. 749-774, 2006.

HONG, H. et al. Effects of transport stress on physiological responses and milk production in lactating dairy cows. **Asian-Australasian journal of animal sciences**, v.32, n 3, p. 442-451, 2019

JABN, G. A.; HAPON, M. B. Hipotireoidismo, función mamaria y lactancia. **Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva**, v. 32, p. 3-9, 2006.

KLEIN, B. G. A Glândula Mamária. In: KLEIN, Bradley G. **Cunningham TRATADO DE FIOLOGIA VETERINARIA**. Tradução: ELSEVIER EDITORA LTDA (Rio de Janeiro). 5. ed. Rio de Janeiro: Saunders, 2014. cap. 39, p. 439-450

KOKKONEN, T. et al. Effect of body fatness and glucogenic supplement on lipid and protein mobilization and plasma leptin in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 88, n. 3, p. 1127-1141, 2005.

- KULIG, H. et al. Effect of leptin gene polymorphisms on milk production traits of Jersey cows. **Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences**, v. 33, n. 2, p. 143-146, 2009
- KUO, T. et al. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. **Glucocorticoid Signaling: From Molecules to Mice to Man**, p. 99-126, 2015.
- KURPIŃSKA, A.; SKRZYPCZAK, W. Hormonal changes in dairy cows during periparturient period. **Acta Scientiarum Polonorum Zootechnica**, v. 18, n. 4, p. 13-22, 2020.
- LACASSE, P. et al. Effect of the prolactin-release inhibitor quinagolide on lactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 3, p. 1302-1309, 2011.
- LACASSE, P. et al. Innovative dairy cow management to improve resistance to metabolic and infectious diseases during the transition period. **Research in veterinary science**, v. 116, p. 40-46, 2018.
- LACASSE, P. et al. New insights into the importance of prolactin in dairy ruminants. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 1, p. 864-874, 2016.
- LEITE, E. D. et al. Proliferação, apoptose e histomorfometria da glândula mamária de ratas tratadas com tiroxina na lactação e ao desmame e desenvolvimento dos filhotes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, p. 1000-1006, 2007.
- LOLLIVIER, V. et al. Oxytocin and milk removal: two important sources of variation in milk production and milk quality during and between milkings. **Reproduction Nutrition Development**, v. 42, n. 2, p. 173-186, 2002.
- LOPES, B. C. **Efeito da produção de leite sobre o desempenho reprodutivo de primíparas zebuínas de corte**. 1999. 174p. Tese (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais Escola de Veterinária, Belo Horizonte.
- MARTINS, T. D. D.; COSTA, A. N.; SILVA, J. H. V. Controle Neuro-Endócrino da Lactação em Fêmeas Suínas – **Revisão**. **Revista Eletrônica Científica Centauro**. v.1, n1, p 19- 32, 2010.
- MENTA, P. R. et al. Heat stress during the transition period is associated with impaired production, reproduction, and survival in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 5, p. 4474-4489, 2022
- MENZIES, K. K. et al. A insulina regula a síntese de proteína do leite em múltiplos níveis na glândula mamária bovina. **Functional & integrative genomics**, v. 9, p. 197-217, 2009.
- MEZZETTI, M. et al. The transition period updated: A review of the new insights into the adaptation of dairy cows to the new lactation. **Dairy**, v. 2, n. 4, p. 617-636, 2021.
- MORAES, I. A.; SIMAS, L. M. **Apostila para a Disciplina Fisiologia Veterinária I da UFF**. 118p. 2012. Disponível em: <http://fisiovet.uff.br/wp-content/uploads/sites/397/delightful-downloads/2018/06/apostila2012fisioI.pdf>. Acesso em 1 de jan. 2023.

MORAES, I. A. **Fisiologia da glândula mamária**. 13p. 2016. Disponível em: <http://www.uff.br/fisiovet/lactacao.pdf>. Acesso em 1 de jan. 2023.

MUKHERJEE, J.; DAS, P. K.; BANERJEE, D. Lactation Physiology. Em: **Textbook of Veterinary Physiology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2023. p. 639-674.

MÜLLER, T. D. et al. The new biology and pharmacology of glucagon. **Physiological reviews**, v. 97, n. 2, p. 721-766, 2017.

MURRAY, R. D. et al. Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle. **Veterinary Record**, v. 163, n. 19, p. 561-565, 2008.

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

NAFIKOV, R. A. et al. Prevention of fatty liver in transition dairy cows by subcutaneous injections of glucagon. **Journal of Dairy Science**, v. 89, n. 5, p. 1533-1545, 2006.

NICKERSON, S.; AKERS, R. MAMMARY GLAND | Anatomy. **Encyclopedia of Dairy Sciences**. v. 2, p. 328–337, 2011

O'DIAM, K. M. et al. **Como a nutrição pode afetar o desenvolvimento da glândula mamária**. 2013 Disponível em: <https://www.revistaleiteintegral.com.br/noticia/como-a-nutricao-pode-afetar-o-desenvolvimento-da-glandula-mamaria>. Acesso em 1 de jan. de 2023.

OLAZABAL, I. et al. Prolactin (PRL)-PRL receptor system increases cell proliferation involving JNK (c-Jun amino terminal kinase) and AP-1 activation: inhibition by glucocorticoids. **Molecular Endocrinology**, v. 14, n. 4, p. 564-575, 2000.

ÓRFÃO, A.; GOUVEIA, C. Apontamentos de anatomia e fisiologia da lactação. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 25, n. 3, p. 347-54, 2009.

PIANTONI, P.; VANDEHAAR, M. J. Revisão de simpósio: O impacto dos nutrientes absorvidos na partição de energia ao longo da lactação. **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 3, p. 2167-2180, 2023.

PONCHON, B. et al. Relationship between glucocorticoids and prolactin during mammary gland stimulation in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 2, p. 1521-1534, 2017.

PREMI, M. et al. Changes of plasma analytes reflecting metabolic adaptation to the different stages of the lactation cycle in healthy multiparous Holstein dairy cows raised in high-welfare conditions. **Animals**, v. 11, n. 6, p. 1714, 2021.

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

REECE, W. O.; ROWE, E. W. **Functional anatomy and physiology of domestic animals**. John Wiley & Sons, 2017.

REIS, E. M. B.; DEMEU, F. A.; CALDEIRA, F. H. B. Ocitocina na produção e composição do leite. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 26, n. 4, 2019.

RODRIGUES, A. F.; CORRÊA, E. S. Aspectos relacionados à búfala leiteira. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, v. 29, p. 111-117, 2005.

ROMERO, G. et al. Within-day variation and effect of acute stress on plasma and milk cortisol in lactating goats. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 2, p. 832-839, 2015.

RUBIN, M. **Fisiologia da Glândula Mamária**. Universidade Federal de Santa Maria Centro de Ciências Rurais Depto de Clínica de Grandes Animais. Santa Maria, p. 120, 2011

SADOVNIKOVA, A. et al. Transcriptomic changes underlying glucocorticoid-induced suppression of milk production by dairy cows. **Frontiers in Genetics**, v. 13, p. 1072853, 2022.

SAI KUMAR, B. A. A. Balantrapu Achuta Anjani. Hormonal regulation of metabolism, water, and minerals. Em: **Textbook of Veterinary Physiology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2023. p. 391-415.

SAI KUMAR, S.; MOUNICA, S. General Endocrinology and Hormones of Hypothalamus and Pituitary. Em: **Textbook of Veterinary Physiology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2023. p. 369-390.

SALEEM, A. H. et al. Role of leptin in growth, reproduction and milk production in farm animals: a review. 2015

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

SEELY, C. R.; MCART, J. A. A. Circulating parathyroid hormone and serotonin in multiparous cows with differing postparturient serum calcium concentrations. **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 12, p. 9587-9597, 2023.

SEJRSEN, K. et al. 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.

SIGNORETTI, R. D. et al. Aspectos produtivos e sanitários de vacas mestiças leiteiras tratadas com produtos homeopáticos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 77, n. 4, p. 625-633, 2010.

SIMÕES, A. S. C. **A secagem no efectivo caprino leiteiro e seus efeitos na lactação subsequente**. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária.

SHARIF, A.; MUHAMMAD, G. Somatic Cell Count As an Indicator of Udder Health Status Under Modern Dairy Production: a Review. **Pakistan Vet**, v. 28, n. 4, p. 194–200, 2008

STABENFELDT, G. H.; GRECO, D. S. Endocrinologia. **Tratado de fisiologia veterinária. Rio de Janeiro, Brazil: Elsevier**, p. 413-65, 2008.

STEINHOFF, L. et al. Thyroid hormone profiles and TSH evaluation during early pregnancy and the transition period in dairy cows. **Theriogenology**, v. 129, p. 23-28, 2019.

THOMAS, C. S. et al. Mammary cisternal size, cisternal milk and milk ejection in Murrah buffaloes. **Journal of Dairy Research**, v. 71, n. 2, p. 162-168, 2004.

TREVISI, E.; MINUTI, A. Assessment of the innate immune response in the periparturient cow. **Research in Veterinary Science**, v. 116, p. 47-54, 2018.

TUCKER, H. A. Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. **Journal of Dairy Science**, v. 83, n. 4, p. 874-884, 2000.

VANHOUTEN, J. et al. The calcium-sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport. **The Journal of clinical investigation**, v. 113, n. 4, p. 598-608, 2004.

VENTURINI, K. S.; SARCINELLI, M. F.; SILVA, L. C. Características do leite. **Boletim Técnico, Universidade Federal do Espírito Santo, Pró-Reitoria de Extensão, Programa Institucional de Extensão, PIE-UFES**, v. 1007, n. 6, 2007.

VIEIRA, L. G.; MARTINS, G. F. Fisiologia da mama e papel dos hormônios na lactação. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 6, n. Especial, 2018.

WILLIAM, W. N.; CEDDIA, R. B.; CURI, R. Leptin controls the fate of fatty acids in isolated rat white adipocytes. **Journal of endocrinology**, v. 175, n. 3, p. 735-744, 2002

ZHANG, X.; WANG, D. Different physiological roles of serum leptin in the regulation of energy intake and thermogenesis between pregnancy and lactation in primiparous Brandt's voles (*Lasiopodomys brandtii*). **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 148, n. 4, p. 390-400, 2008.

ZHOU, J. et al. Prolactin regulates LAT1 expression via STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5) signaling in mammary epithelial cells of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 7, p. 6627-6634, 2020.