



Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária-EMBRAPA
Centro de Pesquisa de Pecuária do Sudeste-CPPSE
Caixa Postal 339 CEP 13560-970 São Carlos, SP

ISSN 0102-888-X

COMUNICADO TÉCNICO

Nº 11, Set./93, p.1-15

SOMATOTROPINA E GALACTOPOIESE EM VACAS LEITEIRAS

Rogério Taveira Barbosa¹
Marcos Macari²

INTRODUÇÃO

A biotecnologia tem sido anunciada como a ciência que irá ter um impacto revolucionário na produção animal. Isto está diretamente relacionado com a necessidade dos atuais sistemas de produção aumentarem sua eficiência biológica e econômica, através da incorporação de novas tecnologias.

Um dos principais produtos dessa biotecnologia é o hormônio de crescimento, o qual tem proporcionado um aumento sem precedentes tanto na produtividade quanto na eficiência de utilização de alimentos, especialmente no gado leiteiro.

Este trabalho irá focar os principais aspectos relacionados à utilização do hormônio de crescimento bovino (bST) sobre a lactação em vacas leiteiras.

HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

O hormônio de crescimento ou somatotropina tem ações amplas e variadas tanto in vitro como in vivo, influenciando o crescimento esquelético e muscular, o metabolismo de lipídios e a função da glândula mamária, esta última através de efeitos diretos e indiretos sobre o metabolismo de lipídios, glicídios e proteínas (Peel & Bates, 1990).

¹ Méd. Vet., M.Sc., EMBRAPA. Centro de Pesquisa de Pecuária do Sudeste-CPPSE, Caixa Postal 339, CEP 13560-970 São Carlos, SP
² Biólogo, PhD. Prof. UNESP - Campus de Jaboticabal. Rod. Carlos Tonanni km 5, CEP 14870-000 Jaboticabal, SP.

FOL1138
BAR
1993

FL-1996.01138

CT/11 CPPSE, set./93, p.2

O hormônio de crescimento é uma cadeia polipeptídica com 191 aminoácidos contendo duas pontes dissulfeto, tendo peso molecular igual a 22000.

A secreção do hormônio de crescimento é regulada por um duplo sistema de hormônios hipotalâmico-hipofisários, onde fator liberador do hormônio de crescimento (GRF) estimula e a somatostatina (SRIF) inibe a liberação do hormônio de crescimento. Tanto GRF como o SRIF são secretados no hipotálamo e transportados para a hipófise através do sistema vascular porta hipotalâmico-hipofisário (Berne & Levy, 1988). Em mamíferos, sua secreção é de natureza pulsátil, caracterizada por um ritmo ultradiano endógeno com picos secretórios de alta amplitude ocorrendo a intervalos de 3-4 horas durante as 24 horas. Em bovinos, a secreção é assíncrona, com pulsos episódicos ao longo do dia, não mantendo nenhuma relação com a hora de alimentação, sono, fotoperíodo, temperatura ambiente e estação do ano, havendo considerável variação entre animais, sugerindo que a secreção seja geneticamente determinada. Existe dimorfismo sexual, sendo as concentrações médias do hormônio em bezerras maior do que em bezerros (Gluckman et al. 1987; Keeler et al. 1979).

Variadas técnicas foram desenvolvidas para manipular as concentrações circulantes do hormônio de crescimento, dentre as quais se incluem a administração do hormônio de crescimento bovino produzido por DNA recombinante, a introdução de cópias de genes do hormônio em zigotos (transgênese), a administração de GRF e a imunização contra a somatostatina.

HORMÔNIO DE CRESCIMENTO E LACTAÇÃO

Especialmente na produção leiteira, o hormônio de crescimento bovino produzido por DNA recombinante (rbST) tem sido a técnica de maior impacto na última década.

Os efeitos da aplicação exógena de bST foram, no entanto, descobertos em 1937, quando alguns pesquisadores (Azimov & Krouze, 1937) demonstraram que o extrato bruto de hipófise de novilhos aumentou drasticamente a produção de leite em vacas leiteiras, particularmente no declínio da lactação. Na década de 1940, alguns grupos de pesquisadores purificaram esses extratos e verificaram que o hormônio de crescimento foi o responsável pelo efeito galactopoiético. Nessa ocasião, levantou-se a hipótese de que este efeito do bST era devido ao maior desenvolvimento lóbulo-alveolar da glândula mamária. Hutton (1957) observou que o efeito galactopoiético do bST era

CT/11 CPPSE, set./93, p.3

dependente da dose do hormônio e propôs que sua ação ocorria ou diretamente sobre a eficiência funcional do tecido alveolar mamário, ou indiretamente como resultado tanto de um aumento na disponibilidade de precursores do leite como de um aumento na eficiência metabólica das células secretoras.

Até os anos 70, a disponibilidade de bST obtido de hipófises bovinas era limitada, sendo necessárias aproximadamente 200 hipófises para produzir uma quantidade de hormônio suficiente para tratar uma vaca por um dia. Em 1980, graças a tecnologia do DNA recombinante, foi possível produzir quantidades ilimitadas de bST a partir de culturas de *Escherichia coli*. O trabalho de Bauman et al. (1982) foi a primeira evidência da eficácia do rbST em aumentar a produção de leite em vacas, tendo sido produzidas, a partir de então, grandes quantidades desse hormônio para utilização em fazendas (Peel & Bauman, 1987; Mc Bride et al. 1988).

Sob o ponto de vista da capacidade genética para produção de leite, vacas leiteiras têm maior concentração do bST e menor de insulina do que vacas de corte. Estas grandes diferenças estão associadas a uma maior propensão a carrear os nutrientes em direção à glândula mamária para a síntese de leite (Peel & Bauman, 1987).

Estudos nos quais animais da mesma raça leiteira, de alto e baixo potencial genético para produção, foram comparados quanto aos níveis hormonais, as concentrações de bST foram maiores nas vacas geneticamente superiores (Bauman et al. 1982; Flux et al. 1984; Massri et al. 1985).

O efeito do bST no aumento da produção de leite tem sido demonstrado em diversos trabalhos, com acréscimos desde 6 a 41% (Eppard et al. 1987; Chalupa et al. 1988; Mc bride et al. 1988; Soderholm et al. 1988; Peel & Bates, 1990; Thomas et al. 1991). Entretanto, em vacas primíparas, este efeito não tem sido verificado (Sandles & Peel, 1987; Morbeck et al. 1991; Murphy et al. 1991).

Em estudos de curta duração, foi verificado que o aumento na produção de leite é proporcional ao avanço da lactação. Cerca de 15% de aumento é esperado no pico da lactação e ao redor de 20 a 30% no período final da lactação; isto pode ser traduzido num aumento absoluto de 4 a 5 kg de leite/vaca/dia em todos os estágios da lactação. O aumento da produção e a composição do leite são estabelecidos ao redor de 7 dias após o início do tratamento e desaparecem 3 semanas após sua interrupção.

CT/11 CPPSE, set./93, p.4

Estudos de longa duração foram necessários para determinar a melhor dosagem de rbST, o efeito crônico entre e dentro das lactações e o efeito do tratamento na produção e na longevidade dos animais. Num estudo, os animais receberam 13,5, 27,0 e 40,5 mg/vaca/dia, começando na 12ª semana da lactação e continuando por 27 semanas. Em três outros estudos com doses de 12,5, 25,0 e 50,0 mg/vaca/dia o rbST foi administrado durante 38 semanas iniciando-se na 5ª semana da lactação. Desses estudos concluiu-se que as dosagens entre 12,5 e 27,0 mg/vaca/dia não causaram alterações no desempenho metabólico dos animais nem na composição do leite, sendo, porém, suficientes para aumentar a produção (Mc Bride et al. 1988).

Considerando que a maioria das investigações haviam sido realizadas até então em rebanhos experimentais, sob condições ambientais específicas, Thomas et al. (1991) estudaram as respostas ao rbST em cerca de 590 vacas de 15 diferentes rebanhos comerciais. Usaram a dose de 500 mg em fórmula de liberação prolongada, com injeções a cada 14 dias durante 12 semanas, em três estágios da lactação (57 a 100, 101 a 140 e 141 a 189 dias após o parto), em vacas primíparas e multíparas. Os autores observaram que, em todos os 15 rebanhos, as vacas tratadas com rbST produziram significativamente maior quantidade de leite durante o período de tratamento. As diferenças calculadas para o acréscimo de leite foram de 4,9 kg/dia em quantidade e de 5,3 kg/dia quando corrigidas para 3,5% de gordura. O aumento na produção foi menor dos 57 aos 100 do que dos 101 aos 189 dias de lactação, tendo sido maior em multíparas que em primíparas.

Os autores concluíram que uma resposta mais satisfatória para o uso do rbST esteja associada com vacas de baixa contagem de células somáticas no leite, início do tratamento entre 100 e 140 dias após o parto, a partir da 1ª lactação e em animais com boa condição corporal.

Vacas leiteiras de alta produção em meio ambiente tropical, especialmente durante o verão, apresentam queda na produção de leite em consequência de uma redução na ingestão de alimentos. No entanto, segundo Mohammed & Johnson (1985), foi observado que o rbST aumenta a eficiência de utilização do substrato disponível promovendo melhor distribuição dos nutrientes, constituindo-se num mecanismo para aliviar o declínio da produção de leite induzido pelo calor sob condições climáticas de estresse.

CT/11 CPPSE, set./93, p.5

Tabela 1 - Respostas de produção de leite em vários tratamentos com rbST, segundo alguns autores.

Autor	Tratamento			Aumento na produção leite (kg/vaca/dia)	
	Dose/intervalo de aplicação	Início (dias após parto)	Duração (semanas)	Absoluto	Corrigido para 3,5% de gordura
Chalupa et al. 1987	12,50 mg/dia	28 a 35	38	----	3,3
	25,00 mg/dia	28 a 35	38	----	4,4
	50,00 mg/dia	28 a 35	38	----	5,4
Huber et al. 1988	500,00 mg/14 dias	60	36	2,3	2,3
Chalupa et al. 1988	10,30 mg/dia	--	29	4,0	---
	20,60 mg/dia	--	29	5,0	---
	30,90 mg/dia	--	29	5,0	---
Gallo & Block, 1990	350,00 mg/14 dias	90 a 112	30	4,8	4,1
Thomas et al. 1991	500,00 mg/14 dias	57 a 100	12	3,5	3,9
	500,00 mg/14 dias	101 a 140	12	5,5	6,1
	500,00 mg/14 dias	141 a 189	12	4,8	4,1

Tem sido aceito que o bST estimula, direta e indiretamente, processos anabólicos tais como a divisão celular, o crescimento do esqueleto e a síntese de proteínas (crescimento e galactopoiese), além de ter efeito lipolítico e diabetogênico (Gluckman et al. 1987).

Os efeitos do bST na glândula mamária não são diretos. A presença de receptores para esse hormônio seria o pré-requisito para uma ação direta nas células secretoras, mas esses receptores não haviam sido identificados até recentemente na vaca (Peel & Bauman, 1987; Gluckman et al. 1987). Desta forma, acredita-se que os efeitos do bST sobre a glândula mamária

CT/11 CPPSE, set./93, p.6

sejam indiretos e mediados pelas somatomedinas (Peel & Bauman, 1987; Gluckman et al. 1987; McBride et al. 1988; Peel & Bates, 1990).

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação do bST ainda não foi totalmente estabelecido, razão pela qual continua sendo estudado. Foram demonstrados inúmeros receptores para o bST na membrana plasmática de diferentes tecidos-alvo; entretanto, ainda não foi identificado qualquer 2º mensageiro intracelular. Muitas das atividades do bST exigem a produção prévia de somatomedinas. Esses compostos têm peso molecular de aproximadamente 7000 e considerável semelhança com a pró-insulina, sendo admitida a designação de fatores de crescimento insulínicos (IGF). As somatomedinas são produzidas, via de regra, no fígado, após estimulação pelo bST. Ao contrário da flutuação dos níveis de bST, as concentrações de somatomedinas são relativamente estáveis.

A concentração de IGF-I (somatomedina) depende do bST e seus níveis plasmáticos são muito sensíveis a quaisquer mudanças na disponibilidade de bST. O excesso prolongado de bST aumenta os níveis plasmáticos de glicose (efeito diabetogênico), devido a inibição na captação de glicose pelas células musculares e adiposas. O bST também estimula a lipólise e antagoniza a lipogênese estimulada pela insulina. Tais ações produzem aumento nos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e redução generalizada do tecido adiposo.

Além de ser considerado um hormônio diabetogênico, o bST apresenta semelhança estrutural com a prolactina, suficiente para lhe conferir atividade mamotrópica (Gluckman et al. 1987; Berne & Levy, 1988).

Os receptores para o bST são amplamente distribuídos em muito tecidos, porém o fígado apresenta maior concentração. São descritos dois tipos de receptores: um de alta e um de baixa afinidade, sendo que a taxa de utilização do receptor, bem como o número de receptores, são essenciais na regulação da ação do bST. Entretanto, um mecanismo unificado de transdução para o bST não foi ainda estabelecido (Peel & Bates, 1990).

Nos estudos de curta e de longa duração com aplicação de rbST, o efeito galactopoiético foi rápido. Este efeito surge de alterações induzidas no metabolismo pós-absortivo dos tecidos e ocorre inicialmente sem nenhuma mudança no consumo de alimentos nem na digestibilidade da proteína ou da energia.

CT/11 CPPSE, set./93, p.7

Com a lactação, a glândula mamária se torna prioridade metabólica e a divisão coordenada dos nutrientes para sustentar a lactação surge a partir de mudanças integradas na secreção hormonal, especialmente na do bST (McBride et al. 1988).

O efeito do bST exógeno sobre a lactação pode ser considerado sob três aspectos: a) ajuste do fluxo sanguíneo para a glândula mamária; b) ajuste na partição dos nutrientes; c) ajuste no tecido secretório mamário.

a) Fluxo sanguíneo: Os eventos metabólicos que resultam em +aumento na produção de leite com rbST estão altamente associados com taxas aumentadas de fluxos sanguíneos. Foi verificado um aumento de 10% no rendimento cardíaco, de 35% no fluxo sanguíneo mamário e um concomitante aumento de 21% na produção de leite em vacas leiteiras tratadas com rbST, sendo estas modificações atribuídas a um efeito direto do hormônio sobre a glândula mamária. Todavia, o mecanismo pelo qual ocorre aumento do fluxo sanguíneo para a glândula mamária não é conhecido. Uma resposta de autorregulação provocada por aumento da atividade metabólica do tecido mamário parece ser o principal componente envolvido, contribuindo mais para a captação mamária de precursores do leite do que em mudanças nas concentrações desses precursores (Peel & Bauman, 1987; McBride et al. 1988; Heap et al. 1989).

b) Partição dos Nutrientes: A administração de rbST provoca alterações no metabolismo lipídico e as adaptações metabólicas específicas dependem do balanço energético das vacas tratadas. Quando os animais estão em balanço energético negativo, o teor e a produção da gordura do leite aumentam em consequência da elevada concentração plasmática de ácidos graxos não esterificados.

Quando os animais estão em balanço energético positivo, a percentagem de gordura do leite não se altera e a produção dessa gordura é proporcional ao aumento na produção de leite; obviamente, as concentrações de ácidos graxos não esterificados não se alteram. O mecanismo pelo qual o tratamento com rbST altera o metabolismo lipídico envolve mudanças na capacidade de resposta do tecido adiposo aos sinais homeostáticos, presumivelmente alterando o reconhecimento desses sinais (ex: número de receptores, afinidade de ligação) ou a expressão intracelular do sinal (amplificação, grau de ativação enzimática), levando a uma redução do teor lipídico no tecido adiposo (Peel & Bauman, 1987).

CT/11 CPPSE, set./93, p.8

A demanda adicional por glicose como elemento precursor para a síntese da lactose representa um grande desafio para a vaca leiteira tratada com rbST, de modo a suportar a maior intensidade de produção láctea. Este suprimento provém do declínio da oxidação da glicose bem como do glicerol oriundo da hidrólise de triglicerídios, que fornecem, respectivamente, cerca de 30 e 27% desta glicose adicional (Peel & Bauman, 1987; McBride et al., 1988).

Durante o tratamento com rbST, a produção de proteína do leite aumenta. Entretanto, as mudanças na percentagem da proteína parecem ser muito sensíveis à quantidade de proteína da dieta que está sendo consumida. Quando as vacas estão em balanço positivo de nitrogênio, não ocorre mudança na percentagem de proteína do leite. Ao contrário, se as vacas estão em balanço nitrogenado negativo, a percentagem de proteína tende a decrescer, embora aumente a quantidade absoluta de proteína produzida. Nessa condição, as vacas são aparentemente incapazes de proporcionar um suprimento adequado de aminoácidos para a glândula mamária com o objetivo de manter a produção de proteína proporcional ao aumento da produção de leite (Peel & Bauman, 1987).

As concentrações de cálcio, fósforo e outros elementos minerais nutricionalmente importantes não foram alteradas no leite pelo tratamento. Porém, os resultados devem ser testados em experimentos de longa duração (Peel & Bauman, 1987).

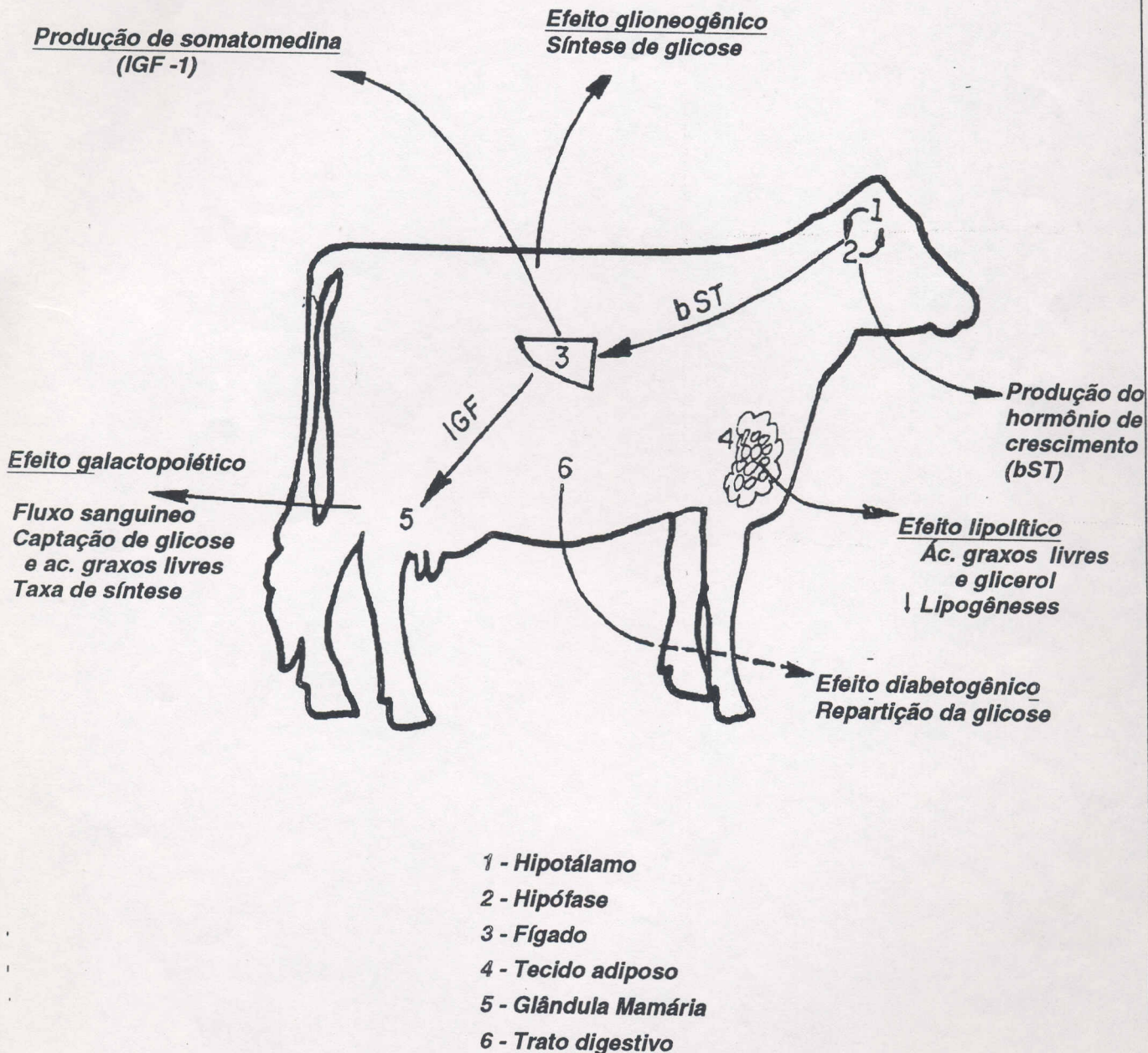
c) Tecido mamário: Como não foram identificados receptores para bST no tecido mamário bovino, é provável que o aumento na produção de leite seja devido a um aumento na atividade bioquímica das células secretoras ou a um aumento do número de células ou a ambos. A existência de receptores para somatomedinas na glândula mamária sugere que os efeitos do bST sejam mediados por esses fatores. A atividade biológica das somatomedinas in vitro inclui estimulação geral da síntese de proteína, ações metabólicas agudas, síntese de macromoléculas e transporte enzimático para a glândula mamária, o que é coerente com um aumento adicional de precursores do leite para viabilizar a capacidade extra de síntese da glândula (Sandles & Peel, 1987; Baumrucker & Stemberger, 1989; Peel & Bates, 1990).

Papel importante na mediação galactopoiética de vacas tratadas com rbST pode também ser desempenhado por um aumento da conversão de tiroxina em triiodotironina na glândula mamária (Capuco et al. 1989).

CT/11 CPPSE, set./93, p.9

Finalmente, recentes evidências da presença de receptores para bST no tecido mamário (Glimm et al. 1990) proporcionam a base para novas pesquisas no sentido de uma melhor compreensão dos mecanismos pelos quais o rbST exerce seus efeitos estimulatórios sobre a lactação.

Figura 1



CT/11 CPPSE, set./93, p.10

IMPLICAÇÕES

As implicações do uso do rbST devem ser consideradas em relação aos animais que recebem o tratamento e ao consumidor do leite produzido por esses animais.

No que se refere aos animais, os relatos sobre o aparecimento de efeitos adversos tem sido contraditórios e se referem principalmente à incidência de mastites e ao prolongamento do intervalo parto-concepção. Em experimentos de longa duração, nenhum efeito adverso foi relatado por Machlin 1973; Bauman et al., 1985; Peel et al., 1985; Peel & Bauman, 1987; Gallo & Block, 1990 e Murphy et al. 1991. Ao contrário, maior incidência de mastites e/ou maior intervalo parto-concepção em vacas tratadas foram descritos por Bines & Hart, 1982; McBride et al. 1988; Burton et al. 1990; Morbeck et al. 1991.

Sob o ponto de vista da segurança do consumidor, evidências da presença de somatomedinas (Campbell & Baumrucker, 1989) e de bST (Groenewegen et al. 1990) no leite de vacas tratadas, causaram alguma preocupação em relação a efeitos indesejáveis. Entretanto, devem ser considerados os seguintes pontos: a) mesmo com dosagens elevadas de rbST, as quantidades de hormônio de crescimento no leite de vacas tratadas são praticamente iguais ou ligeiramente superiores em relação a vacas normais; b) o bST difere estruturalmente em cerca de 35% de seus aminoácidos em relação ao hormônio de crescimento humano; c) tanto os resíduos de somatomedina como os de bST são susceptíveis de desnaturação durante o processo de pasteurização e durante a digestão enzimática. Estes fatores sugerem que a qualidade do leite proveniente de vacas tratadas com rbST não constitui fator limitante para o consumo.

CONCLUSÕES

A aplicação de rbST em vacas lactantes tem proporcionado significativo aumento na produção de leite. Se os animais estão em balanço energético e protéico positivos, os aumentos na produção láctea são acompanhados por aumentos concomitantes na produção de proteína e de gordura, de tal forma que as percentagens desses componentes no leite não se alteram. As respostas são dose-dependentes e a dosagem ótima se situa ao redor de 25 mg/vaca/dia. Mastites e problemas de reprodução devem ser melhor avaliados em maior número de animais, em diferentes rebanhos e sob diferentes condições de manejo. Uma alternativa de manejo viável para sua utilização sem efeito imediato sobre a reprodução seria seu uso em vacas com

CT/11 CPPSE, set./93, p.11

diagnóstico positivo para prenhez.

O impacto no aumento da produção de leite deve ser recebido com cautela pela indústria de laticínios e pelo mercado.

Contudo, novas pesquisas são necessárias especialmente quanto à saúde animal, à reprodução, às interações genéticas, ambientais e de manejo, bem como sobre os resíduos eliminados com a secreção láctea.

Finalmente, será fundamental a existência de uma relação custo/benefício favorável, na decisão quanto ao uso desta tecnologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - AZIMOV, G.J.; KROUZE, N.K. The lactogenic preparations from the anterior pituitary and the increase of milk yield in cows. **Journal of Dairy Science**, v.20, p.289, 1937.
- 02 - BAUMAN, D.E.; DE GEETER, M.J.; PEEL, C.J.; LANZA, G.M.; GOREWIT, R.C.; HAMMOND, R.W. Effects of recombinantly derived bovine growth hormone (bGH) on lactational performance of high yielding dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.65, (suppl.1), p. 121, 1982.
- 03 - BAUMAN, D.E.; EPPARD, P.J.; DE GEETER, M.J.; LANZA, G.M. Responses of high-producing dairy cows to long-term treatment with pituitary somatotropin and recombinant Somatotropin. **Journal of Dairy Science**, v.68, p.1352, 1985.
- 04 - BAUMRUCKER, C.R.; STEMBERGER, B.H. Insulin and insulin-like growth factor-i stimulate DNA synthesis in bovine mammary tissue in vitro. **Journal of Animal Science**, v.67, p.3503-3514, 1989.
- 05 - BERNE, R.M.; LEVY, M.N. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.

CT/11 CPPSE, set./93, p.12

- 06 - BINES, J.A.; HART, I.C. Metabolic limits to milk production, especially roles of growth hormone and insulin. **Journal of Dairy Science**, v.65, p. 1375, 1982.
- 07 - BURTON, J.H.; MAC LEOD, G.K.; McBRIDE, B.W.; BURTON, J.L.; BATEMAN, K.; Mc MILLAN, I.; EGGERT, R.G. Overall efficacy of chronically administered recombinant bovine somatotropin to lactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.73, p.2157-2167, 1990.
- 08 - CAMPBELL, P.G.; BAUMRUCKER, C.R. Insulin-like growth factor-I and its association with binding proteins in bovine milk **Journal of Endocrinology**, v.120, p.21-29, 1989.
- 09 - CAPUCO, A.V.; KEYS, J.E.; SMITH, J.J. Somatotropin increases thyroxine-5-monodeiodinase activity in lactating mammary tissue of the cow. **Journal of Endocrinology**, v.121, p.205-211, 1989.
- 10 - CHALUPA, W.A.; GALLIGAN, D.T.; MARCH, W.E. Single lactation responses of cows supplemented with somatotropin daily for 266 days. In: PROCEEDINGS OF NATIONAL INVITATION WORKSHOP ON BOVINE SOMATOTROPIN, 1987, St. Louis. **Proceedings**. p. 34-45
- 11 - CHALUPA, W.A.; KUATCHES, A.; SWAGER, D.; LEHENBAUER, T.; VECCHIARELLI, B.; SHAVER, R.; ROBB, E. Responses of cows in a commercial dairy to somatotropin. **Journal of Dairy Science**, v.71, (suppl.1), p. 327, 1988.
- 12 - EPPARD, P.J.; BAUMAN, D.E.; McCUTCHEON, S.N. Effect of 188-day treatment with somatotropin on health and reproductive performance of lactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.70, p. 852, 1987.
- 13 - FLUX, D.S.; MCKENZIE, D.D.S.; WILSON, G.F. Plasma metabolite and hormone concentrations in Friesian cows of differing genetic merit measured at two feeding levels. **Anim. Production**, v.38, p. 377, 1984.

CT/11 CPPSE, set./93, p.13

- 14 - GALLO, G.F.; BLOCK, E. Effects of recombinant bovine somatotropin on nutritional status and liver function of lactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.73, p.3276-3286, 1990.

- 15 - GLIMM, D.R.; BARACOS, V.E.; KENNELLY, J.J. Molecular evidence for the presence of growth hormone receptors in the bovine mammary gland. **Journal of Endocrinology**, v.126, 45-48, 1990.

- 16 - GLUCKMAN, P.D.; BREIER, B.H.; DAVIS, S.R. Simposium: Growth hormone and biotechnology. **Journal of Dairy Science**, v.70, p.442-466, 1987.

- 17 - GROENEWEGEN, P.P.; McBRIDE, B.W.; BURTON, J.H.; ELSASSER, T.H. Bioactivity of milk from bST-treated cows. **Journal of Nutrition**, v.20, p. 514-520, 1990.

- 18 - HEAP, R.B.; FLEET, I.R.; FULLERTON, F.M.; DAVIS, A.J.; GOODE, J.A.; HART, I.C.; PENDLETON, J.W.; PROSSER, C.G.; SILVESTER, L.M.; MEPHAM, T.B. A comparison of the mechanisms of action of bovine pituitary-derived and recombinant somatotropin (st) in inducing galactopoiesis in the cow during late lactation. In: HEAP, R.; PROSSER, C.G.; LAMMING, G.E. **Biotechnology in growth regulation**. Essex : Butterworth, 1989. p. 73-84.

- 19 - HUBER, J.T.; WILLAN, S.; MARCUS, K.; THEURER, C. Effect of sometribove (SB), USAN (recombinant methionyl bovine somatotropin) injected in lactation cows at 14-d intervals on milk yields, milk composition, and health. **Journal of Dairy Science**, v.71, (suppl.1), p.207, 1988.

- 20 - HUTTON, J.B. The effect of growth hormone on the yield and composition of cows milk. **Journal of Endocrinology**, v. 16. p.115, 1957.

CT/11 CPPSE, set./93, p.14

- 21 - KEELER, D.G.; SMITH, V.G.; COULTER, G.H.; KING, G.J. Serum growth hormone concentrations in Hereford and Angus calves. Effects of breed, sire, sex, age, age of dam, and diet. **Canadian Journal of Animal Science**, v.59, p.367, 1979.
- 22 - Mc BRIDE, B.W.; BURTON, J.J.; BURTON, J.H. The influence of bovine growth hormone (Somatotropin) on animals and their products. **Research and Development in Agriculture** v.5, n.1, p. 1-21, 1988.
- 23 - MACHLIN, L.J. Effect of growth hormone on milk production and feed utilization in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.56, p.575, 1973.
- 24 - MASSRI, Y.G.; AL-RAHEEM, S.N.; YOUNG, C.W.; WHEATON, J.E. Growth hormone response to growth hormone releasing factor in select and control Holstein heifer calves. **J. Dairy Sci.**, v.68, p.1819, 1985.
- 25 - MOHAMMED, M.E. ; JOHNSON, H.D. Effect of growth hormone on milk yields and related physiological functions of Holstein cows exposed to heat stress. **Journal of Dairy Science**, v.60, p.1123-1133, 1985.
- 26 - MORBECH, D.E.; BRITT, J.H.; McDANIEL, B.T. Relationships among milk yield, metabolism, and reproductive performance of primiparous Holstein cows treated with somatotropin. **Journal of Dairy Science**, v.74, p.2153-2164, 1991.
- 27 - MURPHY, M.G.L.; RATH, M.; O CALLAGHAN, D.; AUSTIN, F.H.; ROCHE, J.F. Effect of bovine somatotropin on production and reproduction in repubertal Friesian heifers. **Journal of Dairy Science**, v.74, p.2165-2171, 1991.
- 28 - PEEL, C.J.; BAUMAN, D.E. Somatotropin and lactation. **J. Dairy Sci.**, v.70, p.474-486, 1987.

CT/11 CPPSE, set./93, p.15

- 29 - PEEL, C.J.; SANDLES, L.D.; QUELCH, K.J.; HERINGTON, A.C.
The effects of long term administration of bovine growth hormone on the lactational performance of identical twin dairy cows. **Animal Production**, v.41, p.135, 1985.
- 30 - PEEL, J.M.; BATES, P.C. The nutritional regulation of growth hormone action. **Nutrition Research Reviews**, v.3, p.163-192, 1990.
- 31 - SANDLES, L.D.; PEEL, C.J. Mammogenesis and first lactation milk yields of identical twin heifers following prepubertal administration of bovine growth hormone. **Animal Production**, v.45, p.349-357, 1987.
- 32 - SODERHOLM, C.G.; OTTERBY, D.E.; LINN, J.G.; EHLE, J.E.; WHEATON, J.E.; HANSEN, W.P.; ANNEXTAD, R.J. Effects of recombinant bovine somatotropin on milk production, body composition, and physiological parameters. **Journal of Dairy Science**, v.71, p.355, 1988.
- 33 - THOMAS, J.W.; ERDMAN, R.; GALTON, D.; LAMB, R.C.; ARAMBEL, M.J.; OLSON, J.D.; MADSEN, K.S.L.; SAMUELS, W.A.; PEEL, C.J.; GREEN, G.A. Responses by lactating cows in commercial dairy herds to recombinant bovine somatotropin. **Journal of Dairy Science**, v.74, p. 954-964, 1991.