

## **CONTROLO HORMONAL DA REPRODUÇÃO: TERAPÊUTICA DE DISTÚRBIOS REPRODUTIVOS NO PÓS-PARTO E SINCRONIZAÇÃO DO CICLO.**

António Eduardo Monteiro Horta  
Médico Veterinário - Investigador Auxiliar  
Departamento de Reprodução Animal  
E.Z.N. - I.N.I.A.

### **1 - Controlo da reprodução de um efectivo**

#### **1.1. Frequência das visitas**

As visitas do clínico da reprodução ao efectivo leiteiro não podem obedecer a um regime de chamada ocasional mas assentar num regime de visita regular programada.

A frequência depende em grande parte do número de animais que constituem o efectivo, que condicionará por sua vez o número de animais a examinar em cada sessão. Quando o efectivo é constituído por mais de 100 vacas leiteiras, as presenças na exploração rondam uma frequência máxima de 30 dias, podendo ser organizadas como adiante se descreve.

a)- Preparação da visita: baseia-se no registo claro e preciso das datas dos partos, cios, inseminações ou cobrições e secagem do leite, em relação ao período que medeia entre duas visitas sucessivas. Imediatamente antes da visita, e com base nos registos anteriores, devem-se seleccionar os animais a examinar.

b)- Visita propriamente dita: o clínico da reprodução esforça-se por assegurar o seu diagnóstico baseado nas observações do comportamento sexual anotadas pelo criador e no seu exame clínico. Sempre que necessário, deverá complementar este exame com colheitas de material para diagnósticos laboratoriais, em particular plasma sanguíneo ou leite para doseamentos hormonais. Neste caso o tratamento poderá ser consumado na visita seguinte, após o conhecimento dos resultados laboratoriais.

c)- Pós-visita: compreende a recapitulação de todos os animais não confirmados gestantes, a actualização dos registos com base nos exames efectuados e anotação de datas de acontecimentos previsíveis (cio, IA, diagnósticos de não gestação precoce, diagnósticos de gestação por palpação rectal, datas de secagem e de parto dos animais confirmados gestantes).

Este conjunto de acções será tanto mais eficaz quanto maior for a precisão e apreensão dos dados, no menor espaço de tempo possível. Isto pode ser conseguido através de "plannings", mas sem dúvida que a frequência programada e regular das visitas, e a

sistematização das classes de animais examinados, se prestam particularmente bem à utilização da micro-informática.

## 1.2. Categorias de animais a examinar

Durante as visitas do clínico da reprodução à exploração, existem cinco classes de animais a examinar, com os seguintes objectivos:

### 1º Controlo da involução uterina e despiste precoce de metrites puerperais (20-40 dias pós-parto).

O exame sistemático por palpação rectal entre o 20º e 40º dias pós-parto, permite controlar o estado do aparelho genital antes do início da reprodução. A involução uterina deve completar-se antes dos 40 dias PP, e só neste caso haverá condições para uma fecundação.

O retorno do útero às suas dimensões pré-gravídicas depende da presença ou não de uma infecção uterina, de ter ou não havido retenção placentária e do equilíbrio alimentar e energético durante o período seco (altura em que se deve evitar um fornecimento de energia em excesso). De igual modo, deve-se respeitar criteriosamente o equilíbrio fosfo-cálcico (evitando um aumento relativo do cálcio durante o período seco), devendo-se garantir um fornecimento suficiente de magnésio de modo a assegurar um correcto funcionamento do miométrio durante o parto e puerpério. Actualmente não se dispõe de algum tratamento capaz de acelerar uma involução uterina atrasada já instalada.

O exame complementar por vaginoscopia, permite detectar eventuais secreções prenunciadoras de uma infecção do tracto genital. O tratamento precoce das metrites nesta fase deverá ser feito através de antibioterapia local apropriada. É fundamental poder diagnosticar-se rapidamente a presença de uma metrite e tratá-la precocemente. Com efeito, durante o mês seguinte ao parto, a infecção raramente é detectada do exterior pelo vaqueiro pois as descargas muco-purulentas só são exteriorizadas nas metrites catarrais de 2º e 3º graus. Quando o diagnóstico da metrite é realizado muito tarde, dificilmente se pode evitar um aumento do intervalo entre o parto e a fecundação, e por vezes mesmo a reforma do animal.

Além da antibioterapia, o tratamento pode socorrer-se de substâncias como a PGF<sub>2</sub>alfa e os estrogénios, que auxiliam a descarga das secreções e aumentam a mobilização leucocitária para o útero, respectivamente.

Tendo como objectivo diminuir o intervalo parto-fecundação, o exame efectuado nesta altura do pós-parto permitirá dar luz verde para a inseminação daquelas fêmeas que se encontrem em bom estado e, pelo contrário, impedi-la naquelas que necessitem de tratamentos apropriados.

## 2º. Exame das vacas não inseminadas até aos 70 dias PP.

Cada vaca deveria ser inseminada pela primeira vez até aos 70 dias PP de modo a conseguir-se um parto/vaca/ano. Segundos vários inquéritos feitos em França, 40% das vacas são inseminadas pela 1ª vez depois desta data, o que provoca um alongamento do intervalo parto-fecundação para valores anti-económicos. Uma das principais razões reside na deficiente detecção dos cios pelos vaqueiros.

Estes animais inscrevem-se na categoria do chamado "anestro pós-parto", que na realidade pode englobar várias situações, devendo o clínico fazer um diagnóstico preciso a fim de escolher o tratamento mais adequado para cada situação.

A grande maioria das vacas leiteiras não inseminadas até aos 2 meses pós-parto, normalmente encontram-se cíclicas (3 em 4 vacas), ou seja, apresentam uma actividade ovárica normal. Contudo estas fêmeas manifestam cios pouco expressivos, ou muito simplesmente eles não são detectados pelo vaqueiro. Quando a proporção destes animais ultrapassa 20-25%, deverá fazer-se um esforço para melhorar a qualidade das observações, quer através do aumento da frequência e duração das mesmas (mínimo de 3 observações diárias, durante períodos de pouco movimento na vacaria), quer através da utilização de dispositivos auxiliares (fêmeas androgenizadas, dispositivos marcadores, etc.).

Na verdade, do total de vacas na situação de não inseminadas aos dois meses pós-parto, cerca de 76% estão numa situação de falso anestro, apresentando por isso uma ciclicidade ovárica normal, 15% apresenta distúrbios do ciclo (quistos ováricos ou luteínicos, corpos lúteos persistentes com ou sem metrites, etc.) e somente 9% poderá apresentar-se em repouso sexual verdadeiro. Esta última categoria de animais pode apresentar cifras mais elevadas quando estamos em presença de vacarias com uma produção média de leite muito elevada.

O exame rectal estratégico, permite diagnosticar clinicamente o tipo de perturbação em causa. Contudo, em caso de dúvida, o doseamento da progesterona no sangue ou no leite permite realizar um diagnóstico mais preciso.

## 3º. Diagnóstico precoce de não gestação.

É importante saber rapidamente se uma fêmea está ou não gestante após a inseminação. Os diagnósticos de gestação por palpação rectal são feitos habitualmente sem grande dificuldade entre os 40 e 60 dias pós IA, quando realizados por um clínico experimentado. Nalguns países, nos quais se inclui o nosso desde 1987/88, existe um sistema montado entre os laboratórios e as explorações leiteiras que permite fazer o diagnóstico precoce de não gestação aos 21 dias após a IA. O material recolhido (plasma sanguíneo ou leite) é enviado para o laboratório que, no prazo de 3 a 5 dias dá a conhecer o resultado. Este

processo expedito permite pois detectar as vacas não gestantes às 3 semanas pós-IA, conduzindo assim a uma recuperação desses animais mais cedo do possível que seria possível através da palpação rectal. Devemos salientar que este esquema só funcionará se houver uma boa organização e articulação entre todos os intervenientes no processo (criador, laboratório e clínico da reprodução).

Pode suceder que 1 em 2 vacas inseminadas e não fecundadas, não faz o retorno do cio aos 21 dias de após a IA. É, com efeito, possível desencadear o cio nestes animais através da administração de PGF<sub>2</sub>alfa, método que segundo vários autores, pode levar a um ganho de 25 dias em média, relativamente aos efectivos onde só a detecção de cios permita recuperar as vacas não gestantes.

#### 4º. Exame das vacas infecundas ou sub-férteis.

Existe uma proporção importante de vacas (15 - 20%) que é submetida a três ou mais IAs sem conseguirem ficar gestantes. Estas vacas exibem cios após ciclos mais ou menos regulares sem que a fecundação/gestação tenham lugar, constituindo por isso um prejuízo importante para a economia da exploração.

Nestes casos é aconselhável intervir após a 3ª IA, havendo atitudes diferentes a tomar se o retorno em cio se realiza com uma frequência regular ou não. Em qualquer dos casos, um exame vaginal permite detectar eventuais infecções sub-clínicas do tracto genital cujo tratamento antibiótico deve ser realizado antes de se tentarem novas IAs. Não havendo sinais de infecção, deve-se encarar o tratamento hormonal com base na regularidade ou irregularidade dos ciclos ováricos.

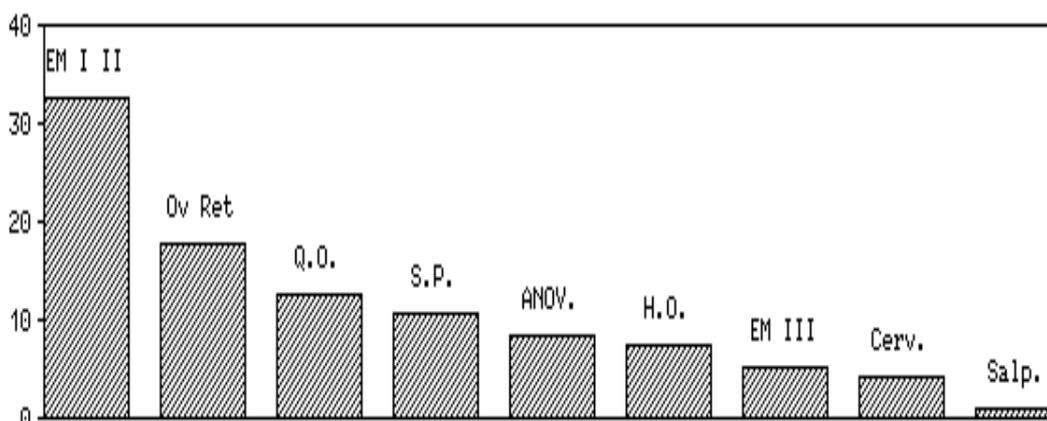
Quando os ciclos são regulares e de duração fisiológica, situação que os anglo-saxónicos denominam por *repeat breeding*, a multiplicidade de factores que podem ser responsáveis pela situação não facilitam a escolha de uma terapêutica racional. Por vezes são causas infecciosas ou alimentares não diagnosticadas que estão na origem destas perturbações. Alguns autores associam esta situação a uma queda da persistência da lactação, quando ela é o reflexo de um desequilíbrio alimentar/energético acentuado. Recentemente lançou-se a hipótese de existir uma assincronia do momento da ovulação relativamente ao cio (ovulações retardadas). A IA, habitualmente realizada na 2ª metade do período do cio, não é feita então no momento óptimo e a fecundação, quando existe, origina embriões de fraca qualidade e de viabilidade efémera.

Num inquérito realizado a explorações leiteiras do Algarve (Fig. 1) pode constatar-se que devido a um controlo reprodutivo deficitário ou mesmo inexistente, as principais causas de *repeat breeding* são de origem infecciosa, atingindo uma incidência de 43,2% (Cristina Alves e Teixeira Gomes, 1983).

Por vezes os ciclos são irregulares, reflectindo a possibilidade de estarmos em

presença de mortalidade embrionária, ou de um disfuncionamento do ovário devido à presença de corpos amarelos persistentes ou de quistos ováricos. Estes casos são menos frequentes mas quando a sua incidência é anormalmente elevada, os factores a eles associados nem sempre são facilmente controlados. Desequilíbrios alimentares podem provocar o aparecimento de quistos ováricos. Nestes, podemos distinguir os produtores de estrogénios (ou foliculares) e os que segregam progesterona (ou luteínicos). O diagnóstico diferencial nem sempre é facilitado quando o clínico se socorre unicamente da palpação rectal como meio de diagnóstico.

**Figura 1. Repartição das causas de *repeat breeding* em 95 vacas leiteiras da região do Algarve (C. Alves & T. Gomes, 1983).**



Perturbação	(n)	%
<u>Endometrite 1° e 2°</u>	31	32,63
Ovulação retardada	17	17,89
Quistos ováricos	12	12,63
Sem patologia	10	10,52
Anovulação	8	8,42
Hipoplasia ovárica	7	7,36
<u>Endometrite 3°</u>	5	5,26
<u>Cervicite</u>	4	4,21
<u>Salpingite</u>	1	1,05

#### 5° Confirmação da gestação

Mesmo quando haja recurso ao diagnóstico precoce por doseamento da progesterona, o diagnóstico da gestação por palpação trans-rectal deve ser realizado por sistema. Ele deve ser efectuado a partir do 45° dia após a IA e sistematicamente em todas as vacas do efectivo.

A razão de ser desta atitude baseia-se no facto de poder haver uma incidência

elevada de vacas que perdem o embrião após o 21º dia pós IA, limite máximo para os diagnósticos por doseamento de progesterona.

## **2 - O ciclo éstrico e sincronização hormonal**

A sincronização dos ciclos éstricos em fêmeas bovinas permite programar com antecipação a actividade reprodutiva dos efectivos e, conseqüentemente, escalonar no tempo de acordo com as necessidades, a quantidade de leite ou carne a produzir no momento mais oportuno.

As principais vantagens decorrentes da sincronização dos ciclos podem resumir-se como se segue:

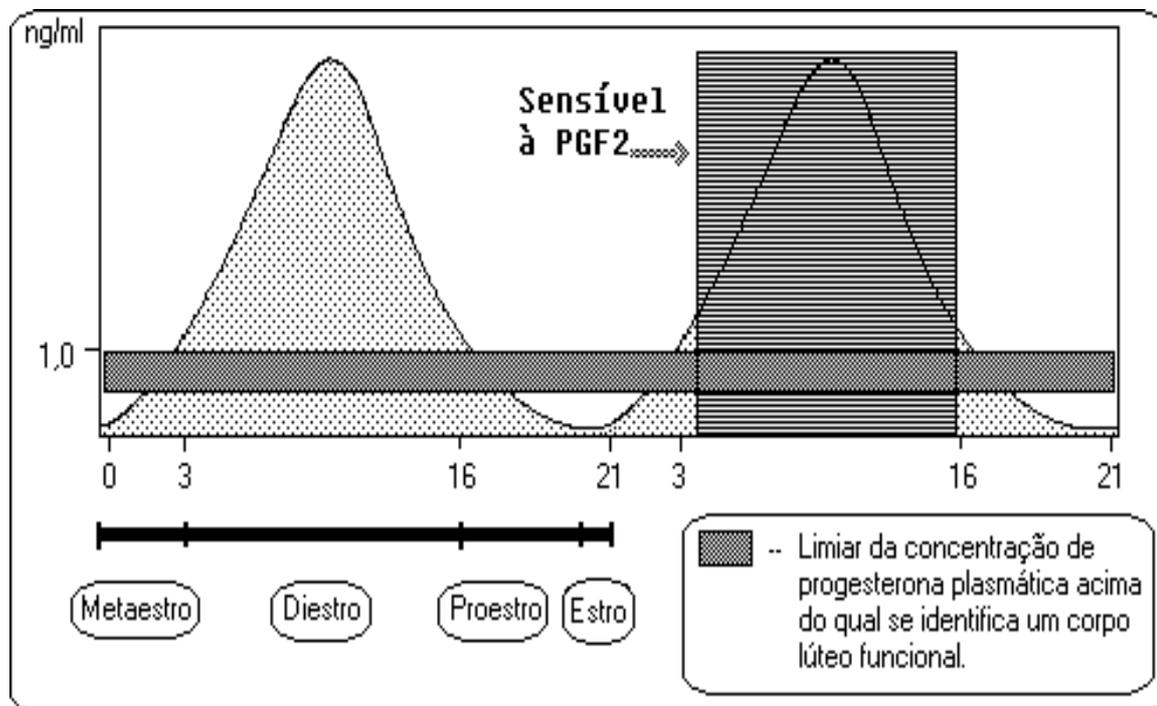
- Redução do tempo requerido para as detecções dos ciclos;
- Facilidade na utilização da inseminação artificial, pela formação de grupos de animais tratados;
- Pré-determinação da data de inseminação (IA na altura óptima);
- Organização de grupos uniformes relativamente à alimentação, de acordo com o ciclo produtivo;
- Aumento da eficácia dos diagnósticos de gestação em grupos uniformes;
- Redução do período reservado aos partos;
- Melhor assistência aos partos e redução da mortalidade neo-natal, consequência do agrupamento dos mesmos;
- Possibilidade de criar vazios sanitários nas áreas destinadas aos partos, diminuindo assim a incidência de retenções placentárias, metrites puerperais e mastites;
- Melhor racionalização da mão-de-obra e de outros recursos.

### **2.1. Utilização de progestagéneos**

Os progestagéneos sintéticos, utilizados para regulação dos ciclos ovários nas espécies pecuárias, são moléculas produzidas laboratorialmente a partir da 17-hidroxi-progesterona, possuindo uma actividade biológica semelhante à da progesterona natural.

O seu emprego como agentes sincronizadores, fundamenta-se na interrupção do ciclo éstrico por inibição da síntese da hormona responsável pela libertação das gonadotrofinas hipofisárias (GnRH), ao nível hipotalâmico. Esta inibição mantém-se enquanto estas moléculas estão presentes na circulação sanguínea, fenómeno idêntico ao produzido pela administração de progesterona natural.

**Figura 2 . Níveis de progesterona no plasma sanguíneo durante o ciclo éstrico em bovinos.**



Por outro lado, o abaixamento brusco dos níveis circulantes destas hormonas, após um período de concentrações elevadas (8 - 12 dias), provoca um efeito estimulante sobre o crescimento folicular ao nível ovárico seguido de cio e ovulação fértil, mesmo quando se trata de animais em situação de anestro verdadeiro (período pré-pubertário e anestro puerperal).

Os progestagêneos são utilizados sob diferentes formas farmacológicas, sempre com o objectivo de os manter em circulação com níveis inibidores da ciclicidade ovárica, durante os períodos de tempo desejados. Assim, eles são administrados por via parenteral, implantação sub-cutânea, *per os* e por via vaginal (Quadro 1).

**Quadro 1 . Progestagéneos utilizados na sincronização/indução do ciclo éstrico (adaptado de Moller - Holtkamp, 1987).**

Produto	Dose	Via	observações
C.A.P.	10 mg	oral	diária, durante 10 dias
M.A.P.	100 mg	oral	diária, durante 10 dias
Progesterona	1,55 g	espiral	intra-vaginal+10 mg benzoato de estradiol (12 dias)
Progesterona	50 mg	i.m.	durante 5 dias (ao 6º - 5 mg benzoato de estradiol)
Norgestomet	3 mg	implante s.c.	+ PGF <sub>2</sub> alfa antes ou na extracção
	3 mg + 5 mg	estradiol i.m.	(1ºdia) (tratamento 9-10 dias)

Segundo as condições, mais de 90% dos animais mostram sinais de cio entre 48 e 56 horas após o fim dos tratamentos (no caso das espirais vaginais e dos implantes). Os estrogénios e a PGF<sub>2</sub>alfa destinam-se a provocar a destruição de estruturas luteínicas ao nível do ovário, de modo a garantir que no fim do tratamento progestagénico os níveis de progesterona plasmática sejam basais. Ao mesmo tempo que provocam a indução do ciclo nos animais em situação de anestro, estes tratamentos são sincronizadores do cio.

Quando se pretenda induzir a ciclicidade após o parto, recomendamos a utilização de um método mais económico que consiste na administração por via i.m. de 75 mg de progesterona e de 5 mg de benzoato de estradiol passados 2-3 dias. Com este procedimento, embora não se consiga uma boa sincronização do cio, os animais em anestro reiniciam a sua actividade ovárica durante os 20 dias seguintes ao tratamento (resultados não publicados, sujeitos a confirmação).

## **2.2. Utilização de prostaglandinas**

As prostaglandinas são substâncias sintetizadas a partir de ácidos gordos poli-insaturados (dihomo-gama-linoleico, araquidónico e eicosapentaenóico), sendo mono-, bi- ou tri-insaturadas, dependendo do precursor que as origina.

A prostaglandina F<sub>2</sub>alfa (PGF<sub>2</sub>alfa) é sintetizada a partir do ácido araquidónico pelas células do endométrio por volta do 16º dia do ciclo éstrico na vaca, é colectada pela veia uterina e entra na circulação da artéria ovárica por difusão em contra-corrente, atingindo assim o ovário e o corpo lúteo, sem entrar na circulação geral.

Nesta altura do ciclo existe um corpo amarelo presente no ovário (responsável por

sintetizar progesterona), originado a partir das células que constituíam o folículo ovulatório do ciclo anterior.

Ao atingir o corpo lúteo de diestro, a PGF<sub>2</sub>alfa provoca a regressão funcional e morfológica do mesmo, fenómeno que é acompanhado pela queda das concentrações de progesterona no plasma sanguíneo para valores inferiores a 1ng/ml, desencadeando-se assim a libertação das gonadotrofinas FSH e LH por estímulo da GnRH hipotalâmica. Inicia-se então o crescimento do folículo ou folículos que segregam estrogénios, os principais responsáveis pelo comportamento sexual das fêmeas durante o estro, vulgarmente conhecido por cio.

Com base nestes conhecimentos da fisiologia reprodutiva, vários autores verificaram que a administração de PGF<sub>2</sub>alfa exógena durante a fase de diestro provocava a lise do corpo amarelo, seguindo-se habitualmente um cio com ovulação fértil cerca de 72-96 horas depois do tratamento.

Devido a factores protectores da formação e crescimento do corpo amarelo, a PGF<sub>2</sub>alfa não consegue provocar a luteólise nos primeiros 5 dias de vida do corpo lúteo (metaestro e início do diestro), pelo que o seu uso nesta fase não interrompe o ciclo. Deste modo existe um período de cerca de 11 dias de duração (diestro) em que é possível interromper o mesmo através da injeção de PGF<sub>2</sub>alfa ou de análogos sintéticos (Fig 2.).

Cerca de 60% das fêmeas de um efectivo (vacas cíclicas) estão em fase de diestro num determinado momento, pelo que só estes animais responderão a um tratamento único com o produto referido. Se a injeção for repetida cerca de 11 dias depois, então todas as fêmeas estarão em fase de diestro nessa altura, conseguindo-se deste modo sincronizar o cio nesse efectivo. As prostaglandinas comercializadas no nosso país têm um preço elevado, pelo que a sua utilização pelos clínicos veterinários com conhecimentos da especialidade, deverá ser bastante criteriosa.

Cerca de 80% da quantidade de PGF<sub>2</sub>alfa injectada por via i.m. é degradada ao nível dos pulmões por deshidrogenases (enzimas que metabolizam a molécula), inactivando assim uma parte significativa da sua acção. Uma das soluções encontradas para impedir este desperdício, baseou-se na síntese laboratorial de moléculas semelhantes que, embora mantivessem a actividade biológica da PGF<sub>2</sub>alfa, resistiam à acção catalítica ao nível pulmonar.

O cloprostenol é um dos análogos de síntese mais antigos e a dose luteolítica padronizada para a via i.m. é de 500 µg, enquanto que a PGF<sub>2</sub>alfa utiliza, pela mesma via e para obter o mesmo efeito, doses de 25 mg. Mas nem por isso os produtos baixaram de preço, devido aos custos das investigações. Em 1982, uma equipe de investigação japonesa, conseguiu reduzir a dose luteolítica da PGF<sub>2</sub>alfa para 6 mg, ao injectar o produto por via intra-vulvo-submucosa (i.v.s.m.) em vacas com corpo amarelo persistente.

Relativamente ao cloprostenol, resultados equivalentes foram obtidos no

departamento de Reprodução da E.Z.N.. Neste trabalho, foi possível constatar que o cloprostenol, quando injectado por via i.v.s.m., consegue induzir a luteólise à qual se segue um cio e ovulação fértil, com a dose de 125µg, equivalente a 1/4 da que se utiliza por via i.m. (Quadro 2.).

**Quadro 2. Comparação de diferentes doses e vias de administração de cloprostenol, sobre a sincronização de cios e fertilidade, em vacas e novilhas leiteiras (Horta *et al.*, 1984, 1986).**

Dose(µg)	Via	Tratadas	Em cio	Inj.-cio(horas)	Gest.à 1ª IA
500	i.m.	10(adultas)	09	80	22,2% a
250	i.v.s.m.	11(adultas)	11	80,7	63,6% ab
125	i.v.s.m.	11(adultas)	09	78,7	66,6% ab
125	i.v.s.m.	11(novilhas)	11	90,6	72,7% b
TOTAL		43	40	82,8	
Intervalo de Confiança				67,9 - 97,7	
Diferença Estatística				P>0,05	P<0,05

Em conclusão, a escolha dos métodos de sincronização deverá basear-se no conhecimento do estado de ciclicidade do efectivo a tratar (as prostaglandinas só devem ser utilizadas em animais cíclicos), das condições locais para o maneio dos animais (tratamentos colectivos, detecção dos cios) e no preço dos tratamentos (escolha do método mais económico para cada situação).

### **BIBLIOGRAFIA**

- Cristina Alves, A. e Teixeira Gomes, M.R. (1983)** - Contributo para a caracterização da região do Algarve na área da inseminação artificial e patologia da reprodução em bovinos. - Análise dos dados referentes a 1981 e 1982. II CONGRESSO NACIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA, ESMV, Lisboa, 21-25 Nov.
- Horta, A.E.M. e Costa, C.M.S.G. (1982)** - Sincronização do ciclo reprodutivo num rebanho de vacas holando-portuguesas com PGF<sub>2</sub> alfa. Rev. Port. Cienc. Veter., 77 (464): 215-230.
- Horta, A.E.M., Costa, C.M.S.G., Robalo Silva, J. e Rios Vasques, I. (1984)** - A injeção por via intra-vulvo-sub-mucosa permite reduzir as doses das prostaglandinas utilizadas na luteolise e sincronização dos ciclos éstricos em bovinos. II SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE REPRODUÇÃO ANIMAL, SPRA, Lisboa, 21-24 Nov.
- Horta, A.E.M., Costa, C.M.S.G., Robalo Silva, J. e Rios Vasques, I. (1986)**. Possibility of reducing the luteolytic dose of cloprostenol in cyclic dairy cows. Theriogenology, 28 (2): 291-301.
- Humblot, P. (1978)**. Les dosages hormonaux dans le diagnostic et therapeutique de l'infécondité individuelle chez la vache. THESE POUR LE DOCTORACT VETERINAIRE, Ecole Vétérinaire d'Alfort.
- Ono, H., Fukui, Y., Tarawaki, Y., Ohboashi, K. e Yamazaki, D. (1982)**. An intravulvosubmucous injection of prostaglandin F<sub>2</sub> alpha in anoestrus cows. Anim. Reprod. Sci., 5:1-5.
- Moller-Holtkamp, P. (1987)**. Possibilidades terapêuticas e biotécnicas na reprodução animal. O Médico Veterinário, 2 (10): 5-22