

GABRIELLE NELLIS BRAGAGLIA

**O USO DA SOMATOTROPINA
BOVINA RECOMBINANTE EM
REPRODUÇÃO BOVINA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu,
SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Preceptor: Prof. Ass. Dr. João Carlos Pinheiro Ferreira

Botucatu

2009

GABRIELLE NELLIS BRAGAGLIA

**O USO DA SOMATOTROPINA
BOVINA RECOMBINANTE EM
REPRODUÇÃO BOVINA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu,
SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Área de Concentração: Reprodução de Grandes Animais

Preceptor: Prof. Ass. Dr. João Carlos Pinheiro Ferreira

Coordenador de Estágios: Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira

Neto

Botucatu

2009

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da
Informação

Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação - Campus De Botucatu - UNESP

Bibliotecária responsável: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Bragaglia, Gabrielle Nellis.

O uso da somatotropina bovina recombinante em
reprodução bovina / Gabrielle Nellis Bragaglia. – 2009.

Monografia (bacharelado) – Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista, 2009

1. Reprodução animal.

Palavras-chave: Somatotropina, Bovinos, Fatores de
crescimento, Reprodução, Biotecnologia

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me proporcionaram tudo isso e por causa deles, posso hoje escrever esse trabalho de conclusão de curso.

Aos meus irmãos, que sempre me deram todo apoio e sempre me acompanharam, apesar das brigas e desentendimentos.

Aos meus professores e mestres, que me ensinaram tudo o que sei.

Aos meus amigos da faculdade e os que conheci durante meus estágios, que me deram força pra continuar sempre.

E principalmente, a minha tia, Isabel Cristina Nellis, por sua causa aprendi amar tanto os animais e por ela decidi me tornar uma Médica Veterinária. Saudades...

“Omnia vincit amor”

(Nada vence o amor)

BRAGAGLIA, GABRIELLE NELLIS. *O uso da somatotropina bovina recombinante (rbST) em reprodução bovina*. Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Reprodução Grandes Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A somatotropina bovina recombinante (rbST) teve seu uso disseminado, primeiramente, em vacas leiteiras com o intuito de aumentar a produção de leite. Atualmente, tem sido estudado com frequência seu uso e influência na reprodução de bovinos tanto de leite, como de corte. A sua produção foi uma evolução para a ciência, sendo utilizadas bactérias para a produção do DNA recombinante. A maior parte dos autores que a estudaram, obtiveram resultados positivos, como por exemplo, o aumento do número de folículos ovarianos maiores que cinco milímetros, entre outros. Sua ação se dá diretamente no ovário, folículos, corpo lúteo, células da granulosa, oviduto, miométrio, endométrio e placenta, onde foram encontrados receptores; ou indiretamente através da liberação do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). Portanto, o objetivo desse trabalho é expor a importância da bST na reprodução de bovinos, bem como a utilidade desta, seu mecanismo de ação e os benefícios que esta pode trazer quando associada a outras biotécnicas, como por exemplo, superovulação, transferência de embriões, sincronização de cio, entre outras.

Palavras chave: somatotropina, bovinos, fatores de crescimento, reprodução, biotecnologia

BRAGAGLIA, GABRIELLE NELLIS. *The use of recombinant bovine somatotropin (rbST) in bovine reproduction*. Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Reprodução Grandes Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The recombinant bovine somatotropin (rbST) at first, had its widespread use in dairy cows in order to increase milk production. Currently, it has been studied frequently and use their influence both in bovine milk, such as cutting. Its production has been an evolution to the science, using bacteria to produce recombinant DNA. Most authors that have studied and obtained positive results, such as increasing the number of ovarian follicles larger than five millimeters, among others. Its action takes place directly on the ovary, follicles, corpus luteum, the granulosa cells, oviduct, myometrium, endometrium and placenta, where they were found receptors, or indirectly through the release of insuline like growth factor-1 (IGF-1). Therefore, the objective of this work is to explain the importance of bST in bovine as well as the usefulness of this, its mechanism of action and the benefits it can bring when combined with other biotechnology, such as superovulation, embryo transfer, synchronization of estrus, and others.

Key words: somatotropin, bovine, growth factors, breeding, biotechnology

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	08
1. Introdução.....	09
2. Revisão de literatura	09
2.1 Anatomo-fisiologia do Sistema Reprodutor Feminino	09
2.2 Hormônio do Crescimento ou Somatotropina.....	10
2.3 O uso da Somatotropina Bovina	12
3. Conclusão.....	16
4. Referencias bibliográficas	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS*

bST = Somatotropina bovina

DNA = Ácido desoxirribonucleico

FSH = Hormônio folículo-estimulante

GH = Hormônio do crescimento

GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofina

IATF= Inseminação Artificial em Tempo Fixo

IGF = Fator de crescimento semelhante à insulina

IGF-1 = Fator de crescimento semelhante à insulina-1

IGF-2 = Fator de crescimento semelhante à insulina-2

IGFBP = Proteína transportadora de fator semelhante à insulina

LH = Hormônio luteinizante

mm = Milímetros

mRNA = Ácido ribonucleico mensageiro

OPU = Aspiração folicular guiada por ultrassom

P4 = Progesterona

rbST = Somatotropina bovina recombinante

SOV = Superovulação

ST = Somatotropina

TE = Transferência de embriões

* Em virtude do uso consagrado na literatura técnica, determinadas abreviaturas utilizadas seguem as iniciais da sua grafia no idioma inglês.

1. INTRODUÇÃO

As biotecnologias ligadas à reprodução animal tiveram um grande avanço nos últimos tempos. Isso se deve ao fato de que, houve um aumento da necessidade de obter um número maior de indivíduos provenientes de pais geneticamente superiores, principalmente se tratando de bovinos.

A partir dessa demanda, ao longo do tempo foram sendo feitas descobertas importantes na reprodução animal, como por exemplo, que essa não era somente regulada pelo sistema nervoso, estava associado a ele o sistema endócrino. Entretanto, muitos fenômenos ainda não podiam ser explicados apenas pelo controle neuroendócrino (HAFEZ *et al.*, 2004).

Nas últimas décadas, então, foram descobertos que existem alguns fatores de crescimento que influenciam direta ou indiretamente na reprodução animal, como por exemplo, a somatotropina bovina (bST), também conhecida como hormônio de crescimento dos bovinos. Este então passou a ser produzido em escala industrial na forma recombinante, principalmente pra ser usado em vacas leiteiras, pois a aplicação desse hormônio leva a um aumento significativo da produção de leite e gordura láctea (LUCCI *et al.*, 1998).

Sendo assim, o objetivo dessa revisão de literatura é expor a importância da bST na reprodução de bovinos, bem como a utilidade desta, seu mecanismo de ação e os benefícios que esta pode trazer quando associada a outras biotécnicas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Anatomo-fisiologia do Sistema Reprodutor Feminino

O aparelho reprodutor das fêmeas bovinas é formado pelos ovários, ovidutos, útero, cérvix, vagina, vestíbulo e vulva. Os ovários têm tanto função exócrina (liberação de oócitos), quanto endócrina (produção dos

hormônios esteróides, estradiol e progesterona, e dos hormônios protéicos, relaxina, inibina, activina e folistatina).

O ciclo reprodutivo da vaca é constituído de quatro fases: proestro, estro, metaestro e diestro, onde em cada fase um hormônio ditará o acontecimento seguinte. A liberação desses hormônios se dá através do controle neuro-endócrino, onde o Hipotálamo vai secretar hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) para adeno-hipófise pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário, e também ocitocina, pela neuro-hipófise, através da haste neural. A hipófise, depois de estimulada pelo GnRH, secreta o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) e a prolactina. As gônadas (ovários) secretam os hormônios esteróides e os hormônios protéicos, além da produção de oócitos (HAFEZ *et al.*, 2004).

O desenvolvimento folicular ocorre em um padrão de ondas de crescimento e cada onda é caracterizada pela emergência de um grupo de folículos, dos quais um será selecionado e se tornará o dominante. Vacas podem apresentar de uma a quatro ondas por ciclo, sendo a ocorrência de três ondas a mais freqüente (GINTHER *et al.*, 1989).

As gonadotrofinas fornecem o estímulo endócrino primário para o desenvolvimento folicular. Porém, WEBB e colaboradores (1994) demonstraram que outros fatores sistêmicos influenciam significativamente a função ovariana. De acordo com esses mesmos autores, fatores de produção local também interferem no desenvolvimento folicular. Nesse contexto entram principalmente os fatores de crescimento, dentre eles a bST.

2.2. Hormônio do Crescimento ou Somatotropina

O hormônio de crescimento (GH) ou somatotropina (ST) é um hormônio pituitário que controla muitos aspectos de crescimento animal, metabolismo de nutrientes além de afetar a função reprodutiva (PIVATO, 2005). Durante a fase de crescimento, sob ação deste hormônio, quase

todas as células nos tecidos aumentam em volume e em número, propiciando um crescimento dos tecidos, dos órgãos e, conseqüentemente, o crescimento corporal.

A Somatotropina foi descoberta a mais de 50 anos atrás, porém somente em 1982, conseguiu-se produzir a bST pela técnica de DNA recombinante (BAUMAN, 1992).

O GH não é considerado classicamente um hormônio reprodutivo, porém muitos textos na literatura indicam que este desempenha um papel na função reprodutiva. Ele é requerido na diferenciação sexual e na maturação na puberdade, participa na esteroidogênese nas gônadas, gametogênese e ovulação nas fêmeas (HULL & HARVEY, 2000).

Dentre os hormônios de crescimento, a somatotropina bovina (bST) foi um dos primeiros hormônios recombinantes produzidos em larga escala para indústria animal (BAUMAN, 1992). A proteína recombinante da bST difere da natural, por poucos aminoácidos na sua constituição, cerca de 0 a 8 dependendo do processo de fabricação. A produção do hormônio se dá através da técnica de DNA recombinante em *Escherichia coli* (SANTOS *et al.*, 2001).

A bST é um polipeptídeo de 190-191 aminoácidos, cujo único gene, mapeado no cromossomo 19q - 26qter, compõe-se de cinco éxons intercalados por quatro íntrons, totalizando 2.856 pares de base (RODRIGUES *et al.*, 1998 apud PIVATO, 2005).

Além de tecidos comuns onde são encontrados receptores para bST, no sistema reprodutivo feminino, esses receptores podem ser encontrados em ovários, folículos, corpo lúteo, células da granulosa, oviduto, miométrio, endométrio e placenta, sugerindo uma ação direta desse hormônio na reprodução. Entretanto, a maioria de receptores são encontrados no fígado, onde este vai agir estimulando a liberação de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), que também influenciará na reprodução.

2.3. O uso da Somatotropina Bovina

O uso da Somatotropina Bovina é mais conhecido em vacas leiteiras, por aumentar a produção de leite significativamente. Seu uso gerou muita discussão, pelo fato de ser um hormônio e possivelmente, vacas tratadas teriam liberação desse hormônio no leite destinado para consumo humano. Foi a partir de estudos realizados em vacas leiteiras que se chegou a conclusão que a bST poderia influenciar na reprodução.

No entanto, a bST, em reprodução, não é muito utilizada por não haver estudos que comprovem realmente seus benefícios. Pouco se sabe sobre suas ações, sobre as doses a serem utilizadas, sobre o estágio do ciclo estral que levará a uma melhor resposta.

Estudos realizados por Tanner e Hauser (1989), determinaram que a bST age no ovário, aumentando o número de folículos recrutados entre 2 e 5 mm (PAVLOK *et al.*, 1996), estimulando o desenvolvimento folicular (WEBB *et al.*, 1994) e controlando a função do corpo lúteo. Tais achados poderiam influenciar muito em biotécnicas que necessitam de obtenção de maiores números de oócitos, como por exemplo, a superovulação (SOV), a aspiração de folículos *in vivo* guiada por ultrassom (OPU) e a transferência de embriões (TE).

Isso ocorre, pois, receptores para a bST podem ser encontrados em vários tecidos, incluindo tecidos reprodutivos, onde foram encontrados mRNA para receptores de bST, como descrito anteriormente. Quando esses mRNAs para bST são traduzidos em proteína, o efeito do bST pode ser potencializado agindo diretamente nos tecidos do sistema reprodutivo. Segundo alguns autores, esta seria uma das formas do bST estimular a reprodução. Outra forma, seria através da ação no fígado, que apresenta o maior número de receptores para a bST, a estimulação vai levar o fígado a liberar IGF-1 e proteína carreadora de IGF (IGFBP)-3 (JONES & CLEMMONS, 1995 apud LUCY, 2000). A IGF-1 também irá agir no sistema reprodutivo, ou seja, pela ação indireta da bST. Já a IGF-2 é

similar a IGF-1, porém menos potente, e a bST não controla a liberação desta. Como também não controla a síntese de IGF-1 pelo ovário (LUCY, 2000).

A capacidade do tratamento com a bST em aumentar o número de folículos ovarianos antrais foi repetidamente relatada, sendo observado que esta aumentava o número de folículos menores que 5 mm em novilhas (GONG *et al.*, 1991; PAVLOK *et al.*, 1996), e causava aumento de folículos médios (6 a 9 mm), em vacas lactantes, sugerindo que a população folicular alvo do tratamento com bST, pode variar em função da raça ou das condições metabólicas relacionadas à lactação (DE LA SOTA *et al.*, 1993, LUCY *et al.*, 1993).

Lucy *et al.* (1994), ao pesquisarem novilhas da raça Holandesa Preta e Branca utilizando a bST, concluíram que a administração do hormônio não só incrementou o desenvolvimento inicial do corpo lúteo, como também antecipou a segunda onda folicular, demonstrando, desta maneira, a função que a BST exerce sobre os ovários, modulando a dinâmica folicular.

Entretanto, alguns autores, associaram o uso da bST a diminuição da eficiência reprodutiva (COLE *et al.*, 1992 apud LUCY, 2000). Foi observado por Kirby *et al.* (1997), que vacas tratadas com bST não expressaram o estro com tanta intensidade como as vacas não tratadas (controle), e tiveram uma maior porcentagem de ovulações não detectadas.

Uma das possíveis explicações para esses autores terem encontrado tais resultados, é a ocorrência de mudanças, a curto prazo, na dieta dos animais tratados. Essas mudanças alteram as concentrações dos hormônios metabólicos, principalmente o GH, insulina e IGF-I. Portanto, o melhor entendimento da ação e/ou interação desses fatores possibilita alterar a função reprodutiva através da manipulação da dieta alterando o status metabólico a fim de melhorar a eficiência reprodutiva (JUDGE *et al.*, 1999).

Outros achados dos efeitos da bST feitos por Buratini Jr. *et al.* (1999), verificaram um aumento significativo no número de folículos recrutados na segunda onda, atribuindo este aumento à somatotropina, aumento este que pode estar relacionado ao aumento da concentração plasmática de IGF-I como encontrado por Gong *et al.* (1991), Herrler *et al.* (1994), De La Sota *et al.* (1996), Kirby *et al.* (1997), os quais obtiveram os mesmos resultados, relacionando nesse contexto a IGF-I, implicada no mecanismo do crescimento folicular. Já Kozicki *et al.* (2005) em estudo para avaliação da ação da bST no recrutamento folicular, não obteve diferenças entre grupo tratado e grupo controle.

Em protocolos de indução e sincronização de cio, a bST foi utilizada levando a um aumento nos níveis sanguíneos de estradiol-17 (ANDRADE *et al.*, 1996), sugerindo sua ação sobre a foliculogênese. Maciel *et al.* (2001), em estudo realizado para observação do efeito da bST sobre a indução de cio e taxa de prenhez, observaram aumento na manifestação de estro pelas vacas tratadas.

Ao associá-la a protocolos de superovulação (SOB), Gray *et al.* (1993) demonstraram um aumento significativo no número de ovulações, e no trabalho de Herrier *et al.* (1994) observaram-se maior número de embriões transferíveis por doadora tratadas com rbST, com melhoria na resposta superovulatória e redução na variabilidade das respostas individuais, que, apesar de positivas, apresentaram magnitude variada.

No entanto, Borges *et al.* (2001) ao superovularem novilhas mestiças Holandês-Zebu, tratadas com bST não observaram alterações no que se refere ao número e à viabilidade das estruturas coletadas para transferência. Neves *et al.* (2005), na superovulação de vacas doadoras da raça Holandesa, não obteve aumento de estruturas totais coletadas, porém obteve aumento do percentual de embriões viáveis.

Assim como Moreira *et al.* (2002), Thatcher *et al.* (2001), observaram que a rbST diminui o número de estruturas não fertilizadas, melhora a taxa de sobrevivência embrionária e acelera o desenvolvimento

embrionário. Isso porque animais tratados com rbST apresentam uma melhor qualidade de oócitos (PAVLOK *et al.*, 1996), sendo eficiente quando utilizada em protocolos de inseminação artificial em tempo fixo (IATF). Diferentemente de Bols *et al.* (1998) que relataram que, embora o recrutamento de folículos tenha aumentado antes da aspiração em animais tratados com rbST, o número e a qualidade dos ovócitos, assim como o número de blastocistos cultivados *in vitro* não foi afetado.

Além disso, o uso da somatotropina pode preservar os ovócitos da degeneração atrésica (PAVLOK *et al.*, 1996). Como descrito anteriormente, essas ações podem ser causadas pela ação direta ou indireta da bST no organismo. A ação indireta seria mediada por estímulo da síntese de IGF-1 pelo fígado.

IGF são fatores de crescimento semelhante à insulina ou somatomedinas, atuam como mediadores na maioria das ações promotoras de crescimento do GH e são polipeptídios de cadeia única com homologia estrutural da pró-insulina. Eles regulam a proliferação e a diferenciação de vários tipos celulares e têm efeitos metabólicos semelhantes à insulina. No entanto, diferentemente da insulina, são produzidos pela maioria dos tecidos e têm capacidade de atuar por via endócrina, assim como por mecanismos parácrinos e/ou autócrinos (HAFEZ & HAFEZ, 2004).

As ações da IGF-1 consistem em estimular a proliferação e a esteroidogênese pelas células da granulosa (LOBIE *et al.*, 1990), a atividade da aromatase, além de prevenir ou retardar o processo de atresia folicular (MONDSCHHEIN *et al.*, 1989). Estudos realizados por Webb *et al.* (2004) sugerem que IGF-I regula o crescimento dos folículos pré-antrais primariamente via mecanismos endócrinos.

Além disso, o sistema IGF está envolvido na seleção do folículo dominante, portanto se ocorrerem alterações no sistema IGF folicular, essas podem ser determinantes críticos no estabelecimento da dominância folicular (FORTUNE *et al.*, 2004).

3. CONCLUSÃO

A somatotropina bovina apesar de muito conhecida no uso em gado leiteiro, necessita ser mais estudada no caso de sua influência na reprodução, pois ainda resta muita dúvida sobre seu verdadeiro mecanismo de ação, se este é direto ou indireto estimulando a liberação de IGF-1. No entanto, a maioria dos trabalhos que observaram a ação da bST, chegaram a efeitos positivos ou neutros, poucos descreveram que esta levava a uma queda na eficiência reprodutiva. Sendo assim, essa pode ser usada, mas associada a uma alimentação balanceada e ambiente sem estresse para o animal.

4. REFERÊNCIAS

ANDRADE, L. P., RHIND, S. M., WRIGHT, I. A. et al. Effects of bovine somatotropin (bST) on ovarian function in post-partum beef cows. **Reproduction Fertility and Development**, v.8, p.951-960, 1996.

BAUMAN, D. E. Bovine somatotropin: review of an emerging animal thechnology. **Journal of Dairy Science**, v. 75, p. 3432-3451,1992.

BOLS, P. E. J.; YSEBAET, M. T.; LEIN, A. et al. Effect of longterm treatment with bovine somatotropin on follicular dynamics and subsequent oocyte and blastocyst yield in OPU-IVF program. **Theriogenology**, v. 49, p. 983-995, 1998.

BORGES, A. M.; TORRES, C. A.; RUAS, J. R. M.; ROCHA JR., V. R.; CARVALHO, G. R. Resposta superovulatória de novilhas mestiças Holandês-Zebu tratadas com somatotrofina recombinante bovina (rbST). **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 30, p. 1439-1444, 2001.

BURATINI Jr., J.; PRICE, C. A.; BÓ, G. A. et al. Os efeitos do bST e da ablação do foliculo dominante sobre o desenvolvimento folicular. **Arquivos da Faculdade de Veterinária UFRGS**, v.27, p.147-170, 1999.

COLE, W. J.; MADSEN, K. S.; HINTZ, R. L.; COLLIER, R. J. Effect of recombinantly-derived bovine somatotropin on reproductive performance of dairy cattle. **Theriogenology**, v. 36, p. 573–595, 1991.

DE LA SOTA, R. L.; LUCY, M. C.; STAMPLES, C. R. et al. Effects of recombinant bovine somatotropin (sometribove) on ovariafunction in lactating and nonlactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.76, p.1002-1013, 1993.

FORTUNE, J. E.; RIVERA, G. M.; YANG, M. Y. Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. **Animal Reproduction Science**, v. 82-83, p. 109-126, 2004.

GINTHER, O. J.; KNOFF, L.; KASTELIC, J. P. Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrous cycles with two or three follicular waves. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 87, p. 223-230, 1989.

GONG, J. G.; BRAMLEY, T. A.; WEBB, R. The effect of recombinant bovine somatotropin on ovarian function in heifers: follicular populations and peripheral hormones. **Biology of Reproduction**, v. 45, p. 941-949, 1991.

GRAY, B. D., STRINGFELLOW, D., RIDDELL, M. The effect of treatment with bovine somatotropin (BST) on the superovulatory response of cattle. **Theriogenology**, v. 39, p. 227 (abstr.), 1993.

HAFEZ, E. S. E.; JAINUDEEN, M. R.; ROSNINA, Y. Hormônios, Fatores de Crescimento e Reprodução. In: **Reprodução Animal**, editora Manole, 7.ed., 2004, p.33.

HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. Foliculogênese, maturação ovocitária e ovulação. In: **Reprodução Animal**, editora Manole, 7.ed., 2004, p.69.

HERRIER, A.; EINSPANIER, R.; SCHAMS, D. et al. Effects of recombinant bovine somatotropin follicular IGF-I contents and the ovarian response

following superovulatory treatment in dairy cows: a preliminary study. **Theriogenology**, v.41, p.601-611, 1994.

HULL, K. L.; HARVEY, S. Growth Hormone: a reproductive endocrine-paracrine regulator?. **Reviews of Reproduction**, v. 05, p. 175-182, 2000.

JONES, J. I., AND CLEMMONS, J. R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocrine Reviews**, v. 16, p. 3–33, 1995.

JUDGE, L. J.; BARTLETT, P. C.; LLOYD, J. W.; ERSKINE, R. J. Recombinant Bovine Somatotropin: association with reproductive performance in dairy cows. **Theriogenology**, v. 52, p. 481-496, 1999.

KIRBY, C. J.; SMITH, M. F.; KEISLER, D. H.; LUCY M. C. Follicular function in lactating dairy cows treated with sustained release bovine somatotropin. **Journal of Dairy Science**, v. 80 p. 273–285, 1997.

KOZICKI, L. E.; SEGUI, M. S.; FANTINI FILHO, J. C.; PRADO, F. R. A.; MATTÉ, F.; GLASER Jr., P.; WEISS, R. R. A somatotrofina bovina (bst) e sua relação com o recrutamento folicular ovariano durante o ciclo estral de vacas. **Archives of Veterinary Science**, v. 10, n. 1, p. 35-44, 2005.

LOBIE, P. E., BREIPOHL, W., ARAGON, J. G. et al. Cellular localization of the growth hormone receptor/binding protein in the male and female reproductive systems. **Endocrinology**, v. 126, p. 2214-2221, 1990.

LUCCI, C. S.; RODRIGUES, P. H. M.; SANTOS JR, E. J.; CASTRO, A. L. Emprego da somatotrofina bovina (bST) em vacas de alta produção. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 35, p. 46-50, 1998.

LUCY, M. C.; CURRANT, T. L.; COLLIER, R. J.; CODE, W. J. Extend function of the *corpus luteum* and earlier development of the second follicular wave in heifers treated with bovine somatotropin. **Theriogenology**, v. 41, p. 561-572, 1994.

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

MACIEL, M. N.; NEVES, J. P.; GONÇALVES, P. B. D.; OLIVEIRA, J. F. C.; FARIAS, A. M. Efeito da somatotrofina bovina (bST-r), do implante de progestágeno e do desmame por 72 horas na indução do estro e na taxa de prenhez em vacas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, n. 6, p. 666-670, 2001.

MONDSCHHEIN, J. S., CANNING, S. F., MILLER, D. O. et al. Insulin-like growth factor (IGFs) as autocrine/paracrine regulators of granulosa cell differentiation and growth: studies with a neutralizing monoclonal antibody to IGF-I. **Biology of Reproduction**, v. 40, p. 79-85, 1989.

MOREIRA, F.; PAULA-LOPES, F. F.; HANSEN, P. J.; BADINGA, L.; THATCHER, W. W. Effects of growth hormone and insuline-like growth factor-I on development of vitro derived bovine embryos. **Theriogenology**, v. 57, p. 895-907, 2002.

NEVES, E. F.; RAMOS, A. F.; MARQUES JUNIOR, A. P. Pré-tratamento com somatotropina bovina (rbST) na superovulação de doadoras da raça holandesa. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 57, n. 2, p. 205-209, 2005.

PAVLOK, A.; KOUTECKÁ, L.; KREJCI, P.; SLAVIC, T.; CERMAN, J.; SLABA, J.; DORN, D. Effect of recombinant bovine somatotropin on follicular growth and quality of oocytes in cattle. **Animal Reproduction Science**, v. 41, p. 183-192, 1996.

PIVATO, I. Aspiração Folicular em Bovinos – Efeito do bST. **Workshop de Reprodução Animal**, v. 02, p. 61-76, 2005.

RODRIGUES, C. V.; PINHEIRO, L. E. L.; GUIMARÃES, S. E. F. Mecanismos genéticos do crescimento e da lactação em bovinos relacionados ao

hormônio do crescimento (GH) e aos fatores envolvidos na sua ação. **Revista Brasileira Reprodução Animal**, v. 22, n. 1, p. 27-35, 1998.

SANTOS, R. A.; TEIXEIRA, J. C.; ABREU, L. R.; MUNIZ, J. A.; DERESZ, F. Efeito de diferentes doses de Somatotropina Bovina (rbST) na Produção e Composição do Leite. **Ciências Agrotécnicas**, v. 25, n. 6, p. 1435-1445, 2001.

TANNER, J. W.; HAUSER, S. D. Molecular evidence for the presence of the somatotropin receptor in the bovine ovary. **Journal of Dairy Science**, v. 67, p. 413, 1989.

THATCHER, W. W.; GUZELOGLU, A.; MATTOS, R.; BINELLI, M.; HANSEN, T. R.; PRU, J. K. Uterine–conceptus interactions and reproductive failure in cattle. **Theriogenology**, v. 56, p. 1435–1450, 2001.

WEBB, R.; GONG, J. G.; BRAMLEY, T. A. Role of growth hormone and intrafollicular peptides in follicle development in cattle. **Theriogenology**, v. 41, p. 25-30, 1994.

WEBB, R.; GARNSWORTHY, P.C.; GONG, J.G.; ARMSTRONG, D.G. Control of follicular growth: Local interactions and nutritional influences. **Journal Animal Science**. v. 82, p. 63-74, 2004.