

UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS LIMPAS – PPGTL

**INDUÇÃO DA LACTAÇÃO ASSOCIADA A
METOCLOPRAMIDA: UM PROTOCOLO EM PROL DA
SUSTENTABILIDADE LEITEIRA**

SIDNEI DO AMARAL FREIRE

MARINGÁ
2024

**INDUÇÃO DA LACTAÇÃO ASSOCIADA A
METOCLOPRAMIDA: UM PROTOCOLO EM PROL DA
SUSTENTABILIDADE LEITEIRA**

Dissertação de Mestrado apresentado a
Universidade Cesumar (UNICESUMAR),
como requisito para obtenção do título de
Mestre em Tecnologias Limpas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Márcia Ap. Andreazzi

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Luiz Bim
Cavalieri

MARINGÁ
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F866i Freire, Sidnei do Amaral.

Indução da lactação associada a metoclopramida: um protocolo em prol da sustentabilidade leiteira. / Sidnei do Amaral Freire. – Maringá-PR: UNICESUMAR, 2024.

72 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Aparecida Andreazzi.

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Luiz Bim Cavalieri.

Dissertação (mestrado) – Universidade Cesumar - UNICESUMAR, Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Limpas, Maringá, 2024.

1. cloridrato de metoclopramida. 2. falhas reprodutivas. 3. pecuária leiteira. 4. produção de leite. I. Título.

CDD – 637.1

Leila Nascimento – Bibliotecária – CRB 9/1722
Biblioteca Central UniCesumar

Ficha catalográfica elaborada de acordo com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

TERMO DE APROVAÇÃO**SIDNEI DO AMARAL FREIRE****INDUÇÃO DA LACTAÇÃO ASSOCIADA A METOCLOPRAMIDA: UM
PROTOCOLO EM PROL DA SUSTENTABILIDADE LEITEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Limpas da Universidade Cesumar, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Tecnologias Limpas pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA

Prof^a. Dr^a. Márcia Aparecida Andreazzi
Universidade Cesumar/ UNICESUMAR

Prof^a. Dr^a. Ariana Ferrari
Membro interno /UNICESUMAR.

Prof^a. Dr^a. Elsa Helena Walter de Santana
Membro externo/ UNOPAR

Aprovado em: 28 de fevereiro de 2024

*“Se esse mundo fosse só meu, tudo nele era diferente!
Nada era o que é porque tudo era o que não é
E também tudo que é, por sua vez, não seria.
E o que não fosse, seria.
Não é?.”*

(Alice no país das maravilhas, 1951)

AGRADECIMENTOS

Ao querido amigo Jesus, meu agradecimento pela oportunidade em apresentar este programa de pós-graduação, através do amigo Douglas, programa tão especial que trouxe motivação e novo sentido em minha vida e forma de estudar.

Aos meus pais que sempre me apoiaram em minhas decisões com relação aos meus estudos, confiando e me incentivando, aos amigos especiais de Bataguassu, que entenderam minha ausência nos finais de semana e que tinham toda a paciência de ouvir incontáveis vezes sobre metoclopramida, vocês foram guerreiros.

Ao ICETI - Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação pela concessão da bolsa de estudo e suporte financeiro para o desenvolvimento da pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Limpas da Unicesumar e seus docentes, por todos os ensinamentos compartilhados com dedicação, carinho, de forma tão honrosa a profissão.

A minha amada orientadora Prof^ª Dr^a Márcia Andreazzi, por toda a paciência, carinho e doação que teve comigo nesses últimos anos, compartilhando comigo momentos marcantes em minha vida, tê-la ao meu lado deixou tudo mais iluminado.

Ao meu incrível coorientador, Prof. Dr. Fábio Luiz Bim Cavalieri, que faz parecer tudo ser “fácil” em sua área, um cara que descomplica e que é sumidade em seu setor, é um enorme prazer ter meu nome ao lado do seu neste trabalho.

Aos amigos da turma do PPGTL 2022, que dividiram comigo todos os medos e alegrias durante o processo, em especial: Larissa, Amanda, Osvaldo e Rafinha.

Às médicas veterinárias, residentes da Fazenda Escola da Unicesumar, Jéssica Khaena Fernandes da Silva e Tainara Carolina Formaza por todo o suporte na execução do protocolo e nas coletas das amostras de leite.

Murilo Miola, sua paciência nos últimos meses, tem me trazido leveza, entendimento e amor.

Indução da lactação associada a metoclopramida: um protocolo em prol da sustentabilidade leiteira

RESUMO

A pecuária do leite é bastante expressiva no Brasil e no mundo e, constantemente, busca avanços para melhoria dos rebanhos e da produção, que envolve o melhoramento genético, a nutrição, o manejo, a sanidade e a reprodução. Dentre as técnicas reprodutivas, o protocolo de indução de lactação se destaca, pois permite que vacas não gestantes produzam leite, porém, a produção é em torno de 80%, acarretando maior manejo e desconforto aos animais. Para sanar esses desafios, novos protocolos têm sido estudados, como é o caso administração de metoclopramida (MCP), que pode elevar a produção de leite. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o emprego de protocolo de indução de lactação associado ao uso de MCP em vacas leiteiras. O experimento foi conduzido na Fazenda Escola da Unicesumar. Foram utilizadas 8 vacas da raça Holândes, com falhas reprodutivas, distribuídas em 2 grupos experimentais: G1-animais submetidos ao protocolo de indução de lactação sem a administração de MCP e G2-animais submetidos ao protocolo de indução de lactação associado a administração, nos dias 19 e 20 do protocolo, de injeções de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de cloridrato de MCP, 2 vezes ao dia. Foi empregado o protocolo hormonal de rotina da fazenda, com duração de 22 dias. Nos dias 1, 8, 16 e 22 do protocolo, foram coletadas amostras de sangue para análise do perfil bioquímico sérico e hormonal dos animais. No dia 17 foi iniciada a adaptação à ordenha e, do dia 21 ao dia 30, os animais foram ordenhados e foram coletadas amostras de leite para realização das análises de porcentagem de gordura, proteína, lactose e Contagem de Células Somáticas (CCS). Nesse mesmo período (21 a 30) foi avaliada a produção de leite por ordenha, diária e total (kg). As variáveis foram analisadas pelo procedimento PROC GLM do programa estatístico SAS. O emprego de protocolo de indução de lactação associado à administração de MCP no 19º e 20º dias do protocolo não influenciou a produção de leite diária nem a média da produção dos nove primeiros dias de lactação. Não foram observadas diferenças nas concentrações de gordura e proteína ($P>0,05$), contudo, os valores se apresentaram acima da referência. Maior CCS e menor concentração de lactose ($P<0,05$) foram observados nas amostras de leite oriundas das vacas induzidas com MCP. Os níveis séricos das enzimas AST, ALT, FA e dos metabólitos ureia e creatinina não foram afetadas ($P>0,05$), revelando que as funções hepática e renal dos animais não foram comprometidas pelos fármacos e hormônios utilizados no protocolo e, baseados nos níveis de cortisol, infere-se que o protocolo não prejudicou o bem-estar das vacas. Houve diferença nas concentrações séricas de proteínas totais e albumina entre os grupos ($P<0,05$), mas os valores se encontram dentro do intervalo de referência para a espécie. Sugere-se que mais pesquisas sejam conduzidas, alterando a dose e/ou quantidade de aplicações do fármaco, a fim de se estabelecer um protocolo de indução de lactação associado à MCP que contribua com a cadeia produtiva leiteira, aumentando a produção e preservando a saúde e o bem-estar dos animais.

PALAVRAS-CHAVE: cloridrato de metoclopramida; falhas reprodutivas; pecuária leiteira; produção de leite.

Induction of lactation associated with metoclopramide: a protocol for dairy sustainability

ABSTRACT

Dairy farming is quite significant in Brazil and around the world and constantly seeks advances to improve herds and production, which involves genetic improvement, nutrition, management, health and reproduction. Among the reproductive techniques, the lactation induction protocol stands out, as it allows non-pregnant cows to produce milk, however, production is around 80%, resulting in greater handling and discomfort for the animals. To overcome of these challenges, new protocols have been studied, such as the administration of metoclopramide (MCP), which can increase milk production. Thus, the objective of this study was to evaluate the use of a lactation induction protocol associated with the use of MCP in dairy cows. The experiment was conducted at the Unicesumar School Farm. Eight Holstein cows were used, divided into 2 experimental groups: G1- animals submitted to the lactation induction protocol without the administration of MCP and G2- animals submitted to the lactation induction protocol associated with administration, on days 19 and 20 of the protocol, of injections of 0.3 mg.kg⁻¹ of MCP hydrochloride, twice a day. The farm's routine hormonal protocol was used, lasting 22 days. On days 1, 8, 16 and 22 of the protocol, blood samples were collected to analyze the serum and hormonal biochemical profile of the animals. On day 17, adaptation to milking began and, from day 21 to day 30, the animals were milked and milk samples were collected to perform analyzes of percentage of fat, protein, lactose and somatic cell count. During the same period (21 to 30), milk production per milking, daily and total (kg), was evaluated. The variables were analyzed using the PROC GLM procedure of the SAS statistical program. The use of a lactation induction protocol associated with the administration of MCP on the 19th and 20th days of the protocol did not influence daily milk production or the average production of the first nine days of lactation. No differences were observed in fat and protein concentrations ($P>0.05$), however, the values were above the reference. Higher SCC and lower lactose concentration ($P<0.05$) were observed in milk samples from cows induced with MCP. Serum levels of the enzymes AST, ALT, FA and the metabolites urea and creatinine were not affected ($P>0.05$), revealing that the liver and kidney functions of the animals were not compromised by the drugs and hormones used in the protocol and, based on the cortisol levels, it is inferred that the protocol did not harm the cows' well-being. There was a difference in serum concentrations of total proteins and albumin between the groups ($P<0.05$), but the values are within the reference range for the species. It is suggested that further research be conducted, changing the dose and/or number of applications of the drug, in order to establish a lactation induction protocol associated with MCP that contributes to the dairy production chain, increasing production and preserving health and animal welfare.

KEYWORDS: dairy farming; metoclopramide hydrochloride; milk production; reproductive failures.

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Principais hormônios e suas ações na mamogênese, lactogênese e galactopoesse.....	23

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Descrição do protocolo experimental de indução de lactação e identificação dos dias de coletas de sangue e de leite e de aplicação da metoclopramida	46
Tabela 2. Valores médios (média \pm erro padrão) diários da produção de leite (kg) de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida, nos nove primeiros dias de lactação após a indução.....	48
Tabela 3. Valores médios (média \pm erro padrão) de gordura, proteína, lactose e contagem de células somáticas (CCS) em amostras de leite dos nove primeiros dias de lactação após a indução, oriundas de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação, associado ou não ao uso de metoclopramida	51
Tabela 4. Média (média \pm erro padrão) do perfil bioquímico sérico de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida, de acordo com o dia do protocolo	53

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estrutura alveolar da glândula mamária	20
Figura 2. Sistema de ductos e lóbulos alveolares da glândula mamária bovina	21
Figura 3. Hormônios envolvidos no crescimento da glândula mamária e no início da secreção de leite.....	22
Figura 4. Via sensorial no reflexo induzido pela amamentação para a liberação de prolactina.....	24
Figura 5. Reflexos neuroendócrinos secretores de prolactina e ocitocina	25
Figura 6. Esquema ilustrativo da origem dos precursores necessários para a síntese do leite.....	26
Figura 7. Esquema ilustrativo da secreção láctea	27
Figura 8. Evolução dos protocolos de indução da lactação	29
Figura 9. Estrutura química da metoclopramida	31
Figura 10. Média da produção de leite (kg) dos nove primeiros dias de lactação de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida.....	49
Figura 11. Média da concentração de proteínas totais (PT; g/dL) de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida.....	56
Figura 12. Média da concentração de albumina (g/dL) de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

AG – Ácidos graxos
AGV – Ácidos graxos voláteis
ALT – Alanina amino transferase
AST – Aspartato amino transferase
BE – Benzoato de estradiol
BST – Somatotrofina bovina
CCS – Contagem de células somáticas
D – Dia
E2 – Estrógeno
FA – Fosfatase alcalina
GGT – Gama glutamil transpeptidase
GH – Hormônio do crescimento
IA – Inseminação artificial
IATF – Inseminação artificial em tempo fixo
IgA – Imunoglobulinas A
MCP – Cloridrato de metoclopramida
ODS – Objetivos do desenvolvimento sustentável
P4 – Progesterona
PIV – Produção in vitro
PRL – Prolactina
PT – Proteínas totais
TE – Transferência de embrião
TG – Triglicerídeos
UE – União Europeia
VIP – Peptídeo intestinal vasoativo

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVO	17
2.1. Objetivo geral	17
2.2. Objetivos específicos.....	17
3. REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1. Sustentabilidade na pecuária leiteira	18
3.2. Fisiologia da lactação em bovinos	20
3.3. Protocolos de indução de lactação	27
3.4. Metoclopramida e a síntese do leite.....	31
4. REFERÊNCIAS	35
5. ARTIGO: Estudo sobre indução da lactação associada a metoclopramida em vacas da raça holandês.....	40
Resumo.....	40
Abstract.....	41
Introdução.....	42
Metodologia	44
Resultados e discussão.....	47
Conclusões	61
Referências.....	62
6. NORMAS DA REVISTA	67
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
ANEXO	72

1. INTRODUÇÃO

O leite é o alimento mais consumido no mundo (FAO, 2020) e possui um papel relevante no que tange as questões nutricionais e de desenvolvimento humano, por apresentar em sua composição macro e micronutrientes como proteínas de alta valor biológico, cálcio, magnésio e vitaminas do complexo B (SIQUEIRA, 2019; FAO, 2020).

Mesmo com a ampla variedade de espécies animais leiteiras, o leite de vaca se destaca em produção e consumo mundial (FAO, 2020). O continente europeu se sobressai quanto a produtividade leiteira, porém os Estados Unidos é o país líder mundial em produtividade média por animal e volume de leite produzido, sendo que o Brasil ocupa o 3º lugar no *ranking* mundial em produção (ANUÁRIO LEITE, 2023).

No Brasil a produção de leite é importante na esfera econômica e social e as regiões sudeste e sul se destacam. Minas Gerais é o líder nacional, seguido do Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina (ANUÁRIO LEITE, 2023). Assim, em função da importância dessa cadeia, que envolve aspectos como segurança alimentar e nutricional, bem-estar animal e meio ambiente, se faz necessário fomentar ações que promovam uma produção mais sustentável (ARCURI; BERNDT, 2015).

Contudo, a carência de conhecimento e de práticas tecnológicas são as principais barreiras do setor (EMBRAPA, 2015). Dentre as tecnologias, as reprodutivas merecem atenção, já que podem contribuir efetivamente com a melhora dos índices produtivos da cadeia do leite. Como exemplo, temos o emprego dos protocolos de indução de lactação, que constituem uma alternativa para minimizar as perdas com o descarte de animais acíclicos ou de animais com problemas de fertilização (FREITAS et al., 2010), resultando na produção do leite, independente da vaca possuir uma gestação (MACHADO; GONÇALVES, 2014).

O protocolo de indução artificial da lactação é uma técnica hormonal que mimetiza os eventos fisiológicos que ocorrem nos últimos três meses de gestação (PAIANO et al., 2018). Existem vários tipos de protocolos, que empregam diferentes hormônios e que variam quanto ao estágio e momentos de aplicação (MACHADO; GONÇALVES, 2014; PESTANO et al., 2015), sendo considerados eficientes e acessíveis (MELLADO et al., 2011). Pestano et al. (2015) apontaram que a técnica também possibilita a manutenção dos animais de alto valor genético no rebanho, evitando que o produtor precise adquirir novos animais.

Cabe ressaltar como ponto negativo que, cerca de 80% a 90% dos animais induzidos entram em lactação, e, a produção é em torno de 80% do potencial verificado na última lactação (FREITAS et al., 2010). Além da menor produção, outras desvantagens da técnica,

como o maior manejo, a variabilidade de respostas e o desconforto para os animais também são apontadas (SMITH; SCHANBACHER, 1974; CHAKRIYARAT et al., 1978; MAGLIARO et al., 2004; PESTANO et al., 2015). O custo elevado devido as altas dosagens hormonais aplicadas durante a realização da técnica, o cio prolongado em alguns animais e a redução na ingestão de alimentos também são pontos negativos da técnica (CHAKRIYARAT et al., 1978; SAWYER et al., 1986; PESTANO et al., 2015).

A fim de transpor ou compensar alguns desses efeitos negativos, tem-se buscado realizar adaptações ao protocolo, a fim de contribuir com a sustentabilidade no setor. Dessa forma, a associação de diferentes hormônios e/ou fármacos nos protocolos tem sido estudada. Um dos fármacos avaliado é o cloridrato de metoclopramida (MCP), que pode elevar a quantidade de leite produzido (RANG; DALE, 2007).

A MCP é um potente antiemético, eficaz no tratamento de náuseas e vômitos (VARGAS-FRESNEDA; GANEM; CAMARGO, 2020). Entretanto, além desses efeitos, Giugliani (2014) afirmou que, quando o leite é insuficiente, a utilização de medicamentos como a MCP, que atua como antagonista da dopamina, aumenta a secreção de prolactina pelos lactotrófos. A prolactina é um polipeptídeo hormonal que estimula a produção e secreção de leite (TOUITOU et al., 1992; RANG; DALE, 2007).

Fundamentados nos resultados positivos da MCP como terapia para incremento lactogênico em humanos, alguns pesquisadores investigaram seu uso em diferentes espécies de animais de produção. Cotrim Júnior et al. (2006) verificaram que a MCP aumentou o aporte lactacional das fêmeas suínas e melhorou a homogeneidade da leitegada. Soares et al. (2018) conduziram um trabalho com ovelhas da raça Santa Inês, e constataram que a administração de MCP, na dose de 45 mg/ animal, durante 70 dias, aumentou a produção de leite das ovelhas e incrementou o peso dos cordeiros ao desmame.

Silva et al. (2017a) avaliaram o efeito da MCP na produção de leite em vacas Holandesas de alta produção com lactação induzida. Os autores relataram uma produção diária e acumulada bem maior para as vacas que receberam MCP ($P < 0,05$). Em outro estudo, Silva et al. (2017b) analisaram o efeito da MCP na produção de vacas em lactação, e concluíram que a aplicação do fármaco aumentou a produção de leite somente no primeiro dia de lactação.

Buscando melhorar a eficiência dos protocolos de indução de lactação em vacas e, preocupados com a saúde e bem-estar dos animais induzidos, Paiano et al. (2018) estudaram o emprego do protocolo combinado ao uso de MCP e avaliaram o perfil bioquímico de vacas leiteiras induzidas. Os pesquisadores concluíram que os animais não apresentaram distúrbios

bioquímicos, indicando que a função hepática, a função renal e o lipidograma não foram afetados pelos hormônios e fármacos empregados no protocolo.

Desse modo, verifica-se que o protocolo de indução de lactação é uma ferramenta importante para a manutenção e eficiência da produção leiteira no Brasil e, sua associação com a MCP pode aumentar a quantidade de leite produzido por vaca induzida e, assim, colaborar para tornar a cadeia leiteira mais sustentável e, ao mesmo tempo, contribuir para o alcance de alguns dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), como o ODS 2 e o ODS 12, que apresentam, dentre suas metas, acabar com a fome e alcançar a segurança alimentar.

Contudo, as pesquisas ainda são escassas e existem contradições nos resultados, evidenciando a necessidade de mais investigações, recursos e tecnologias para conquistar a sustentabilidade da pecuária leiteira, sobretudo, em vacas de leite submetidas a protocolo de indução de lactação.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Avaliar o emprego do protocolo de indução de lactação associado à metoclopramida em vacas leiteiras.

2.2. Objetivos específicos

- Submeter novilhas e vacas da raça Holandês com falhas reprodutivas a protocolo de indução de lactação associado à administração de metaclopramida;
- Analisar a saúde e o bem-estar das fêmeas induzidas através de análises do perfil bioquímico sérico e hormonal;
- Quantificar a produção e analisar a composição nutricional do leite oriundo das fêmeas induzidas;
- Constatar se o uso do protocolo associado à metoclopramida contribui com a cadeia produtiva do leite.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Sustentabilidade na pecuária leiteira

De acordo com a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), o leite é o alimento mais consumido no mundo (FAO, 2020) e apresenta um importante papel na nutrição e desenvolvimento humano, em função das altas concentrações de macro e micronutrientes, como proteínas de alto valor biológico, cálcio, magnésio, selênio e vitaminas do complexo B (SIQUEIRA, 2019; FAO, 2020). Além disso, o leite apresenta um papel de destaque na economia como fonte de renda, sendo uma das *commodities* agropecuárias mais importantes do mundo (SIQUEIRA, 2019).

Mesmo com a variedade de espécies animais produtoras de leite, o leite de vaca é o mais consumido mundialmente. Em 2021, a produção mundial foi de 718.038.443 toneladas de litros e o consumo médio de 116,7 kg/hab./ano (ANUÁRIO LEITE, 2022). O continente europeu se destaca quanto sua produtividade, porém, em termos de país, os Estados Unidos é líder mundial em volume e produtividade média por vaca (FAO, 2019).

A América do Sul se posiciona em 4º lugar no *ranking* mundial, tendo o Brasil como um país de destaque desta cadeia, aparecendo em 3º lugar na cadeia produtiva do leite no mundo (ANUÁRIO LEITE, 2023). De fato, a atividade leiteira está presente em quase todos os municípios brasileiros, envolvendo mais de um milhão de produtores, gerando milhares de empregos nos diversos segmentos da cadeia (BRASIL, 2019).

A produção leiteira é um setor de grande importância econômica e social para o Brasil, e as regiões sul e sudeste se destacam, Minas Gerais é o estado líder na produção leiteira, seguido pelo Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina (ANUÁRIO LEITE, 2023).

Contudo, mesmo estando entre os líderes de produção e número de vacas ordenhadas, o Brasil apresenta baixa produtividade por animal, sendo cinco vezes menor do que Israel e Estados Unidos, líderes do *ranking*, que ultrapassam 10 mil litros/vaca/ano (FAO, 2019).

Mundialmente a segurança alimentar e nutricional é um grande desafio, assim a cadeia produtiva leiteira apresenta grande responsabilidade na oferta do leite necessária para a população, sendo necessário fomentar ações que promovam uma pecuária sustentável, em nível nacional e internacional, e que adotem práticas gerenciais e novas tecnologias de produção (ARCURI; BERNDT, 2015).

Um dos principais fatores que dificultam o desenvolvimento de propriedades leiteiras no Brasil é a carência de conhecimento e o acesso às tecnologias. Diversas tecnologias estão

disponíveis e podem melhorar os indicadores de produtividade e de gestão mais eficiente (EMBRAPA, 2015). Dentre essas tecnologias encontram-se, por exemplo, o emprego de ordenha robótica e identificação eletrônica dos animais através de sensores e sistemas automatizados com sensores para alimentação (ANUÁRIO LEITE, 2022).

Com essas tecnologias, o produtor consegue, por exemplo, identificar precocemente animais doentes e/ou no cio, com o auxílio de computadores e *smartphones*. Esses benefícios aperfeiçoam o trabalho, melhoram a eficiência reprodutiva, reduzem a morbidade dos animais e a interferência humana, resultando em maior eficiência e competitividade (ANUÁRIO LEITE, 2022).

Diferentes biotecnologias também vêm sendo utilizadas na nutrição, saúde animal, erradicação de doenças, aceleração da seleção genética e controle da reprodução (GUSMAO; SILVA; MEDEIROS, 2017). O uso das biotecnologias da reprodução como: a Inseminação Artificial (IA), Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF), Transferência de Embrião (TE), a Produção *in vitro* de Embriões (PIV) e os protocolos de indução de lactação, se constituem em ferramentas que podem garantir a crescente e necessária expansão sustentável da produção dos rebanhos brasileiros (PELLEGRINO et al., 2016).

As ações e tecnologias para melhorar os índices produtivos da cadeia do leite devem ser pautadas nas premissas do desenvolvimento sustentável. Esse tem como base suprir as necessidades da geração atual, sem comprometer as necessidades das futuras gerações (BRUNDTLAND, 1987). O emprego de manejo correto, de boas práticas agropecuárias e das diferentes tecnologias constituem ferramentas estratégicas para o desenvolvimento sustentável da pecuária leiteira, e, inclusive, para o alcance dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), garantindo a segurança alimentar e nutricional.

Os ODS são compostos por 17 objetivos e 169 metas que envolvem ações para acabar com a pobreza, promover a prosperidade e o bem-estar para todos, proteger o meio ambiente e enfrentar as mudanças climáticas. Assim, dentre os objetivos, o ODS-2 enfatiza sobre a importância de acabar com a fome, alcançar a segurança alimentar, melhorar a nutrição e promover a agricultura sustentável e o ODS-12 busca assegurar padrões de produção e de consumo sustentáveis (UNESCO, 2015).

Contudo, para impulsionar a sustentabilidade da pecuária de leite, sobretudo relacionada ao emprego das biotecnologias da reprodução, como o protocolo de indução de lactação, é fundamental conhecer a anatomia da glândula mamária das vacas e todos os mecanismos que regem a síntese e a ejeção do leite, a fim de compreender melhor a dinâmica fisiológica da indução, bem como, conceber protocolos mais assertivos.

3.2. Fisiologia da lactação em bovinos

A glândula mamária equivale a uma glândula sudorípara modificada com o papel de fornecer alimento. Com origem embrionária nas linhas lácteas ou cristas mamárias, são formados os botões mamários, que dão origem a parte funcional da glândula (KLEIN, 2021).

As glândulas mamárias são compostas por um sistema de ductos conectados a massas de epitélio secretor, envoltos por tecido conjuntivo, gordura, vasos e nervos. O parênquima consiste em uma única camada de células epiteliais secretoras, que dão origem aos alvéolos mamários, que são recobertos por células contráteis que reagem ao reflexo de ejeção do leite, controlado pela ação do hormônio ocitocina, que é liberado na circulação sanguínea a partir do estímulo enviado para o hipotálamo e neurohipófise (KLEIN, 2021).

Nas células alveolares são sintetizados proteínas, lipídeos e carboidratos que irão compor o leite. Os alvéolos estão agrupados em unidades denominadas lóbulos, que se agrupam em unidades maiores, os lobos. O leite produzido nos alvéolos mamários (Figura 1) é drenado para ductos pequenos que, gradativamente, se unem a ductos maiores, até abrir em uma cisterna ou teto (Figura 2) (KLINE et al., 2022).

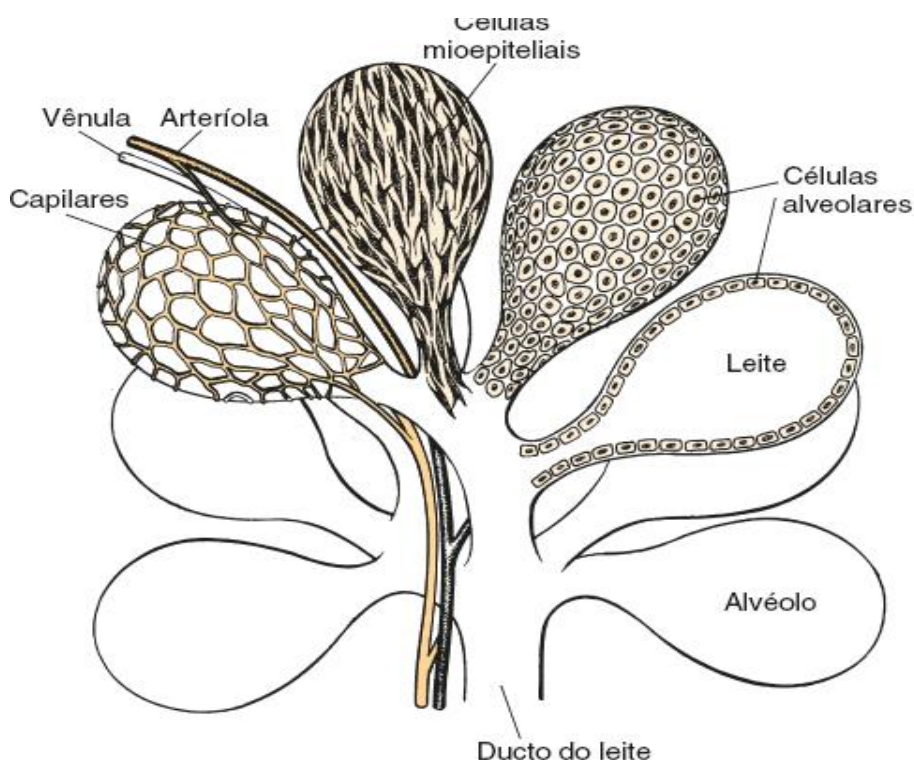


Figura 1. Estrutura alveolar da glândula mamária.
Fonte: Klein (2021).

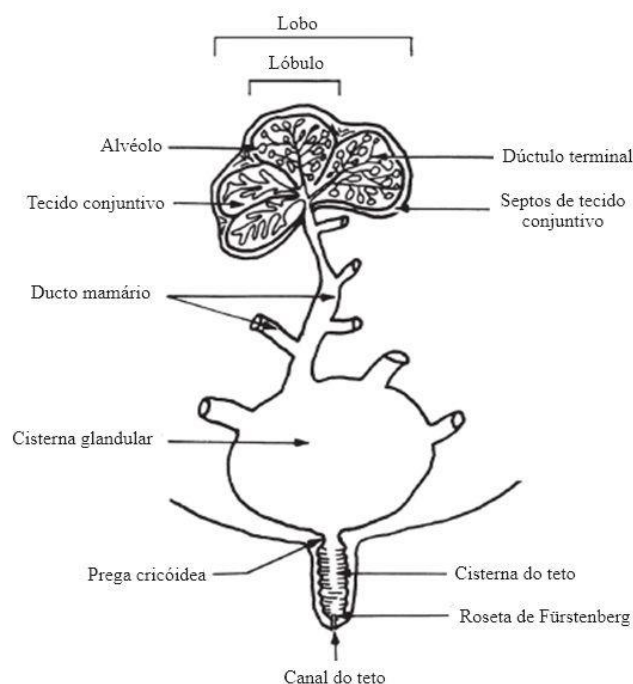


Figura 2. Sistema de ductos e lóbulos alveolares da glândula mamária bovina.
Fonte: Kline et al. (2022)

Nos animais ruminantes, as glândulas individuais estão muito próximas, e formam uma estrutura denominada úbere, composto de quatro tetos. O úbere é dividido em duas metades, direita e esquerda, que recebem abastecimento sanguíneo das artérias ipsilaterais, que conferem intensa e necessária vascularização para a otimização no volume da produção leiteira, uma vez que, para produzir 1 litro de leite é necessário circular pelo úbere 500 litros de sangue (KLINE et al., 2022).

Os principais eventos que ocorrem na glândula mamária são a mamogênese, lactogênese e galactopoeia. A mamogênese é o período de crescimento da glândula mamária, e pode acontecer em diferentes períodos do ciclo reprodutivo, pré-natal ou fetal e, expandindo até o parto (REECE, 2017). A mamogênese depende de fatores genéticos e endócrinos, como os hormônios hipofisários, ovarianos, do córtex adrenal e placentários (KLEIN, 2021).

Do nascimento até a puberdade, fase pré-púbere, o aparelho mamário se desenvolve pouco. Antes do início do primeiro ciclo estral, na puberdade, inicia-se o crescimento do parênquima mamário de forma mais intensa e, a cada novo ciclo estral, hormônios como, estrogênio e progesterona (ovarianos), hormônio do crescimento (GH), esteroides adrenais e prolactina, estimulam o alongamento e ramificação dos ductos mamários, e o desenvolvimento do sistema lóbulo-alveolar (KLEIN, 2021) (Figura 3).

A capacidade funcional da glândula mamária só ocorre no decorrer da primeira gestação, com seu amadurecimento e aumento de secreção dos hormônios estrógeno e progesterona e prolactina, GH e lactogênio placentário (KLINE et al., 2022).

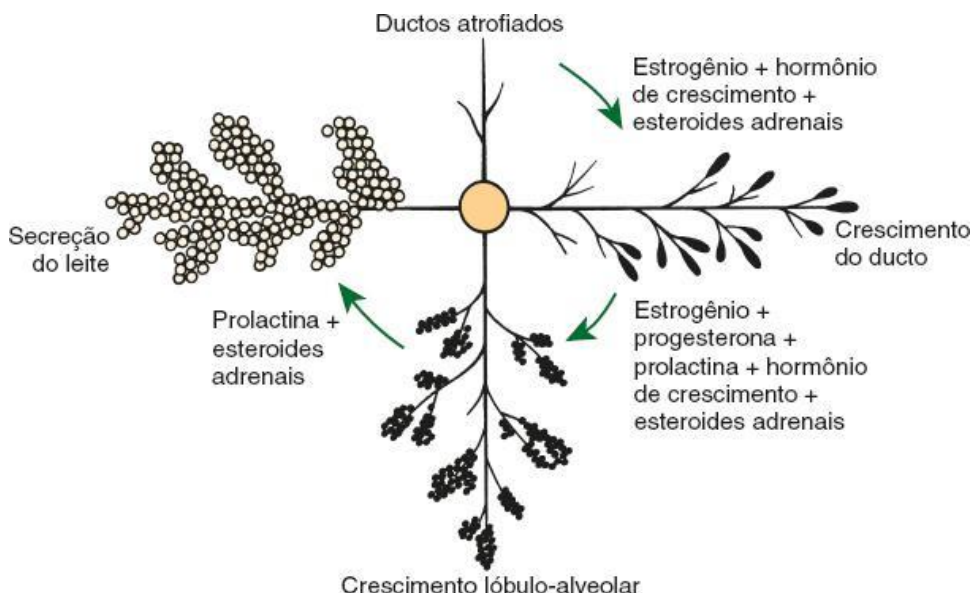


Figura 3. Hormônios envolvidos no crescimento da glândula mamária e no início da secreção de leite
Fonte: Klein (2021).

Em vacas prenhes, por volta do 3º e do 4º mês, por ação do estrógeno, GH e glicocorticoides, os ductos mamários alongam-se e os alvéolos se formam. No final do 6º mês, por ação da prolactina e da progesterona, ocorre o desenvolvimento intenso do lóbulo alveolar (KLINE et al., 2022). Na última etapa da gestação, inicia-se a secreção do leite e formação do colostro, enriquecido em imunoglobulinas A (IgA), que serão absorvidas pelo intestino do recém-nascido, conferindo uma transmissão de imunidade passiva, além de ser rico em vitamina A e caseína (REECE, 2017).

A lactogênese é o início da lactação, e compreende a etapa de diferenciação das células alveolares mamárias, que desenvolvem aptidão para a secreção do leite. Nesta fase ocorrem três importantes eventos: (I) proliferação pré-parto das células epiteliais alveolares; (II) diferenciação bioquímica e células das células epiteliais; e (III) síntese e secreção dos componentes do leite (REECE, 2017).

A queda dos níveis séricos do hormônio progesterona pouco antes do parto, permite que o complexo lactogênico inicie a diferenciação celular e a lactação. O estrogênio estimula a secreção de prolactina (PRL), os glicocorticoides diminuem sua taxa de ligação às globulinas

proteicas e o complexo PRL-glicocorticoides estimula as atividades enzimáticas necessárias à produção e à secreção do leite (KLEIN, 2021; KLINE et al., 2022) (Quadro 1).

Quadro 1. Principais hormônios e suas ações na mamogênese, lactogênese e galactopoeise.

Hormônios	Principais ações
Prolactina	Crescimento mamário, início e manutenção da lactação
Estrógeno	Crescimento dos ductos mamários
Progesterona	Crescimento do lóbulo-alveolar mamário
Lactogênio placentário	Crescimento mamário
Hormônio do crescimento (GH)	Crescimento mamário e direcionamento de nutrientes para a síntese do leite.
Glicocorticoides	Lactopoiese: início e manutenção da lactação - efeito sobre a atividade metabólica
Tiroxina	Lactopoiese: estimula a síntese de proteínas
Somatotrofina	Lactopoiese
Paratormônio	Metabolismo de cálcio e fósforo
Insulina	Metabolismo de glicose
Ocitocina	Ejeção do leite
Adrenalina	Reduz a ejeção do leite - antagoniza a ocitocina

Fonte: Adaptado de Klein (2021) e Kline et al. (2022).

Dentre esses hormônios, destacamos o papel da PRL, um hormônio peptídico, composto por 198 aminoácidos, produzido e secretado pela hipófise anterior, e que tem como principais funções o desenvolvimento de tecido mamário (mamogênese), início e manutenção da lactação (lactogênese e galactopoeise) (ENGELKING, 2010). A PRL está diretamente relacionada com o controle da secreção láctea e com a reprodução em várias espécies de mamíferos (ROSSI et al., 2002).

Em sinergia com os hormônios progesterona e estrogênio, a PRL estimula o crescimento e o funcionamento das glândulas mamárias e desempenha um papel fundamental na síntese de RNAm da caseína e nas reações bioquímicas envolvidas na síntese do leite (KLINE et al., 2022).

Além de estímulos internos, a PRL tem sua liberação influenciada por estímulos sensoriais durante o manejo do teto na ordenha. Esses estímulos são conduzidos até o hipotálamo onde bloqueiam a síntese de dopamina e, ao mesmo tempo, estimulam a produção de peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e esse, por sua vez, estimula a liberação de prolactina (KLEIN, 2021) (Figura 4).

No início da lactação, as células alveolares passam por uma maturação considerável do retículo endoplasmático liso e rugoso e do aparelho de Golgi sob a influência da PRL e dos

glicocorticoides, resultando na capacidade celular de sintetizar e secretar proteína, gordura e lactose (REECE, 2017).

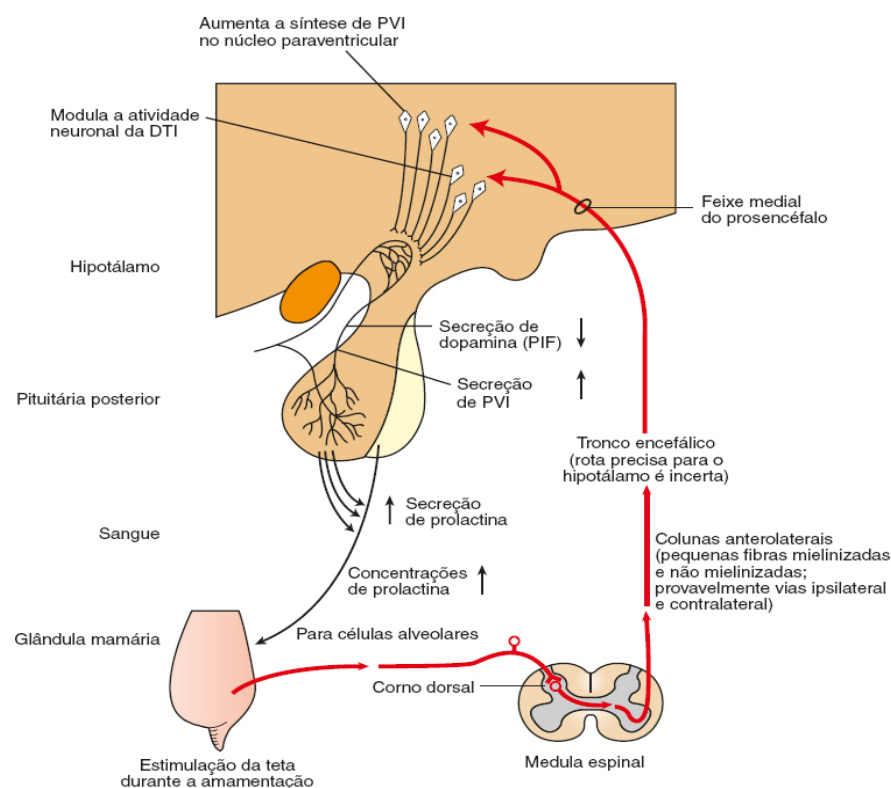


Figura 4. Via sensorial no reflexo induzido pela amamentação para a liberação de prolactina
Fonte: Klein (2021)

Desse modo, a lactação é estabelecida por um mecanismo em duas etapas, a primeira que consiste na diferenciação enzimática e citológica parcial das células alveolares, resultando na secreção de leite, e a segunda, caracterizada pela abundante secreção dos componentes do leite, pouco antes do parto e que, na maioria das espécies, se estende por vários dias após o parto (KLINE et al., 2022).

A galactopoeia é a manutenção da lactação e requer a conservação do número de células alveolares, uma intensa atividade de síntese celular e a eficácia do reflexo de ejeção do leite. Nesta fase, diversos hormônios são essenciais para a manutenção da intensa síntese e secreção do leite e a ocitocina é necessária para sua ejeção (HAFEZ; HAFEZ, 2004) (Figura 5).

Todo esse processo resulta na produção e ejeção do leite, o qual contém todos os nutrientes necessários como energia, disponível na forma de lipídios e carboidratos, proteínas, aminoácidos, vitaminas, minerais, eletrólitos e água, que garantem a sobrevivência e o crescimento inicial dos mamíferos recém-nascidos (KLEIN, 2021).

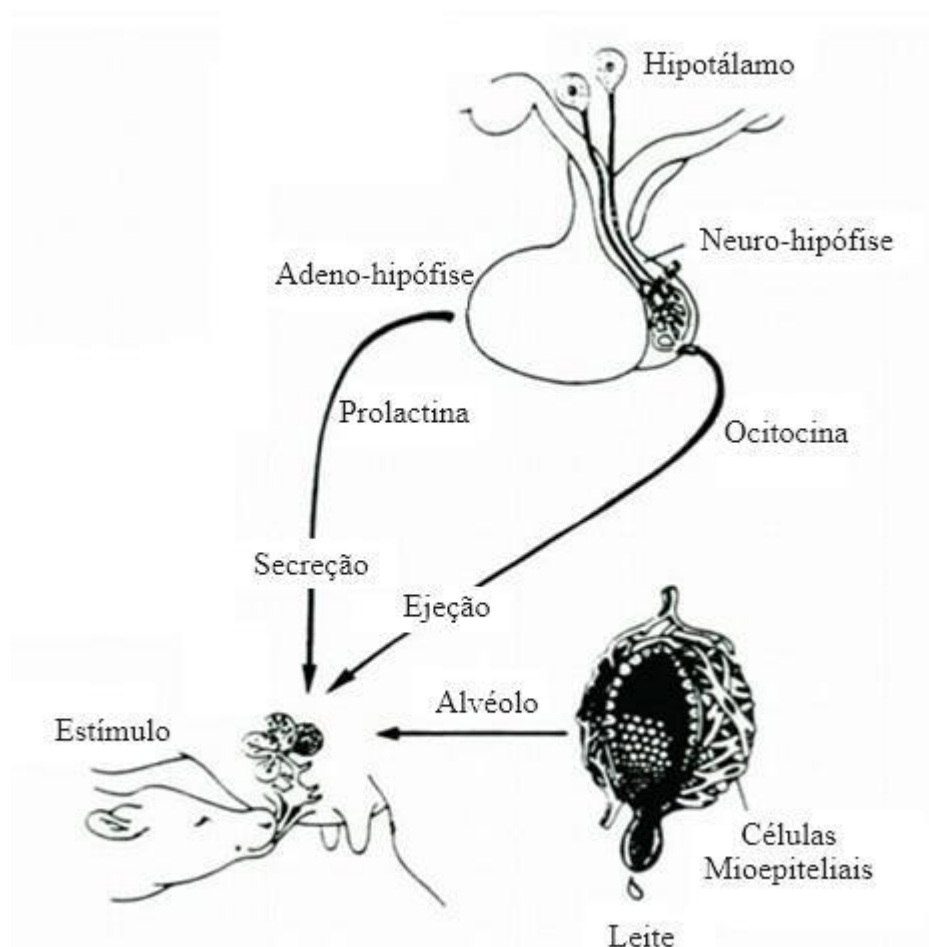


Figura 5. Reflexos neuroendócrinos secretores de prolactina e ocitocina.
 Fonte: adaptado de Hafez e Hafez (2004)

A gordura do leite se apresenta na forma de glóbulos envolvidos por uma membrana fosfolipídica correspondendo a uma mistura de tri, di e monoglicerídeos, ácidos graxos livres, fosfolipídios e esteróis. Os ácidos graxos (AG), o glicerol e outros intermediários são sintetizados no citosol e os triglicerídeos (TG), no retículo endoplasmático das células epiteliais mamárias. A maioria dos lipídios está na forma de TG originados do fígado ou sintetizados na própria glândula mamária. As glândulas mamárias dos ruminantes necessitam dos ácidos graxos voláteis (AGV) acetato e β -hidroxibutirato sanguíneos, originados na digestão como fontes de carbono para a síntese dos AG (KLEIN, 2021).

A lactose, principal carboidrato do leite, é um dissacarídeo composto por glicose e galactose, sintetizado no interior da glândula mamária, a partir da glicose sanguínea. Em ruminantes a glicose sanguínea é derivada, principalmente, da gliconeogênese no fígado que utiliza o AGV ácido propiônico absorvido do rúmen, como substrato (KLINE et al., 2022).

As principais proteínas do leite são as caseínas (α , β e κ -caseína), sintetizadas pela glândula mamária, a partir de aminoácidos presente no sangue. As proteínas são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso e transportadas e armazenadas no aparelho de Golgi. Outras proteínas podem ser encontradas no leite, como a α -lactoalbumina e β -lactoglobulinas, produzidas na glândula mamária, a albumina sérica, produzida pelo fígado, e as imunoglobulinas, produzidas pelos linfócitos (KLINE et al., 2022).

O leite também apresenta outros componentes como o Ca, P, K, Cl, Na, Mg e vitaminas, os quais são transferidos da corrente sanguínea para as células da glândula mamária (HAFEZ; HAFEZ, 2004) (Figura 6).

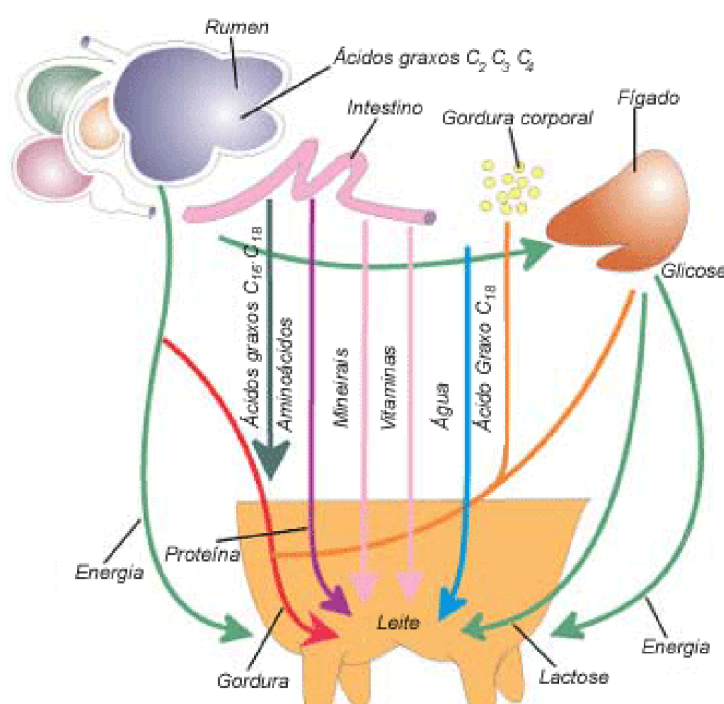


Figura 6. Esquema ilustrativo da origem dos precursores necessários para a síntese do leite em bovinos

Fonte: [http:// www.delaval.com.br/dairy knowledge/efficientmilking](http://www.delaval.com.br/dairy%20knowledge/efficientmilking)

A secreção do leite é feita pelas células epiteliais mamárias que revestem os alvéolos mamários, que sintetizam e secretam as proteínas e a gordura do leite. Essas células são altamente diferenciadas e os precursores do sangue são captados através das membranas basal e lateral, e o leite é liberado através da membrana apical, atingindo o lúmen alveolar. A lactose, proteínas e os sais, são incorporados nas vesículas do Golgi, que se direcionam para a superfície apical das células epiteliais mamárias e se fundem com a membrana plasmática, despejando seu conteúdo no lúmen. Os lipídeos citoplasmáticos se unem para formar gotas

maiores à medida que migram do retículo endoplasmático liso em direção a membrana apical, atravessando-a (MOREIRA, 2017) (Figura 7).

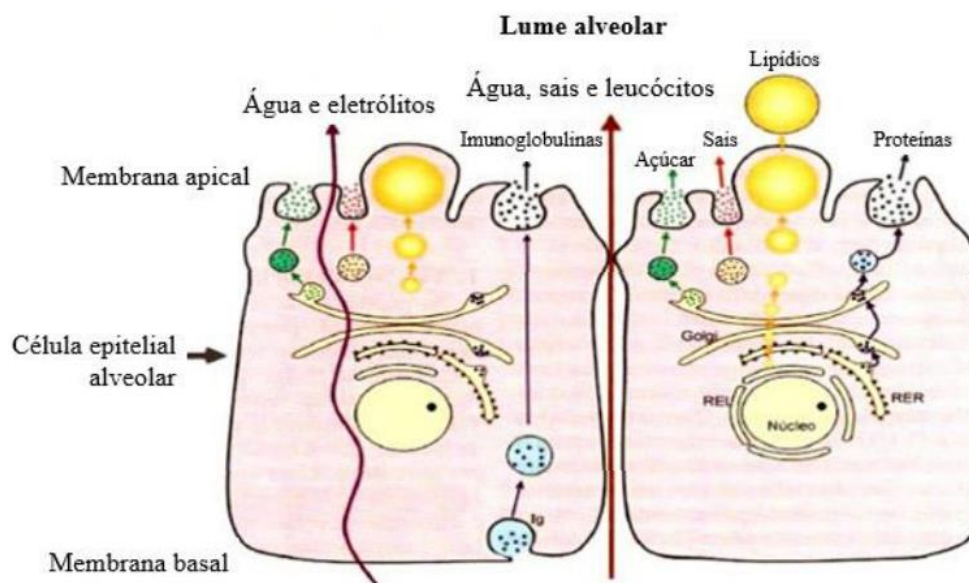


Figura 7. Esquema ilustrativo da secreção láctea.

Fonte: Moreira (2017)

Enfatizamos que, em mamíferos, a glândula mamária compõe o sistema reprodutor, assim, falhas no processo de secreção e ejeção do leite são consideradas falhas reprodutivas, já que, a lactação é a fase final de um ciclo reprodutivo (REECE, 2017).

Então, de acordo com o tipo de falha, existem práticas de manejo e protocolos que podem ser empregados, a fim de garantir a produção de leite. Dentre os protocolos, destaca-se o protocolo de indução de lactação.

3.3 Protocolos de indução de lactação

Nas últimas décadas, observou-se que a seleção genética de vacas leiteiras para alta produção, apresentou um efeito negativo sobre a fertilidade, resultando no aumento das taxas de descarte de animais por apresentarem falhas reprodutivas (PRITCHARD et al., 2013). Tais falhas representam um dos principais motivos para o descarte involuntário, acarretando perdas de produtividade e rentabilidade. Uma alternativa para minimizar as perdas com o descarte de animais acíclicos ou de animais com problemas de fertilização é o emprego do protocolo de indução de lactação (FREITAS et al., 2010), que age na produção do leite, independente da vaca apresentar uma gestação (MACHADO; GONÇALVES, 2014).

O protocolo de indução artificial da lactação é uma técnica hormonal que mimetiza os eventos fisiológicos que ocorrem nos últimos três meses de gestação, conferindo à vaca um *status* fisiológico semelhante ao de uma fêmea em ordenha natural (PAIANO et al., 2018).

Existem vários tipos de protocolos, que empregam diferentes hormônios os quais são aplicados em diferentes estágios e momentos, sendo que, em sua maioria, ocorre entre 19 e 22 dias (MACHADO; GONÇALVES, 2014; PESTANO et al., 2015). O uso de progesterona, prostaglandina, estrógeno, somatotrofina, dexametasona e outros fármacos imitam a gestação e o parto de um animal adulto e, dessa maneira, a vaca produz o leite (FREITAS et al., 2010; PAIANO et al., 2018).

Em uma avaliação histórica, é possível encontrar na literatura científica relatos sobre o uso desse protocolo desde a década 1940 (WALKER; STANLEY, 1941) e 1960 (TUCKER; MEITES, 1965) que avaliaram a indução de lactação em novilhas empregando acetato de 9-fluoroprednisolona. Um grande volume de publicações nos anos 70, como estudos sobre a indução e supressão da lactação em animais (COWIE, 1972); a indução de lactação em bovino para fenótipo de variante de caseína (NEWSTEAD, FLUX, 1974); o papel da prolactina na indução artificial da lactação em ovelhas (FULKERSON, MCDOWELL, FELL, 1975); um estudo comparativo da indução artificial da lactação em novilhas (FULKERSON, 1978); as respostas lactacionais, fisiológicas e hormonais de vacas submetidas à indução da lactação (CHAKRIYARAT, 1978) e sobre a detecção dos hormônios estrógeno e progesterona no leite de vacas induzidas (NARENDHAN, 1979). Contudo, verifica-se que os protocolos evoluíram pouco ao longo dos anos (Figura 8).

A utilização dos protocolos de indução de lactação varia de acordo com o país, por exemplo, nos Estados Unidos e na Europa é proibido o uso de hormônios esteroides em animais para produção de alimentos, sendo, portanto, um limitador para o emprego da técnica.

A União Europeia (UE) e outros países, pela Diretiva 2003/74/CE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia (EUR-Lex, 2003), proibiram o uso de estradiol e seus derivados para a finalidade de sincronização do cio em animais de produção a partir de 14 de outubro de 2006 (LANE; AUSTIN; CROWEB, 2008). Desse modo, a indução de lactação não é praticada na UE em função da proibição do uso de ésteres de estradiol, que é um hormônio essencial para o sucesso do protocolo, porém no Brasil o uso desses hormônios é permitido.

Protocolos de indução de lactação podem ser empregados em várias espécies animais, contudo, considerando que o leite de vaca ocupa o primeiro lugar entre os dez

alimentos mais consumidos no mundo (FAO, 2019), os produtores de leite bovino são os que mais empregam o protocolo (MELLADO et al., 2011).

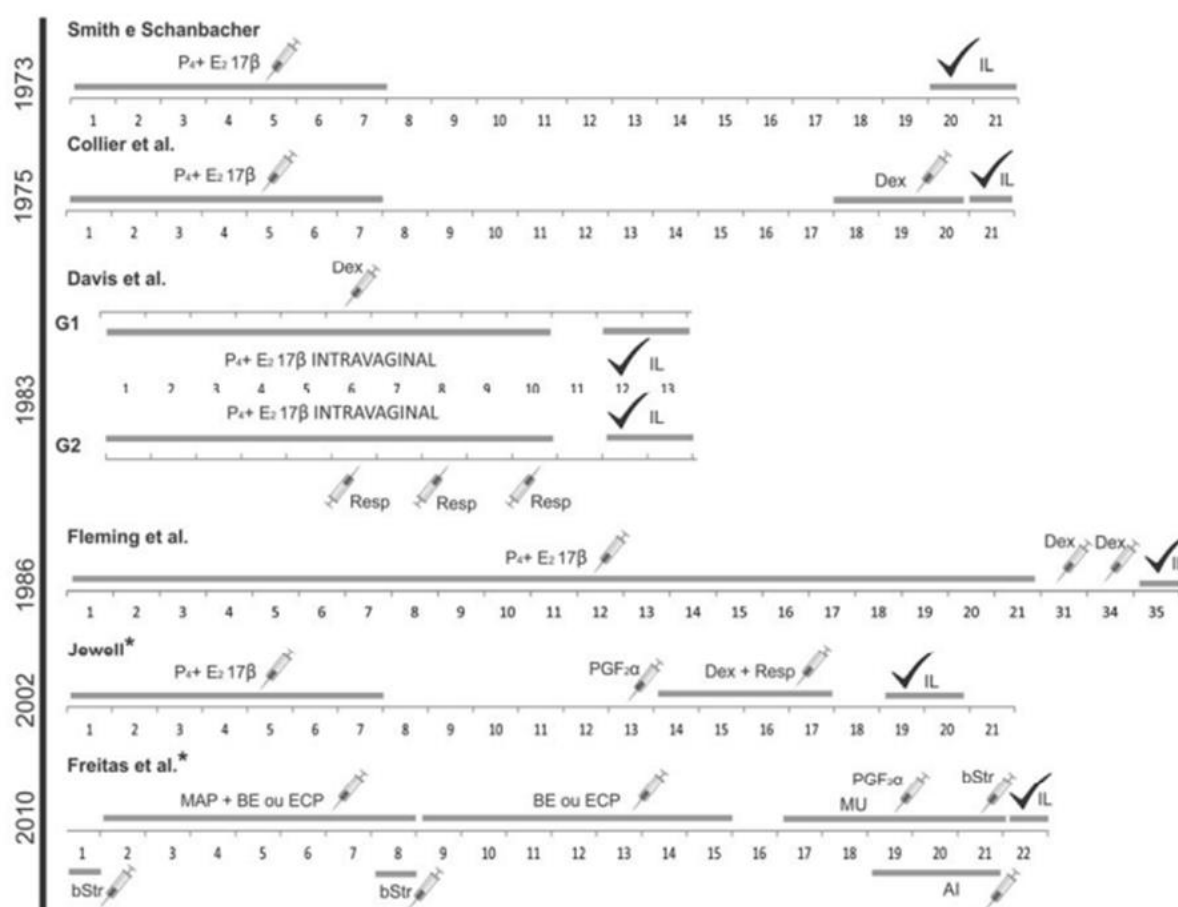


Figura 8. Evolução dos protocolos de indução da lactação.

Fonte: Pestano et al. (2015).

P₄= progesterona; E₂ 17β= estradiol 17β; Dex= dexametasona; IL= início da lactação; PGF_{2α}= prostaglandina F_{2α}; Resp= reserpine; bStr= somatotrofina bovina recombinante; MU= massagem de úbere; AI= acetato de Isoflupredona. *Os protocolos preconizam injeções de BSTr a cada 14 dias.

Contudo, são observados estudos sobre o emprego do protocolo de indução de lactação em outras espécies de animais de produção, como, estudos que avaliaram a indução da lactação e resposta reprodutiva em búfalas após tratamento com hormônio esteroide (HOODA et al., 1997); a avaliação da mamogênese e da lactação induzida com ou sem reserpina em cabras leiteiras nulíparas (SALAMA et al., 2007); o envolvimento da progesterona e da prolactina na lactogênese de ovelhas submetidas a indução artificial da lactação (FULKERSON et al., 1976) e a constatação que a resposta da indução da lactação varia de acordo com a estação do ano e a raça de ovelhas leiteiras (ANDRADE et al., 2008)

e, inclusive, sobre a indução da lactação em éguas estéreis puro sangue (KOROSUE et al., 2012).

Dentre as vantagens da utilização dos protocolos de indução de lactação hormonal, tem se especial valor as questões que versam sobre a fertilidade do animal. De fato, a indução hormonal da lactação em vacas estéreis de alto rendimento é uma técnica confiável, prática e acessível (MELLADO et al., 2011), sendo viável para o produtor, visto que auxilia a produção de leite, ampliando a lucratividade das propriedades leiteiras.

Pestano et al. (2015) afirmaram que a indução permite manter animais de alto valor genético no rebanho, aumenta a quantidade de vacas em lactação, evita a aquisição de novos animais e, financeiramente, o valor investido na indução é muito menor se comparado ao valor de aquisição de novos animais. A indução da lactação pode ser útil em casos em que, ao final de uma lactação, fêmeas de alto mérito produtivo não se encontrem gestantes (FREITAS et al., 2010) e, além disso, pode ser utilizada para obter lactação de novilhas que, após todo o investimento na cria e recria, falham em conceber (SMITH; SCHANBACHER, 1974).

Soma-se a isso, o fato de que o produto gerado é seguro para o consumidor. Freitas et al. (2010) utilizaram dois tipos de protocolos de indução de lactação, e afirmaram que não houve alterações na contagem de células somáticas e nos teores de gordura, proteína e lactose do leite.

Entretanto, alguns autores apontam como pontos negativos a variabilidade de resposta, já que 10% a 20% dos animais induzidos não entram em lactação, a menor produção, pois os animais atingem somente 80% do potencial de lactação (FREITAS et al., 2010), o maior manejo e desconforto dos animais e do custo (SMITH; SCHANBACHER, 1974; CHAKRIYARAT et al., 1978; MAGLIARO et al., 2004; PESTANO et al., 2015). Em decorrência de altas dosagens hormonais, alguns animais podem apresentar cio prolongado, redução na ingestão de alimentos, predisposição à ocorrência de fratura pélvica e outras enfermidades (CHAKRIYARAT et al., 1978; SAWYER et al., 1986; PESTANO et al., 2015).

Vários pesquisadores têm avaliado os parâmetros bioquímicos e fisiológicos e as condições metabólicas de vacas submetidas aos diferentes protocolos, a fim de comprovar o bem-estar e a saúde dos animais, entretanto, os resultados são controversos (PAIANO et al., 2018; LUZ et al., 2019; LUZ et al., 2020).

Paiano et al. (2018) determinaram o perfil bioquímico de 10 vacas da raça Holandês, múltiparas, submetidas a protocolo de indução de lactação e afirmaram que a função hepática e renal e o lipidograma dos animais não foram afetados pelo uso das drogas indutoras da lactação. Também objetivando avaliar as condições metabólicas dos animais submetidos aos

protocolos de indução de lactação, Luz et al. (2019) avaliaram o perfil endócrino, por meio da análise das concentrações de progesterona e estradiol, e o desempenho reprodutivo de 30 novilhas induzidas à lactação e, com base no perfil hormonal avaliado e no desempenho reprodutivo das novilhas, os autores apontaram que os resultados sugerem que o protocolo de lactação induzida tem efeito positivo na fertilidade.

Em outro estudo, o mesmo grupo de pesquisadores também avaliou os aspectos metabólicos, inflamatórios e hepáticos, bem como a produção de leite em 30 novilhas submetidas a protocolo para indução da lactação em comparação com vacas primíparas. Os autores avaliaram os níveis de glicose, ácidos graxos não esterificados, paraoxonase-1, albumina, alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transpeptidase (GGT) e cortisol e concluíram que o protocolo de indução da lactação é eficiente para iniciar a produção de leite em novilhas leiteiras sem alterações consideráveis no perfil energético, metabólico e hepático quando comparado a novilhas em lactação fisiológica (LUZ et al., 2020).

Almejando aperfeiçoar os recursos e tecnologias e conquistar a sustentabilidade da pecuária leiteira, pesquisas que associam os protocolos de indução de lactação ao uso de diferentes fármacos estão sendo conduzidas. Dentre elas, se destaca a associação dos protocolos com a administração de MCP, um manejo simplificado que resulta em aumento do número de vacas responsivas e do volume de leite produzido.

3.4. Metoclopramida e a síntese do leite

A MCP é um fármaco descoberto em meados dos anos 1950, quimicamente denominado de cloridrato de N-dietilamino etil-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida (Figura 9), uma substância derivada da procainamida. Esse fármaco se apresenta como uma mistura na forma de pó cristalino branco, altamente solúvel em água, inodoro e amargo (GENNARO, 2000).

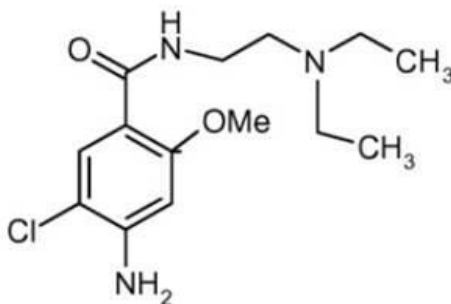


Figura 9. Estrutura química da metoclopramida.
Fonte: Zaki et al. (2007).

Sua prescrição está relacionada ao melhor funcionamento da porção superior do aparelho gastrointestinal e como antiemético ou procinético (ROSSI et al., 2002; VERNA et al., 2006). O cloridrato de MCP é um potente antiemético, eficaz no tratamento de náuseas associadas à quimioterapia e câncer (LÓPEZ et al., 2013) gravidez, enxaqueca e outros (VARGAS-FRESNEDA; GANEM; CAMARGO, 2020).

A MCP atua como antagonista da dopamina, um neurotransmissor que estimula o peristaltismo do trato gastrointestinal. Desse modo, para controlar a náusea, o fármaco bloqueia os receptores nos quais a dopamina agiria e, assim, melhora o esvaziamento gástrico e reduz o movimento que facilitaria a náusea e o vômito (VARGAS-FRESNEDA; GANEM; CAMARGO, 2020).

Além desses efeitos, a MCP tem sido prescrita para outras situações. Por exemplo, quando ocorre insuficiência na produção de leite para a criança, alguns medicamentos têm se mostrado eficientes para elevar essa produção, sendo os mais indicados a domperidona e a MCP, ambos são antagonistas da dopamina e, por isso, provocam um aumento nos níveis de prolactina (GIUGLIANI, 2004).

De fato, a MCP pode aumentar os níveis de prolactina (SUGINAMI et al., 1986; SANOFI-AVENTIS, 2024). A prolactina é um polipeptídeo hormonal que estimula a produção e secreção de leite (RANG; DALE, 2007). A dopamina inibe a secreção de prolactina, desse modo, a utilização de MCP como um antagonista dopaminérgico pode aumentar os níveis de prolactina após sua administração, aumentando a produção de leite (RANG; DALE, 2007). Todavia, mesmo atravessando a placenta durante seu uso terapêutico para estimular a lactogênese, tal ação não induz má formação fetal, nem toxicidade ao neonato. Não foram detectadas má formação fetal ou toxicidade neonatal durante o período gestacional em pacientes grávidas que foram tratadas com MCP (SANOFI-AVENTIS, 2024).

Fundamentados nos resultados positivos da MCP como terapia para incremento lactogênico em humanos, alguns pesquisadores investigaram seu uso em diferentes espécies animais, como suínos (COTRIM JÚNIOR et al., 2006), ovinos (SOARES et al., 2018) e bovinos de leite (SILVA et al., 2017a; SILVA et al., 2017b; PAIANO et al., 2018).

Cotrim Júnior et al. (2006) avaliaram os efeitos da MCP sobre a produção do leite e desempenho da leitegada em 12 fêmeas suínas. No tratamento controle (T1), seis animais receberam injeções intra-muscular de soro fisiológico nos três primeiros dias pós-parto e, nos seis animais do tratamento 2 (T2), foi administrado o fármaco MCP. Os autores concluíram que a MCP aumentou o aporte lactacional das fêmeas suínas nos três primeiros dias de lactação, e esse efeito traduziu-se na melhor homogeneidade da leitegada.

Soares et al. (2018) conduziram um trabalho para verificar o efeito da MCP durante os primeiros 70 dias de lactação em ovelhas da raça Santa Inês, sobre a produção e composição química do leite, e os reflexos sobre o ganho de peso dos cordeiros lactentes. Foram utilizadas 16 ovelhas da raça Santa Inês, que receberam 4 doses diferentes de MCP por via intramuscular (0 mg, 15 mg, 30 mg e 45 mg), com quatro repetições. Os autores observaram que a bioquímica sérica e o hemograma não diferiram e que o uso da MCP, na dose de 45 mg/animal, aumentou a produção de leite, resultando em incremento significativo do peso dos cordeiros ao desmame.

Silva et al. (2017a) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito da MCP sobre a produção de leite em vacas Holandesas de alta produção com lactação induzida. Os autores avaliaram 11 vacas, entre 1 e 3 lactações, com período seco superior a 45 dias, induzidas à lactação. A MCP foi administrada em 5 animais, três vezes, com intervalo de 12 horas, iniciando-se 12 horas antes da primeira ordenha, com dosagem de $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ em cada aplicação. A ordenha foi realizada três vezes ao dia e as lactações foram acompanhadas por 147 dias. Os autores reportaram que houve diferença ($P < 0,05$) entre os grupos, sendo a produção acumulada de 3.930,2 kg e a produção média diária de 26,74 kg para os animais do G1 e produção acumulada de 6.521,6 kg e produção média diária de 44,36 litros para os animais que receberam as doses de MCP (G2).

Em outro estudo, Silva et al. (2017b) analisaram a produção de leite de 14 vacas, com mais de 2 lactações, ordenhadas duas vezes por dia, distribuídas em dois grupos, o grupo G1 que recebeu solução fisiológica (IM) e o grupo G2, que recebeu três doses de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de MCP (IM), administradas em 3 momentos, com intervalos de 8 horas. A produção de leite foi acompanhada por 22 dias após a administração de MCP e os pesquisadores concluíram que a aplicação de MCP aumentou a produção de leite apenas no primeiro dia, contudo, sugeriram que mais estudos devem ser realizados em vacas a fim de esclarecer os mecanismos e efeitos da MCP na lactação de vacas.

Já Paiano et al. (2018) avaliaram o emprego de protocolo de indução de lactação combinado ao uso de MCP. Desse modo, preocupados com a saúde e bem-estar dos animais induzidos, os autores determinaram o perfil bioquímico de vacas leiteiras submetidas a indução de lactação em associação com MCP. A lactação foi induzida em 10 vacas da raça Holandês, utilizando implantes de norgestomet, BSTR, prostaglandina- F_{2a} , benzoato de estradiol, dexametasona e, nos dias 18 a 20 do protocolo, foi aplicada MCP intramuscular (100 mg / animal). A ordenha começou no dia 19 da indução. As amostras de sangue para mensuração do perfil bioquímico foram coletadas após 21 dias da indução. Os pesquisadores

concluíram que as vacas que tiveram a lactação induzida não apresentaram distúrbios relacionados ao perfil bioquímico, indicando que a função hepática, a função renal e o lipidograma dos animais não foram afetados pelo uso das drogas para induzir a lactação.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, B. R.; SALAMA, A. A. K.; CAJÁ, G.; CASTILLO, V. ALBANELL, E.; TAL, X. A resposta à indução da lactação difere por estação do ano e raça de ovelhas leiteiras. **Journal of Dairy Science**. v. 91, n. 6, p. 2299-2306, 2008. DOI: 10.3168/jds.2007-0687

ANUÁRIO LEITE. 2022. **Texto Comunicação Corporativa - concessão Embrapa Gado de Leite**. 53 p. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1144110/anuario-leite-2022-pecuaria-leiteira-de-precisao>, acessado em 05 de dez. 2023.

ANUÁRIO LEITE. 2023. **Leite baixo carbono**. 118 p. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1154264/anuario-leite-2023-leite-baixo-carbono>, acessado em 15 de jan. 2024.

ARCURI, P. B.; BERNDT, A. **Uma visão internacional da sustentabilidade na pecuária leiteira**. p. 168-187, 2015. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/128149/1/Cap-9-Lv-2015-Sustentabilidade-Uma-visao.pdf>, acessado em 15 de jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA. **Valor Bruto da Produção Agropecuária. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**. Brasília, DF, 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/vbp-e-estimado-em-r-689-97-bilhoes-para-2020/202003VBPelaspeyresagropecuariapdf.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2023.

BRUNDTLAND, G. H. **Our common future: the world commission on environment and development**. Oxford: Oxford University Press, 1987. 383p.

CHAKRIYARAT, S.; HEAD, H. H.; THATCHER, W. W.; NEAL, F. C.; WILCOX, C. J. Induction of lactation: lactational, physiological, and hormonal responses in the bovine. **Journal of Dairy Science**. v. 61, p.1715–1724, 1978.

COTRIM JÚNIOR, I.; PORTO, F. B. L.; MUNIZ, A.; MORETTI, A. S.; SANTOS, S. F. A.; MARTINS, S. M. M. K. Efeito da metoclopramida sobre a produção leiteira de porcas no puerpério e o ganho de peso dos leitões. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, n. 1, p. 42-50, 2006.

COWIE, A. T. Induction and suppression of lactation in animals. **Proceedings of the royal society of medicine-london**. v. 65, n.12, p. 1084, 1972.

EMBRAPA - EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. **Sustentabilidade ambiental, social e econômica da cadeia produtiva do leite: desafios e perspectivas**. Brasília, DF, 2015. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1021902/sustentabilidade-ambiental-social-e-economica-da-cadeia-produtiva-do-leite-desafios-e-perspectivas>>. Acesso em: 15 jan. 2024.

ENGELKING, L.R. **Fisiologia Endócrina e Metabólica em Medicina Veterinária**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2010, 184 p.

EUR-Lex. Directiva 2003/74/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2003, que altera a Directiva 96/22/CE do Conselho relativa à proibição de utilização de certas substâncias com efeitos hormonais ou tireostáticos e de substâncias β -agonistas em produção animal. **Jornal Oficial da União Europeia** nº L 262 de 14/10/2003 p. 0017 – 0021. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32003L0074>, acessado em 19 de dez. 2023.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS – FAO. **FAO STAT - Livestock Primary**. Roma, Italy, 2019. Disponível em: <<http://www.fao.org/faostat/en/#data/QL>> Acesso em: 16 jan. 2024.

FREITAS, P. R. C.; COELHO, S. G.; RABELO, E.; LANA, A. M. Q.; ARTUNDUAGA, M. A. T.; SATURNINO, H. M. Artificial induction of lactation in cattle. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.39, n.10, p.2268-2272, 2010.

FULKERSON, W. J.; MCDOWELL, G.H.; FELL, L. R. Artificial induction of lactation in ewes - role of prolactin. **Australian Journal of Biological Sciences**. v. 28, n.5-6, p. 525-530, 1975. DOI: 10.1071/BI9750525

FULKERSON, W. J.; HOOLEY, R. D.; MCDOWELL, G. H.; FELL, L. R. Artificial induction of lactation in ewes - involvement of progesterone and prolactin in lactogenesis. **Australian Journal of Biological Sciences**. v. 29, n. 4, p.357-363, 1976. doi: 10.1071/BI9760357

FULKERSON, W. J. Artificial induction of lactation - comparative-study in heifers. **Australian journal of biological sciences**. v. 31, n.1, p.65-71, 1978. doi: 10.1071/BI9780065

GENNARO, A. **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**, 20. ed. Lippincot: Williams and Wilkins, 2000.

GIUGLIANI, E. R. J. Problemas comuns na lactação e seu manejo. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n.5, p.147-154, 2004.

GUSMÃO, A. O. M.; DA SILVA, A. R.; MEDEIROS, M. O. A biotecnologia e os avanços da sociedade. **Biodiversidade**, v. 16, n. 1, p. 1 – 20, 2017.

HAFEZ, E.S.E; HAFEZ, B. **Reprodução animal**. 7. ed. Manole: São Paulo, 2004. 513 p.

HOODA, O. K.; KAKER, M. L.; DHANDA, O. P.; GALHOTRA, M. M. RAZDAN, M. N. Induction of lactation and reproductive response in non-producing buffalo heifers following steroid hormone treatment. **Asian-australasian journal of animal sciences**.v.10, n.5, p.519-522. DOI: 10.5713/ajas.1997.519

KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de fisiologia veterinária**. 6º ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021. 664 p.

KLINE, D. D.; LAUGHLIN, M. H.; LUDDERS, J. W. et al. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. 13. ed. GEN Guanabara Koogan; 2022. 725 p.

KOROSUE, K.; MURASE, H.; SATO, F.; ISHIMARU, M.; HARADA, T.; WATANABE, G.; TAYA, K.; NAMBO, Y. Successful Induction of Lactation in a Barren Thoroughbred Mare: Growth of a Foal Raised on Induced Lactation and the Corresponding Maternal Hormone Profiles. **Journal of veterinary medical science**. v. 74, n. 8, p. 995-1002, 2012. doi: 10.1292/jvms.12-0035

LANE, E. A.; AUSTIN, E. J.; CROWEB, C. O estrous synchronisation in cattle Current options following the EU regulations restricting use of oestrogenic compounds in food-producing animals: **A review Animal Reproduction Science**, v.109, p.1-16, 2008.

LÓPEZ, J. M.; ENSUNCHO, A. E.; ROBLES, J, Estudio teórico de la reactividad química y biológica de cisplatino y algunos derivados com actividad anticancerosa. **Información Tecnológica**, v.24, n.3, p.3-14, 2013.

LUZ, G. B.; MAFFI, A. S.; XAVIER, E. G.; CORREA, M. N.; GASPERIN, B. G.; BRAUNER, C. C. Induction of lactation in dairy heifers: milk production, inflammatory and metabolic aspects. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 72, n. 2, p. 371-378, 2020. DOI: 10.1590/1678-4162-11246

LUZ, G. B.; MAFFI, A. S.; XAVIER, E. G.; CORREA, M. N.; GASPERIN, B. G.; BRAUNER, C. C. Endocrine Profile and Reproductive Performance in Heifers Induced to Lactation. **Acta scientiae veterinariae**. v. 47, n.1658, 2019. doi: 10.22456/1679-9216.92095

MACHADO, J. M. C.; GONÇALVES, A. F. C. **Protocolo de indução de lactação para vacas holandesas**. Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva, 2014. Disponível em: <http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/>, acessado em 19 de jan. 2024.

MAGLIARO, A. L.; KENSINGER, R. S.; FORD, S. A.; O'CONNOR, M. L.; MULLER, L. D. GRABOSKI, R. Induced lactation in nonpregnant cows: Profitability and response to bovine somatotropin. **Journal of Dairy Science**. v. 87, ed. 10, p. 3290-3297. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73465-7

MELLADO, M; ANTONIO-CHIRINO, E.; MEZA-HERRERA, C.; VELIZ, F. G.; AREVALO, J. R.; MELLADO, J.; DE SANTIAGO, A. Effect of lactation number, year, and season of initiation of lactation on milk yield of cows hormonally induced into lactation and treated with recombinant bovine somatotropin. **Journal of Dairy Science**. v. 94, n. 9, p. 4524-4530. DOI: 10.3168/jds.2011-4152

MOREIRA, L. **Glândula mamária e biossíntese do leite. Química Fisiológica**. Disponível em: <http://quimicafisiologicaufrj.blogspot.com/2017/07/glandula-mamaria-ebiossintese-do-leite.html>. Acesso em: 19 de janeiro de 2024.

NARENDRAN, R.; HACKER, R.R.; SMITH, V.G.; LUN, A. Hormonal induction of lactation - estrogen and progesterone in milk. **Journal of dairy science**. v. 62, n.7, p. 1069-1075, 1979. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(79)83376-7

NEWSTEAD, D. F.; FLUX, D. S. Induction of lactation in a bull calf for casein variant phenotyping. **Journal of Dairy Science**.v.57, n. 3, p.344-346, 1974. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(74)84890-3

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A EDUCAÇÃO A CIÊNCIA E A CULTURA - UNESCO – **Agenda de Desenvolvimento pós-2015 - UNESCO e os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável**. Disponível em <<http://www.unesco.org/new/pt/brasil/post-2015-development-agenda/>>, Acesso em: 16 dez. 2023.

PAIANO, R. B.; LAHR, F. C.; POIT, D. A. S.; COSTA, A. G. B. V. B.; BIRGEL, D. B.; BIRGEL, J.; EDUARDO, H. Perfil bioquímico de vacas leiteiras submetidas a indução artificial de lactação. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.8, n.12, 2289-2292. 2018.

PELLEGRINO, C.A.G.; MOROTTI, F.; UNTURA, R.M.; PONTES, J.H.F.; PELLEGRINO, M.F.O.; CAMPOLINA, J.P.; SENEDA, M.M.; BARBOSA, F.A.; HENRY, M. Use of sexed sortem semen for fixed-time artificial insemination for fixed-time embryo transfer of in vitro produced embryos in cattle. **Theriogenology**, v. 86, p. 888-893, 2016.

PESTANO, H. S.; HAAS, C. S.; SANTOS, M. Q.; OLIVEIRA, F. C.; GASPERIN, B. G. Indução artificial da lactação em bovinos: história e evolução. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. v.39, p. 315-321, 2015.

PRITCHARD, T.; COFFEY, M.; MRODE, R. et al. Parâmetros genéticos para características de produção, saúde, fertilidade e longevidade em vacas leiteiras. **Animais**, v.7, p.34-46, 2013.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

REECE, W. O. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 740 p.

ROSSI, A. G.; SOARES JUNIOR, J.M.; MOTTA, E.L.; SIMÕES, M. J.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; HAIDAR, M. A.; RODRIGUES DE LIMA, G.; BARACAT, E. C. Metoclopramide-induced hyperprolactinemia affects mouse endometrial morphology. **Gynecologic and Obstetric Investigation**. v.54, n. 4, p.185-190, 2002.

SALAMA, A. A. K.; CAJA, G.; ALBANELL, E.; CARNE, S.; CASALS, R.; SUCH, X. Mammogenesis and induced lactation with or without reserpine in nulliparous dairy goats. **Journal of Dairy Science**. v. 90, n.8, p.3751-3757, 2007. doi: 10.3168/jds.2007-0039

SANOFI-Aventis Farmacêutica. **Plasil**. Disponível em: <https://io.convertiez.com.br/m/droga/uploads/bulas/7891058059149/bula-paciente-plasil.pdf>. Acesso em: 17 de jan. 2024.

SAWYER, G.; FULKERSON, W.; MARTIN, G.; GOW, C. Indução artificial da lactação no gado: início da lactação e concentração de estrogênio e progesterona no leite. **Journal Dairy of Science**, v.69, p.1536-1544, 1986.

SILVA, J.Q.; PEREIRA, A.R.; SILVA, H.G.; SOARES, G.L.R.; SILVA, M. A. Uso da metoclopramida na produção de leite em vacas em lactação. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v.15(Suppl.2), p.S367-S368, 2017.

SIQUEIRA, K.B. **O Mercado Consumidor de Leite e Derivados**. Circular Técnica 120. Embrapa. Juiz de Fora, MG. julho 2019.

SMITH, K. L.; SCHANBACHER, F. L. Hormone induced lactation in the bovine. II. Response of nulligravidaheiferstomodified estrogen-progesterone treatment. **Journal of Dairy Science**, v.57, p.296-303, 1974.

SOARES, J. C. S. **Efeito da metoclopramida na produção de leite de ovelhas e peso dos cordeiros Santa Inês e Dorper**. 2018. 145 f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Itapetinga BA. 2018.

SUGINAMI, H.; HAMADA, K.; YANO, K.; KURODA, G.; MATSUURA, S. Ovulation induction with bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.62, n. 5, p.899-903, 1986.

TUCKER, H.A.; MEITES, J. Induction of lactation in pregnant heifers with 9-fluoroprednisolone acetate. **Journal of Dairy Science**. v. 48, n.3, p. 403-410, 1965. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(65)88238-8

VARGAS-FRESNEDA, M.; GANEM, F. A.; CAMARGO, R. J. Formulación de metoclopramida en partículas poliméricas mucoadhesivas para Administración intranasal. **Información Tecnológica**, v.31, n.2, p.93-102, 2020.

VERNA, C.; SOARES JUNIOR, J. M.; MARTINS, F. W.; TEIXEIRA, R. C.; MOSQUETTE, R.; SIMOES, R. S. Efeito da hiperprolactinemia induzida pela metoclopramida na córnea de camundongas. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.69, n.5, p.645-649, 2006.

WALKER, S. M.; STANLEY, A. J. Effect of diethylstilbestrol dipropionate on mammary development and lactation. **Experimental Biology and medicine**, v.48, p.50-53, 1941.

4. ARTIGO

ESTUDO SOBRE INDUÇÃO DA LACTAÇÃO ASSOCIADA A METOCLOPRAMIDA EM VACAS DA RAÇA HOLANDÊS

(Study on lactation induction associated with metoclopramide in Holstein cows)

RESUMO

O protocolo de indução de lactação permite que vacas não gestantes produzam leite, porém, pode provocar desconforto aos animais, demanda maior manejo e a produção de leite é menor em comparação a última lactação, mas, uma alternativa para aumentar a produção é combinar ao protocolo a administração de cloridrato de metoclopramida (MCP). O objetivo deste estudo foi avaliar o emprego de protocolo de indução de lactação associado ao uso de MCP em vacas leiteiras. O experimento foi conduzido no setor de bovinocultura de leite da Fazenda Escola da Unicesumar. Foram utilizadas 8 fêmeas da raça Holândes, com falhas reprodutivas, distribuídas em 2 grupos: G1- animais que foram submetidos ao protocolo de indução sem MCP e G2- animais que foram submetidos ao protocolo de indução de lactação associado a administração, nos dias 19 e 20 do protocolo, de injeções de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de cloridrato de MCP, 2 vezes ao dia, totalizando 4 injeções/animal. Foi empregado o protocolo hormonal de rotina da propriedade. Nos dias 1, 8, 16 e 22 do protocolo, foram coletadas amostras de sangue para análise do perfil bioquímico sérico e hormonal dos animais. Do dia 21 ao dia 30 os animais foram ordenhados e foi avaliada a produção de leite por ordenha, diária e total e foram coletadas amostras de leite para análise de porcentagem de gordura, proteína, lactose e Contagem de Células Somáticas (CCS). As variáveis foram analisadas pelo procedimento PROC

GLM do programa estatístico SAS. Não foram observadas diferenças ($P>0,05$) relativas ao emprego de protocolo associado à MCP sobre a produção de leite, concentrações de gordura e proteína no leite, níveis séricos das enzimas AST, ALT e FA, dos metabólitos ureia e creatinina e do hormônio cortisol. Houve diferenças ($P<0,05$) na CCS, concentração de lactose no leite e nas concentrações séricas de proteínas totais e albumina.

PALAVRAS-CHAVE: cloridrato de metoclopramida; pecuária leiteira; produção de leite.

ABSTRACT

The lactation induction protocol allows non-pregnant cows to produce milk, however, it can cause discomfort to the animals, milk production is lower compared to the last lactation and requires greater animal handling. An alternative to increase production is to include the administration of metoclopramide hydrochloride (MCP) in the protocol. The objective of this study was to evaluate the use of a lactation induction protocol associated with the use of MCP in dairy cows. The experiment was conducted in the dairy cattle sector of the Unicesumar School Farm. Eight Holstein females were used, divided into 2 groups: G1- animals that underwent the induction protocol without MCP and G2- animals that underwent the lactation induction protocol associated with administration, on days 19 and 20 of the protocol, of injections of 0.3 mg.kg⁻¹ of MCP hydrochloride, twice a day, totaling 4 injections/animal. The property's routine hormonal protocol was used. On days 1, 8, 16 and 22 of the protocol, blood samples were collected to analyze the serum and hormonal biochemical profile of the animals. From day 21 to day 30, the animals were milked

and daily and total milk production was evaluated and milk samples were collected for analysis of percentage of fat, protein, lactose and Somatic Cell Count (SCC). The variables were analyzed using the PROC GLM procedure of the SAS statistical program. No differences ($P>0.05$) were observed regarding the use of a protocol associated with MCP on milk production, fat and protein concentrations in milk, serum levels of the enzymes AST, ALT and FA, the metabolites urea and creatinine and the hormone cortisol. There were differences ($P<0.05$) in SCC, lactose concentration in milk and serum concentrations of total proteins and albumin.

KEYWORDS: dairy farming; metoclopramide hydrochloride; milk production.

INTRODUÇÃO

Dentre as tecnologias reprodutivas que contribuem para o crescimento da cadeia produtiva do leite, o protocolo de indução de lactação se destaca, uma vez que promove a produção do leite, independente da vaca possuir uma gestação (MACHADO; GONÇALVES, 2014) e assim, reduz o descarte de animais de alto valor genético que apresentam falhas reprodutivas (FREITAS et al., 2010).

Existem vários tipos de protocolos (MACHADO; GONÇALVES, 2014; PESTANO et al., 2015), e todos eles simulam as oscilações hormonais típicas das semanas anteriores ao parto, estimulando o desenvolvimento da glândula mamária e a produção de leite (PAIANO et al., 2018).

Cerca de 80% a 90% dos animais induzidos entram em lactação, porém, a produção é em torno de 80% do potencial verificado na última lactação (FREITAS et al., 2010). Além da menor produção, outras desvantagens da técnica são o maior

manejo e o desconforto para os animais (CHAKRIYARAT et al., 1978; MAGLIARO et al., 2004; PESTANO et al., 2015).

A fim de transpor ou compensar algumas dessas desvantagens, tem-se buscado adaptações dos protocolos, como a associação de diferentes hormônios e/ou fármacos. Um dos fármacos avaliado é o cloridrato de metoclopramida (MCP), um antagonista dopaminérgico pode aumentar os níveis de prolactina, aumentando a produção de leite (RANG; DALE, 2007).

Cotrim Júnior et al. (2006) verificaram que a MCP aumentou o aporte lactacional das fêmeas suínas e melhorou a homogeneidade da leitegada. Soares et al. (2018) conduziram um trabalho com ovelhas da raça Santa Inês, e constataram que o uso de 45 mg de MCP /animal/dia aumentou a produção de leite das ovelhas e incrementou o peso dos cordeiros ao desmame.

Silva et al. (2017b) analisaram a produção de leite de vacas não induzidas, distribuídas em grupo G1, controle e o grupo G2, animais que receberam três doses de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de MCP (IM), em intervalos de 8 horas. A produção de leite foi acompanhada por 22 dias após a administração de MCP, e os autores não observaram diferenças ($P>0,05$) na produção média do período avaliado.

Em outro estudo conduzido pelo mesmo grupo de pesquisadores, Silva et al. (2017a) avaliaram o efeito de três administrações de MCP ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) com intervalo de 12 horas, sobre a produção de leite em vacas Holandesas com lactação induzida, durante 147 dias. Os autores reportaram que houve diferença ($P<0,05$) entre os grupos, sendo que os animais que receberam as doses de MCP apresentaram valores de produção diária e acumulada muito superiores ao grupo controle. Mas, os autores advertiram sobre a necessidade de aprofundamento nos estudos dos protocolos de indução de lactação e sua relação às respostas dos animais à MCP.

Preocupados com a saúde e bem-estar dos animais, Paiano et al. (2018) estudaram o emprego do protocolo combinado ao uso de MCP e concluíram que o perfil bioquímico sérico das vacas leiteiras induzidas não foi afetado.

Diante da escassez de pesquisas e das contradições observadas nos estudos sobre o efeito do emprego de protocolo de lactação em vacas, associado à administração de MCP, sobre a produção de leite, função hepática e renal e nível de estresse dos animais, o objetivo deste estudo foi analisar o perfil bioquímico sérico e hormonal, e quantificar a produção e analisar a composição do leite oriundo de vacas da raça Holandês submetidas ao protocolo de indução de lactação associado ao uso de metoclopramida.

METODOLOGIA

O experimento foi realizado no setor de bovinocultura de leite da Fazenda Escola da Universidade Cesumar/ UNICESUMAR, Maringá, estado do Paraná (23°25'S, 51°57'W e altitude de 550 metros), no período de abril a dezembro de 2023, e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Cesumar/ UNICESUMAR (N° 01.2/2023).

Foram utilizadas 8 fêmeas bovinas, sendo 4 novilhas e 4 vacas da raça Holandês, em perfeitas condições corporais e sanitárias, com escore corporal entre 3 e 3,5, peso vivo médio de 350 kg, mantidas em sistema *Free-Stall*, submetidas ao manejo nutricional e higiênico adotado na propriedade. As fêmeas apresentaram falhas reprodutivas, justificando a submissão delas ao protocolo de indução da lactação.

Os 8 animais foram distribuídos em 2 grupos experimentais:

- **Grupo 1:** animais que foram submetidos ao protocolo de indução de lactação sem a administração de metoclopramida;
- **Grupo 2:** animais que foram submetidos ao protocolo de indução de lactação associado a administração de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metoclopramida, conforme Silva et al. (2017b).

Para o estudo, foi empregado o protocolo hormonal de rotina adotado na fazenda escola, sendo baseado no uso de injeções de Benzoato de Estradiol (BE) (Sincrodiol®, Ouro Fino, Cravinhos, São Paulo, Brasil), Progesterona (P4) (Sincrogest®, Ouro Fino, Cravinhos, São Paulo, Brasil), Cloprostenol sódico (SincroCio®, Ouro Fino, Cravinhos, São Paulo, Brasil), Dexametasona (Cortiflan®, Ouro Fino, Cravinhos, São Paulo, Brasil) e Somatotrofina Bovina (BST) (Boostin®, MSD Saúde Animal, Cruzeiro, São Paulo, Brasil) (Tabela 1).

Os animais do Grupo 2 receberam, nos dias 19 e 20 do protocolo, injeções de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de cloridrato de metoclopramida (NOPROSIL®), aplicadas 2 vezes ao dia, às 7h00 e às 19h00, totalizando 4 injeções/animal.

Nos dias 1, 8, 16 e 22 do protocolo, foram coletadas amostras de sangue para análise do perfil bioquímico sérico e hormonal dos animais (Tabela 1). Foram coletados, na veia caudal, 10 mL de sangue em tubo de coleta com ativador de coágulo (BD Vacutainer®), com adaptador e agulha para coleta de sangue a vácuo, 25mm x 0,7mm (Labor Import®).

As amostras de soro foram congeladas e, após, foram encaminhadas para laboratório comercial, onde foram analisadas as enzimas Aspartato Aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) empregando o método cinético UV (Analisa©), proteínas totais e albumina, pelo método colorimétrico (Analisa©), fosfatase alcalina (FA) e creatinina, pelo método cinético colorimétrico

(Analisa©), ureia pelo método cinético UV (Labteste©) e para o hormônio cortisol foi empregado o método de eletroquimioluminescência.

Tabela 1. Descrição do protocolo experimental de indução de lactação e identificação dos dias das coletas de sangue e de leite e de administração de metoclopramida.

Dia	Atividades
1	Sincrodiol® 30mL + Sincrogest® 2mL + BST® 500mg + Coleta de sangue
2	Sincrodiol® 30mL + Sincrogest® 2mL
3	Sincrodiol® 30mL + Sincrogest® 2mL
4	Sincrodiol® 30mL + Sincrogest® 2mL
5	Sincrodiol® 30mL + Sincrogest® 2mL
6	Sincrodiol® 30mL + Sincrogest® 2mL
7	Sincrodiol® 30mL + Sincrogest® 2mL
8	Sincrodiol® 30mL + Sincrogest® 2mL + BST® 500mg + Coleta de sangue
9	Sincrodiol® 20mL
10	Sincrodiol® 20mL
11	Sincrodiol® 20mL
12	Sincrodiol® 20mL
13	Sincrodiol® 20mL
14	Sincrodiol® 20mL
15	BST® 500mg
16	SincroCio® 2mL+ coleta de sangue
17	Intervalo - Estimulação e adaptação à ordenha
18	Intervalo - Estimulação e adaptação à ordenha
19	Cortiflan® 40mL + às 7h00 e às 19h00 0,3 mg kg ⁻¹ de metaclopramida (G2)
20	Cortiflan® 40mL + às 7h00 e às 19h00 0,3 mg kg ⁻¹ de metaclopramida (G2)
21	Cortiflan® 40mL + início da ordenha
22	BST® 500mg + ordenha + coleta de sangue
23	Ordenha
24	Ordenha
25	Ordenha
26	Ordenha
27	Ordenha
28	Ordenha
29	Ordenha
30	Ordenha

No dia 17 do protocolo foi iniciado o estímulo à ordenha e, do dia 21 ao dia 30, os animais foram ordenhados, 3 vezes/ dia, e foram coletados os dados de produção de leite por ordenha, por dia e a produção total no período (9 dias), por fêmea induzida (kg). Nesse mesmo período, também foram coletadas, na 2ª ordenha diária, amostras de leite (10mL), em duplicata, em tubos próprios e identificados, para realização das análises de porcentagem de gordura, proteína, lactose e para a Contagem de Células Somáticas (CCS). As amostras foram encaminhadas para análise no laboratório da Associação Paranaense de Criadores de Bovinos da Raça Holandesa (APCBRH).

O custo médio de cada protocolo hormonal de indução de lactação empregado neste estudo foi de R\$ 280,00 e, com a associação da metoclopramida, foi de R\$ 300,00.

As variáveis foram analisadas pelo procedimento PROC GLM do programa estatístico SAS® *On Demand for Academics* (2024). As médias foram analisadas pelo método das médias dos quadrados mínimos (*Least Squares Means* - LSM).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados sobre a produção de leite nos nove primeiros dias de lactação após o emprego do protocolo de indução mostraram que a administração de MCP não influenciou ($p>0,005$) a produção de leite diária (Tabela 2) nem a média do período avaliado (Figura 10).

Independente do uso da MCP, destaca-se a alta produtividade dos animais no período avaliado. Um estudo realizado por Freitas et al. (2010), que também avaliaram vacas da raça Holandês induzidas submetidas a dois tipos de protocolo

de indução, verificaram uma produção diária média de leite de 6,137 kg e 7,103 kg, revelando valores inferiores aos observados neste estudo. Produção menor também foi mencionada por Isola et al. (2024), onde a produtividade leiteira em novilhas Holandês foi avaliada empregando dois protocolos de indução, com diferença no número de aplicações de injeções de E2, e os animais só alcançaram a produtividade diária de 10L após 14 dias do início da lactação.

Tabela 2. Valores médios (média \pm erro padrão) diários da produção de leite (kg) de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida, nos nove primeiros dias de lactação após a indução.

Dia	Grupo experimental		Valor de p
	Grupo 1	Grupo 2	
1	8,28 \pm 1,71	6,38 \pm 1,71	0,4614
2	7,40 \pm 1,32	6,93 \pm 1,32	0,8080
3	7,95 \pm 1,39	7,78 \pm 1,39	0,9321
4	9,05 \pm 1,53	8,75 \pm 1,53	0,8942
5	10,05 \pm 1,54	10,23 \pm 1,54	0,9387
6	10,13 \pm 1,84	11,63 \pm 1,84	0,5859
7	12,33 \pm 2,20	11,60 \pm 2,20	0,8239
8	11,73 \pm 2,29	12,98 \pm 2,29	0,7133
9	10,68 \pm 2,93	14,55 \pm 2,93	0,3859

Grupo 1: animais submetidos ao protocolo de indução de lactação sem a administração de metoclopramida; Grupo 2: animais submetidos ao protocolo de indução de lactação associado a administração de 0,3 mg kg⁻¹ de metoclopramida.

Ao contrário dos resultados desse estudo, pesquisadores afirmam que a MCP pode aumentar os níveis de prolactina (SUGINAMI et al., 1986; SANOFI-AVENTIS, 2022) e, assim, aumentar a produtividade leiteira em animais não-ruminantes, como matrizes suínas (COTRIM JÚNIOR et al., 2006) e ruminantes, como ovelhas (SOARES et al., 2018) e vacas de leite induzidas (SILVA et al., 2017a).

Soares et al. (2018) conduziram um trabalho para verificar o efeito do MCP na lactação de ovelhas. Os pesquisadores avaliaram 16 ovelhas da raça Santa Inês, com 3 a 6 anos de idade, e peso médio de 45 Kg e, a partir do 1º dia de parição até

o 70º dia de lactação, as ovelhas receberam doses diárias de MCP, via intramuscular, a cada 12 horas, durante 60 dias. Os animais foram distribuídos em 4 grupos com 4 repetições cada, sendo as doses administradas de 0 mg, 15 mg, 30 mg e 45 mg / animal. Os autores concluíram que a aplicação de 45 mg MCP aumentou a produção de leite das ovelhas, resultando em maior peso vivo dos cordeiros ao desmame. Entretanto, destaca-se que essa dose reportada pelos autores ($\approx 1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$) foi bem maior do que a desta investigação ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$).

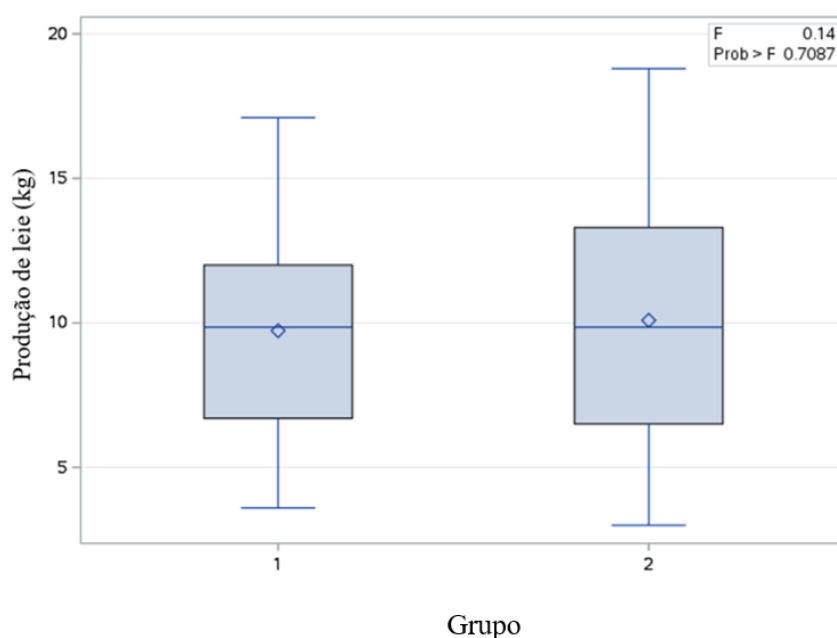


Figura 10. Média da produção de leite (kg) dos nove primeiros dias de lactação de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida.

Incremento na produção de leite também foi observado em vacas induzidas, conforme descrito por Silva et al. (2017a), que conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito da MCP na produção de leite em vacas Holandesas de alta produção com lactação induzida. Os autores avaliaram 11 vacas, entre 1 e 3 lactações, com período seco superior a 45 dias, induzidas à lactação. A MCP foi administrada em 5 animais, três vezes, com intervalo de 12 horas, iniciando-se 12

horas antes da primeira ordenha, com dosagem de $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ em cada aplicação. A ordenha foi realizada três vezes ao dia e as lactações foram acompanhadas por 147 dias. Os autores reportaram que houve diferença ($P < 0,05$) entre os grupos, sendo a produção acumulada de 3.930,2 kg e a produção média diária de 26,74 kg para os animais do G1 e produção acumulada de 6.521,6 kg e produção média diária de 44,36 litros para os animais que receberam as doses de MCP (G2).

Contudo, o mesmo grupo de pesquisadores (SILVA et al., 2017b) administraram doses de MCP semelhantes ao nosso estudo, porém, em vacas de leite não induzidas, e também não observaram diferenças significativas na produção de leite. Silva et al. (2017b) avaliaram a produção de leite, durante 22 dias, de 14 vacas em lactação, que receberam três doses de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de MCP, via IM, em intervalos de 8 horas. Os autores afirmaram a administração de MCP aumentou a produção de leite apenas no primeiro dia.

Considerando que a MCP atua como antagonista da dopamina e, por isso, aumenta a secreção de prolactina pelos lactotrófos (GIUGLIANI, 2014) e, consequentemente, aumenta a produção de leite, infere-se que talvez a dosagem administrada de MCP não tenha sido suficiente para promover esse aumento.

Os valores médios dos principais constituintes do leite oriundo de vacas submetidas a protocolo de indução de lactação com e sem a administração de MCP estão demonstrados na tabela 3.

Não foram observadas diferenças ($P > 0,05$) nas concentrações de gordura e proteína entre os grupos avaliados, todavia os valores se mostraram elevados. Dentre os componentes do leite, a gordura é o que apresenta maior variação, podendo ser influenciada pela raça, alimentação, época do ano e manejo (GONZALEZ, 2001; BRITO; BRITO, 2005).

Tabela 3. Valores médios (média \pm erro padrão) de gordura, proteína, lactose e contagem de células somáticas (CCS) em amostras de leite dos nove primeiros dias de lactação após a indução, oriundas de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação, associado ou não ao uso de metoclopramida.

Variável	Grupo experimental		Valor de p
	Grupo 1	Grupo 2	
Gordura (g/100g)	5,38 \pm 0,73	3,71 \pm 0,73	0,1176
Proteína (g/100g)	6,25 \pm 1,06	6,08 \pm 1,06	0,9103
Lactose (g/100g)	3,87 \pm 0,25	3,14 \pm 0,25	0,0555
CCS (x1000 cél. mL ⁻¹)	224 \pm 70,96	462 \pm 70,96	0,0265

Grupo 1: animais submetidos ao protocolo de indução de lactação sem a administração de metoclopramida; Grupo 2: animais submetidos ao protocolo de indução de lactação associado a administração de 0,3 mg kg⁻¹ de metoclopramida.

O percentual médio de gordura no leite de vacas da raça Holandês é de 3,5% (GONZALEZ, 2001). E, de acordo com a Instrução Normativa 76 (IN76) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), que regulamenta os parâmetros físico-químicos do leite, os teores mínimos de gordura para o leite cru refrigerado é de 3,0 % (BRASIL, 2018). Assim, verifica-se que, principalmente as amostras de leite originadas das vacas induzidas sem MCP, apresentaram valores elevados de gordura.

Do mesmo modo, a concentração de proteína nas amostras de leite analisadas também foi elevada. Segundo Brito e Brito (2005), o nível ideal de proteínas na composição do leite de vacas da raça Holandês é de 3,20%, podendo variar em 0,1 percentual. A IN76 apresenta níveis de 2,9 % (BRASIL, 2018), ou seja, valores muito menores aos encontrados neste estudo.

A concentração de lactose e a Contagem de Células Somáticas (CCS) diferiram entre os grupos estudados ($P < 0,05$), evidenciando maiores valores de CCS e menor concentração de lactose para as amostras de leite oriundas das vacas induzidas com MCP.

Ressalta-se que, apesar da diferença, ambos os grupos apresentaram reduzidos valores de lactose, uma vez que, acordo com Brito e Brito (2005), a porcentagem de lactose na composição do leite varia entre 4,7% e 5,2% e a IN76 indica 4,3% (BRASIL, 2018). Em relação à CCS, a IN76 indica que os valores máximos permitidos são 500.000 CS/mL (BRASIL, 2018), portanto, mesmo com a diferença entre os grupos, os valores observados nas amostras de leite estão de acordo com o limite permitido.

As células somáticas são um conjunto de células presentes no leite, oriundas da descamação do epitélio mamário, de células secretoras de leite que no final de vida são eliminadas, e de células de defesa do organismo do animal, macrófagos, neutrófilos e linfócitos e, quando em níveis reduzidos, não se constituem em problema, apesar disso, determinadas circunstâncias podem resultar em aumento na CCS, prejudicando a qualidade do leite (MACHADO et al., 2000).

Vários fatores podem elevar a CCS no leite, como infecções, idade, manejo, estresse e temperatura ambiente (MACHADO et al., 2000; CUNHA et al., 2008), mastite, lesões no úbere ou nos tetos, a fase de lactação, a idade da vaca e a frequência e o momento da ordenha (MACHADO et al., 2000; DETILLEUX, 2018; HEIKKILÄ, 2018). No entanto, Knupp et al. (2020) reportaram que o emprego de protocolo de indução de lactação também pode elevar a CCS, uma vez que observaram valores médios de $465,28 \times 1000 \text{ cél. mL}^{-1}$ em amostras de leite de vacas induzidas. Cabe ressaltar, que ambos os grupos deste estudo foram induzidos, mas somente o grupo 2 apresentou alta CCS ($P < 0,05$).

Considerando a concentração de lactose e a CCS, Pyöräl (2003) relaciona o aumento de CCS com a diminuição de lactose no leite. De fato, o aumento na CCS do leite está relacionado com alterações em vários componentes do leite, dentre

eles, menores teores de lactose e, esses efeitos têm como consequência a redução da qualidade, do rendimento e do prazo de validade dos produtos lácteos (GARGOURI et al., 2013). Desse modo, o aumento na CCS pode ser um dos fatores responsáveis pela redução na concentração de lactose observada nas amostras de leite das vacas induzidas com MCP (Grupo 2).

O emprego do protocolo de indução de lactação associado à aplicação de MCP no 19º e 20º dias do protocolo não afetou ($P>0,05$) a maioria dos metabólitos séricos avaliados (Tabela 4), porém, a média geral do nível de proteínas totais e de albumina foi menor para os animais do grupo submetido à indução associada a MCP (Grupo 1) ($P<0,05$).

Tabela 4. Média (média \pm erro padrão) do perfil bioquímico sérico de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida, de acordo com o dia do protocolo.

Variável	Grupo experimental		Valor de p
	Grupo 1	Grupo 2	
Aspartato Aminotransferase (U/L)			
1º dia	72,00 ± 24,51	56,25 ± 24,51	0,6656
8º dia	76,00 ± 23,85	86,00 ± 23,85	0,7768
16º dia	76,25 ± 23,48	80,75 ± 23,48	0,8966
22º dia	82,00 ± 27,67	77,25 ± 27,67	0,9073
Média	76,56 ± 11,36	75,06 ± 11,36	0,9262
Alanina Aminotransferase (U/L)			
1º dia	24,50 ± 5,42	15,50 ± 5,42	0,2851
8º dia	21,00 ± 1,88	20,50 ± 1,88	0,8572
16º dia	17,00 ± 2,17	20,50 ± 2,17	0,2975
22º dia	16,00 ± 2,76	21,25 ± 2,76	0,2271
Média	19,63 ± 1,68	19,44 ± 1,68	0,9376
Fosfatase alcalina (U/L)			
1º dia	5,50 ± 1,27	6,00 ± 1,27	0,7908
8º dia	7,25 ± 0,95	5,75 ± 0,95	0,3053
16º dia	6,75 ± 1,33	6,00 ± 1,33	0,7049
22º dia	6,25 ± 1,27	7,00 ± 1,27	0,6909
Média	6,44 ± 0,56	6,19 ± 0,56	0,7559
Proteínas totais (g/dL)			
1º dia	8,45 ± 0,66	7,28 ± 0,66	0,2557
8º dia	7,78 ± 0,45	7,00 ± 0,45	0,2711
16º dia	7,78 ± 0,51	6,30 ± 0,51	0,0861
22º dia	7,93 ± 0,85	5,23 ± 0,85	0,0649

Média	7,98 ± 0,32	6,45 ± 0,32	0,0022
Albumina (g/dL)			
1º dia	3,08 ± 0,36	2,45 ± 0,36	0,2674
8º dia	2,98 ± 0,34	2,38 ± 0,34	0,2632
16º dia	3,18 ± 0,36	2,63 ± 0,36	0,3161
22º dia	3,20 ± 0,45	2,43 ± 0,45	0,2667
Média	3,11 ± 0,17	2,47 ± 0,17	0,0133
Ureia (mg/dL)			
1º dia	17,75 ± 4,05	17,75 ± 4,05	1,0000
8º dia	20,25 ± 4,28	15,50 ± 4,28	0,4625
16º dia	19,00 ± 4,13	14,75 ± 4,13	0,4939
22º dia	22,75 ± 3,08	16,00 ± 3,08	0,1731
Média	19,94 ± 1,79	16,00 ± 1,79	0,1312
Creatinina (mg/dL)			
1º dia	0,98 ± 0,12	1,08 ± 0,12	0,5821
8º dia	1,10 ± 0,09	1,05 ± 0,09	0,7304
16º dia	1,03 ± 0,10	1,10 ± 0,10	0,6202
22º dia	1,43 ± 0,13	1,10 ± 0,13	0,1282
Média	1,13 ± 0,06	1,08 ± 0,06	0,5613
Cortisol (µg/dL)			
1º dia	0,75 ± 0,20	1,43 ± 0,20	0,0559
8º dia	1,13 ± 0,28	0,78 ± 0,28	0,4076
16º dia	1,40 ± 0,27	0,75 ± 0,27	0,0712
22º dia	0,20 ± 0,0	0,20 ± 0,0	1,0000
Média	0,87 ± 0,15	0,74 ± 0,15	0,5458

Grupo 1: animais submetidos ao protocolo de indução de lactação sem a administração de metoclopramida; Grupo 2: animais submetidos ao protocolo de indução de lactação associado a administração de 0,3 mg kg⁻¹ de metoclopramida.

Resultados parcialmente semelhantes ao nosso estudo foram descritos por Paiano et al. (2018), que, preocupados com a saúde e bem-estar dos animais, analisaram o perfil bioquímico de vacas submetidas a protocolo de indução de lactação associado à administração de MCP. A lactação foi induzida em 10 vacas da raça Holandês, utilizando implantes de norgestomet, BSTR, prostaglandina-F_{2α}, benzoato de estradiol, dexametasona e, nos dias 18 a 20 do protocolo, foi aplicado MCP na dose de 100 mg/animal, via intramuscular, sendo uma dose similar à empregada em nosso estudo. As amostras de sangue para análise foram coletadas 21 dias após a indução e os pesquisadores afirmaram que os animais não apresentaram distúrbios relacionados ao perfil bioquímico.

Em relação à enzima Aspartato Aminotransferase (AST), um bom indicador do funcionamento hepático em bovinos (BOBE et al., 2004), apesar de não terem sido observadas diferenças entre os grupos ($P>0,005$), os valores médios encontrados foram superiores aos de referência para a espécie, que varia entre 20 e 34 U/L (SMITH, 2014). Valores aumentados de AST em vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação também foram reportados por Knupp et al. (2020), sendo uma média de $59,60 \pm 14,96$ UI no início e $121,20 \pm 14,96$ UI no final do protocolo.

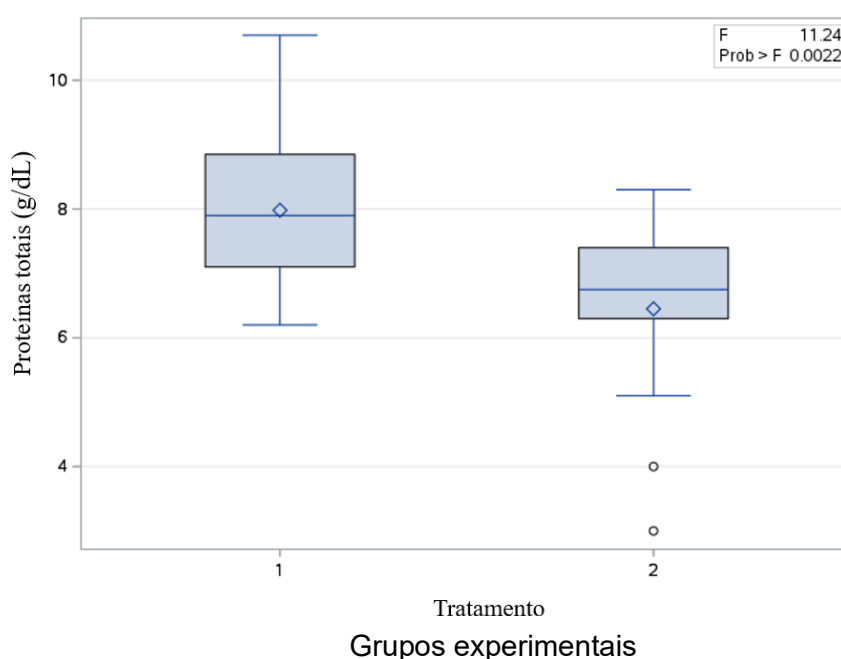
Aumentos de AST podem ser observados em casos de hepatite infecciosa e tóxica, obstrução biliar e fígado gorduroso ou em casos de hemólise, deficiência de selênio/vitamina E (GONZÁLEZ; SILVA, 2006). Todavia, considerando que os animais se apresentavam clinicamente bem e que os valores estavam elevados desde o início do protocolo, sugere-se que este aumento pode ser em decorrência de outros fatores, uma vez que a atividade enzimática sérica da AST pode ser influenciada também pela raça, idade, sexo, sistema de criação e de produção leiteira (GREGORY et al., 2004).

Os níveis médios da enzima Alanina Aminotransferase (ALT) não diferiram entre os grupos ($P>0,005$) e se mantiveram dentro dos valores de referência para a espécie, que é de 14 a 38U/L (SMITH, 2014). A enzima ALT ou transaminase glutâmico oxalacética (TGP) é uma enzima indicadora de dano hepático para várias espécies animais (REECE, 2017), contudo, em suínos, equinos, bovinos, ovinos e caprinos, a ALT tem pouco valor diagnóstico, uma vez que é encontrada em concentrações muito baixas no fígado dessas espécies (DIRKSEN; GRUNDER; STOBER, 2021).

Porém, reconhecendo que diversas drogas podem induzir um incremento da atividade sérica da ALT, considerava-se que o emprego do protocolo pudesse comprometer sua atividade, fato não observado no estudo. Com o objetivo de avaliar o perfil bioquímico de vacas holandesas submetidas a protocolo de indução de lactação, Knupp et al. (2020) também não observaram variações nos níveis séricos ALT nos animais.

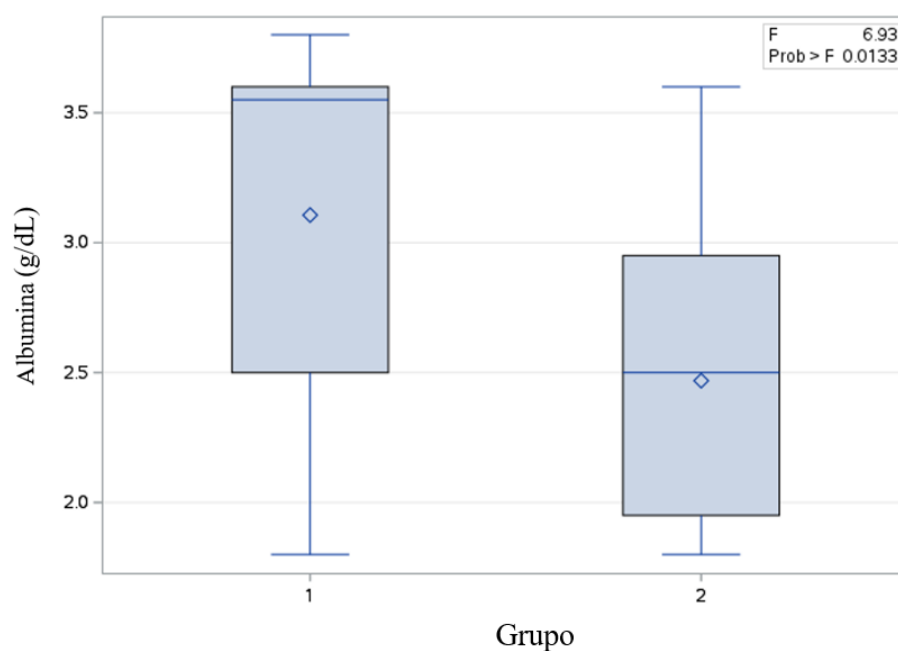
A média geral dos níveis de proteínas totais foi menor para os animais do grupo 2 ($P < 0,005$) (Tabela 4; Figura 11). A análise da concentração de proteínas totais séricas é um indicador de alterações no organismo animal, sobretudo em processos bacterianos, imunológicos, inflamatórios, parasitários e metabólicos (SMITH, 2014). Entretanto, apesar da diferença significativa entre os grupos, verifica-se que os níveis apresentados são próximos aos valores de referência para bovinos, que é entre 6,7 e 7,5 g/dL (SOUZA et al., 2004; SMITH, 2014), não indicando alterações.

Figura 11. Média da concentração de proteínas totais (PT; g/dL) de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida.



O nível médio de albumina também foi menor para os animais do grupo 2 ($P < 0,005$) (Tabela 4; Figura 12), sendo um resultado esperado em função do fato de que a albumina representa entre 40 e 60% do total das proteínas no plasma. A albumina desempenha importante papel no transporte de moléculas hidrofóbicas como a bilirrubina e os ácidos graxos, além da nutrição e manutenção da pressão osmótica no sangue (LEHNINGER et al., 2014; REECE, 2017).

Figura 12. Média da concentração de albumina (g/dL) de vacas da raça Holandês submetidas a protocolo de indução de lactação associado ou não ao uso de metoclopramida.



A análise da albumina é utilizada como parâmetro para a avaliação do estado nutricional e da função hepática, desse modo, hipoalbuminemias são observadas em casos de lesões renais, digestivas e hepáticas, por outro lado, hiperalbuminemia raramente é observada, exceto na desidratação ou choque, onde ocorre uma perda excessiva de água causando uma hemoconcentração (SACHER; McPHERSON, 2002; BERTONI et al. 2015). Mas, apesar da diferença entre os grupos, aponta-se,

mais uma vez, que os valores analisados estão próximos dos valores de referência para a espécie bovina, que é de 3,00 a 3,60 g/dL (SMITH, 2014; CONCEIÇÃO et al., 2019), não sendo considerado uma alteração clínica.

Com o objetivo de avaliar os níveis séricos de proteínas totais e albumina em fêmeas submetidas à indução de lactação, Radavelli et al. (2016) reportaram aumento nas concentrações de albumina sérica em ovelhas submetidas à protocolo de indução de lactação. Porém, Paiano et al. (2018), com o objetivo de comparar o perfil bioquímico entre vacas leiteiras da raça Holandês induzidas ou não, não encontraram alterações nos níveis de proteínas totais e de albumina entre os animais avaliados.

Knupp et al. (2020) também não observaram alterações nas concentrações séricas de proteínas totais em relação aos valores de referência em vacas Holandesas submetidas à protocolo de indução de lactação. Contudo, os autores reportaram que os níveis de proteínas totais, tanto no início quanto no final do protocolo, assim como os níveis de albumina no final do protocolo, se apresentaram ligeiramente superiores aos valores de referência.

O emprego do protocolo de indução de lactação, associado ou não a MCP não alterou os níveis de FA ($P>0,005$) (Tabela 4). Além disso, os níveis se mantiveram dentro dos limites fisiológicos considerados para bovinos, que varia de 0 até 488 U/L (KANEKO, 2008). O aumento da atividade da FA pode indicar distúrbios hepáticos e sugere lesões das vias biliares em decorrência da colestase, o que implica na obstrução dos canalículos intra e extra biliares, impactando o fluxo de bile (KANEKO, 2008), fato não verificado neste estudo.

Os níveis de ureia e de creatinina não foram afetados pelo emprego do protocolo de indução de lactação, associado ou não a MCP ($P>0,05$) (Tabela 4). Os

valores se apresentaram próximos aos valores reportados como referência para a espécie bovina, sendo de 20 a 30 mg de ureia/ dL e de 1,0 a 2,0 mg de creatinina/ dL (SMITH, 2014). Mais especificamente, para vacas da raça Holandês, os níveis de ureia podem variar entre 16,62 e 20,81 mg/dL, dependendo da idade do animal (FAGLIARI et al., 1998).

A ureia é um produto da excreção nitrogenada do metabolismo proteico e variações nos níveis séricos podem ocorrer devido a fatores como déficit energético, alto conteúdo de proteína na dieta ou desidratação (GONZÁLEZ; SILVA, 2006; ROY et al., 2011) ou quando há insuficiência renal (LEHNINGER et al., 2014).

A creatinina também é um produto da degradação nitrogenada, originada da quebra de creatina, substância presente no músculo e que está envolvida no metabolismo energético (KERR, 2003). A dosagem dos níveis séricos de ureia associada à creatinina auxilia na avaliação da função renal (KANEKO et al., 2008; REECE, 2017), portanto, aponta-se que o emprego do protocolo associado ou não à MCP não comprometeu a função renal dos animais avaliados neste estudo.

De forma similar aos nossos achados, Paiano et al. (2018) e Knupp et al. (2020) não encontraram alterações nos níveis séricos de ureia e creatinina em vacas da raça Holandês submetidas à protocolo de indução de lactação. Mas Oliveira (2017) verificou redução nos níveis séricos de ureia após o uso de protocolo de indução de lactação em vacas mestiças.

Os níveis médios de cortisol, um hormônio importante para avaliar o bem-estar animal, não foram influenciados ($P>0,05$) pelos protocolos, contudo, se mostraram abaixo do intervalo de referência para a espécie, que varia entre 2 e 6 $\mu\text{g/dL}$ (GRANDIN, 1997).

O acompanhamento de parâmetros bioquímicos e hematológicos em bovinos e o estudo da sua relação com outros parâmetros sanguíneos, como o cortisol, é utilizado para avaliar a resposta do organismo frente aos processos fisiológicos de cada fase do ciclo produtivo em vacas leiteiras (CAMPOS et al., 2008). Alterações metabólicas ocorrem geralmente no início da lactação e estão intimamente relacionadas com o cortisol, o hormônio do estresse. Aumento de cortisol no período inicial de produção do leite é desencadeado pela necessidade de aumento da síntese de lactose para garantir a maior produção de leite e outros produtos da gliconeogênese modulada pelo cortisol (CAMPOS et al., 2008). Nesse sentido, talvez a baixa concentração de cortisol também pode ter contribuído com a menor concentração de lactose no leite observada nos dois grupos.

Distúrbios em vacas leiteiras durante o período de lactação associado a intensificação do manejo podem resultar em alterações metabólicas (GOFF, 1997; INGVARTSEN, 2003) e aumento das concentrações de cortisol em vacas leiteiras (JACOB et al., 2001; FOSBERG, 2004). Por isso, pesquisadores têm avaliado os parâmetros bioquímicos e fisiológicos e as condições metabólicas de vacas submetidas aos diferentes protocolos de indução de lactação, a fim de comprovar o bem-estar e a saúde dos animais (PAIANO et al., 2018; LUZ et al., 2020).

Dessa forma, tanto pelo estresse do manejo e emprego do protocolo com e sem MCP quanto pelo estágio fisiológico dos animais, esperava-se um aumento nas concentrações de cortisol, fato não observado neste estudo.

Escobar et al. (2016) avaliaram os níveis de cortisol em 11 vacas da raça Jersey induzidas a lactação e observaram maiores níveis de cortisol sérico no dia 10 do protocolo, contudo, a média geral foi em torno de 0,96 µg/dL e, assim como em nosso estudo, se apresentou dentro do esperado para bovinos.

Luz et al. (2020) analisaram os aspectos metabólicos, inflamatórios e hepáticos e a produção de leite em 30 novilhas leiteiras submetidas a protocolo para indução da lactação. Os pesquisadores concluíram que o protocolo foi eficiente para iniciar a produção de leite e não promoveu alterações consideráveis no perfil energético, metabólico, hepático e no nível de cortisol, quando comparado a novilhas em lactação fisiológica.

CONCLUSÕES

O emprego de protocolo de indução de lactação associado à administração de MCP no 19º e 20º dias do protocolo não influenciou a produção de leite diária nem a média da produção dos nove primeiros dias de lactação de vacas da raça Holandês.

Em relação à composição do leite, não foram observadas diferenças nas concentrações de gordura e proteína, contudo, os valores médios se apresentaram acima da referência em ambos os grupos. Maior CCS e menor concentração de lactose foram observados nas amostras de leite oriundas das vacas induzidas com MCP.

Os níveis séricos das enzimas AST, ALT e FA e dos metabólitos ureia e creatinina não foram afetadas, revelando que as funções hepática e renal dos animais não foram comprometidas pelos fármacos e hormônios utilizados no protocolo e, baseados nos níveis de cortisol, infere-se que o protocolo não comprometeu o bem-estar das vacas.

Apesar da diferença nas concentrações séricas de proteínas totais e albumina observada entre os grupos avaliados, os valores médios se apresentaram no intervalo de referência para a espécie em ambos os grupos.

Sugere-se que mais pesquisas sejam conduzidas, alterando a dose e/ou quantidade de aplicações do fármaco, a fim de se estabelecer um protocolo de indução de lactação associado à MCP que contribua com a cadeia produtiva leiteira, preservando a saúde e o bem-estar dos animais.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Cesumar de Ciência Tecnologia e Inovação – ICETI/ UNICESUMAR, pela concessão da bolsa de estudo e suporte financeiro para a condução da pesquisa.

REFERÊNCIAS

BERTONI, G.; MINUTI, A.; TREVISI, E. Immune system, inflammation and nutrition in dairy cattle. **Animal Production Science**. v.55, n.7, p. 943-948, 2015.

BOBE, G.; YOUNG, J. W.; BEITZ, D. C. Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 87, p. 3105-3124, 2004.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA. Instrução Normativa Nº 77, de 26 de novembro de 2018. **Estabelece os critérios e procedimentos para a produção, acondicionamento, conservação, transporte, seleção e recepção do leite cru em estabelecimentos registrados no serviço de inspeção oficial**. Disponível em < http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/52750141/do1-2018-11-30-instrucao-normativa-n-77-de-26-de-novembro-de-2018-52749887> acesso em 06 de fevereiro de 2024.

BRITO, M. A. V. P.; BRITO, J. R. F. B. **Qualidade do leite**. Embrapa, 2005. Disponível em:<http://www.fernandomadalena.com/site_arquivos/903.pdf>. acesso em 06 de fev. 2024.

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

CHAKRIYARAT, S.; HEAD, H. H.; THATCHER, W. W.; NEAL, F. C.; WILCOX, C. J. Induction of lactation: lactational, physiological, and hormonal responses in the bovine. **Journal of Dairy Science**. v. 61, p.1715–1724, 1978.

CONCEIÇÃO, W. L. F.; BRITO, D. R. B.; ROCHA, T. G.; SILVA, D. G.; CHAVES, D. P.; FAGLIARI, J. J. Perfil bioquímico sérico de vacas das raças nelore e girolando criadas no estado do maranhão. **Ciência animal brasileira**. v. 20, p. 1-7, 2019.

COTRIM JÚNIOR, I.; PORTO, F. B. L.; MUNIZ, A.; MORETTI, A. S.; SANTOS, S. F. A.; MARTINS, S. M. M. K. Efeito da metoclopramida sobre a produção leiteira de porcas no puerpério e o ganho de peso dos leitões. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, n. 1, p. 42-50, 2006.

CUNHA, R.P.L.; MOLINA, L.R.; CARVALHO, A.U.; FACURY FILHO, E.J.; FERREIRA, P.M.; GENTILINI, M.B. Mastite subclínica e relação da contagem de células somáticas com número de lactações, produção e composição química do leite em vacas da raça Holandesa. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.1, p.19-24, 2008.

DETILLEUX, J. Tolerance to bovine clinical mastitis: Total, direct, and indirect milk losses. **Journal of Dairy Science**, v.101, n.4, p.3334-3343, 2018.

DIRKSEN, G.; GRUNDER H.D.; STOBBER, M. **Rosenberger Exame Clínico dos Bovinos**. 7ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 409p. 2021.

ESCOBAR, R. V.; PESTANO, H. S.; HAAS, C. S.; OLIVEIRA, F. C.; SANTOS, M. Q.; GASPERIN, B. G. Níveis de cortisol em vacas submetidas a um protocolo de indução da lactação. In: XXV CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - UFPel, 2016, Pelotas.

FAGLIARI, J. J.; SANTANA, A. E.; LUCAS, F. A.; CAMPOS FILHO, E.; CURTI, P. R. Constituintes sanguíneos de bovinos lactentes, desmamados e adultos das raças Nelore (*Bos indicus*) e Holandesa (*Bos taurus*) e de bubalinos (*Bos bubalis*) raça Murrah. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.50, n.3, p.263-271, 1998.

FOSBERG N. Recent insights into ruminant immune function: effects of stress and of immunostimulatory feed products. In: FLORIDA RUMINANT NUTRITION SYMPOSIUM, 2004, Gainesville, p. 81-92, 2004.

FREITAS, P. R. C.; COELHO, S. G.; RABELO, E.; LANA, A. M. Q.; ARTUNDUAGA, M. A. T.; SATURNINO, H. M. Artificial induction of lactation in cattle. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.39, n.10, p.2268-2272, 2010.

GARGOURI, A.; HAMED, H.; ELFEKI, A. Analysis of Raw Milk Quality at

Reception and During Cold Storage: Combined Effects of Somatic Cell Counts and Psychrotrophic Bacteria on Lipolysis. **Journal of Food Science**, v. 78, n. 9, p. 1405-1411, 2013.

GIUGLIANI, E. R. J. Problemas comuns na lactação e seu manejo. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n.5, p.147-154, 2004.

GOFF, J. P.; HORST, R. L. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. **Journal of Dairy Science**. v. 80, p. 1260- 1268, 1997.

GONZÁLEZ F.H.D.; SILVA S.C. **Introduction to Veterinary Clinical Biochemistry**. 2nd ed. Graphic of the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 357p., 2006.

GRANDIN, T. Assesment of stress during handling and transport. **Journal of Animal Science**. v.75, p. 249-257, 1997.

GREGORY, L.; JÚNIOR, E.H.; D'ANGELINO, J.L.; BENESI, F.J.; ARAÚJO, W.P.; BIRGEL, E.H. Valores de referência dos teores séricos da ureia e creatinina em bovinos da raça Jersey criados no Estado de São Paulo. Influência dos fatores etários, sexuais e da infecção pelo vírus da leucose dos bovinos. **Arquivos do Instituto Biológico**. v. 71, n. 3, p.339-345, 2004.

HEIKKILÄ, A.-M. Pathogen-specific production losses in bovine mastitis. **Journal of dairy science**, v.101, n.10, p.9493-9504, 2018. DOI:<http://doi.org/10.3168/jds.2018-14824>

INGVARTSEN, K. L.; DEWHURST, R. J.; FRIGGENS, N. C. On the relationship between lactational performance and health: is it yield or metabolic imbalance that cause production diseases in dairy cattle? A position paper. **Livestock Production Science**. v. 83, n. 2-3, p. 277-308, 2003.

ISOLA, J. V. V.; PESTANO, H. S.; JUNIOR, S. F. V.; OLIVEIRA, F. C.; MORAES, F. P.; BRITO, C. R. C.; GUIDONI, L. L. C.; FERREIRA, R.; VIEIRA, A. D.; ROVANI, M. T.; MONDADORI, R. G.; GASPERIN, B. G. Um protocolo mais curto e eficiente para a indução artificial da lactação em novilhas. **Ciência Rural**. v. 54, n. 05, e20230072, 2024.

JACOB, S. K.; RAMNATH, V.; PHILOMINA, P. T.; RAGHUNANDHANAN, K. V.; KANNAN, A. Assessment of physiological stress in periparturient cows and neonatal calves. **Indian Journal of Physiology and Pharmacology**. v. 45, n. 2, p. 233-238, 2001.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 6th ed. **Academic Press**, Sand Diego, California. p. 928, 2008.

KERR, M.G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária: bioquímica clínica e hematologia**. Editora Roca: São Paulo, p.87-128. 2003.

KNUPP, R. M.; REIS, C. S. M.; ANDREAZZI, M.; CAVALIERI, F. L. B.; EMANUELI, I. P.; SILVA, V. E. G.; Santos, J.M.G. Lactation induction protocol changes the milk composition and the biochemical profile of Holstein cows. **AUSTRALIAN JOURNAL OF BASIC AND APPLIED SCIENCES**, v. 14, p. 1, 2020.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. São Paulo: Sarvier, 2014. 1250 p.

LUZ, G. B.; MAFFI, A. S.; XAVIER, E. G.; CORREA, M. N.; GASPERIN, B. G.; BRAUNER, C. C. Induction of lactation in dairy heifers: milk production, inflammatory and metabolic aspects. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 72, n. 2, p. 371-378, 2020. DOI: 10.1590/1678-4162-11246

MACHADO, P.F.; PEREIRA, A.R.; SILVA, L.F.P.; SARRIÉS, G.A. Células somáticas no leite em rebanhos brasileiros. **Scientia Agrícola**, v. 57, n. 2, p. 359-361, 2000.

MACHADO, J. M. C.; GONÇALVES, A. F. C. **Protocolo de indução de lactação para vacas holandesas**. Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva, 2014. Disponível em:
<http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/>, acessado em 19 de jan. 2024.

MAGLIARO, A. L.; KENSINGER, R. S.; FORD, S. A.; O'CONNOR, M. L.; MULLER, L. D. GRABOSKI, R. Induced lactation in nonpregnant cows: Profitability and response to bovine somatotropin. **Journal of Dairy Science**. v. 87, ed. 10, p. 3290-3297, 2004. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73465-7

OLIVEIRA, D. Influence of lactation artificial induction on the crossbreed cows health. Master's Dissertation in Animal Science, Faculty of the Veterinary Medicine, Uberlândia, MG, Brazil, p:20-35, 2017

PAIANO, R. B.; LAHR, F. C.; POIT, D. A. S.; COSTA, A. G. B. V. B.; BIRGEL, D. B.; BIRGEL, J.; EDUARDO, H. Perfil bioquímico de vacas leiteiras submetidas a indução artificial de lactação. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.8, n.12, 2289-2292. 2018.

PESTANO, H.S.; HAAS C.S.; SANTOS M.Q.; OLIVEIRA F.C.; GASPERIN B.G. Indução artificial da lactação em bovinos: história e evolução. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. v.39, p. 315-321, 2015.

PYÖRÄLÄ, S. Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis. **Veterinary Research**, v.34, n.5, p.565-578, 2003. DOI: <http://doi.org/10.1051/vetres:2003026>

RADAVELLI W. M.; CAMPIGOTTO G.; MACHADO G.; BOTTARI N. B.; BOCHI, G.; MORESCO, R. N.; MORSCH, V. M.; SCHETINGER, M. R. C.; BIANCHI, A.; BALDISSERA, M. D.; FERREIRA, R.; SILVA, A. S. Effect of lactation induction on milk production and composition, oxidative and antioxidant status, and biochemical variables. **Comparative clinical pathology**. v.25, n.3, p. 639-648, 2016. doi: [dx.doi.org/10.1007/s00580-016-2243-z](https://doi.org/10.1007/s00580-016-2243-z)

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

REECE, W. O. **Dukes - Fisiologia dos Animais Domésticos**. 13ª Ed., Roca. 2017. 740p.

ROY, B.; BRAHMA, B.; GHOSH, S.; PANKAJ, P. K.; MANDAL, G. Avaliação da concentração de uréia láctea como indicador útil para o manejo do rebanho leiteiro: uma revisão. **Asiático Journal of Animal and Veterinary Advances**. v. 6, n.1, p. 1-19. 2011

SACHER, R. A.; MCPHERSON, R. A. Química clínica. In: **Interpretação clínica dos exames laboratoriais**. 11º ed. São Paulo: Manole, p. 445-599, 2002.

SANOFI-Aventis Farmacêutic. **Plasil**. Disponível em: <https://io.convertiez.com.br/m/drogas/uploads/bulas/7891058059149/bula-paciente-plasil.pdf>. Acesso em: 17 de jan. 2024.

SAS® - STATISTICAL ANALYSES SYSTEM. OnDemand for Academics, 2024 (online)

SILVA, M. A.; MOROZ, L. F.; GREIDANUS, M. V. C.; QUIRINO, J. S.; SOARES, G. L. R.; AREVALO JUNIOR, J. C.; PORTO, P. P. Uso de metoclopramida na indução da lactação em vacas da raça Holandesa. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, v. 15, p. 553-554, 2017a.

SILVA, J.Q.; PEREIRA, A.R.; SILVA, H.G.; SOARES, G.L.R.; SILVA, M. A. Uso da metoclopramida na produção de leite em vacas em lactação. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v.15, p.S367-S368, 2017b.

SMITH, B. P. Large Animal Internal Medicine. 5th ed. W.B. **Saunders Elsevier**, St Louis. 2024 p. 2014.

SOARES, J. C. S. **Efeito da metoclopramida na produção de leite de ovelhas e peso dos cordeiros Santa Inês e Dorper**. 2018. 145 f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Itapetinga BA. 2018.

SOUZA, R. M., BIRGEL JÚNIOR, E. H., AYRES, M. C. C., BIRGEL, E. H. Influência dos fatores raciais na função hepática de bovinos da raça Holandesa e Jersey. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. v. 41, n.5, p. 306-312, 2004.

SUGINAMI, H.; HAMADA, K.; YANO, K.; KURODA, G.; MATSUURA, S. Ovulation induction with bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.62, n. 5, p.899-903, 1986.

5. NORMAS DA REVISTA

Archives of Veterinary Science

APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

Para agilizar a tramitação e publicação de seu artigo, recomendamos fortemente que as normas sejam obedecidas, especialmente para as referências

1. Digitação: O artigo com no máximo vinte e cinco páginas deverá ser digitado em folha com tamanho A4 210 x 297 mm, com margens laterais direita, esquerda, superior e inferior de 2,5 cm.

As páginas deverão ser numeradas de forma progressiva no canto superior direito. Deverá ser utilizado fonte arial 12 em espaço duplo; em uma coluna.

Deverá ser inserido o número de linhas de forma contínua ao longo de todo o texto.

Tabelas e Figuras com legendas serão inseridas diretamente no texto e também em folhas separadas (documentos suplementares).

2. Identificação dos autores e instituições: Todos os dados referentes a autores devem ser inseridos **exclusivamente na seção METADADOS** no momento da submissão online, *alternando caixa alta e baixa*. A ordem do nome dos autores não poderá ser alterada posteriormente. É imprescindível incluir a afiliação de todos os autores nesta seção.

Não deve haver nenhuma identificação dos autores no corpo do artigo enviado para a revista.

Os autores devem inclusive remover a identificação de autoria do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista.

3. Tabelas: Devem ser numeradas em algarismo arábico seguido de hífen. O título será inserido na parte superior da tabela em caixa baixa (espaço simples) com ponto final.

O recuo da segunda linha deverá ocorrer sob a primeira letra do título. (Ex.: Tabela 1 – Título.). As abreviações devem ser descritas em notas no rodapé da tabela. Estas serão referenciadas por números sobrescritos (1,2,3). Quando couber, os cabeçalhos das colunas deverão possuir as unidades de medida. Tanto o título quanto as notas de rodapé devem fazer parte da tabela, inseridos em "linhas de tabela".

4. Figuras: Devem ser numeradas em algarismo arábico seguido de hífen. O título será inserido na parte inferior da figura em caixa baixa (espaço simples) com ponto final. O recuo da segunda linha deverá ocorrer sob a primeira letra do título (Ex.: Figura 1 – Título). As designações das variáveis X e Y devem ter iniciais maiúsculas e unidades entre parênteses.

NORMAS EDITORIAIS

Artigo completo - Deverá ser inédito, escrito em idioma português (nomenclatura oficial) ou em inglês.

O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos:

- Título (Português e Inglês);
- Resumo;
- Palavras-chave;
- Abstract;
- Key words;
- Introdução;
- Material e Métodos;
- Resultados;
- Discussão;
- Conclusão;
- Agradecimento(s) (quando houver);
- Nota informando aprovação por Comitê de Ética (quando houver);
- Referências.

*Os itens resultados e discussão podem ser escrito em conjunto.

Artigo de Revisão - *Somente serão avaliados se enviados a convite do editor.*

Os artigos de revisão deverão ser digitados seguindo a mesma norma do artigo científico e conter os seguintes tópicos:

- Título (Português e Inglês);
- Resumo;
- Palavras-chave;
- Abstract;
- Key words;
- Introdução;
- Desenvolvimento;
- Conclusão;
- Agradecimento(s) (quando houver);
- Referencias.

A publicação de artigos de revisão fica condicionada à relevância do tema, mérito científico dos autores e disponibilidade da Revista para publicação de artigos de Revisão.

Não são publicados relatos de casos.

ESTRUTURA DO ARTIGO

TÍTULO - em português, centralizado na página, e com letras maiúsculas. Logo abaixo, título em inglês, entre parêntesis e centralizado na página, com letras minúsculas e itálicas. Não deve ser precedido do termo título.

RESUMO - no máximo 1800 caracteres incluindo os espaços, em língua portuguesa. As informações devem ser precisas e sumarizar objetivos, material e métodos, resultados e conclusões. O texto deve ser justificado e digitado em parágrafo único e espaço duplo. Deve ser precedido do termo “Resumo” em caixa alta e negrito.

PALAVRAS-CHAVE – inseridas abaixo do resumo. Máximo de cinco palavras em letras minúsculas, separadas por ponto-e-vírgula, em ordem alfabética, retiradas exclusivamente do artigo, não devem fazer parte do título, e alinhado a esquerda. Não deve conter ponto final. Deve ser precedido do termo “Palavras-chave” em caixa baixa e negrito.

ABSTRACT -deve ser redigido em inglês, refletindo fielmente o resumo e com no máximo 1800 caracteres. O texto deve ser justificado e digitado em espaço **duplo**, em parágrafo único. Deve ser precedido do termo “Abstract” em caixa alta e negrito.

KEY WORDS - inseridas abaixo do abstract. Máximo de cinco palavras em letras minúsculas, separadas por ponto-e-vírgula, em ordem alfabética, retiradas exclusivamente do artigo, não devem fazer parte do título em inglês, e alinhado a esquerda. Não precisam ser traduções exatas das palavras-chave e não deve conter ponto final. Deve ser precedido do termo “Key words” em caixa baixa e negrito.

INTRODUÇÃO – abrange também uma breve revisão de literatura e, ao final, os objetivos. O texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra “Introdução” (escrita em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda.

MATERIAL E MÉTODOS - o autor deverá ser preciso na descrição de novas metodologias e adaptações realizadas nas metodologias já consagradas na experimentação animal. Fornecer referência específica original para todos os procedimentos utilizados. Não usar nomes comerciais de produtos. O texto deverá iniciar sob a primeira letra do termo “Material e Métodos” (escrito em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda.

Podem ser utilizados subitens, sendo os mesmos grafados em itálico.

RESULTADOS (O item Resultados e o item Discussão podem ser apresentados juntos, na forma RESULTADOS e DISCUSSÃO, ou em itens separados)

o texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra “Resultados” (escrita em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda. Símbolos e unidades devem ser listados conforme os exemplos: Usar **36%**, e não 36 % (não usar espaço entre o **no** e %); Usar **88 kg**, e não 88Kg (com espaço entre o **no** e kg, que deve vir em minúsculo); Usar **42 mL**, e não 42 ml (litro deve vir em **L maiúsculo**, conforme padronização internacional); Usar (**P<0,05**) e não (p < 0,05); Usar **r² = 0,89** e não r²=0,89; Nas tabelas inserir o valor da probabilidade como “valor de P”; Nas tabelas e texto utilizar média ± desvio padrão (15,0 ± 0,5). Devem

ser evitadas abreviações não-consagradas, como por exemplo: "o T3 foi maior que o T4, que não diferiu do T5 e do T6". Este tipo de redação é muito cômodo para o autor, mas é de difícil compreensão para o leitor. Escreva os resultados e apresente suporte com dados. Não seja redundante incluindo os mesmos dados ou resultados em tabelas ou figuras.

DISCUSSÃO - o texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra "Discussão" (escrita em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda. Apresente a sua interpretação dos seus dados. Mostre a relação entre fatos ou generalizações reveladas pelos seus resultados. Aponte exceções ou aspectos ainda não resolvidos. Mostre como os seus resultados ou interpretações concordam com trabalhos previamente publicados ou discordam deles, mas apresente apenas trabalhos originais, evitando citações de terceiros. Discuta os aspectos teóricos e/ou práticos do seu trabalho. Pequenas especulações podem ser interessantes, porém devem manter relação factual com os seus resultados. Afirmações tais como: "Atualmente nós estamos tentando resolver este problema..." não são aceitas. Referências a "dados não publicados" não são aceitas. Conclua sua discussão com uma curta afirmação sobre a significância dos seus resultados.

CONCLUSÕES - preferencialmente redigir a conclusão em parágrafo único, baseada nos objetivos. Devem se apresentar de forma clara e sem abreviações. O texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra "Conclusão" (escrita em caixa alta e negrito), com recuo da primeira linha do parágrafo a 1,0 cm da margem esquerda.

AGRADECIMENTOS - os agradecimentos pelo apoio à pesquisa serão incluídos nesta seção. Seja breve nos seus agradecimentos. Não deve haver agradecimento a autores do trabalho. O texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra "Agradecimento" (escrita em caixa baixa).

NOTAS INFORMATIVAS - quando for o caso, antes das referências, deverá ser incluído parágrafo com informações e número de protocolo de aprovação da pesquisa pela Comissão de Ética e ou Biossegurança. (quando a Comissão de Ética pertencer à própria instituição onde a pesquisa foi realizada, deverá constar apenas o número do protocolo).

REFERÊNCIAS - o texto deverá iniciar sob a primeira letra da palavra "Referências" (escrita em caixa alta e negrito). Omitir a palavra bibliográficas. Alinhada somente à esquerda. Usar como base as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT (NBR 10520 (NB 896) - 08/2002). Devem ser redigidas em página separada e ordenadas alfabeticamente pelo(s) sobrenome(s) do(s) autor(es). Os destaques deverão ser em **NEGRITO** e os nomes científicos, em **ITALICO**. **NÃO ABREVIAR O TÍTULO DOS PERIÓDICOS**. Indica-se o(s) autor(es) com entrada pelo último sobrenome seguido do(s) prenome(s) abreviado (s), exceto para nomes de origem espanhola, em que entram os dois últimos sobrenomes. Mencionam-se os autores separados por ponto e vírgula. Digitá-las em espaço simples e formatá-las segundo as seguintes instruções: no menu FORMATAR, escolha a opção PARÁGRAFO... ESPAÇAMENTO...ANTES...6 pts. **Exemplo de como referenciar:**

ARTIGOS DE PERIÓDICOS:

(citar os 3 primeiros autores seguido de "et al.")

JOCHLE, W.; LAMOND, D.R.; ANDERSEN, A.C. et al. Mestranol as an abortifacient in the bitch. **Theriogenology**, v.4, n.1, p.1-9, 2019.

Livros e capítulos de livro. Os elementos essenciais são: autor(es), título e subtítulo (se houver), seguidos da expressão "In:", e da referência completa como um todo. No final da referência, deve-se informar a paginação. Quando a editora não é identificada, deve-se indicar a expressão *sine nomine*, abreviada, entre colchetes [s.n.]. Quando o editor e local não puderem ser indicados na publicação, utilizam-se ambas as expressões, abreviadas, e entre colchetes [S.l.: s.n.].

REFERÊNCIA DE LIVROS (in totum):

BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. 1467 p.

REFERÊNCIA DE PARTES DE LIVROS: (Capítulo com autoria)

SMITH, M. Anestrus, pseudopregnancy and cystic follicles. In: MORROW, D.A. **Current Therapy in Theriogenology**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986, Cap. x, p.585-586.

REFERÊNCIA DE PARTES DE LIVROS: (Capítulo sem autoria)

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York: John Willey, 1977. Cap.4., p.72-90.

OBRAS DE RESPONSABILIDADE DE UMA ENTIDADE COLETIVA: A entidade é tida como autora e deve ser escrita por extenso, acompanhada por sua respectiva abreviatura. No texto, é citada somente a abreviatura correspondente. Quando a editora é a mesma instituição responsável pela autoria e já tiver sido mencionada, não é indicada.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTRY - AOAC. **Official methods of analysis**. 16.ed. Arlington: AOAC International, 1995. 1025p.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA - UFV. **Sistema de análises estatísticas e genéticas - SAEG**. Versão 8.0. Viçosa, MG, 2000. 142p.

REFERÊNCIA DE TESE/DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA:

BACILA, M. **Contribuição ao estudo do metabolismo glicídico em eritrócitos de animais domésticos**. 1989. Curitiba, 77f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná.

REFERÊNCIA DE PUBLICAÇÕES EM CONGRESSOS:

KOZICKI, L.E.; SHIBATA, F.K. Perfil de progesterona em vacas leiteiras no período do puerpério, determinado pelo rádio imuno ensaio (RIA). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, XXIV., 1996, Goiânia. **Anais...** Goiânia: Sociedade Goiana de Veterinária, 1996, p. 106-107.

RESTLE, J.; SOUZA, E.V.T.; NUCCI, E.P.D. et al. Performance of cattle and buffalo fed with different sources of roughage. In: WORLD BUFFALO CONGRESS, 4., 1994, São Paulo. **Proceedings...** São Paulo: Associação Brasileira dos Criadores de Búfalos, 1994. p.301-303.

REFERÊNCIA DE ARTIGOS DE PERIÓDICOS ELETRÔNICOS: Quando se tratar de obras consultadas *on-line*, são essenciais as informações sobre o endereço eletrônico, apresentado entre os sinais < >, precedido da expressão "Disponível em: xx/xx/xxxx" e a data de acesso do documento, precedida da expressão "Acesso em: xx/xx/xxxx."

PRADA, F.; MENDONÇA Jr., C. X.; CARCIOFI, A. C. [1998]. Concentração de cobre e molibdênio em algumas plantas forrageiras do Estado do Mato Grosso do Sul. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.35, n.6, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/> Acesso em: 05/09/2000.

MÜELLER, Suzana Pinheiro Machado. A comunicação científica e o movimento de acesso livre ao conhecimento. *Ciência da Informação*, Brasília, v. 35, n. 2, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-19652006000200004&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 13/05/2007.

RAFLAR, P.G.; BLAS, C. [2002]. **Digestión de la soja integral em ruminantes**. Disponível em: http://www.ussoymeal.org/ruminant_s.pdf. Acesso em: 12/10/2002.

SILVA, R.N.; OLIVEIRA, R. [1996]. Os limites pedagógicos do paradigma da qualidade total na educação. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA URPe, 4., 1996, Recife. **Anais eletrônico...** Recife: Universidade Federal do Pernambuco, 1996. Disponível em: <http://www.propesq.ufpe.br/anais/anais.htm>> Acesso em: 21/01/1997.

CITAÇÃO DE TRABALHOS PUBLICADOS EM CD ROM: Na citação de material bibliográfico publicado em CD ROM, o autor deve proceder como o exemplo abaixo:

EUCLIDES, V.P.B.; MACEDO, M.C.M.; OLIVEIRA, M.P. Avaliação de cultivares de *Panicum maximum* em pastejo. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 36., 1999, Porto Alegre. **Anais...** São Paulo: Gmosis, 1999, 17par. CD-ROM. Forragicultura. Avaliação com animais. FOR-020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Bases de dados em Ciência e Tecnologia**. Brasília, n. 1, 1996. CD-ROM.

E.mail Autor, < e-mail do autor. "Assunto", Data de postagem, e-mail pessoal, (data da leitura)

Web Site Autor [se conhecido], "Título" (título principal, se aplicável), última data da revisão [se conhecida], < URL (data que foi acessado)

FTPAutor [se conhecido] "Título do documento" (Data da publicação) [se disponível], Endereço FTP (data que foi acessado)

CITAÇÕES NO TEXTO: As citações no texto deverão ser feitas em caixa baixa. Quando se tratar de dois autores, ambos devem ser citados, seguido apenas do ano da publicação; três ou mais autores, citar o sobrenome do primeiro autor seguido de et al. obedecendo aos exemplos abaixo:

Silva e Oliveira (2017) (Teotonio et al., 2018)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O emprego de protocolo de indução de lactação associado à administração de MCP no 19º e 20º dias do protocolo não influenciou a produção de leite diária nem a média da produção dos nove primeiros dias de lactação.

Em relação à composição do leite, não foram observadas diferenças nas concentrações de gordura e proteína, contudo, os valores se apresentaram acima da referência. Maior CCS e menor concentração de lactose foram observados nas amostras de leite oriundas das vacas induzidas com MCP.

Os níveis séricos das enzimas AST e ALT e dos metabólitos ureia e creatinina não foram afetadas, revelando que as funções hepática e renal dos animais não foram comprometidas pelos fármacos e hormônios utilizados no protocolo e, baseados nos níveis de cortisol, infere-se que o protocolo não provocou estresse e, assim, não prejudicou o bem-estar das vacas.

Apesar da diferença nas concentrações séricas de proteínas totais e albumina observada entre os grupos avaliados, os valores se encontram dentro do intervalo de referência para a espécie.

Sugere-se que mais pesquisas sejam conduzidas, alterando a dose e/ou quantidade de aplicações do fármaco, a fim de se estabelecer um protocolo de indução de lactação associado à MCP que contribua com a cadeia produtiva leiteira, preservando a saúde e o bem-estar dos animais.

ANEXO

UNICESUMAR – Universidade Cesumar

Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação

CEUA – Comitê de Ética No Uso de Animais



PARECER

USO EXCLUSIVO CEUA			
PROTOCOLO Nº	01/2023	PARECER	01.2/2023
PROTOCOLADO EM:	28/03/2023	ESPÉCIE ANIMAL:	Bovino
SEXO:	F	IDADE APROXIMADA:	12 a 24 meses
QUANTIDADE:	10	PESO APROXIMADO:	350 Kg

I – IDENTIFICAÇÃO			
<input type="checkbox"/> PROJETO DE ENSINO	<input checked="" type="checkbox"/> PROJETO DE PESQUISA	<input type="checkbox"/> PROJETO DE EXTENSÃO	<input type="checkbox"/> PLANO DE AULA
<input type="checkbox"/> PROJETO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA	<input type="checkbox"/> PROJETO DE PESQUISA DOCENTE	<input type="checkbox"/> PROJETO DE PÓS GRADUAÇÃO	
II – PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
Fábio Luiz Bim Cavalieri			
III – INSTITUIÇÃO/DEPARTAMENTO			
UNICESUMAR/MEDICINA VETERINÁRIA			
IV – TÍTULO DO PROJETO			
Estudo sobre indução da lactação associada a metoclopramida: um protocolo em prol da sustentabilidade leiteira			
V – CONSIDERAÇÕES DO PARECERISTA			
A resposta apresentada pelo pesquisador esclarece que o projeto não teve início antes da submissão do projeto a este comitê e que o cronograma foi devidamente alterado não havendo mais pendências.			
VI – SITUAÇÃO			
<input checked="" type="checkbox"/> APROVADO			
<input type="checkbox"/> PENDENTE			
<input type="checkbox"/> REPROVADO			
De acordo,			
			
_____ Profa. Dra. Maria de los Angeles Perez Lizama Coordenadora da CEUA			
Data Reunião: 19/06/2023			

www.unicesumar.edu.br

Avenida Guedner, 1610 – CEP 87050-390 – Jardim Aclimação – Maringá, PR

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação | Bloco 11 – 5º andar | 44 3027-6360 Ramal 1859

www.unicesumar.edu.br/pesquisa | pesquisa@unicesumar.edu.br