

AULA 2: Técnicas de sincronização do ciclo estral: impacto no manejo reprodutivo

Pietro Sampaio Baruselli

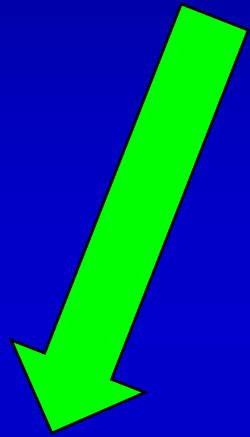
*Prof. Dr. Departamento de Reprodução Animal
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo.*



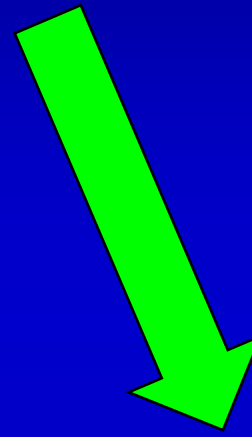
**É possível programar a
reprodução de animais
domésticos?**



Reprodução animal



**1. Eficiência
reprodutiva**



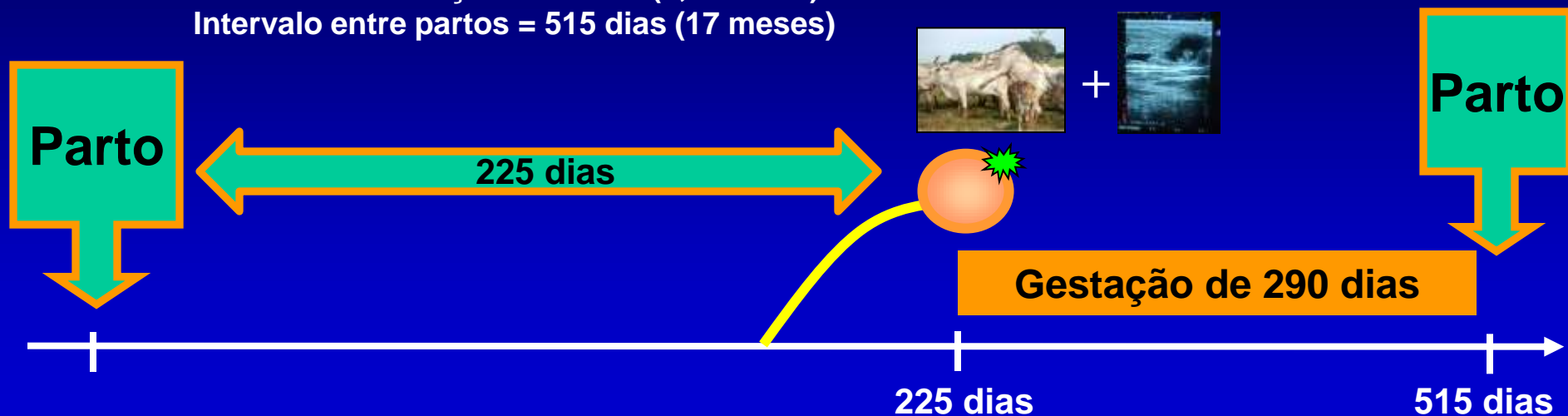
**2. Melhoramento
Genético**

(Biotecnologias da reprodução: IA e TE)

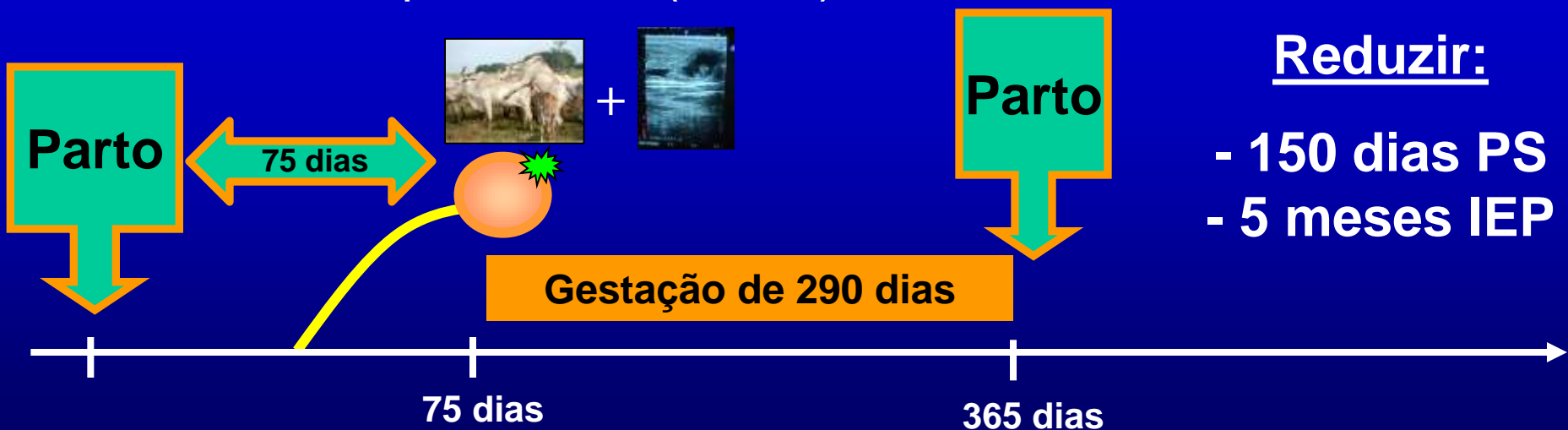
1. Eficiência reprodutiva do rebanho brasileiro

Intervalo entre o parto e a concepção

Período de serviço = 225 dias (7,4 meses)
Intervalo entre partos = 515 dias (17 meses)



Período de serviço = 75 dias (2,5 meses)
Intervalo entre partos = 365 dias (12 meses)



Reduzir:

- 150 dias PS
- 5 meses IEP

**Existe tecnologia
para induzir uma
ovulação
sincronizada e
fértil?**

Reprodução assistida em humanos

J Assist Reprod Genet (2015) 32:543–549

DOI 10.1007/s10815-015-0432-3

ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES

Study of two strategies to induce follicular wave emergence for assisted reproductive treatments (ART)—a preliminary trial

Paulo H. M. Bianchi · Lais M. Viera · Gabriela R. F. C. A. Gouveia ·
André M. Rocha · Pietro S. Baruselli · Edmund C. Baracat ·
Paulo C. Serafini

Reviews

Follicular Waves in the Human Ovary: A New Physiological Paradigm for Novel Ovarian Stimulation Protocols

Reproductive Sciences
17(12) 1067–1076

© The Author(s) 2010

Reprints and permission:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1933719110366483

<http://rs.sagepub.com>



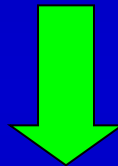
Paulo Homem de Mello Bianchi, MD^{1,2}, Paulo Serafini, MD, PhD^{1,2},
André Monteiro da Rocha, DVM, PhD¹, Péricles Assad Hassun, DVM, PhD³,
Eduardo Leme Alves da Motta, MD, PhD^{1,4}, Pietro Sampaio Baruselli, DVM, PhD⁵, and
Edmund Chada Baracat, MD, PhD²

2. Melhoramento genético

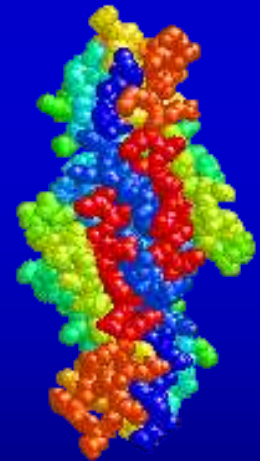
- Aumento da produtividade

BIOTECNOLOGIAS DA REPRODUÇÃO

MELHORAMENTO GENÉTICO

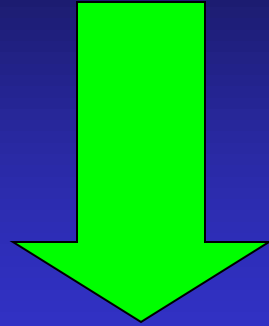


- Identificar animais de alta produção
- Realizar provas genéticas
- Difundir material genético

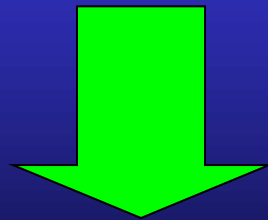


AUMENTO DE PRODUTIVIDADE

INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL



**AUMENTO DA QUANTIDADE E DA
QUALIDADE DE CARNE E DE LEITE**



Melhoramento genético

MELHORAMENTO GENÉTICO



Touro testado

X



Rebanho comercial





2004 10 30

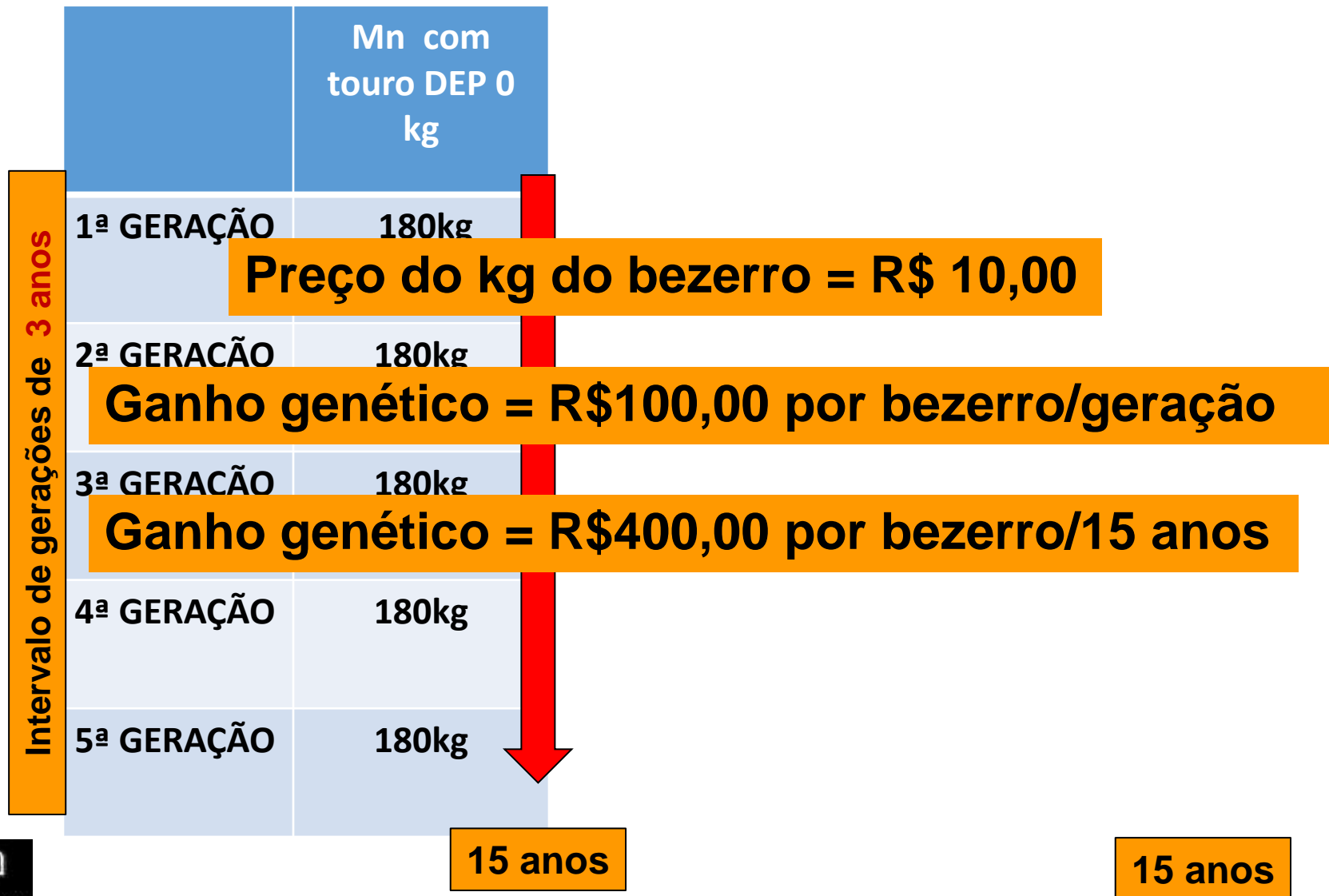
Manejo reprodutivo do rebanho brasileiro

~ 84 % das matrizes em idade reprodutiva são cobertas por monta natural

Simulação: Rebanho de corte com peso a desmame de 180kg

Monta natural: touros com DEP 0 kg ao desmame

Inseminação artificial (IA): touros com DEP 10 kg ao desmame



**Inseminação
artificial
convencional
com detecção cio**

Fisiologia do estro









TABELA. Características do comportamento sexual de vacas Nelore Nelore x Angus e Angus. Pirassununga, 2002 (Mizuta, 2003)

Características	Grupos Genéticos		
	Nelore	Nelore x Angus	Angus
Duração do estro (horas)	12,9 ± 2,9 (n=25)	12,4 ± 3,3 (n=35)	16,3 ± 4,8 (n=26)
Número de montas / estro	28,2 ± 13,2 (n=25)	34,1 ± 19,2 (n=35)	29,7 ± 19,4 (n=26)
Intensidade do estro (montas/hora de estro)	2,3 ± 1,3 (n=25)	2,8 ± 1,5 (n=35)	1,9 ± 1,2 (n=26)
Intervalo estro- ovulação (h)	27,1 ± 3,3 (n=8)	25,7 ± 7,6 (n=10)	26,1 ± 6,3 (n=7)

Duração do estro

Espécie

Duração (h)

Bos taurus



16-18 h

Bos indicus



10-12 h

DETECÇÃO DE ESTR0: O GRANDE PROBLEMA DA APLICAÇÃO DE BIOTECNOLOGIAS (IA e TE)



Fêmeas *Bos indicus* apresentam cio de curta duração

DETECÇÃO DE ESTR0: O GRANDE PROBLEMA DA APLICAÇÃO DE BIOTECNOLOGIAS (IA e TE)



DETECÇÃO DE ESTR0: O GRANDE PROBLEMA DA APLICAÇÃO DE BIOTECNOLOGIAS (IA e TE)



Baixa freqüência de comportamento homossexual (3.4%)

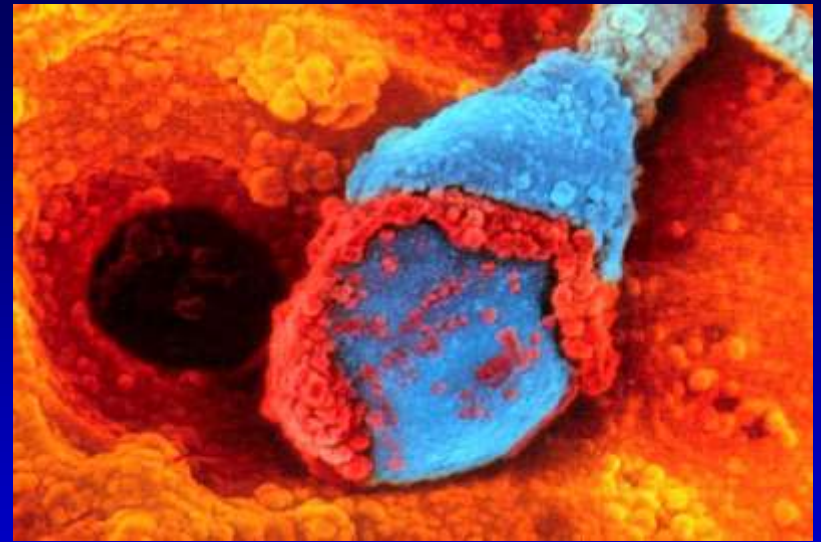
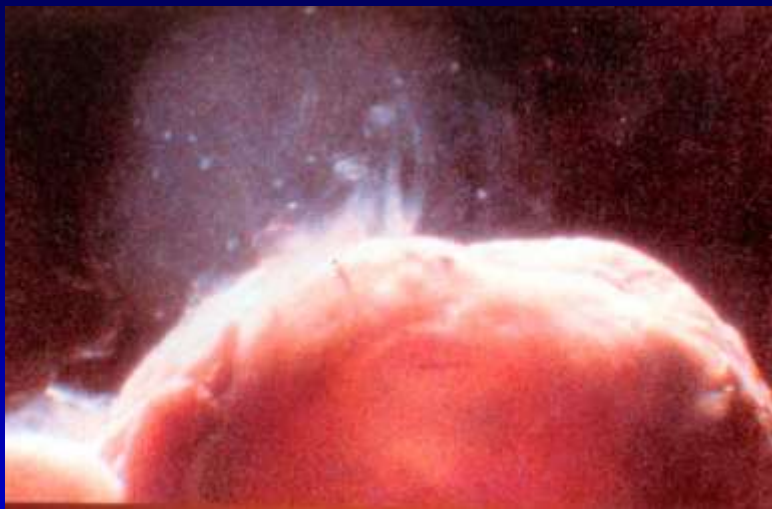
MANEJO DE DETECÇÃO DE CIO PARA INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL TRADICIONAL

Dificuldades de manejo para implantação de um programa de IA

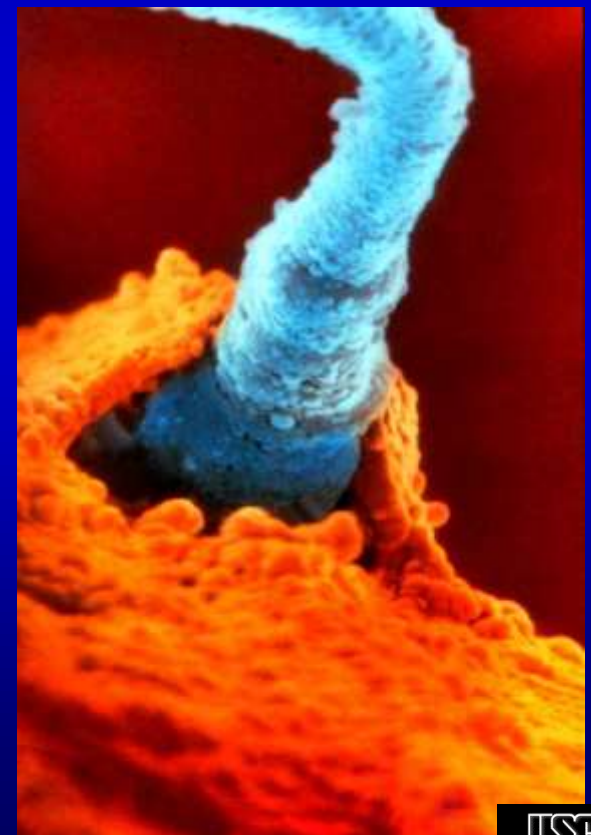
- Rodeios diários (manhã e tarde)
- Taxa de serviço (eficiência de detecção de cio + ciclicidade)
- Número de lotes em observação (escala)
- Degradação das pastagens nos centros de observação de cio
 - Previsibilidade do resultado
 - Disponibilidade de mão-de-obra

Dificuldades Operacionais

**Existe tecnologia
para inseminar
artificialmente sem
a necessidade de
detecção do estro?**

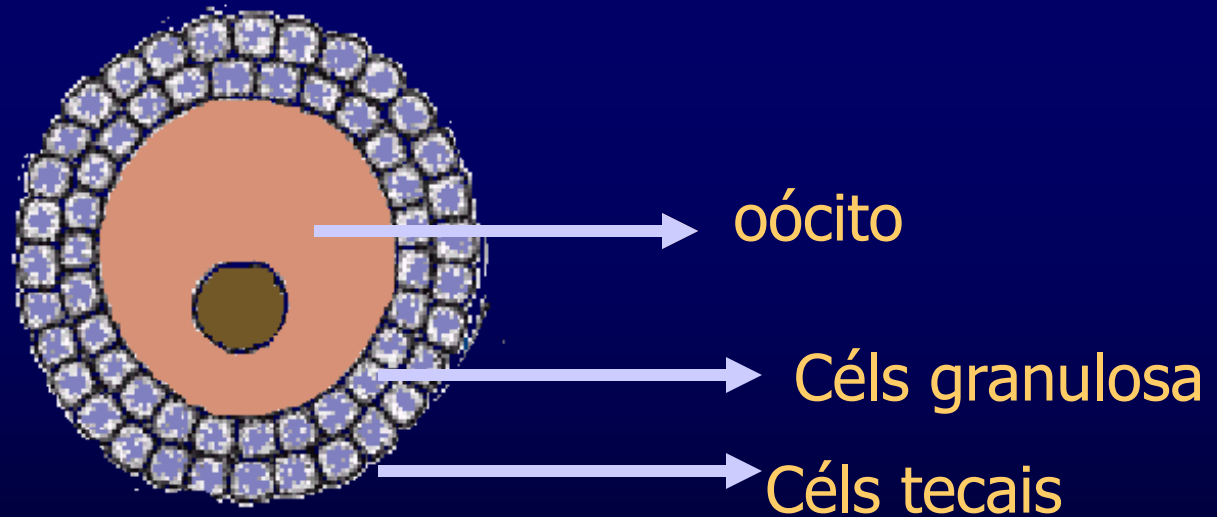


OVULAÇÃO E FERTILIZAÇÃO



Folículo Ovariano

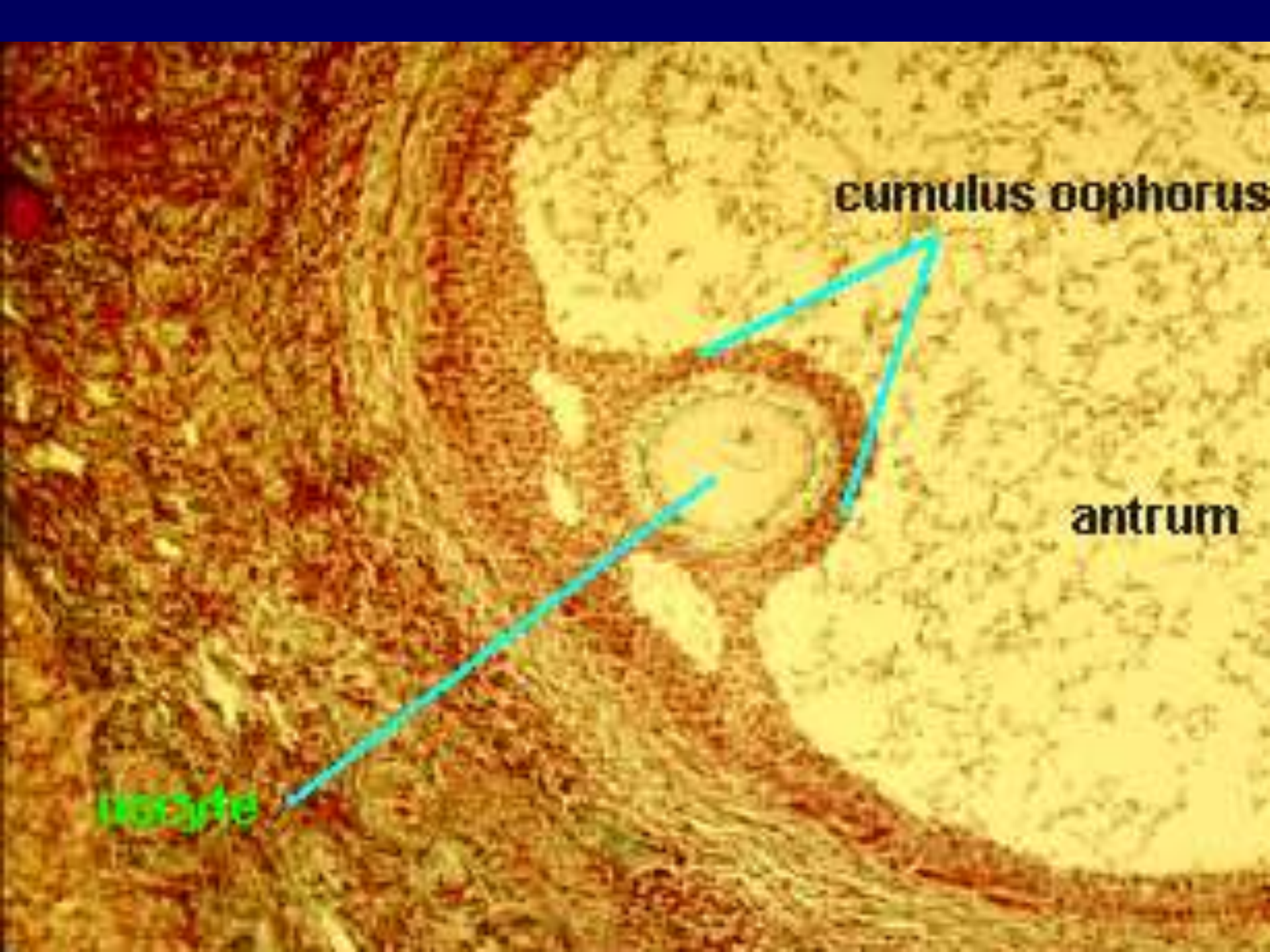
- Unidade morfofuncional do ovário



cumulus oophorus

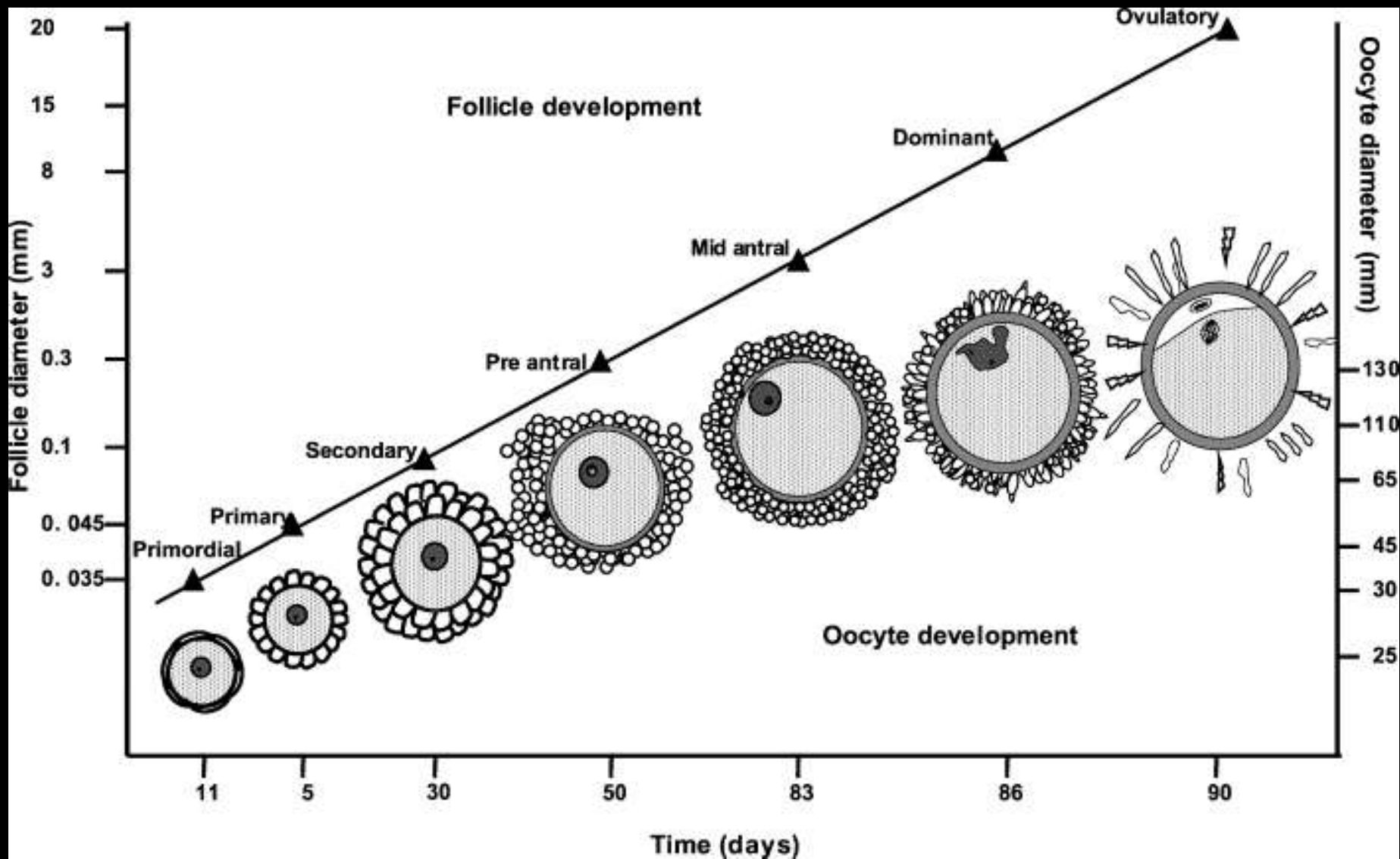
antrum

nuclyte



Estágios do desenvolvimento folicular

(Fair, 2003)

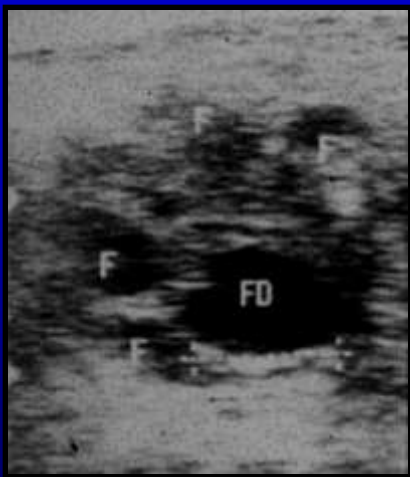
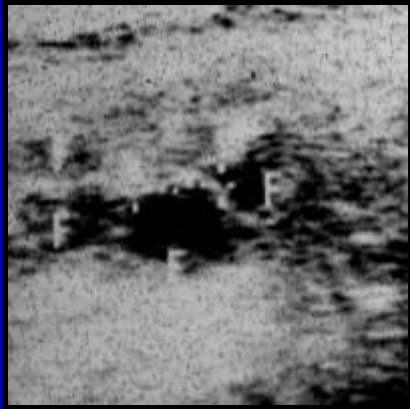


ULTRA-SONOGRAFIA OVARIANA

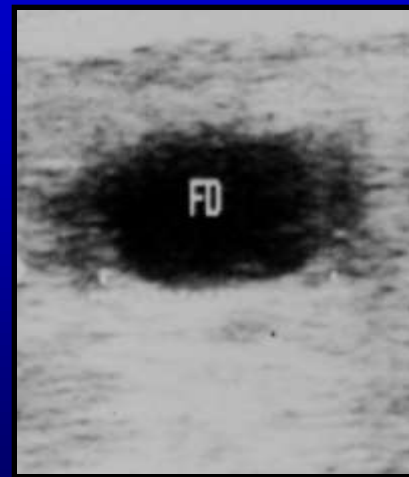


Ultrasonografia ovariana em bovinos

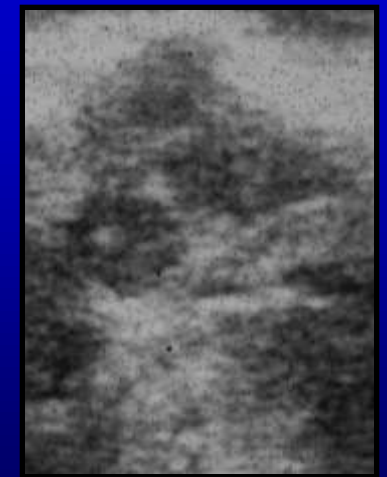
Folículos em crescimento

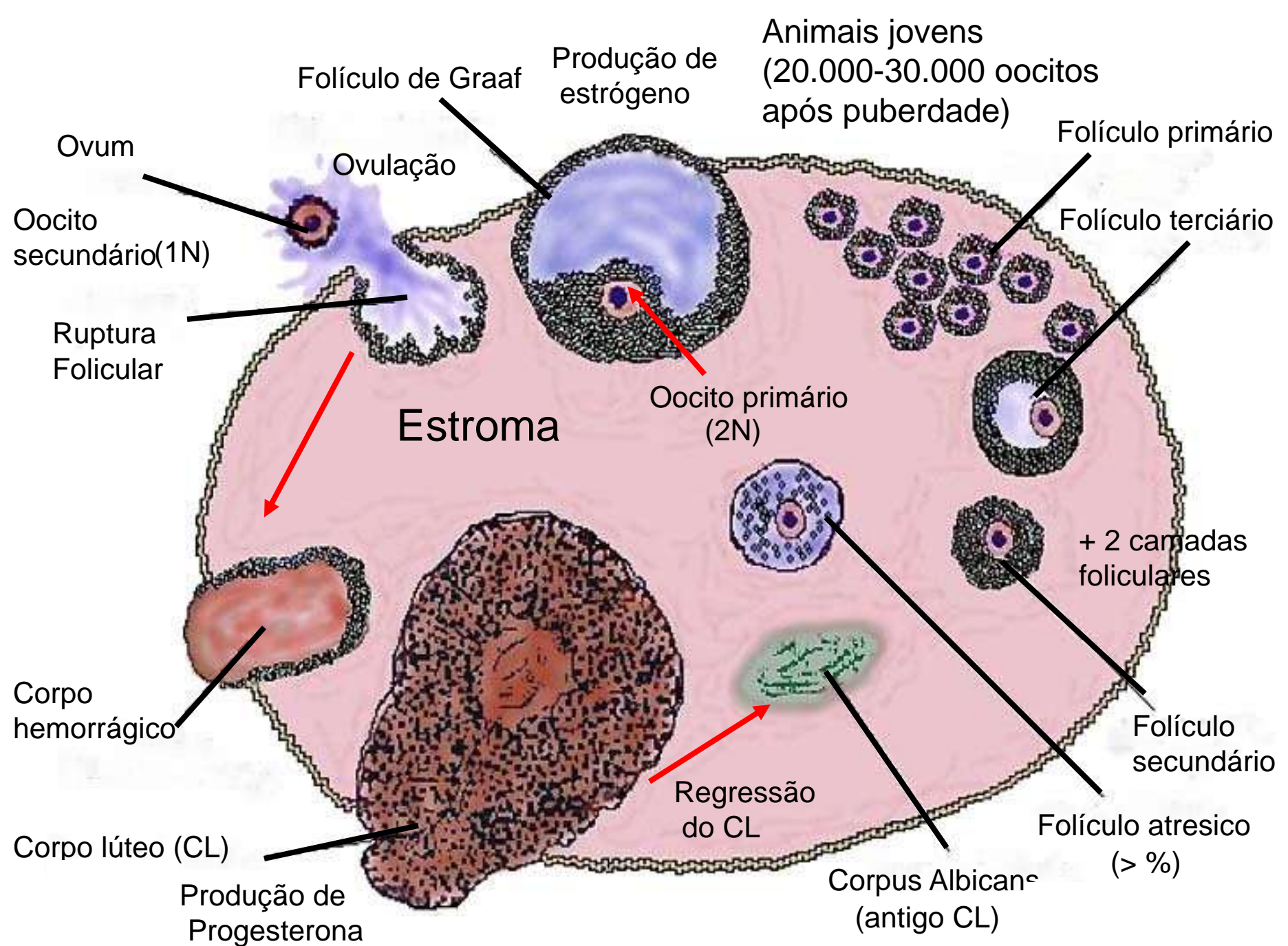


Folículo pré-ovulatório



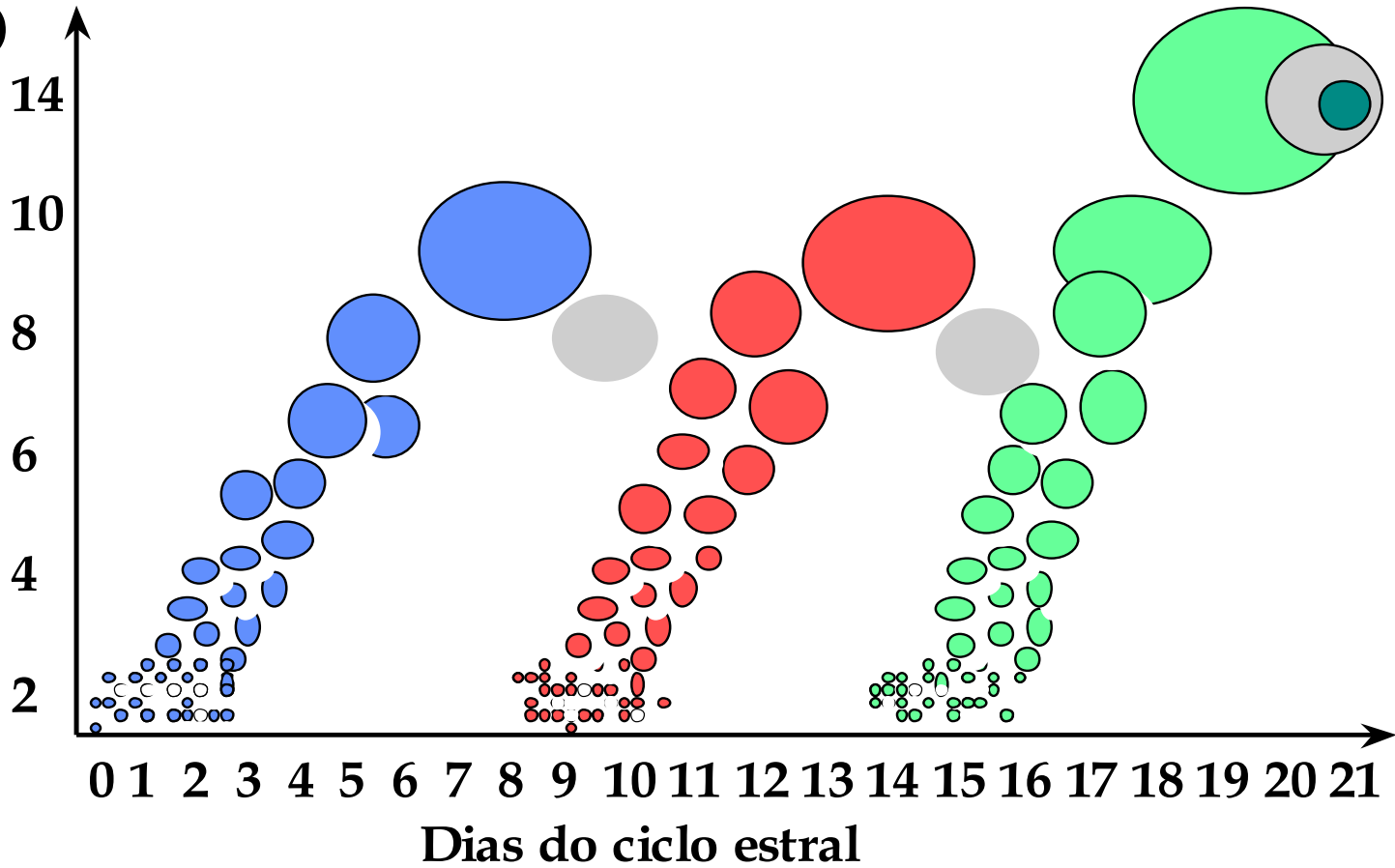
CL

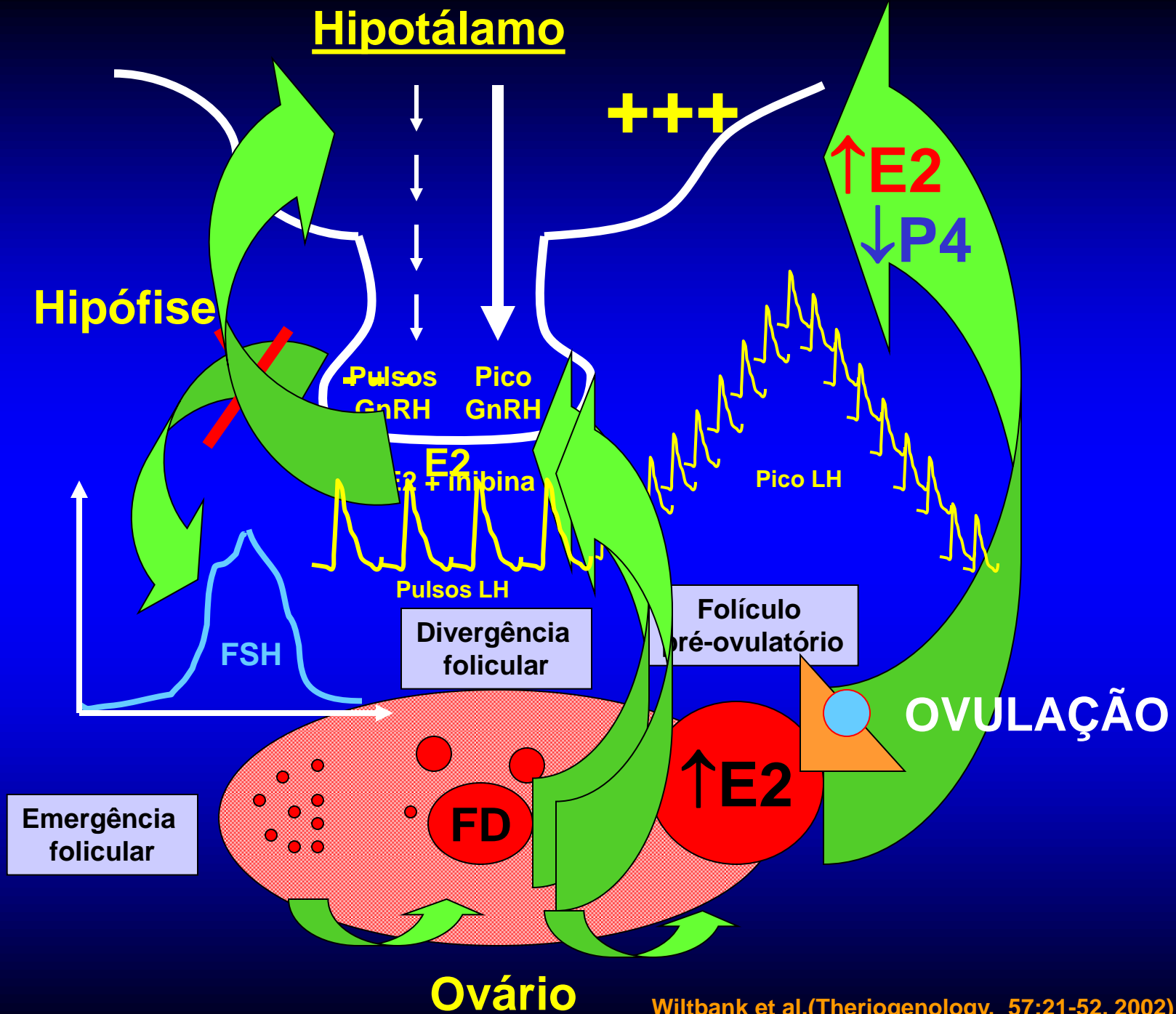




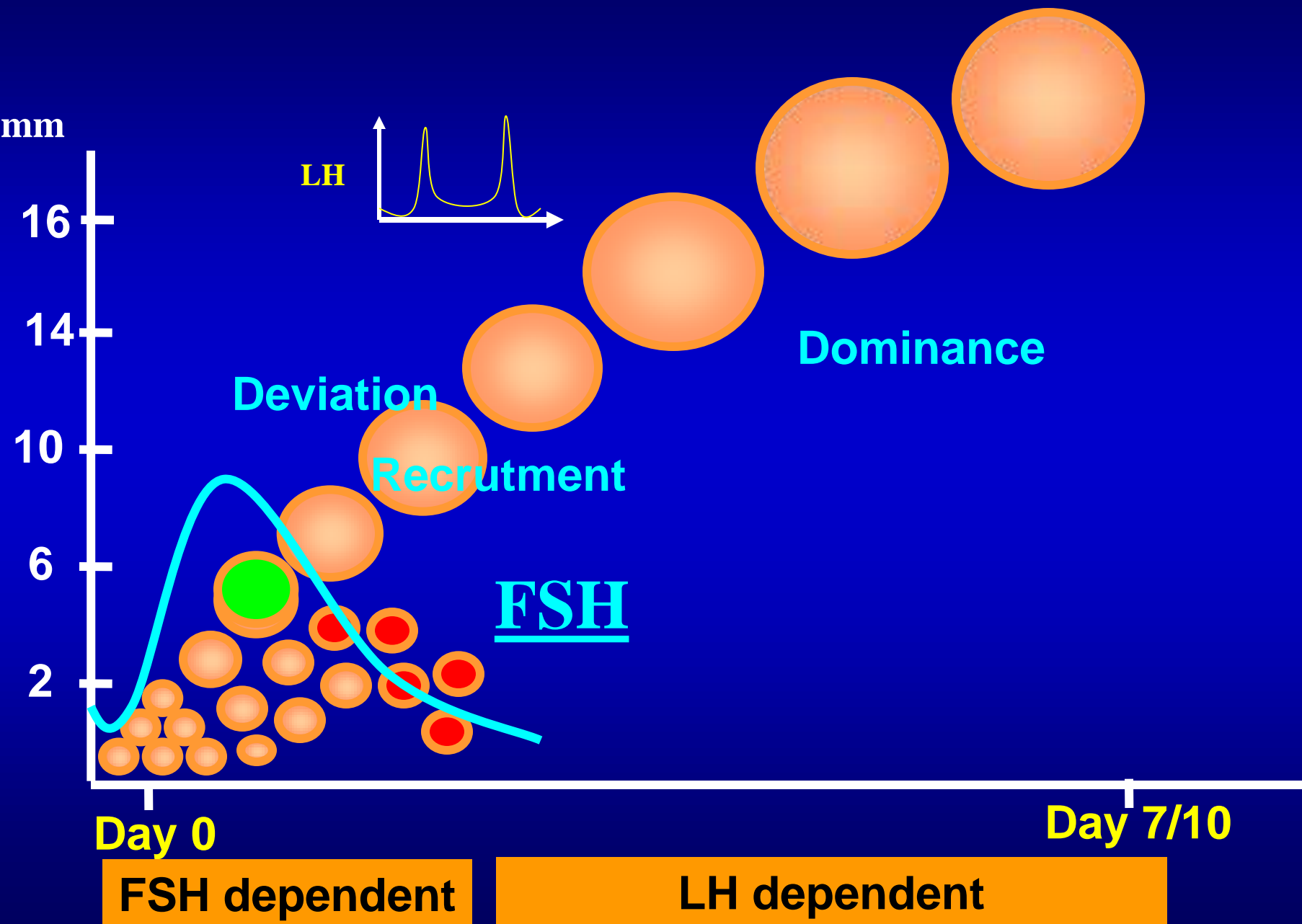
Onda de crescimento folicular

Diâmetro folicular (mm)



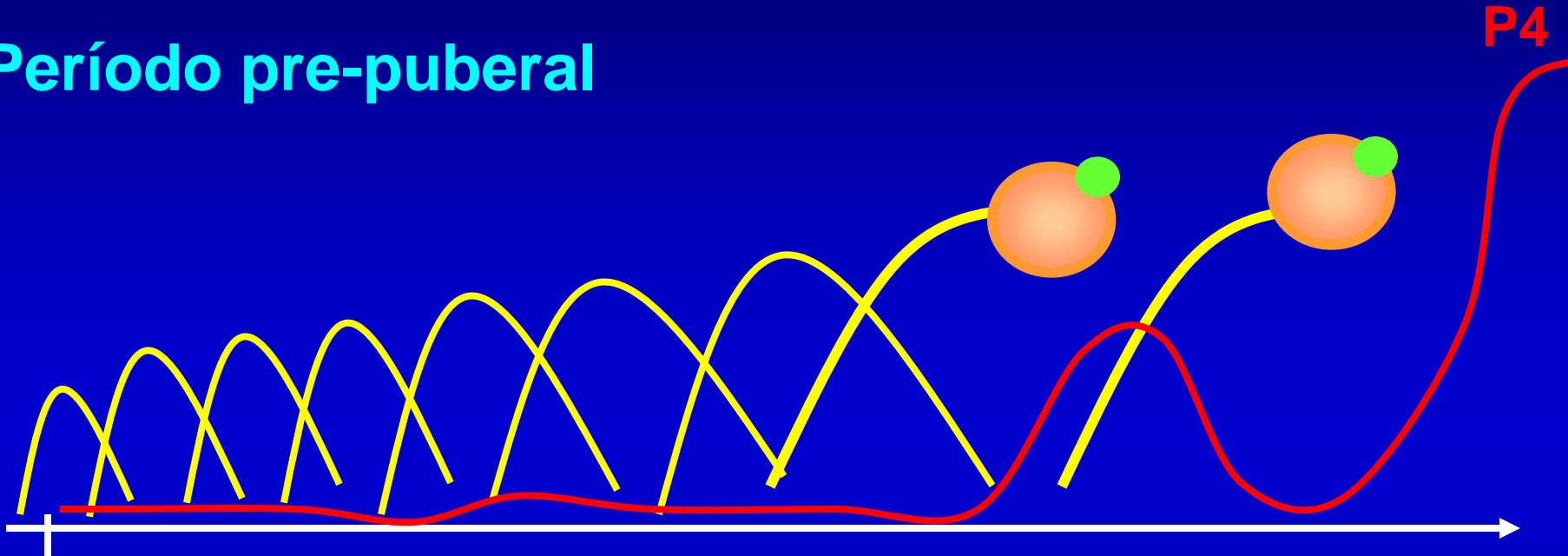


Follicular wave



Crescimento folicular durante a vida reprodutiva

Período pre-puberal



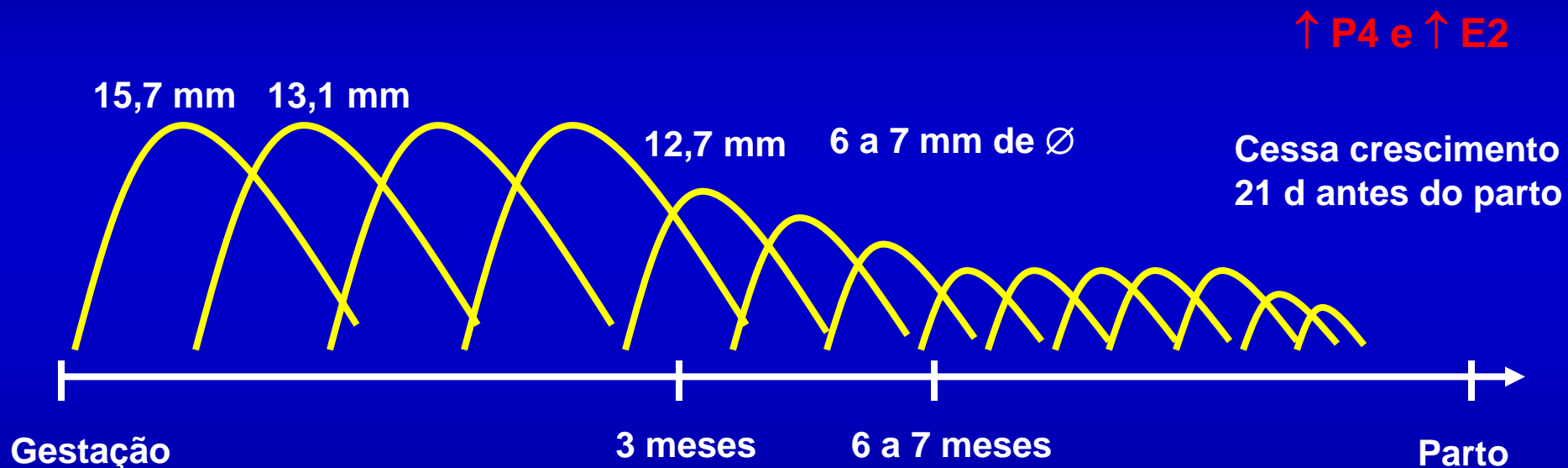
2 a 3 semanas

Duração da onda: 7 dias
Diâmetro máximo do FD: 8,5 mm

Duração da onda: 9 dias
Diâmetro máximo do FD: 12 mm

Crescimento folicular durante a vida reprodutiva

Período Gestacional

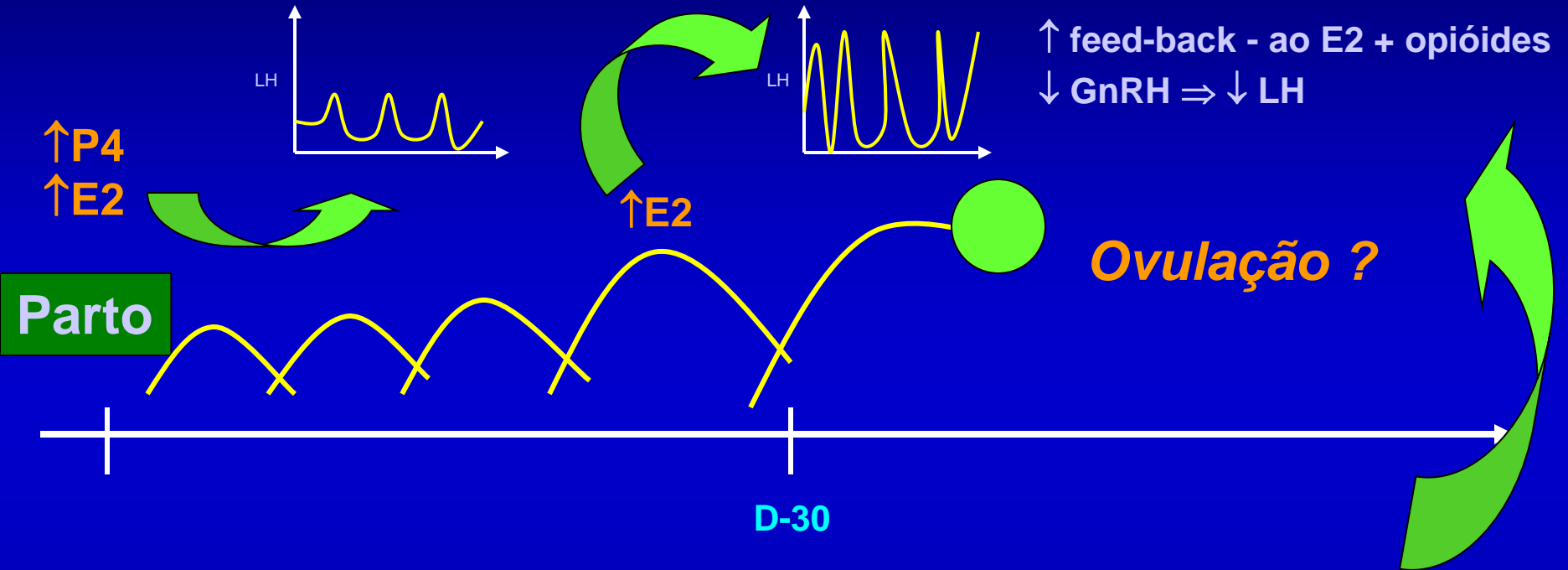


FD: ovário contra-lateral ao CL e à gestação
Inibição local do embrião ?

PERÍODO PÓS-PARTO

DEPLEÇÃO DO ESTOQUE DE LH

RESTABELECIMENTO DO ESTOQUE DE LH



Fatores relacionados ao anestro pós-parto

- Amamentação
- Condição corporal
- Efeito macho

Anestro pós-parto

?

↓ Nutrição
Amamentação

Hipotálamo

↑ Sensibilidade
ao E2

Hipófise

↓ E2

↓ Pulsos Pico
GnRH GnRH

~~Pico LH~~

↓ Pulsos LH

FSH

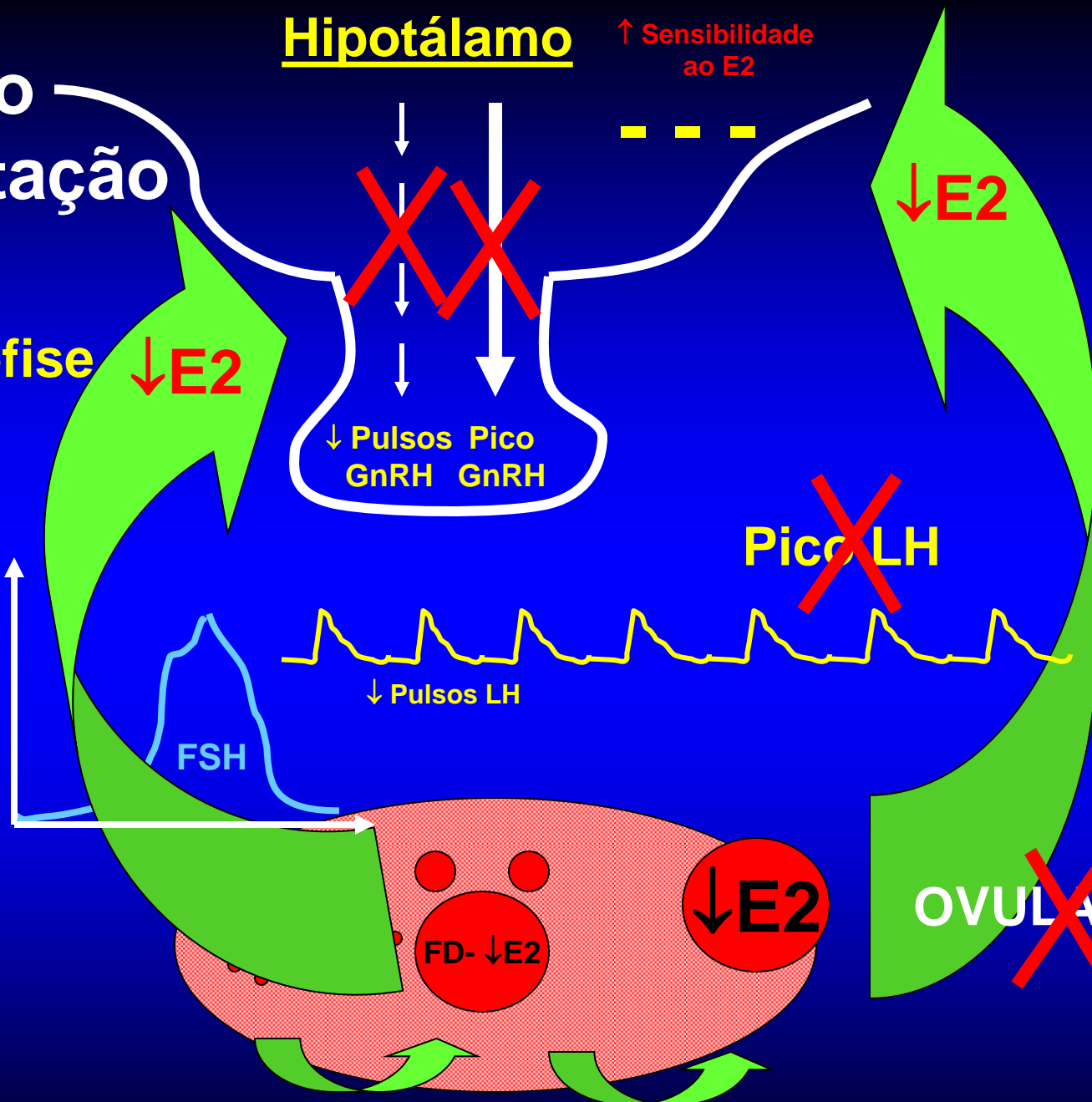
Ovário

FD- ↓ E2

↓ E2

~~OVULAÇÃO~~

↓ E2





**Contato visual, auditivo,
olfatório (oral/inguinal)**



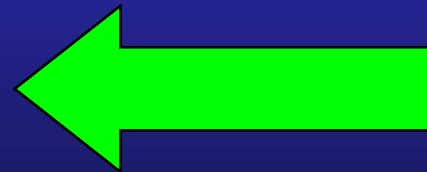
**– Feed back negativo ao E2
– Opióides endógenos**



↓ GnRH



↓ LH



**↓ Crescimento
folicular e ovulação**

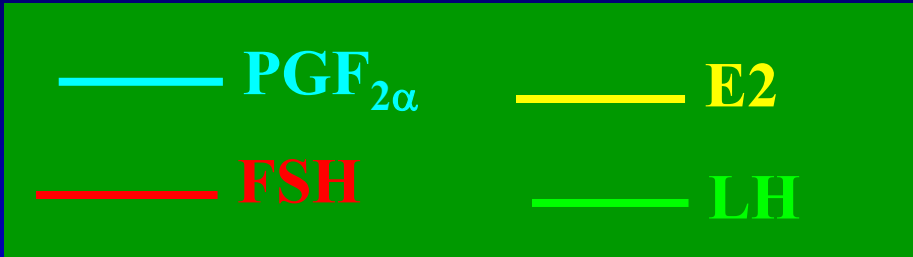
↓ E2



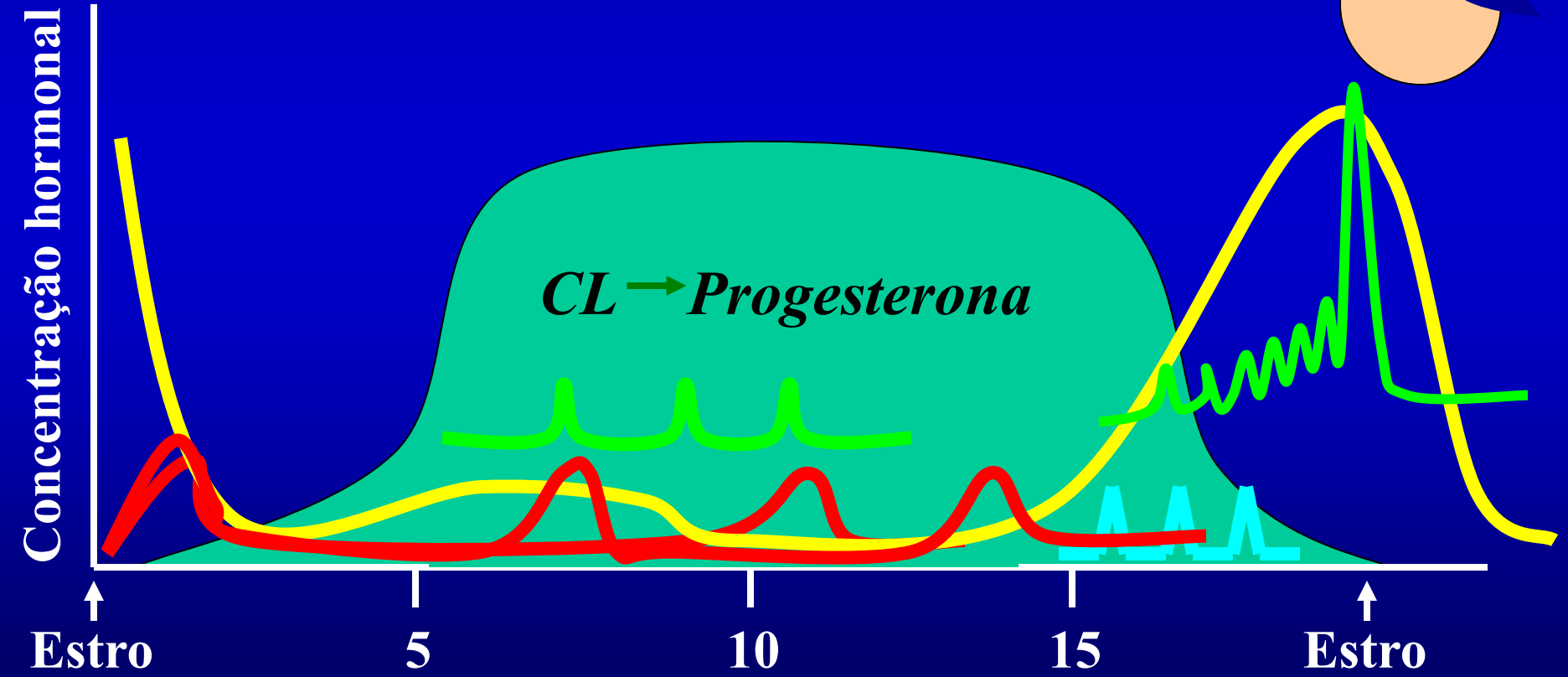
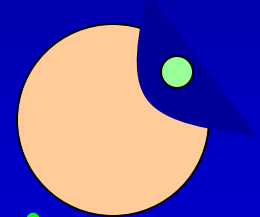
**Vacas em anestro pós-parto
têm comprometimentos nos
padrões de liberação de LH**

Ciclo estral

Ovulação



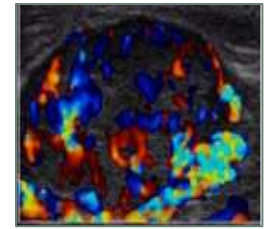
Ovulação



Estro



Prenha

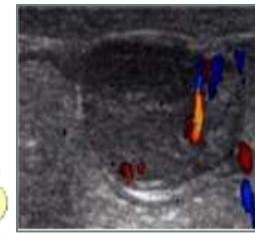


Vaca prenha

↑P4

↑P4

Vazia



↓P4

IFNtau

~~Vaca vazia~~

~~PGF_{2α}~~

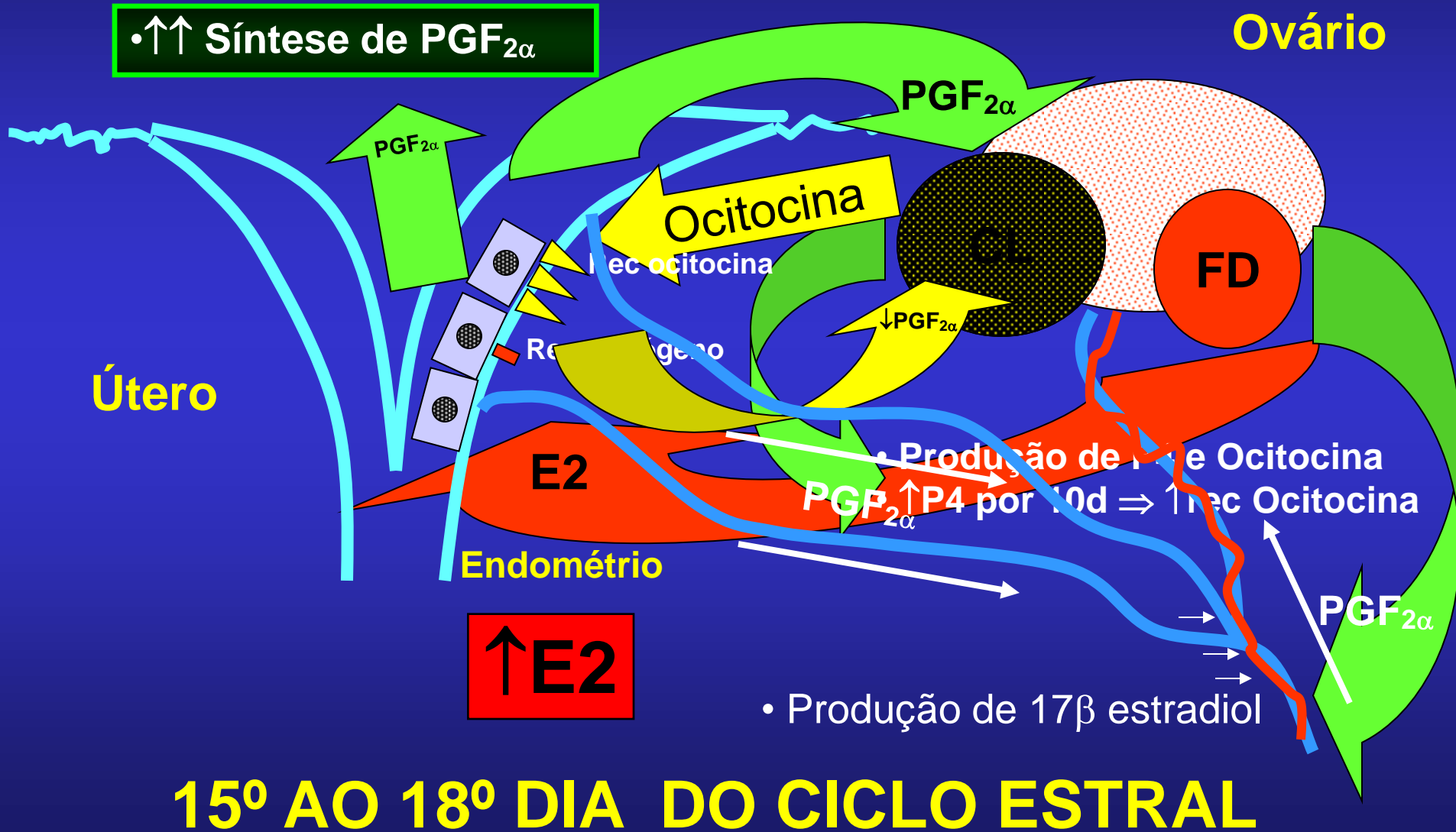
↑E2

Dia 0

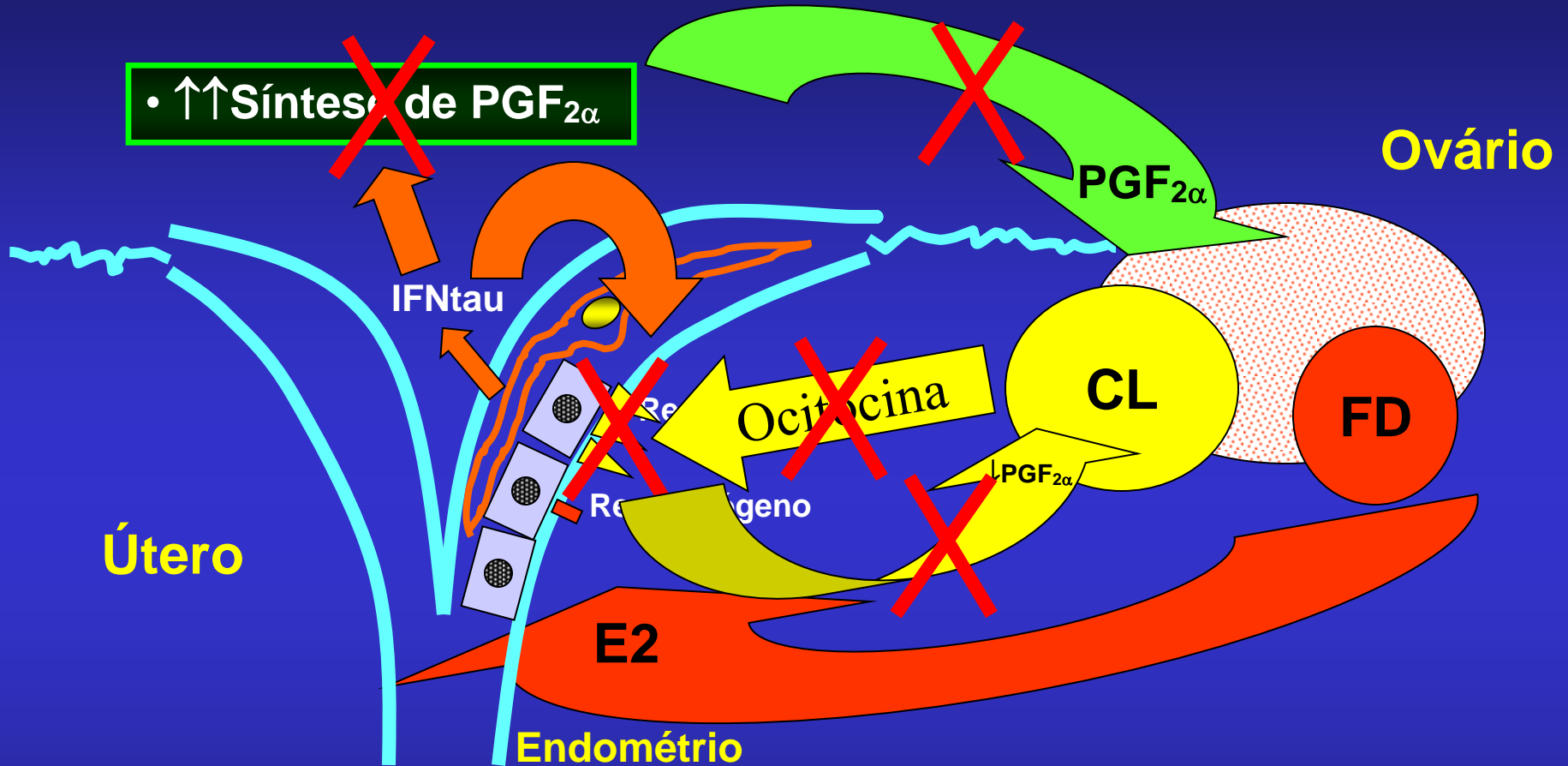
Dia 17

Dia 22

MECANISMO FISIOLÓGICO DA LUTEÓLISE



RECONHECIMENTO MATERNO-FETAL



14º AO 18º DIA DO CICLO ESTRAL

CONTROLE FARMACOLÓGICO DO CICLO ESTRAL E DA OVULAÇÃO



História dos programas de sincronização do estro

- Progestágenos (MGA; 1960)
- Prostaglandinas para induzir luteólise (1970)
- Conhecimento da dinâmica folicular (1980)
- Controle da função folicular e luteínica (1990)

HORMÔNIOS UTILIZADOS PARA CONTROLE DA REPRODUÇÃO

- (1) Prostaglandinas
- (2) Progesterona/progestágenos
- (3) Estrógenos
- (4) GnRH/LH/hCG
- (5) FSH e eCG

PROSTAGLANDINA

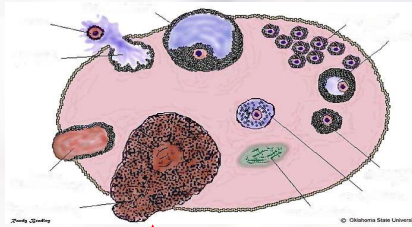
- (1) induz luteólise em animais com presença de corpo lúteo responsivo (entre o dia 6-17 do ciclo estral)
- (2) grande variação do intervalo entre a aplicação da prostaglandina e as manifestações do estro e da ovulação (2 a 6 dias)
- (3) variabilidade da resposta depende do “status” folicular no momento da aplicação da prostaglandina

Sincronização do cio com $\text{PGF}_{2\alpha}$

- Simples
- Baixo custo

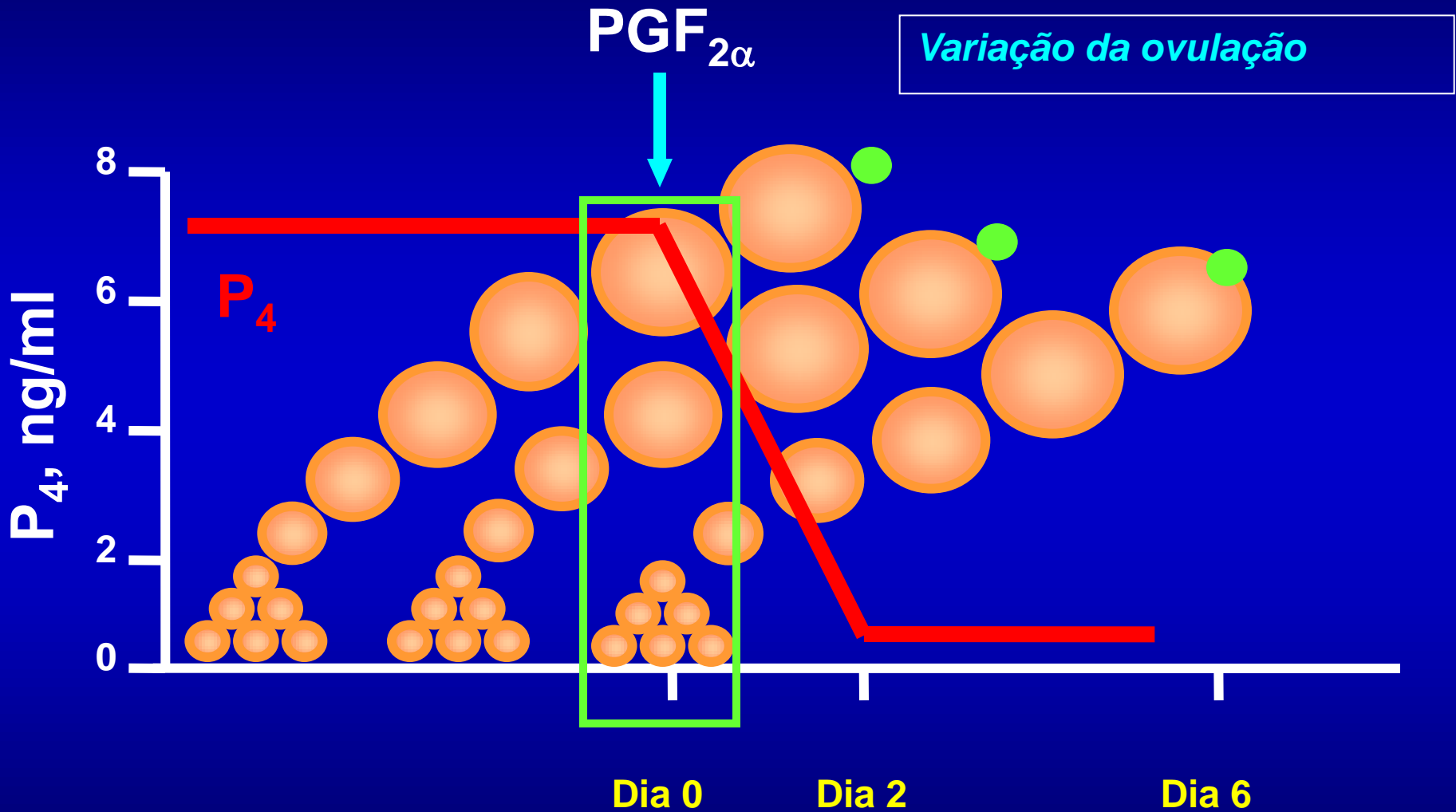


- ✓ Entretanto, necessita de alta taxa de ciclicidade e de detecção de cio para elevada taxa de prenhez

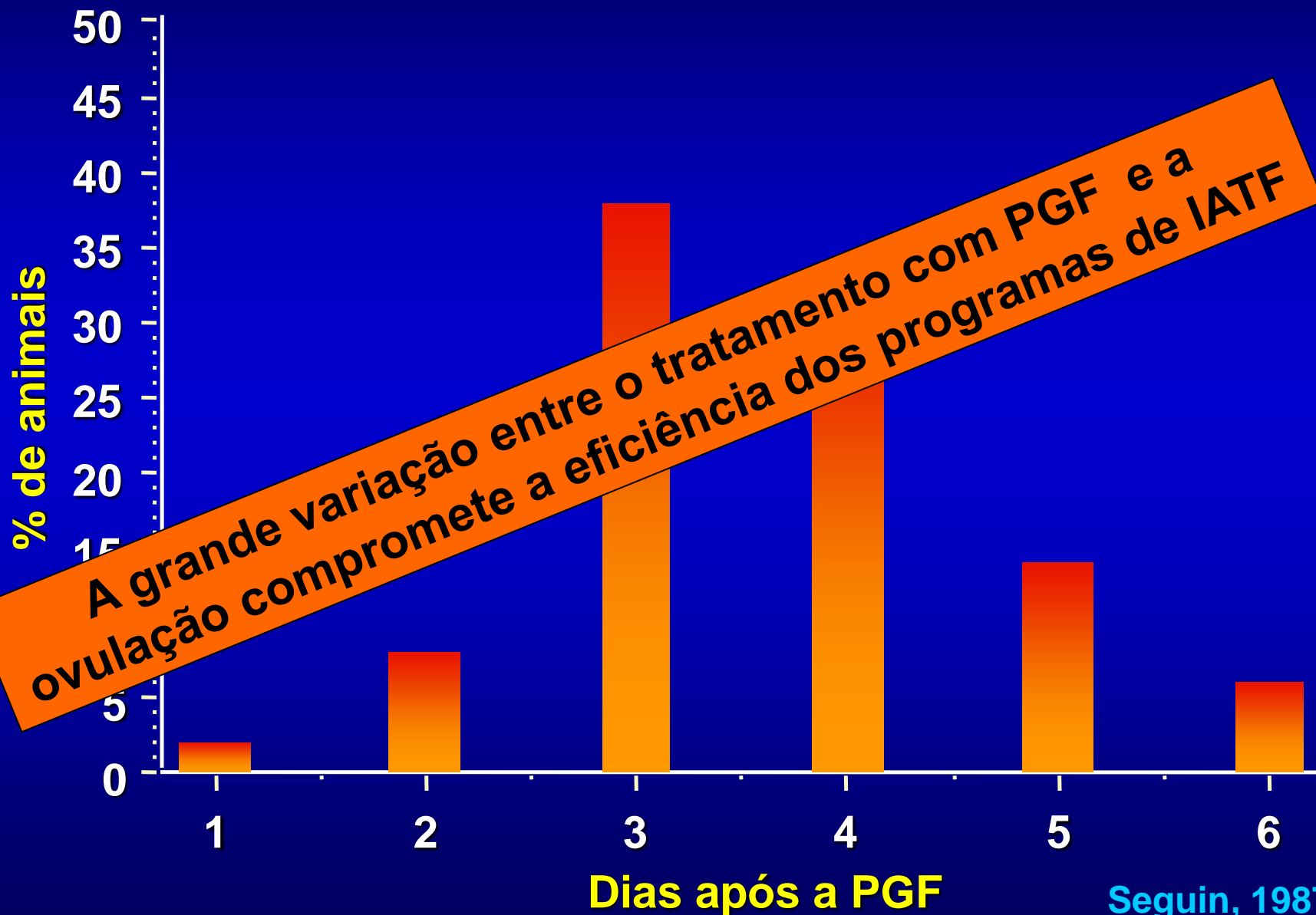


**Somente vacas com CL
respondem a PGF!!!!**

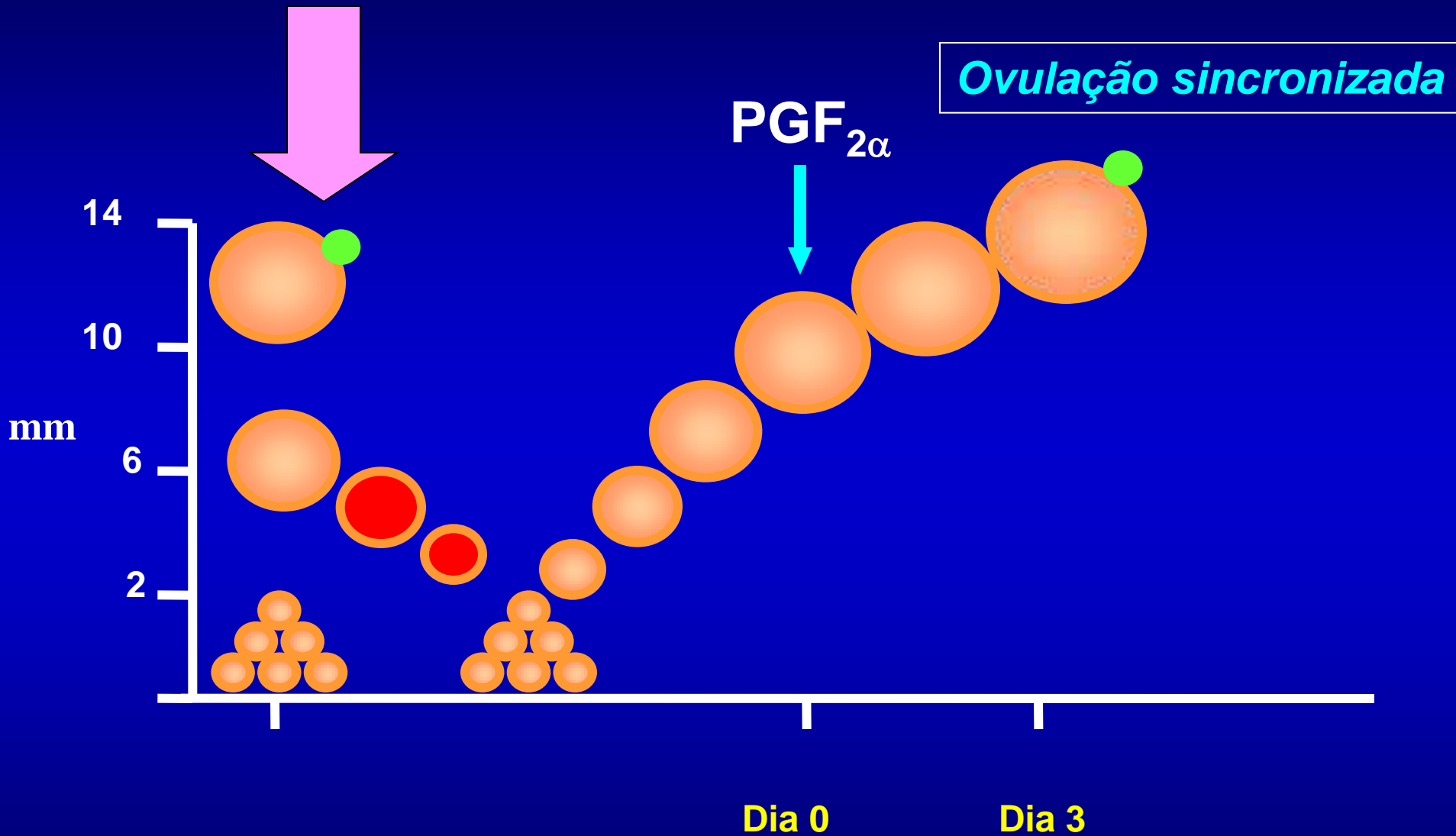
Momento de ovulação após $\text{PGF}_{2\alpha}$



Fêmeas em estro após o tratamento com PGF2 α



Sincronização da onda folicular



MANIPULAÇÃO DO CICLO ESTRAL

1. Sincronização da emergência folicular

GnRH

Estradiol

Progesterona

Aspiração Folicular

2. Controle da regressão do CL

PGF_{2α}

Progestágeno/
Progesterona

Estradiol

3. Indução da Ovulação

Estradiol

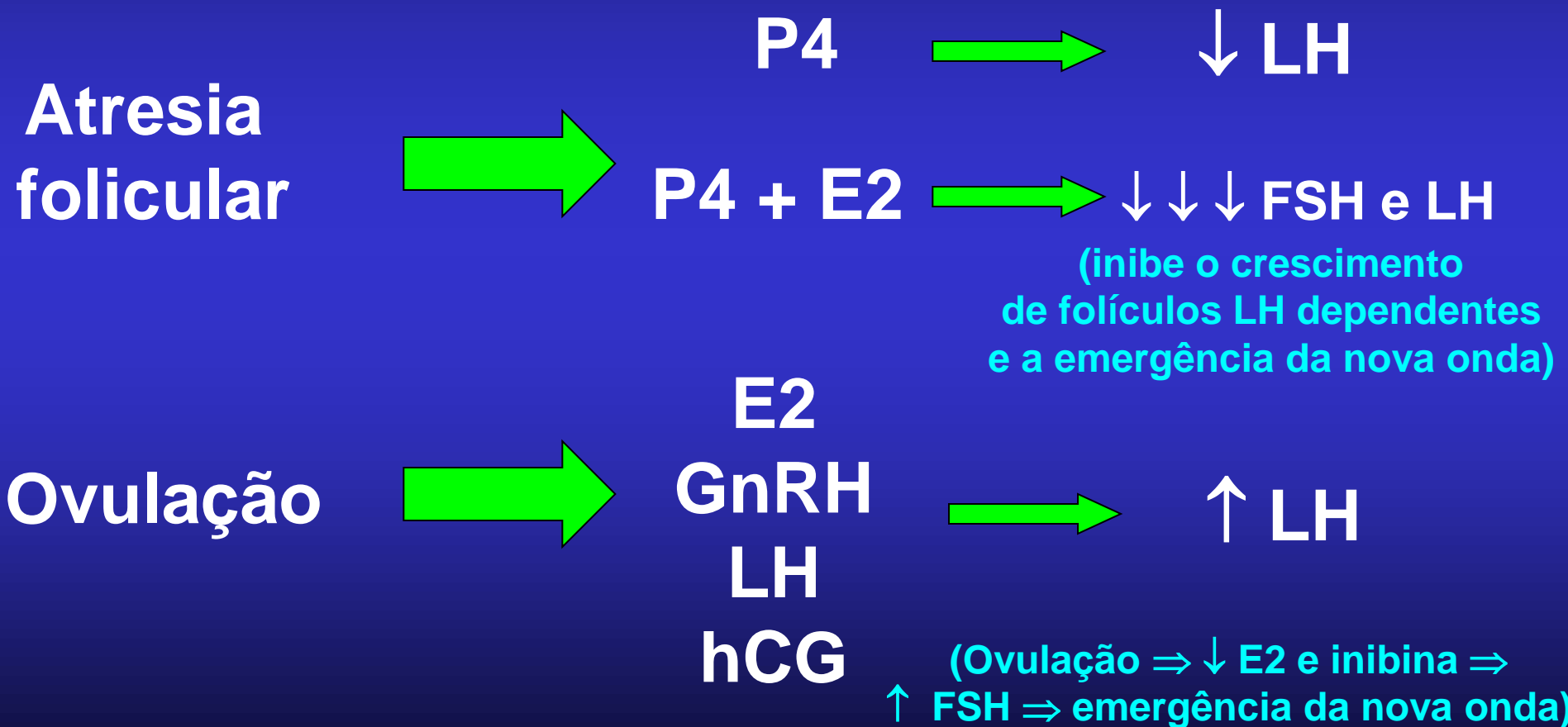
GnRH

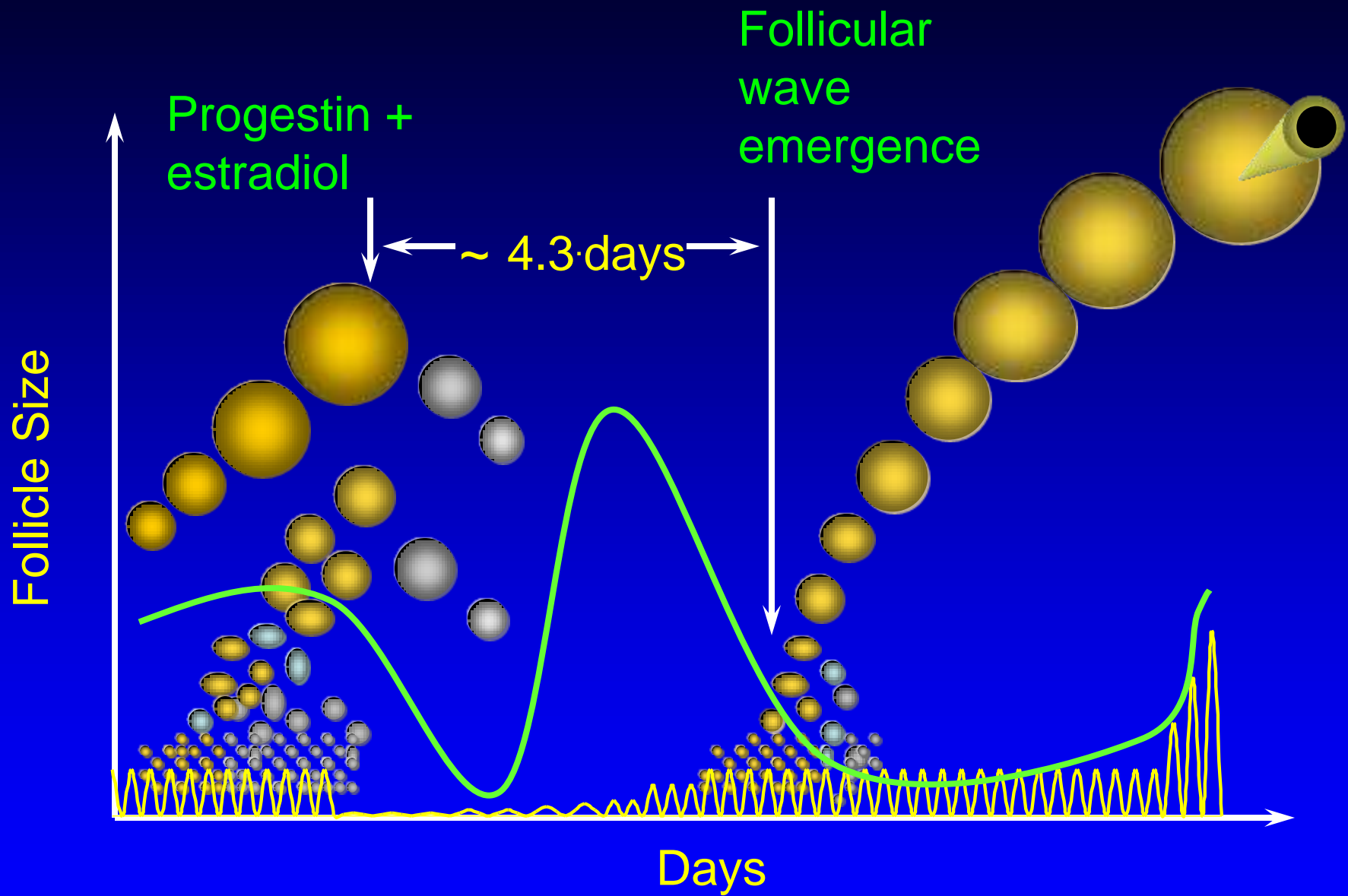
LH

hCG

1. Sincronização do início da onda de crescimento folicular

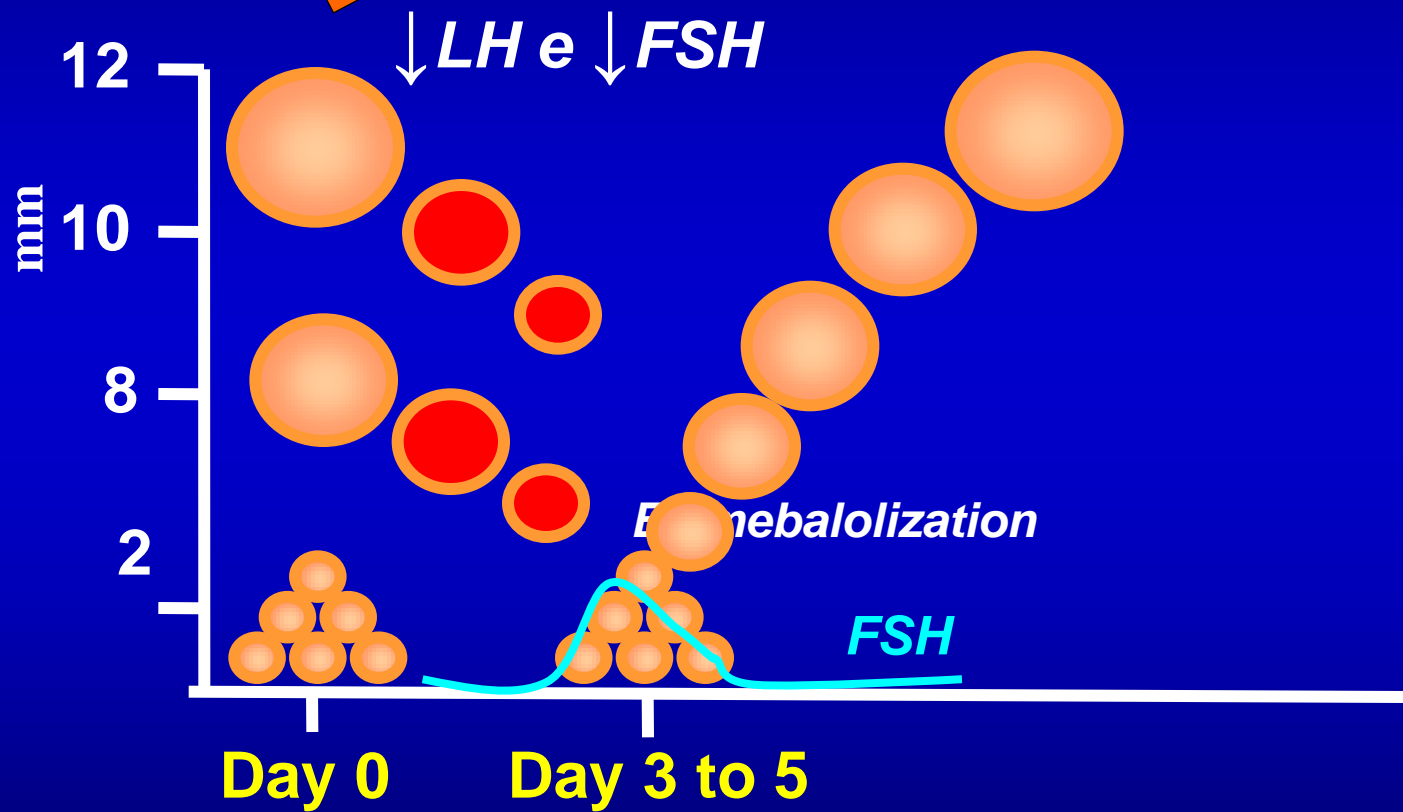
Sincronização do início da onda de crescimento folicular



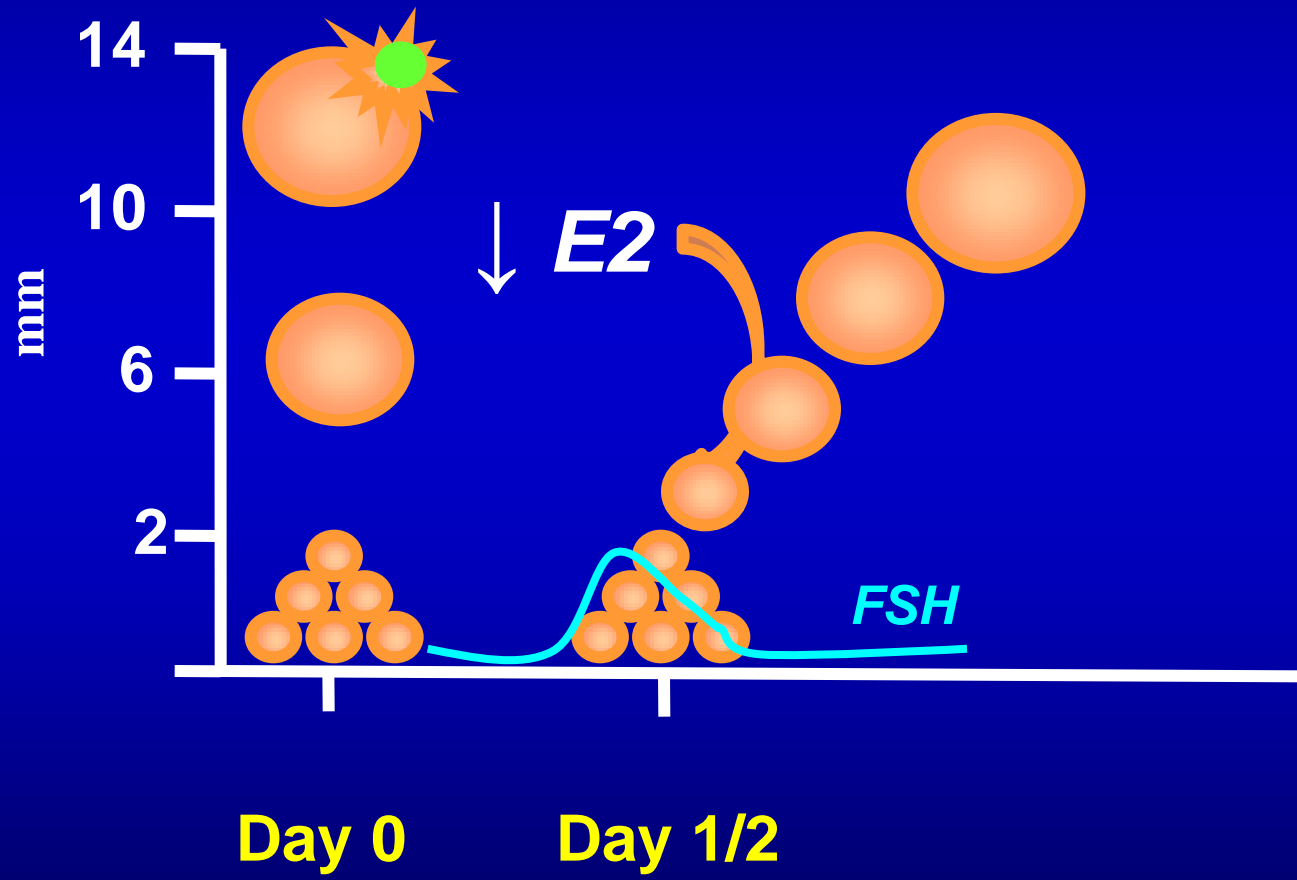
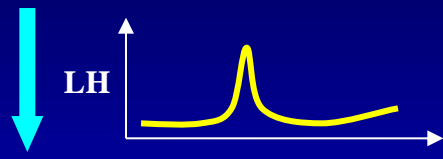


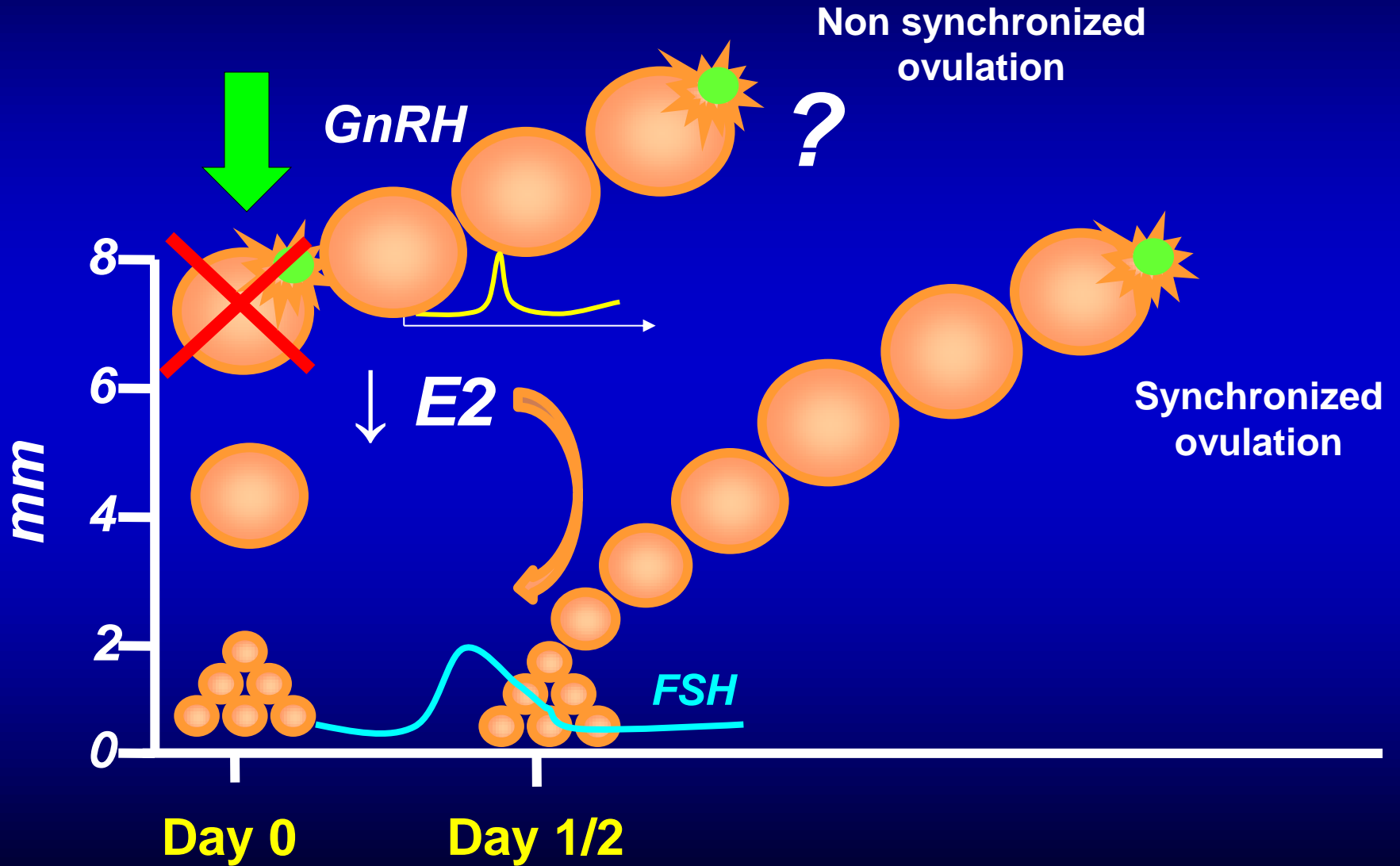
(Bó et al., 1994, 1995)

E2+P4

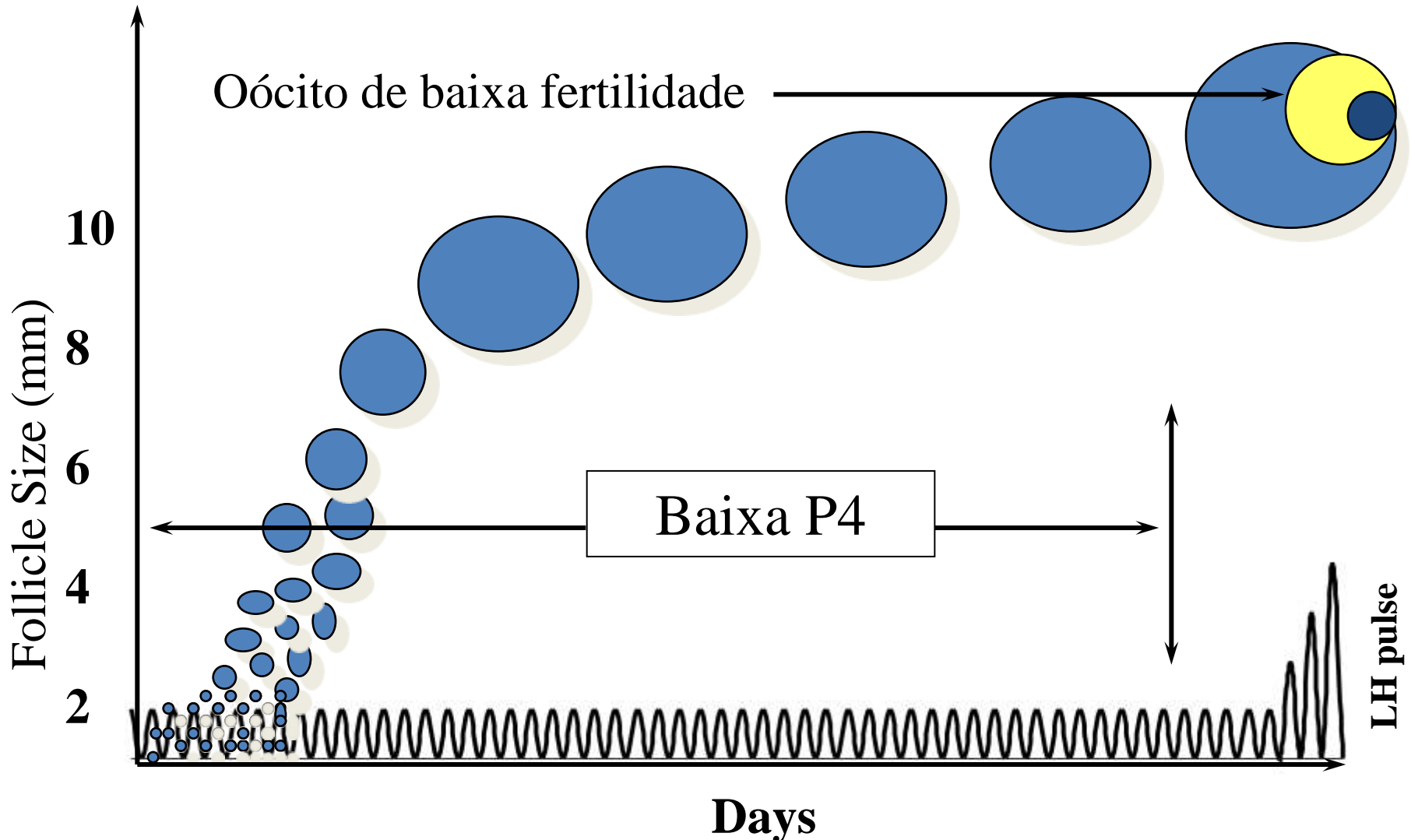


GnRH





Folículo persistente



PROGESTERONA

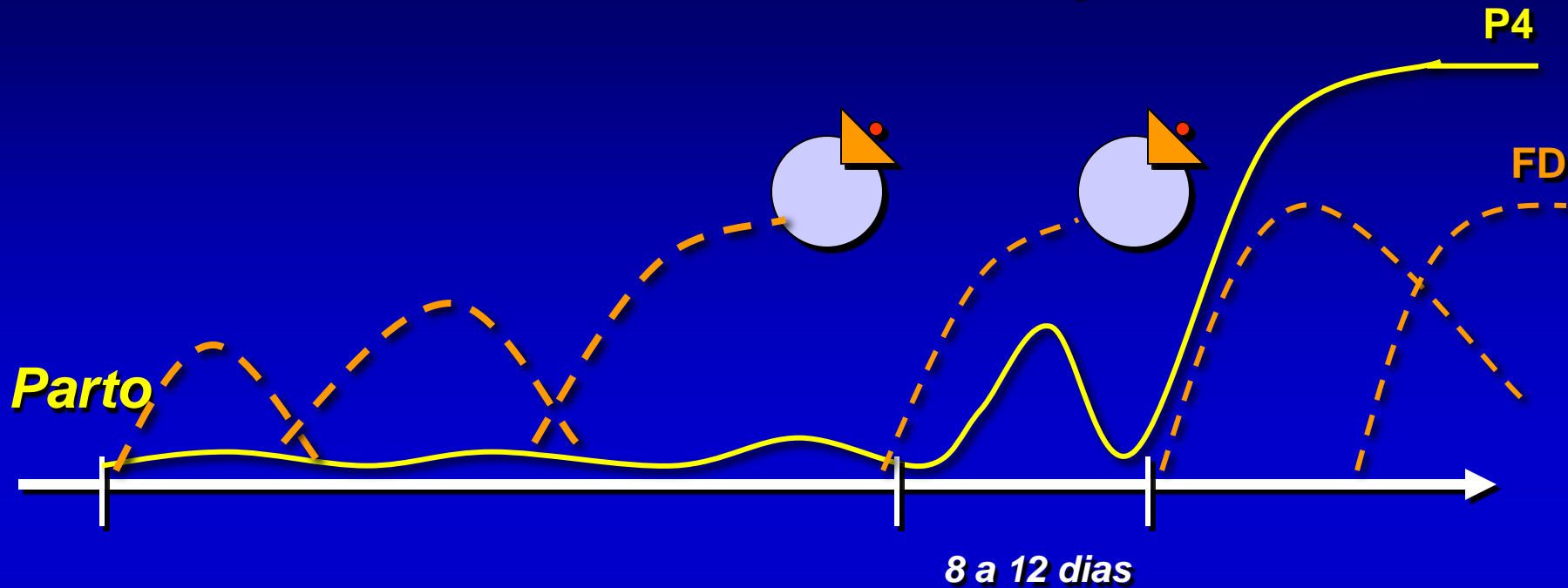
- (1) sensibiliza o sistema reprodutivo e induz a emergência de onda folicular e ovulação em animais em anestro
- (2) prolonga a fase luteal de animais cíclicos
- (3) pode provocar atresia de folículos, com conseqüente emergência de nova onda de crescimento folicular
- (4) a queda brusca nos níveis de progesterona provoca manifestação de estro com a ovulação do folículo dominante

TABELA. Efeito dos implantes de progesterona e da amamentação na secreção de LH em vacas de corte

	Amamentação - P4	Amamentação + P4	Sem Amamentação - P4	Sem Amamentação + P4
LH (ng/ml)	1,0 ± 0,02	1,2 ± 0,03	1,5 ± 0,04	2,0 ± 0,05
Pulsos de LH/6h	1,2 ± 0,3	1,8 ± 0,5	3,0 ± 0,6	4,7 ± 0,7
Amplitude dos pulsos de LH	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,3	1,8 ± 0,2

Willians et al., 1983 (Biol. Repr., 29:362-373)

CICLO DE CURTA DURAÇÃO



↓ P4 ⇒ ↑ receptores de ocitocina no útero

Amamentação ⇒ ↑ ocitocina ⇒ ↑ produção $\text{PGF}_{2\alpha}$ no endométrio uterino ⇒ ciclo curto

↑ P4 ⇒ ↓ receptores ocitocina no útero ⇒ ↓ ciclo curto

Tratamento P4 no anestro ⇒ Atrasa secreção de $\text{PGF}_{2\alpha}$ ⇒ 16 a 18 dias pós estro

Vacas gestantes apresentam maiores concentrações de P4 no período crítico que vacas vazias

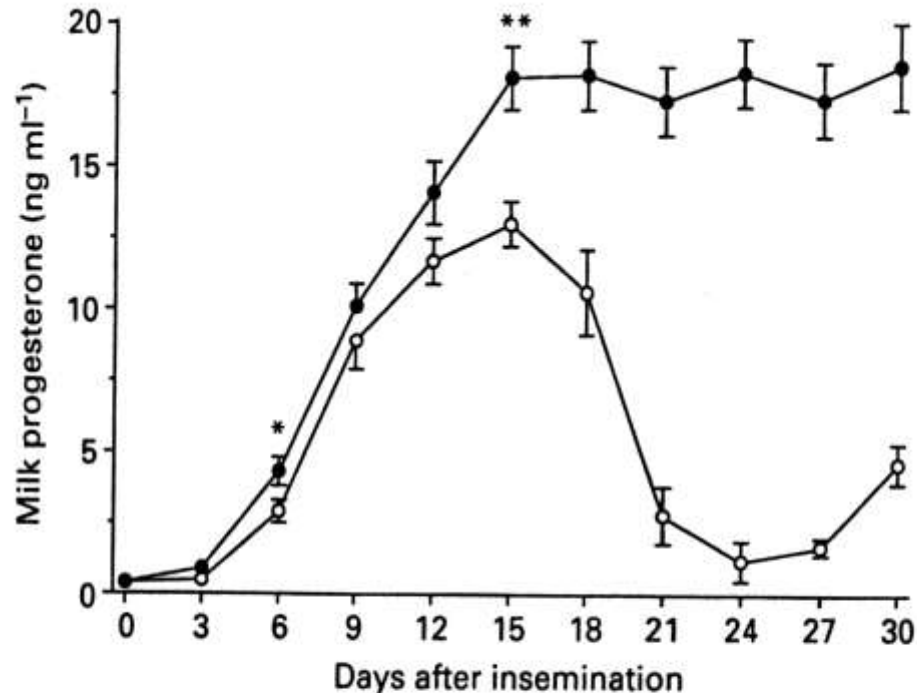


Fig. 1. Mean (\pm SEM) milk progesterone concentration after insemination in cows that became pregnant (\bullet ; $n = 28$) and cows in which pregnancy failed (\circ ; $n = 24$). Note the significant differences between pregnant and non-pregnant groups on day 15 ($P < 0.01$) and day 6 ($P < 0.05$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$. (Based on data from Mann *et al.*, 1995).

Concentrações elevadas de P4 no período crítico está associada positivamente com o tamanho do embrião e a produção de IFN- τ

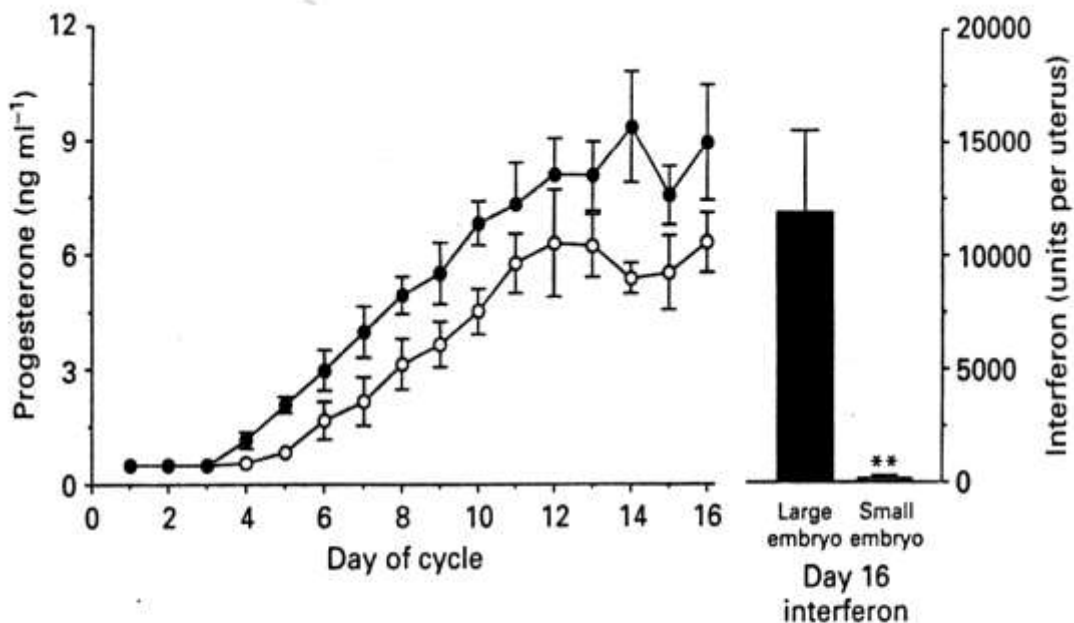


Fig. 3. Mean (\pm SEM) plasma concentrations of progesterone in inseminated cows slaughtered on day 16 whose uteri were flushed to reveal either a large well-elongated embryo with a high concentration of interferon τ activity (\bullet /bar; $n = 5$) or a small poorly developed embryo (\circ /bar; $n = 5$). Note both the delayed progesterone rise ($P < 0.01$) and low luteal phase concentrations ($P < 0.05$) leading to low interferon τ production ($P < 0.01$). ** $P < 0.01$. (Based on data from Mann *et al.*, 1996, 1998)

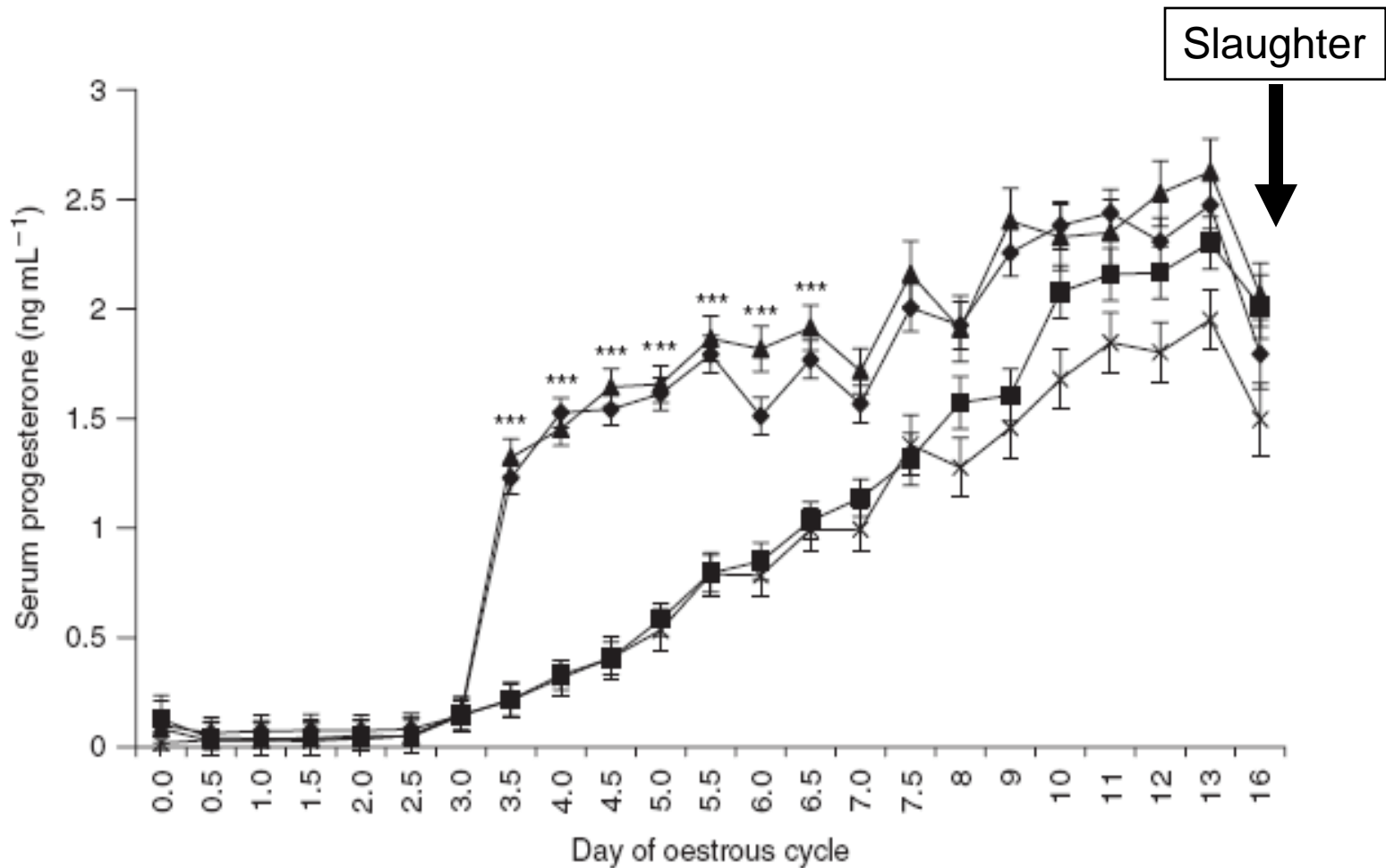
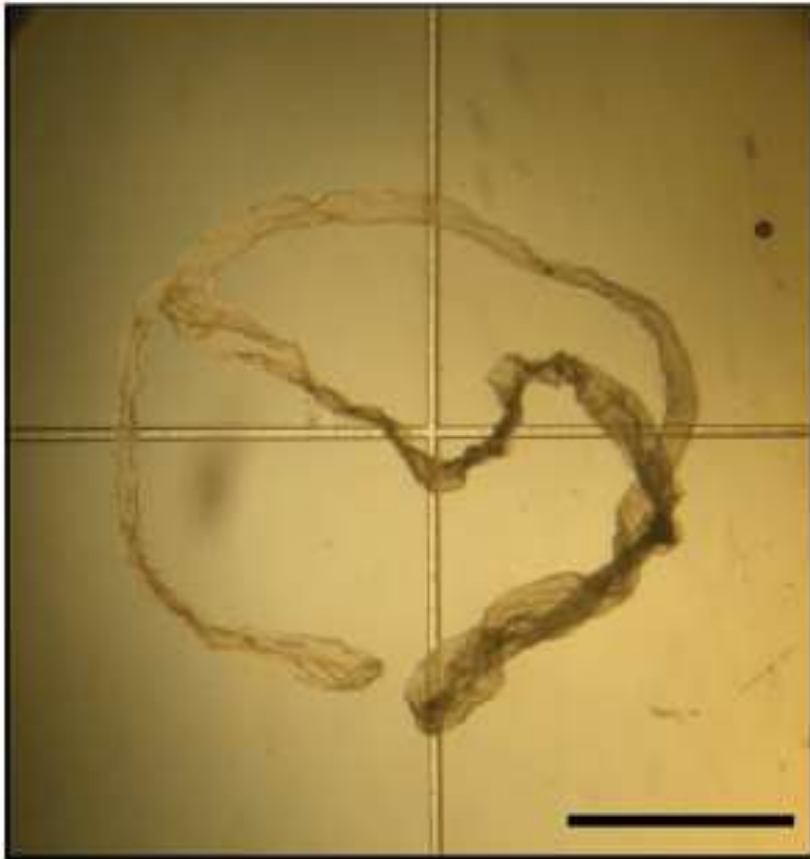


Figure. Serum progesterone concentrations in heifers treated or not treated with a PRID device from Day 3 until slaughter.

Normal Progesterone



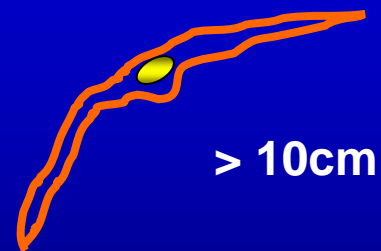
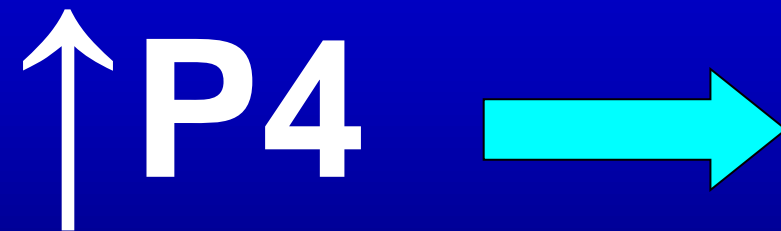
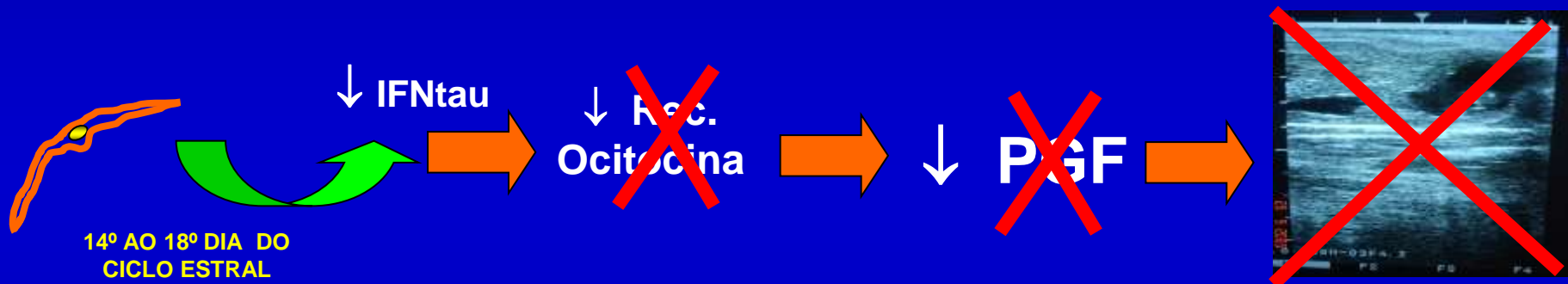
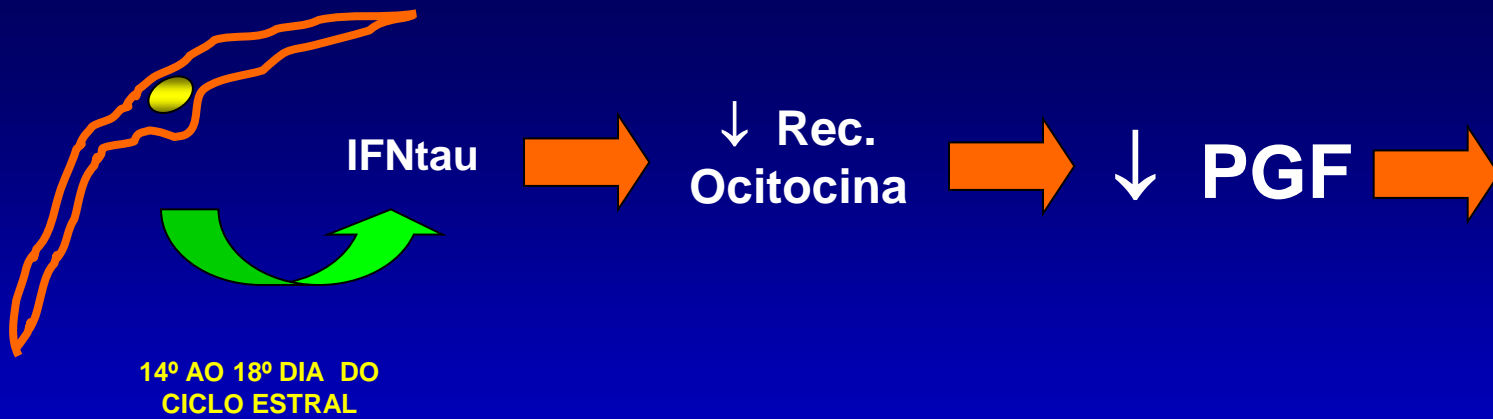
Length: 5.97 ± 1.18 cm (n=6)

Elevated Progesterone



Length: 14.06 ± 1.18 cm (n=9)

Figure. Representative images of Day 16 bovine concepti recovered from inseminated heifers with normal or elevated progesterone concentrations from Day 3.5. Scale bar=5 mm.



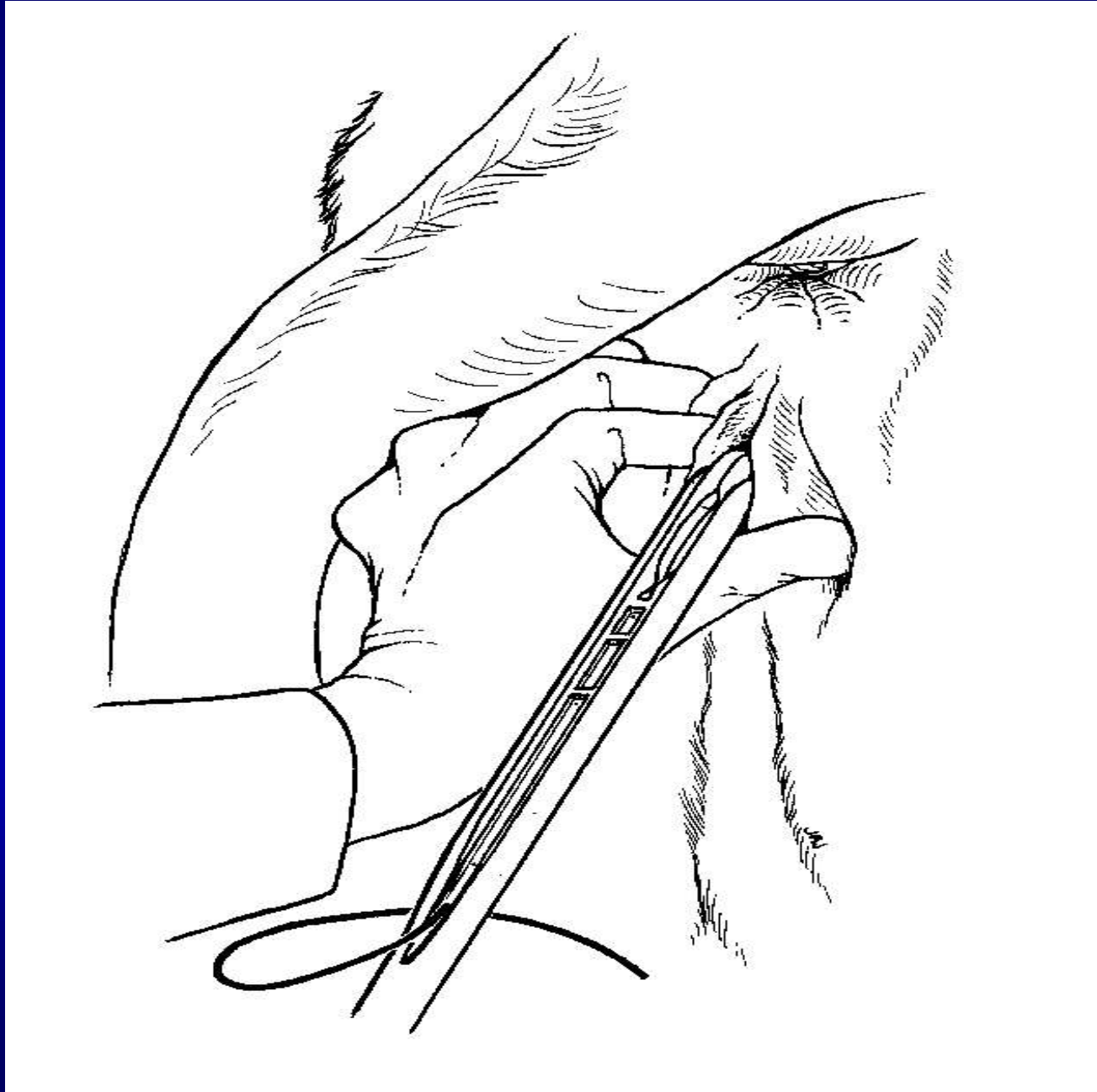
16° DIA DO CICLO ESTRAL

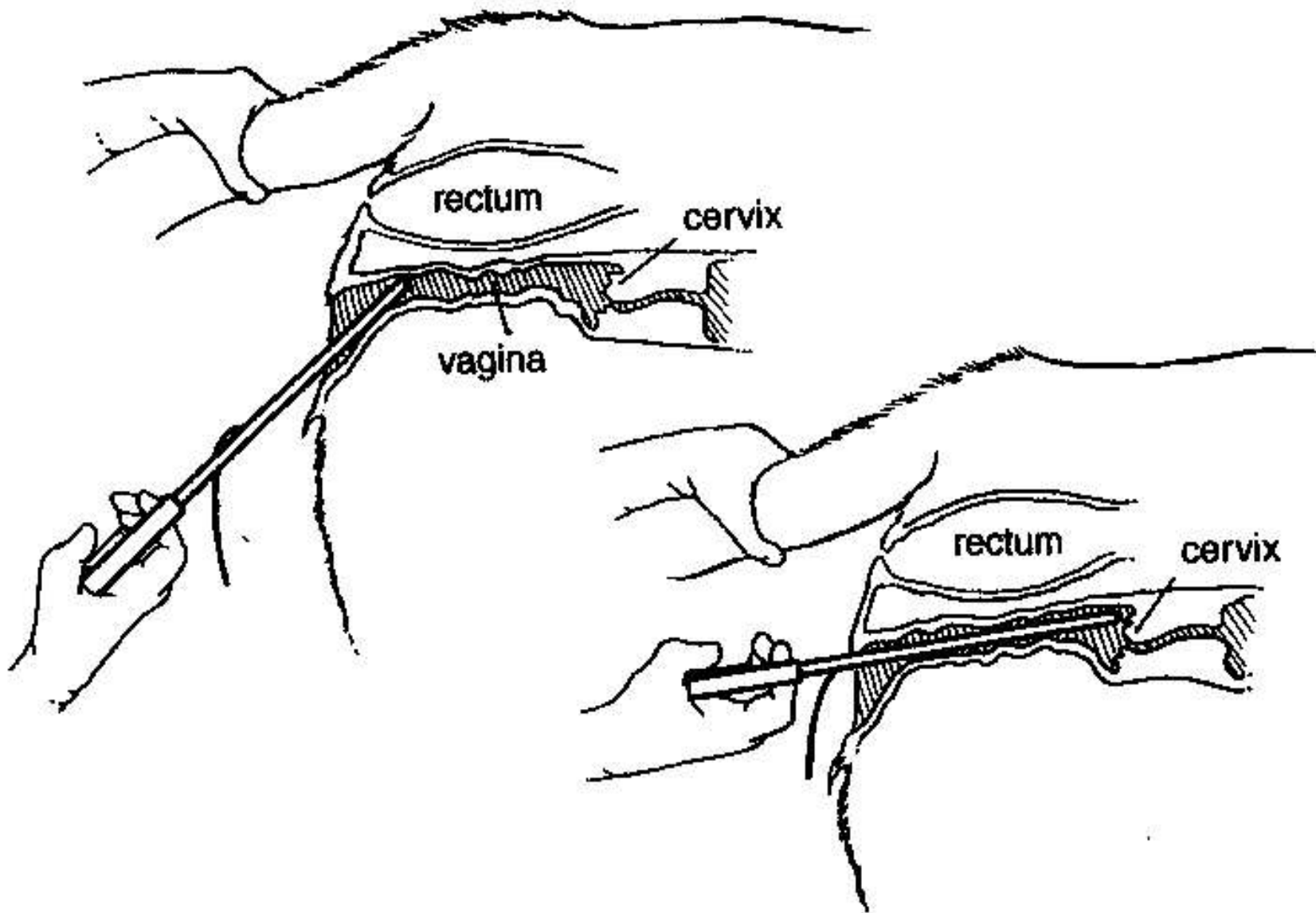
Mann et al., 1999

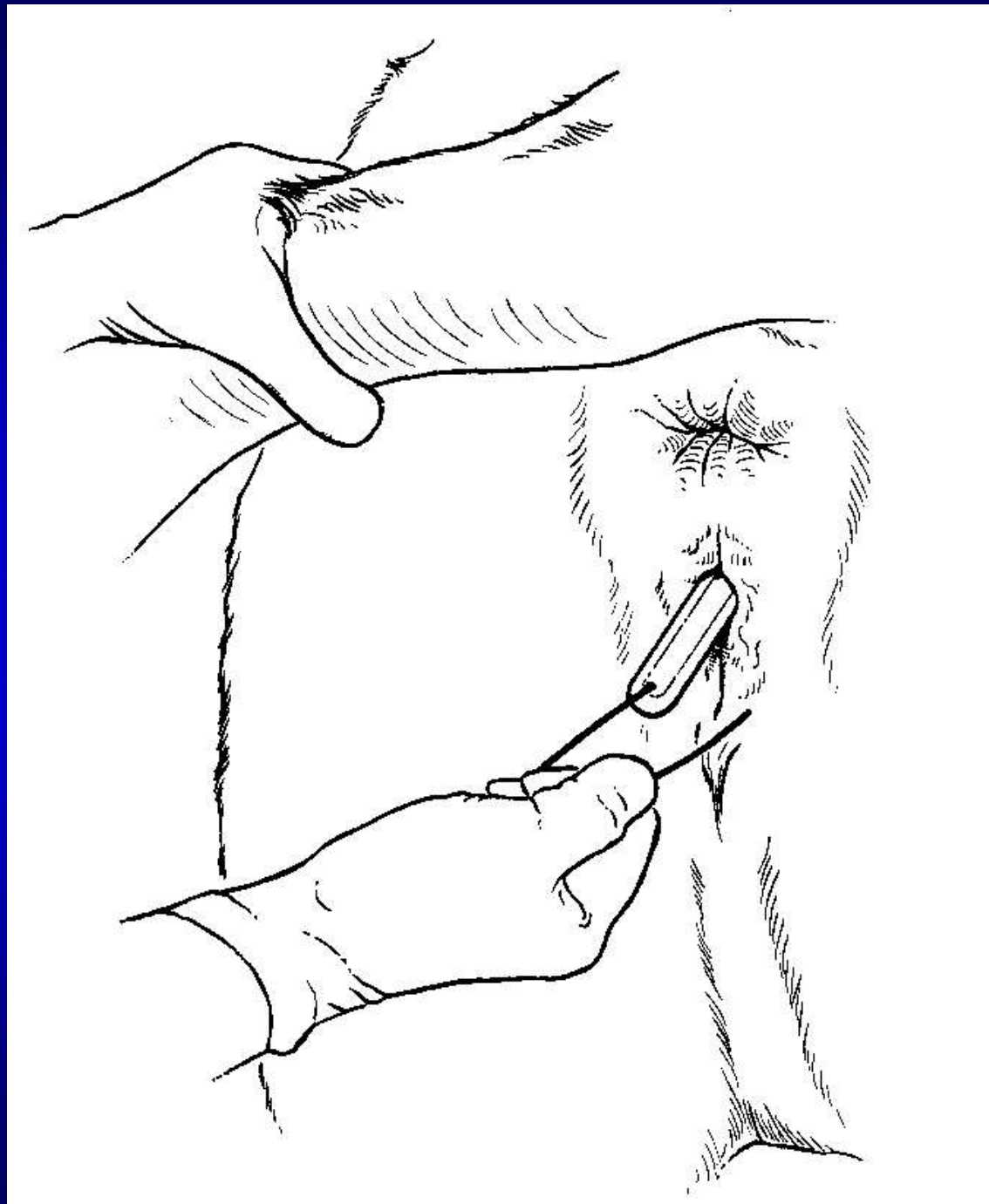
Efeitos positivos da progesterona na reprodução

- Aumentar a frequência dos pulsos de LH em vacas em anestro
- Evitar a ocorrência de ciclos de curta duração após a indução da ovulação em vacas em anestro
- Melhorar desenvolvimento embrionário e a manutenção da gestação

Dispositivos intravaginales de progestreron





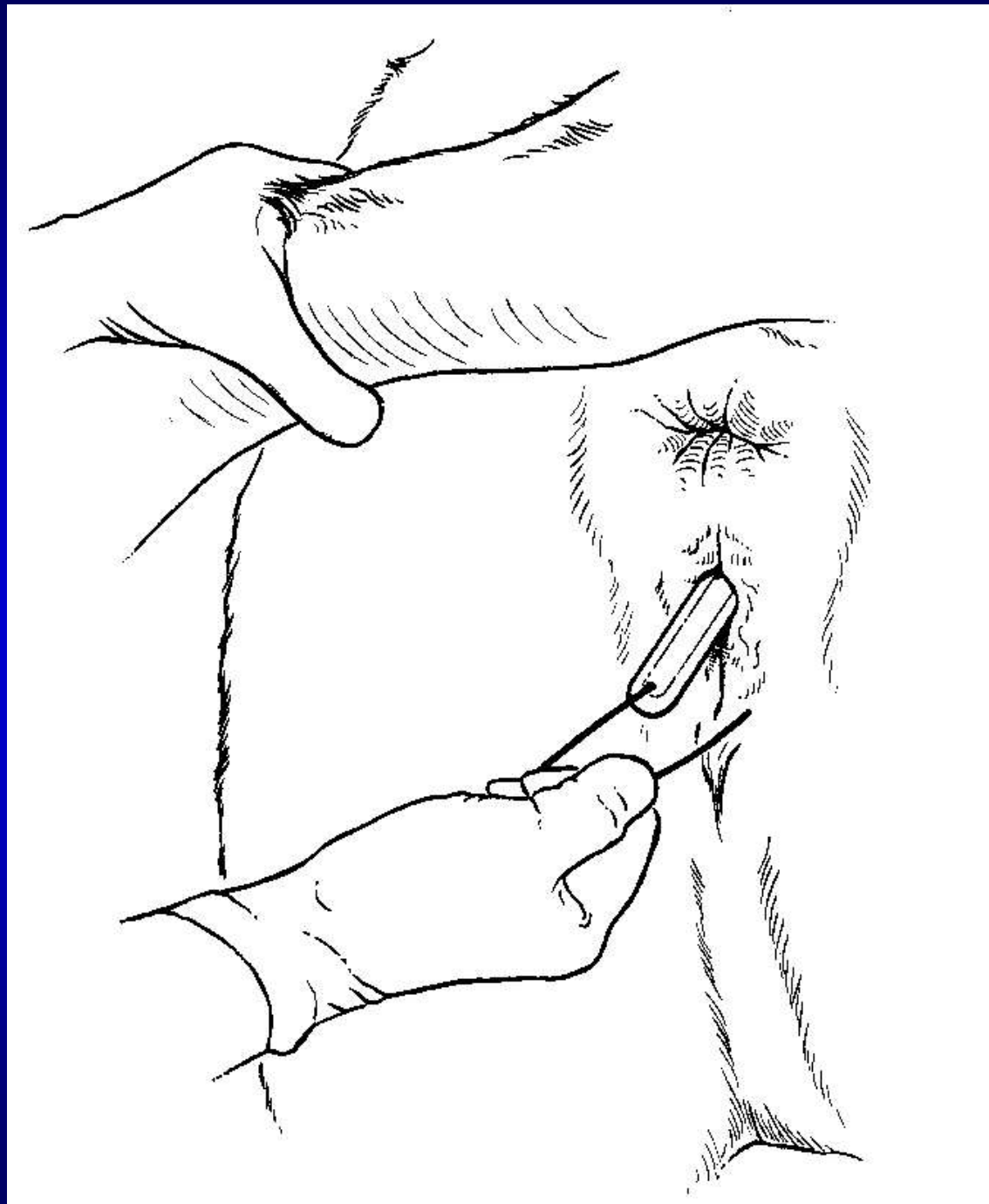


Dispositivos intravaginais de Progesterona

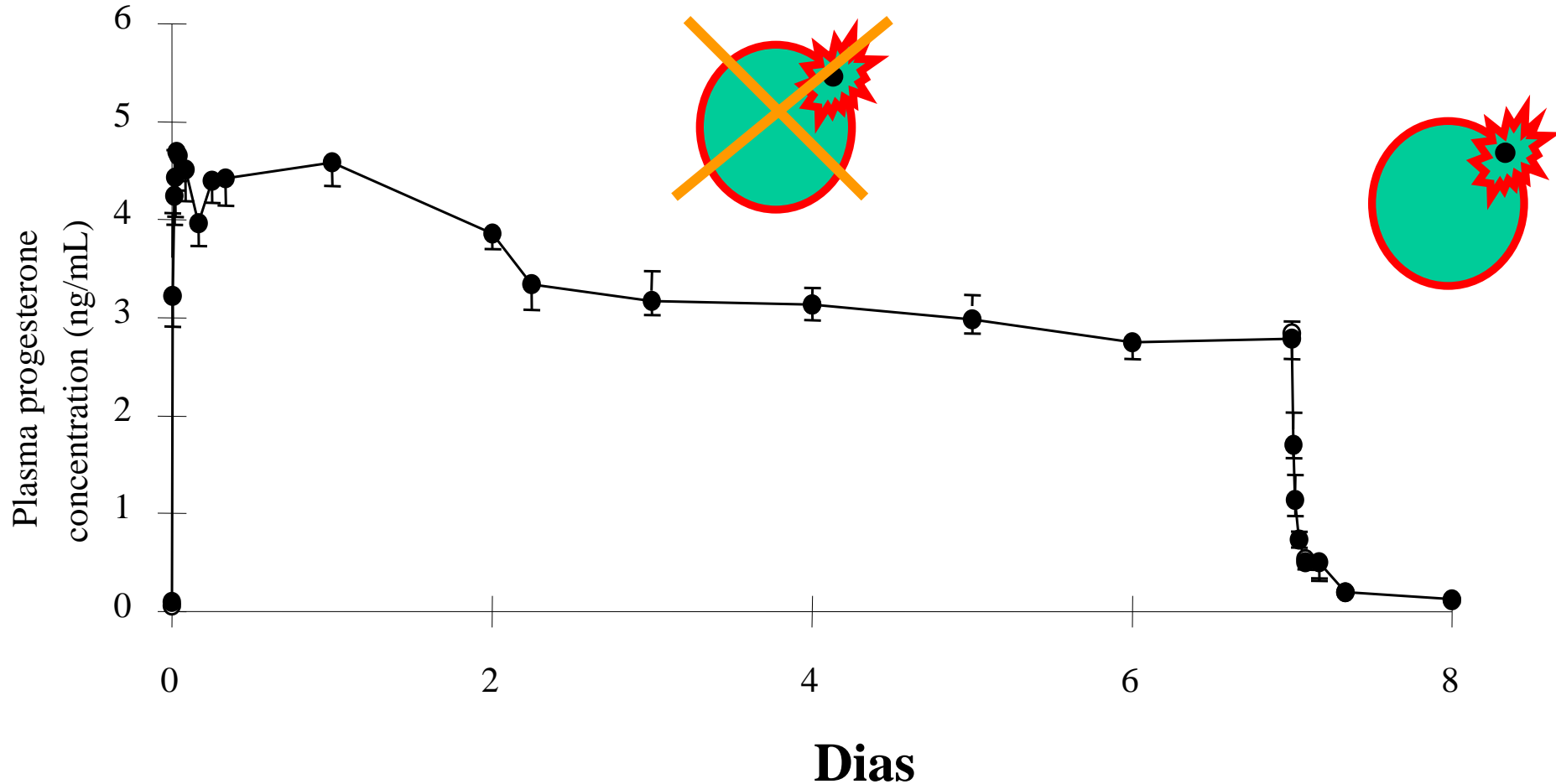


Inserção do dispositivo intravaginal de P4





Concentração sanguínea de progesterona durante a permanência do implante intravaginal de progesterona



Implante auricular de Progestágeno



Implantes auriculares para o controle do ciclo estral e da ovulação



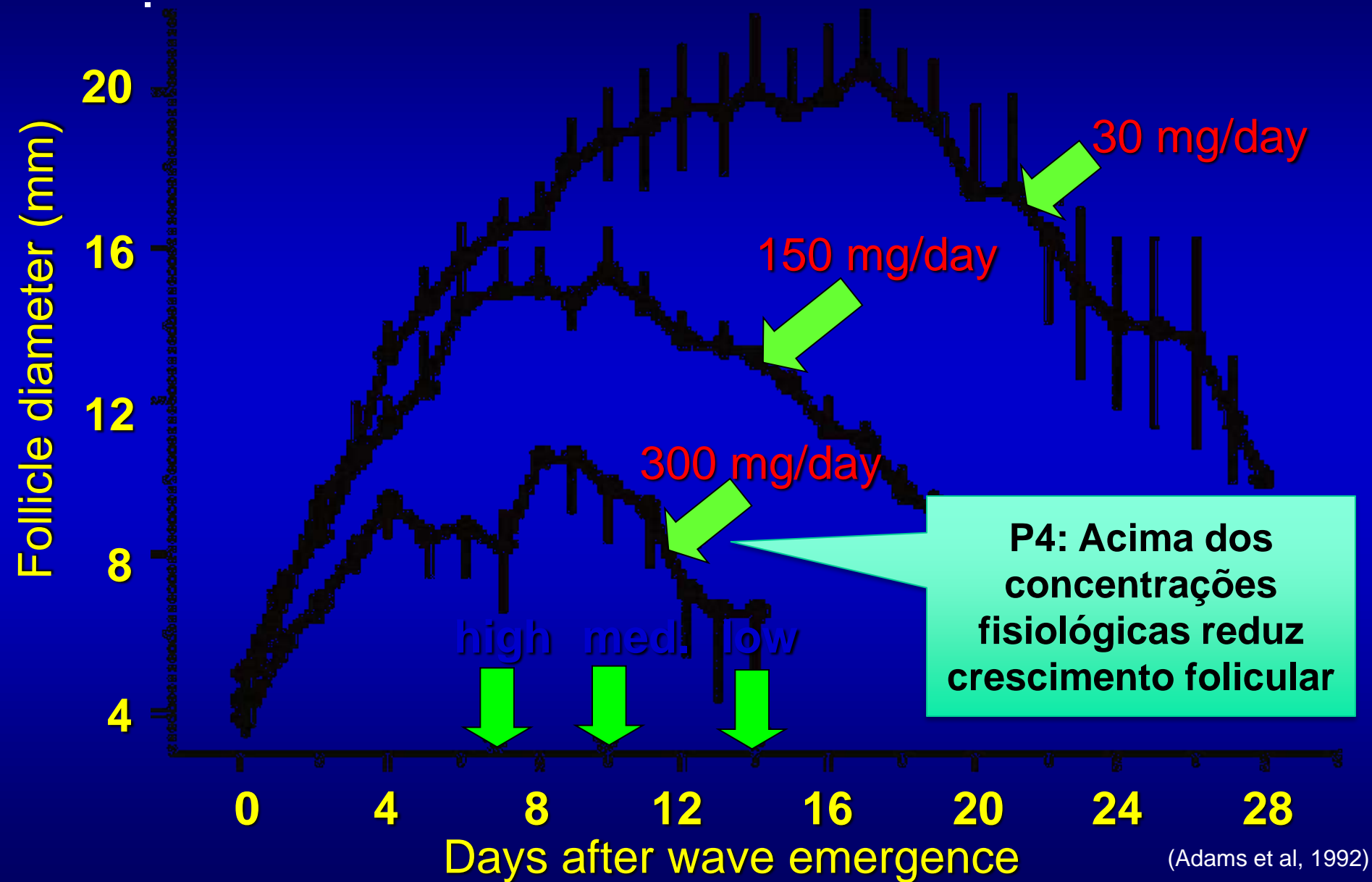
Inserção do implante auricular



Retirada do implante auricular

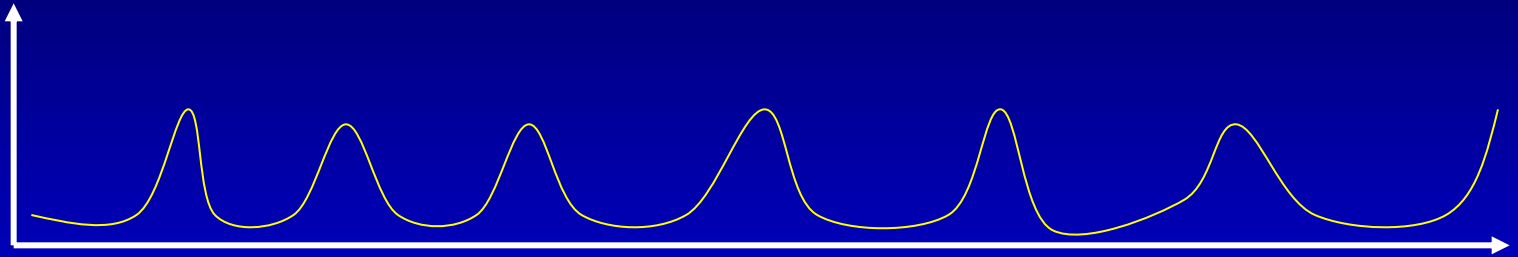


Suppressive effect of progesterone

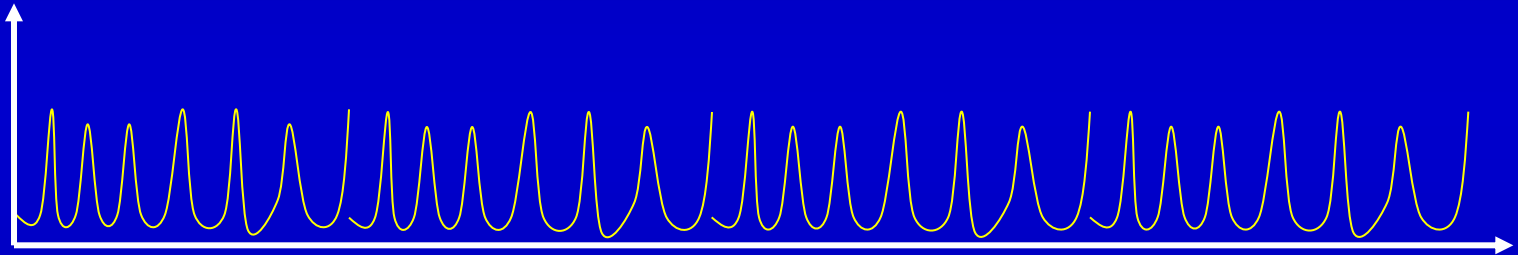


Pulsatilidade do LH vs P4

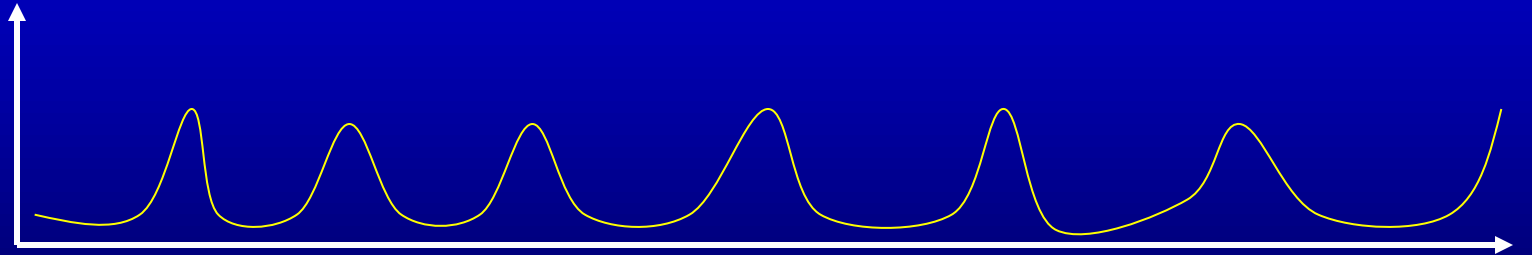
↑ **P4** LH
(tratamentos)



P4 LH
(Ciclando)

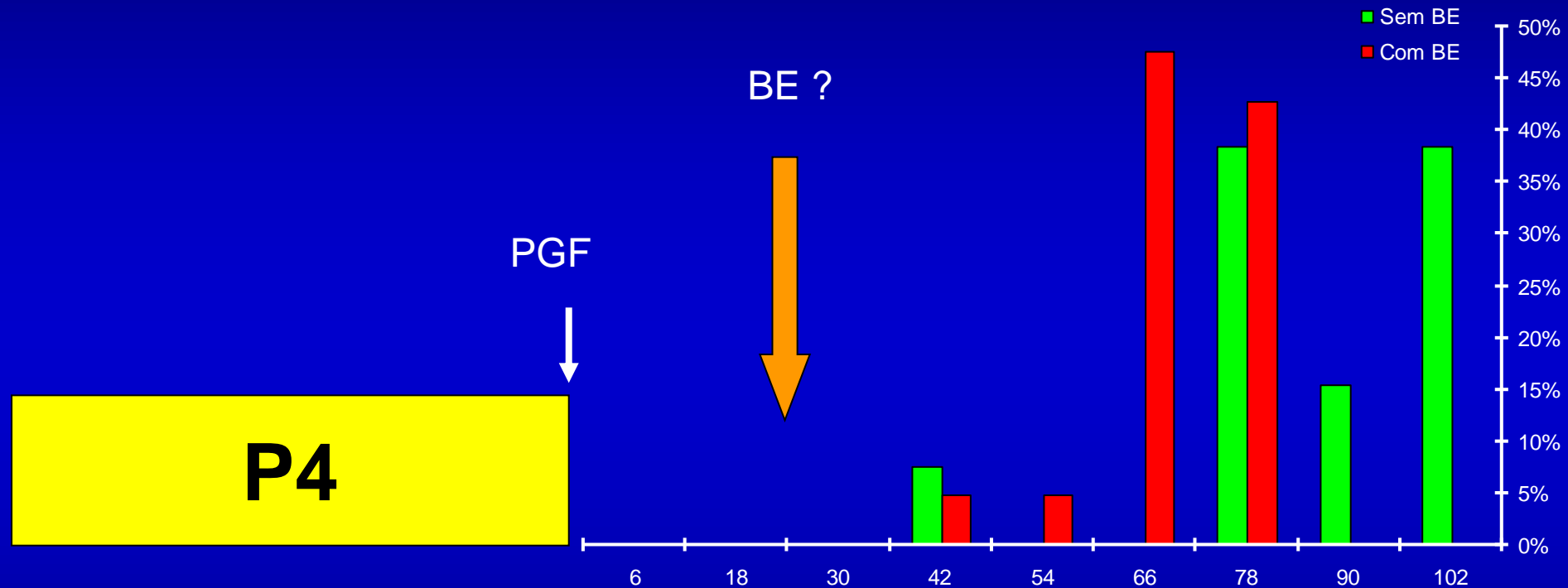


↓ **P4** LH
(Anestro)



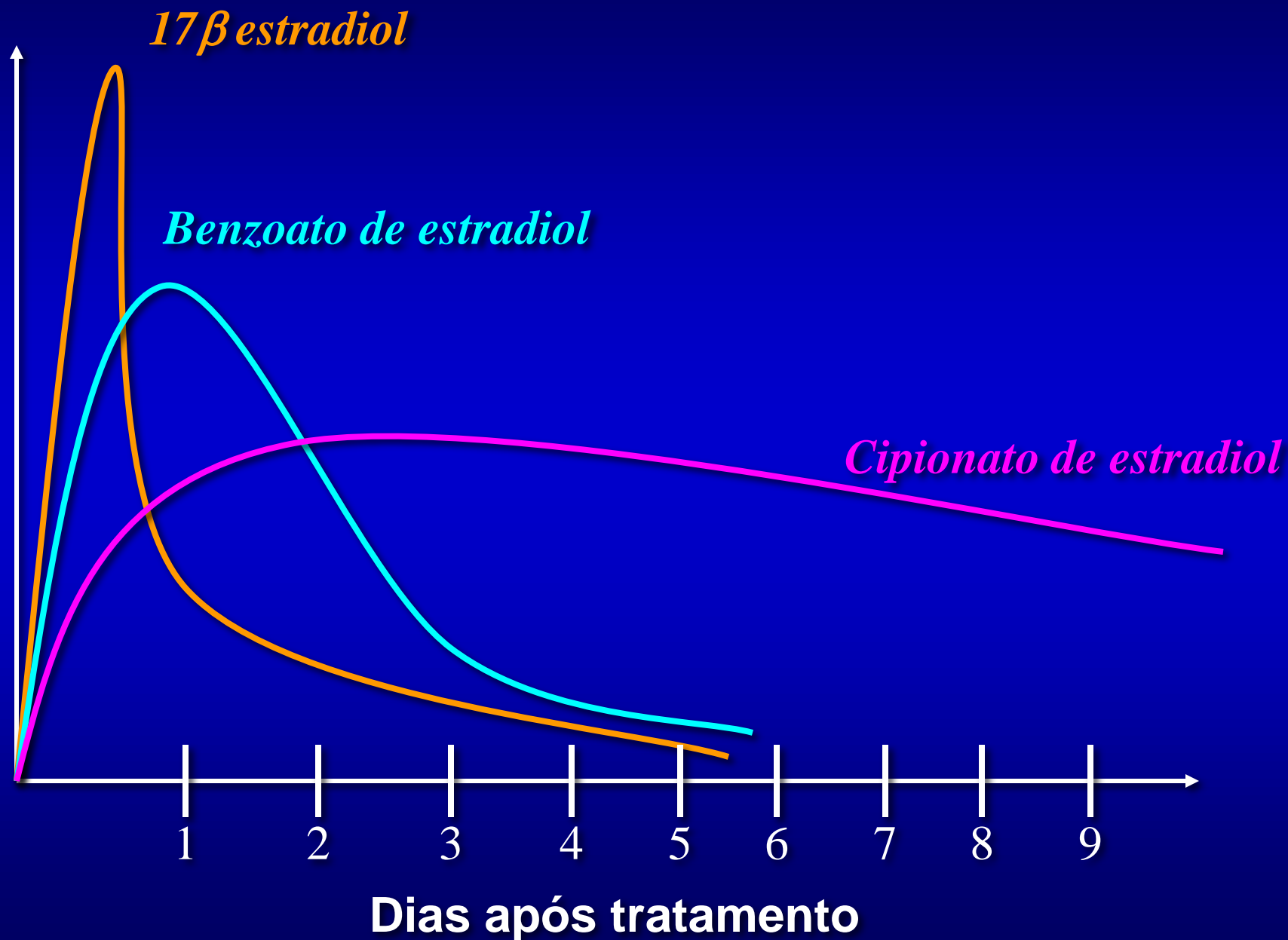
3. Ovulação sincronizada

The importance of induced ovulation at the end of the protocol

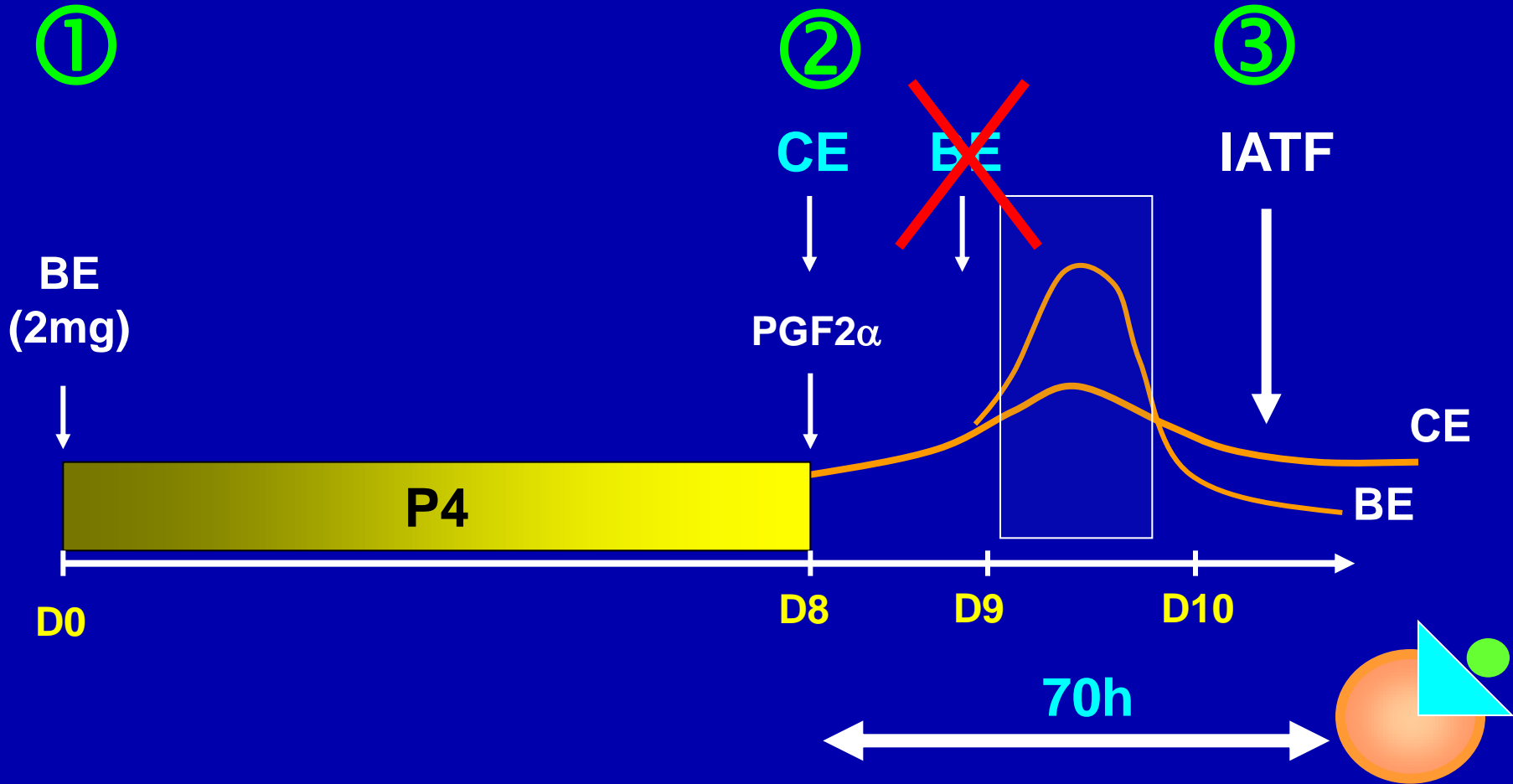


EB improved the ovulation rate (54.2 vs. 80.8%)

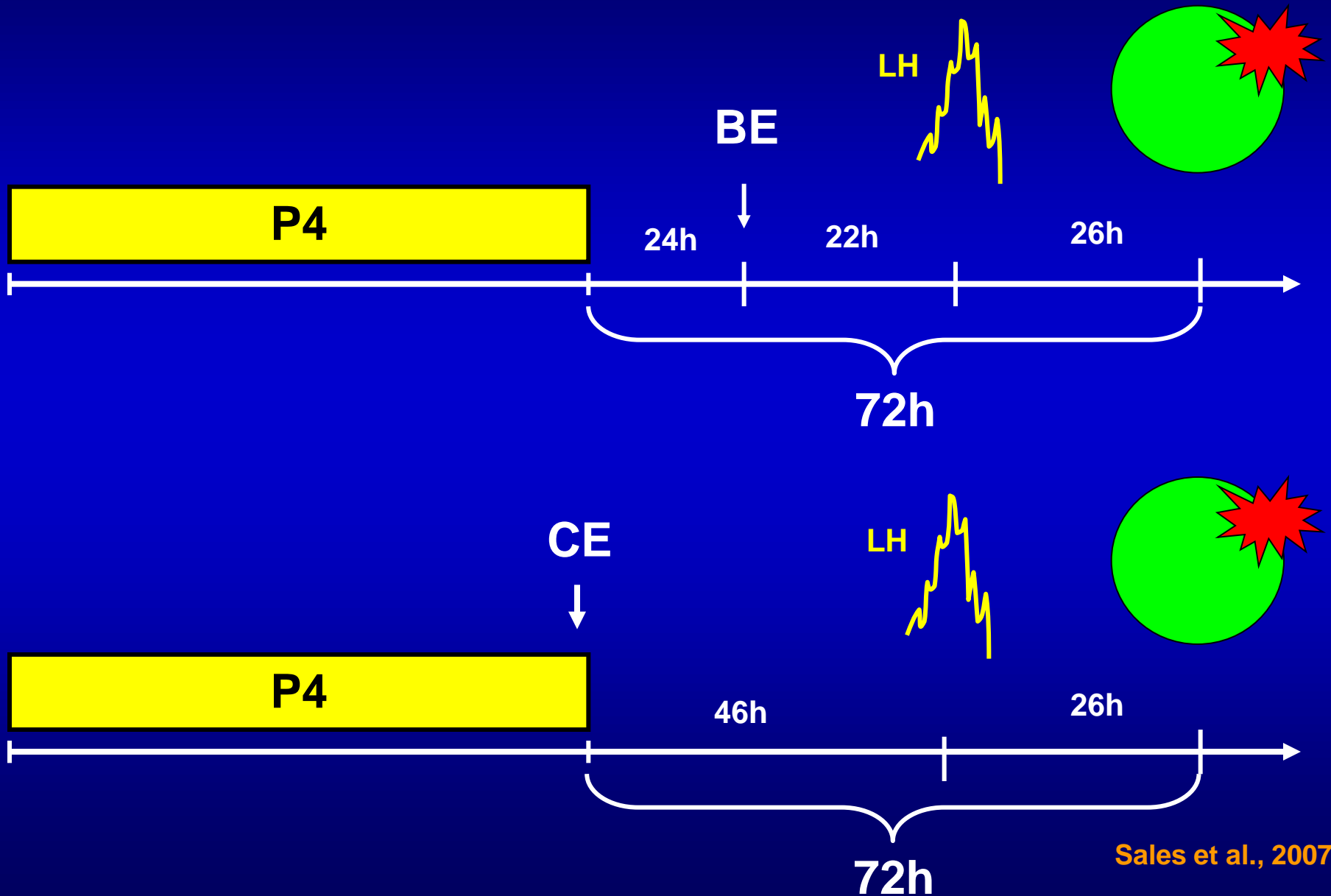
Diferenças na farmacodinâmica dos ésteres de estradiol



PROTOCOLLO ECP vs BE PARA IATF



BE e CE vs pico LH e ovulação



INTERVALO TRATAMENTO / OVULAÇÃO

Tratamento

Ovulação

hCG }
LH } **Indutor direto**
(liga-se ao receptor do FD)

GnRH 2h 

BE 22h 

CE 44h 

24 a 26h 
24 a 26h

26 a 30h 

40 a 45h 

68 a 72h 

Crescimento folicular e ovulação no pós parto

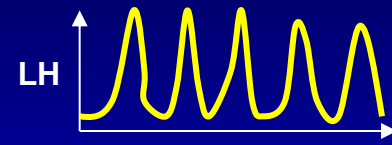
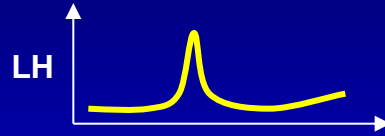
• Anestro pós parto



Nutrição



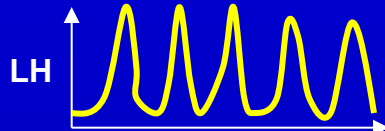
Amamentação



E2

P4

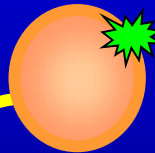
Parto



E2



P4



70 a 80 dias
IEP=12m

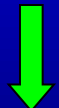
160 dias
IEP=15m



Estro



Estro



P4

P4

P4

P4

Parto

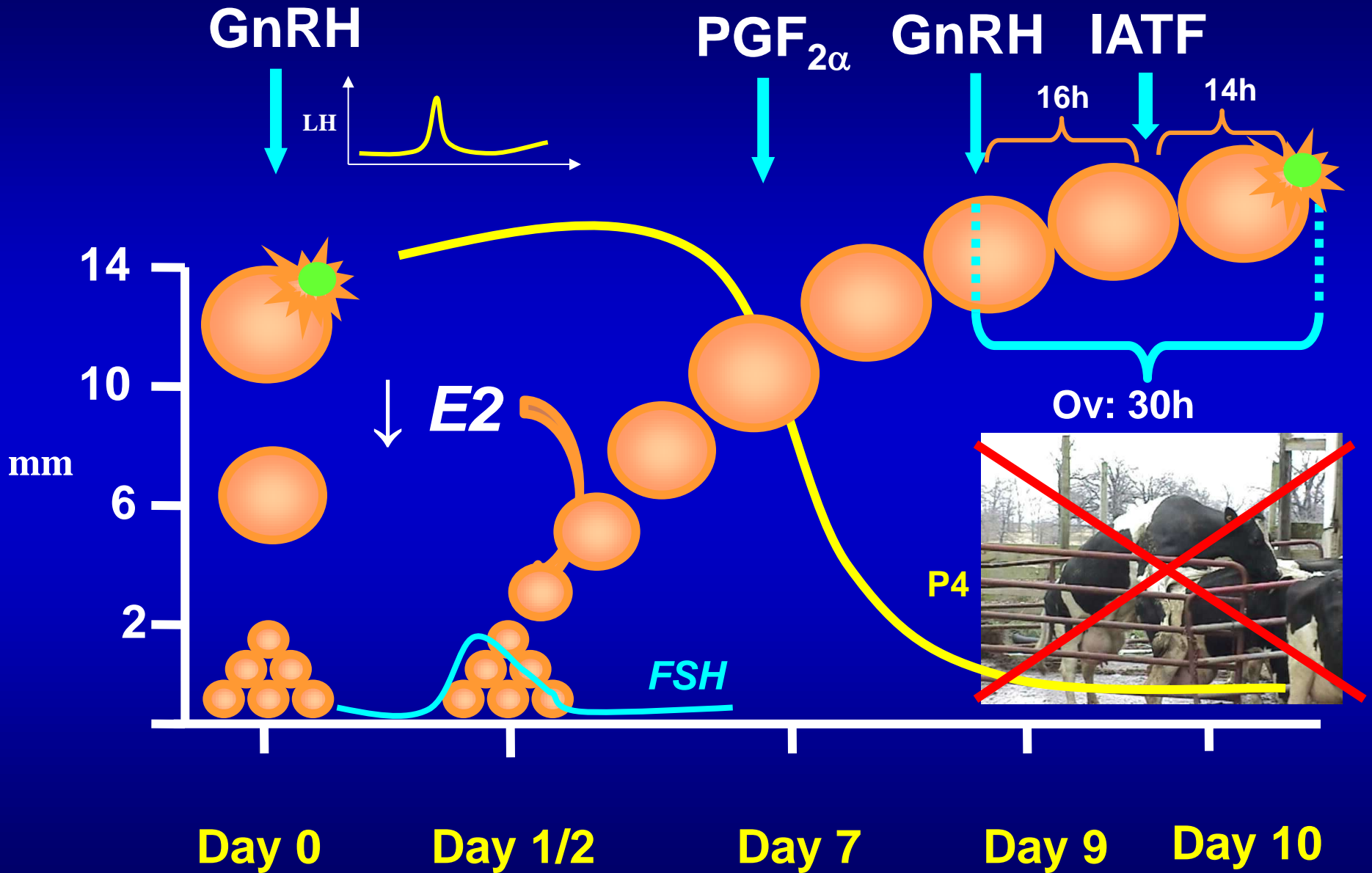
50 dias
IEP=11,1m

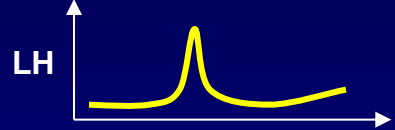
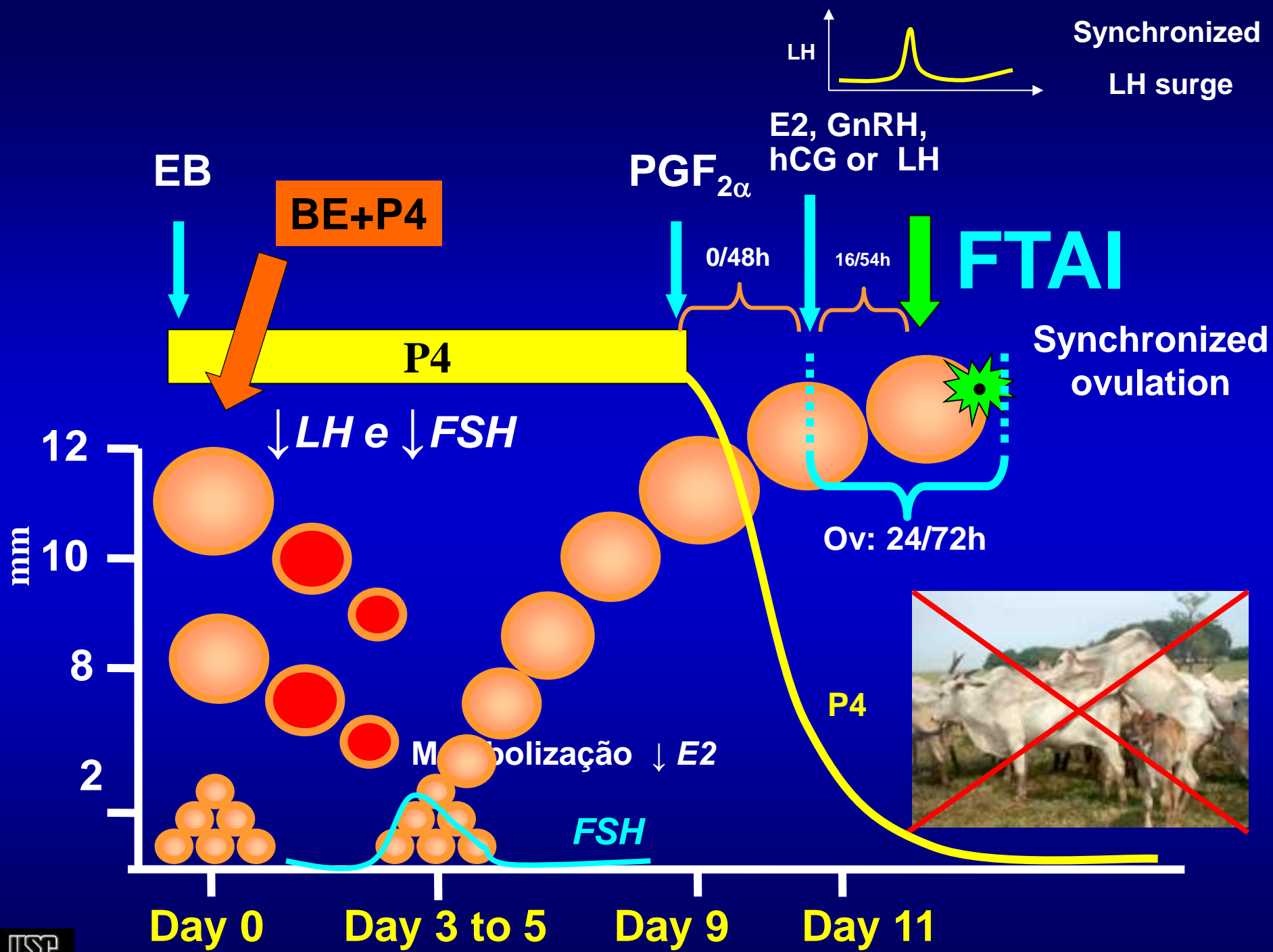
Inseminação artificial em tempo fixo (IATF)

- ✓ GnRH + PGF (Ovsynch-Cosynch)
- ✓ Progesterona e Estradiol

Sem detecção de cio

Dinâmica folicular - OVSYNCH





EB

BE+P4

PGF_{2α}

E2, GnRH, hCG or LH

FTAI

Synchronized LH surge

P4

Synchronized ovulation

LH e FSH

0/48h

16/54h

Ov: 24/72h

12
10
8
2

mm

Day 0

Day 3 to 5

Day 9

Day 11

Mobilização ↓ E2

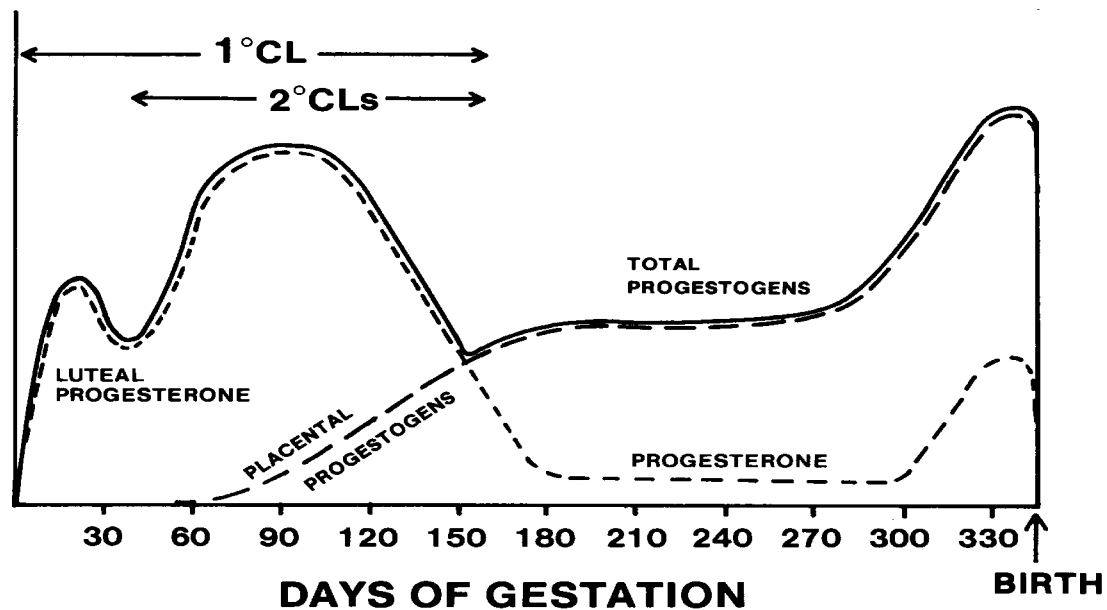
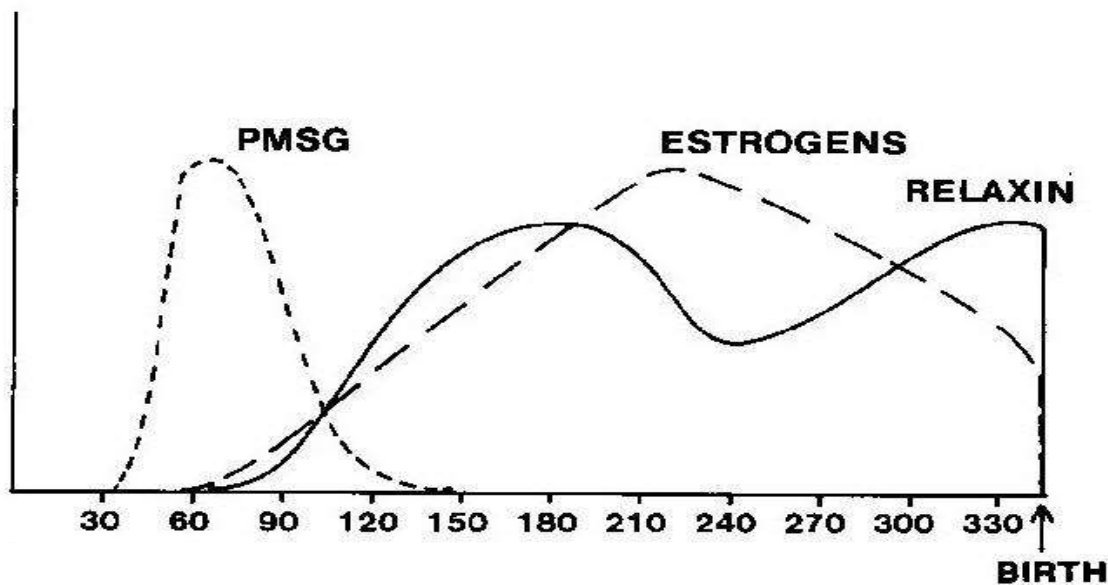
FSH

P4



**Tratamento com eCG nos
programas de
sincronização para IATF**

Endocrinologia da gestação da égua

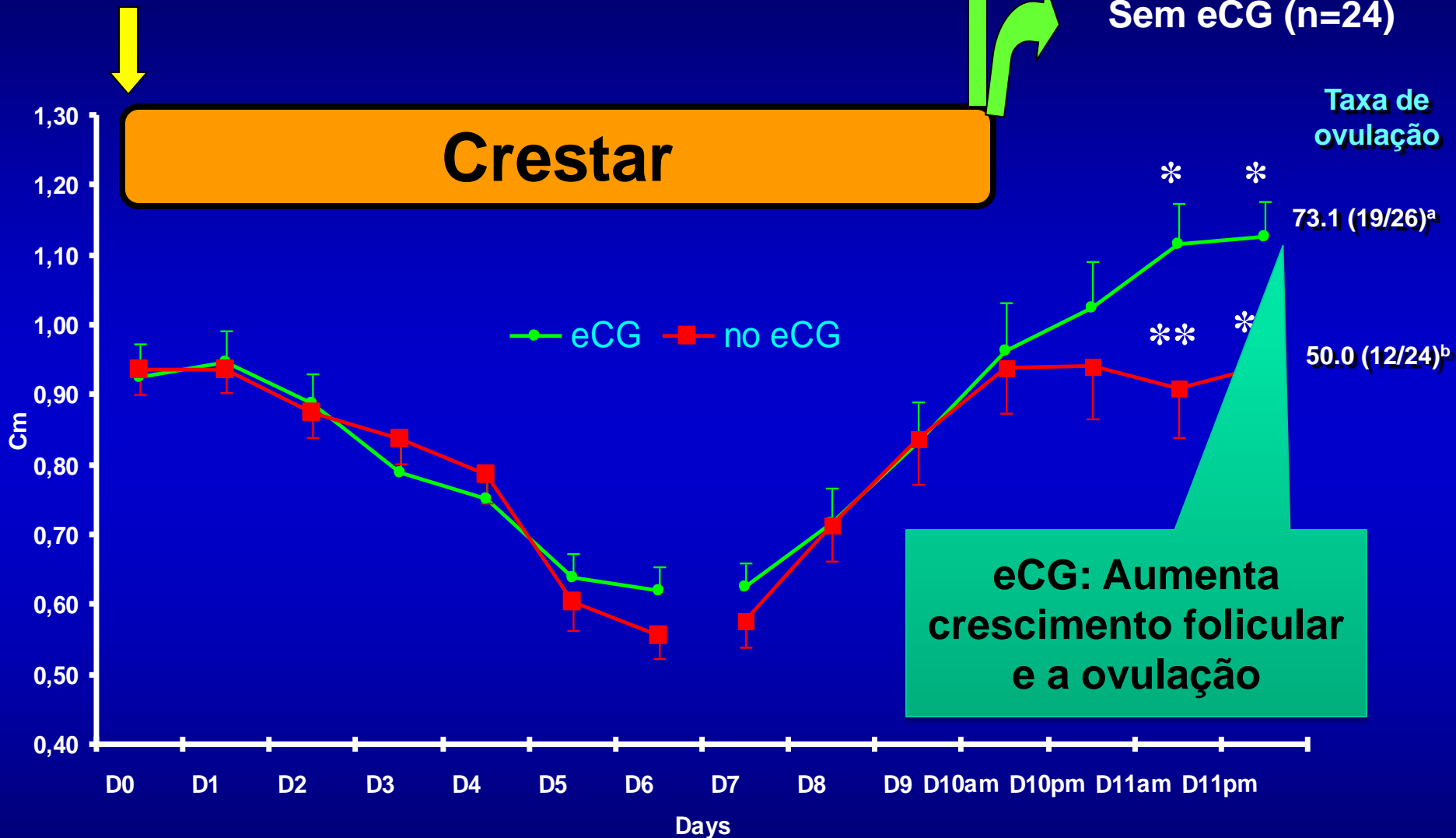


Efeito da eCG na dinâmica folicular

5,0mg Estradiol valerate+
3,0 mg Norgestomet i.m.

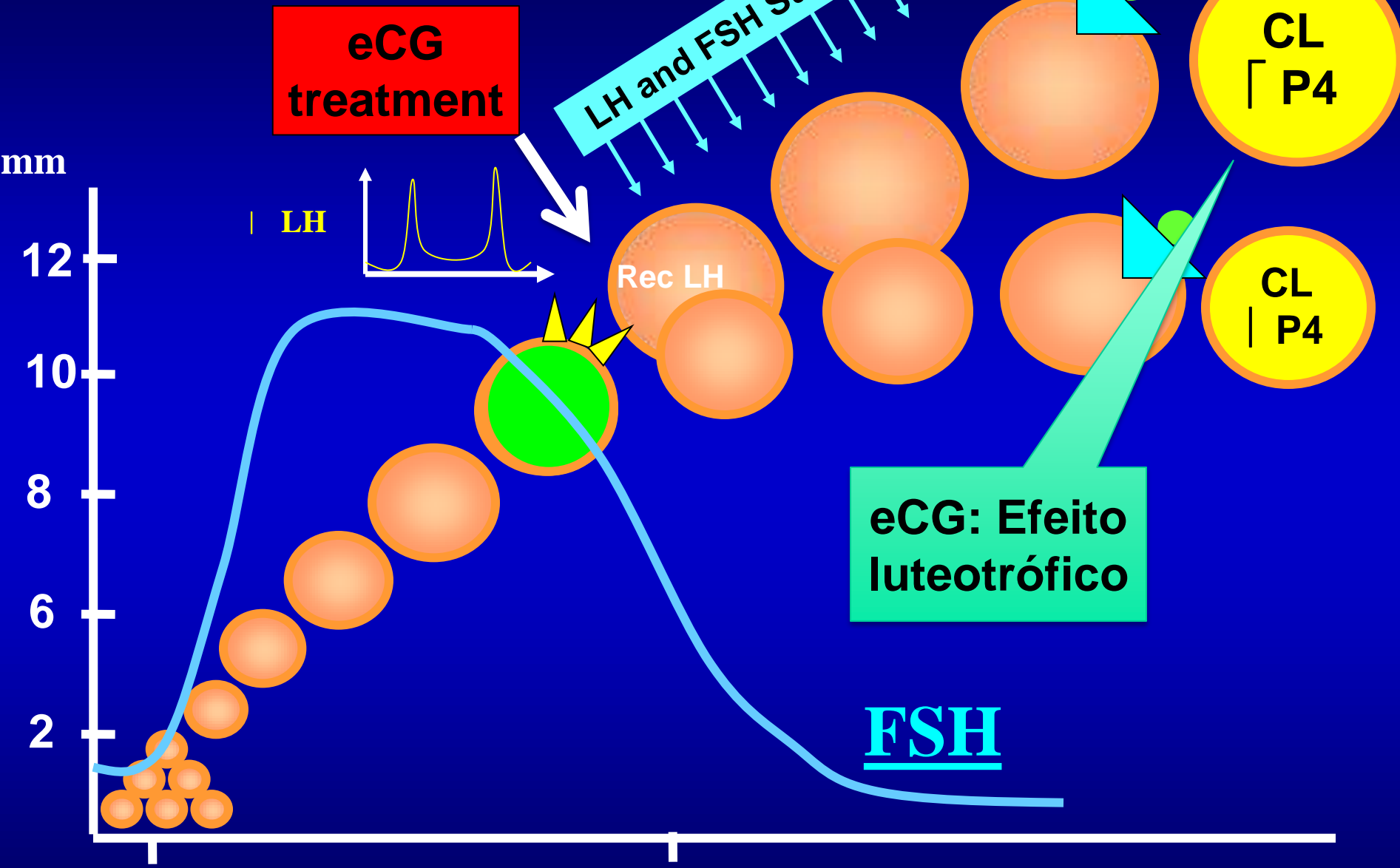
Com eCG (400IU; n=26)

Sem eCG (n=24)



Graphic. Follicular dynamics during ovulation synchronization protocols according to treatment with eCG on implant removal in lactating *Bos indicus* cows. Pirassunugna, 2004

eCG vs follicular growth



Dia 0

Dia 3

Baruselli et al., 2000 (SBTE)

Tratamento com hCG (gonadotrofina coriônica humana)

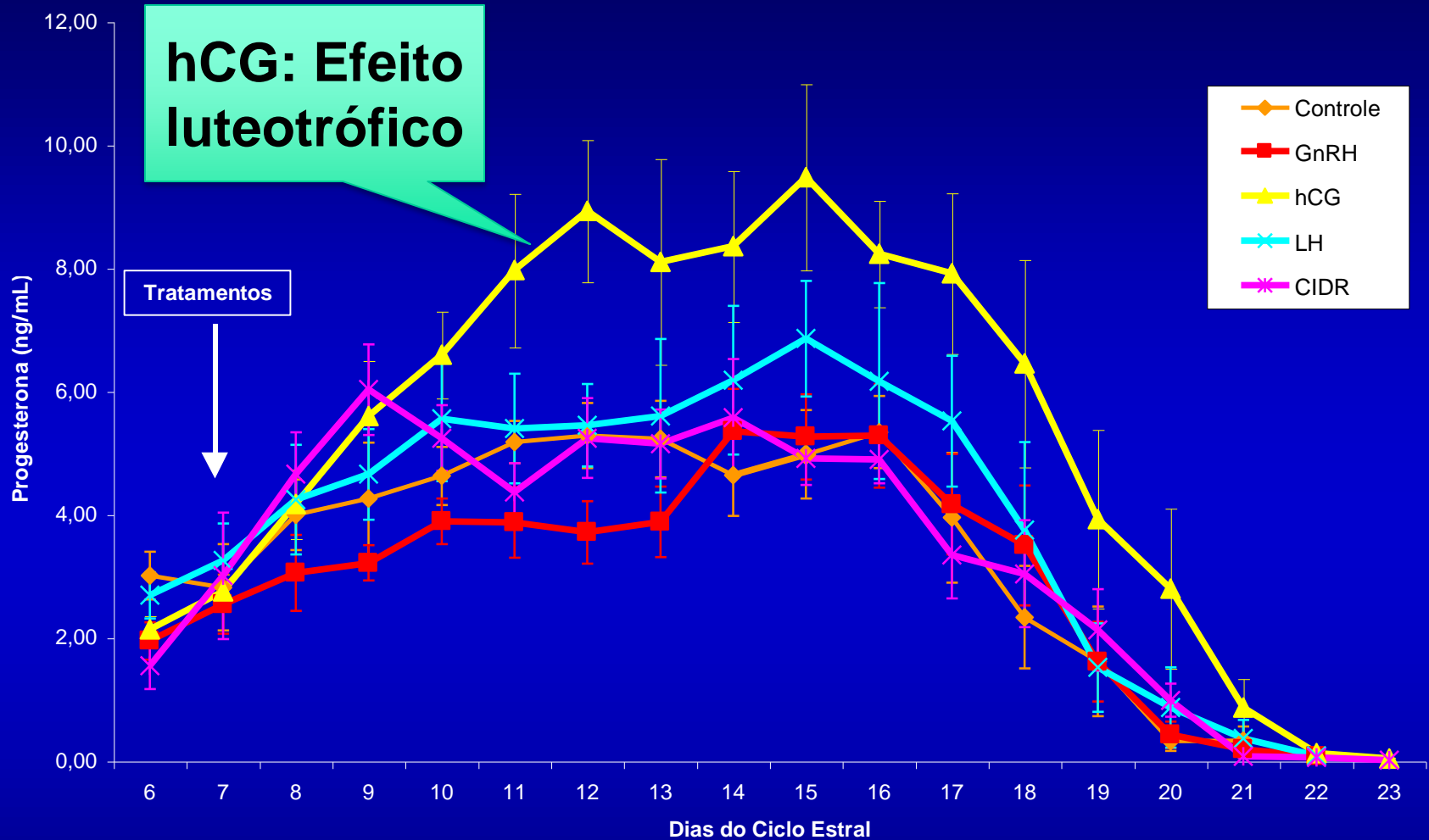


Gráfico 1. Concentração plasmática diária de progesterona (média \pm erro padrão) em novilhas *Bos taurus* x *Bos indicus* tratadas no dia 7 do ciclo estral.

Base farmacológica do protocolo de IATF

BE+P4 sincronização da nova onda folicular

CE para induzir ovulação e reduzir o número de manejos

PGF induz luteólise em fêmeas com CL (reduz P4 durante o protocolo e aumenta a pulsatilidade de LH para o crescimento e ovulação do FD) (3 manejos)

PGF induz luteolise

eCG estimula o crescimento folicular e a ovulação em fêmeas em anestro; Vaca, 300UI *indicus* 400UI *taurus*; Novilhas 200UI *indicus* 300UI *taurus*

BE (2 mg)

CE (1.0 mg)

PGF 2α

PGF 2α

eCG

IATF

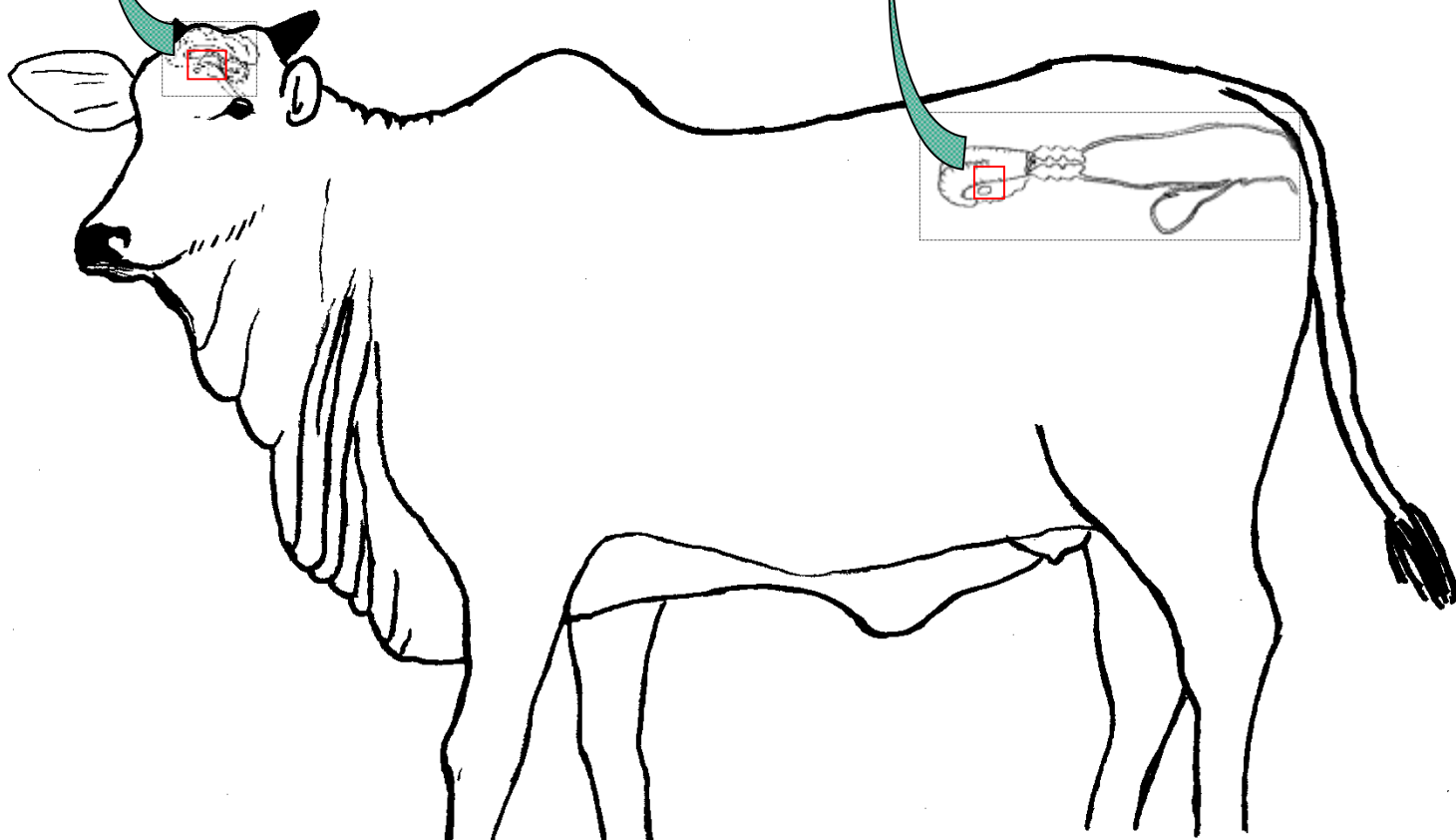
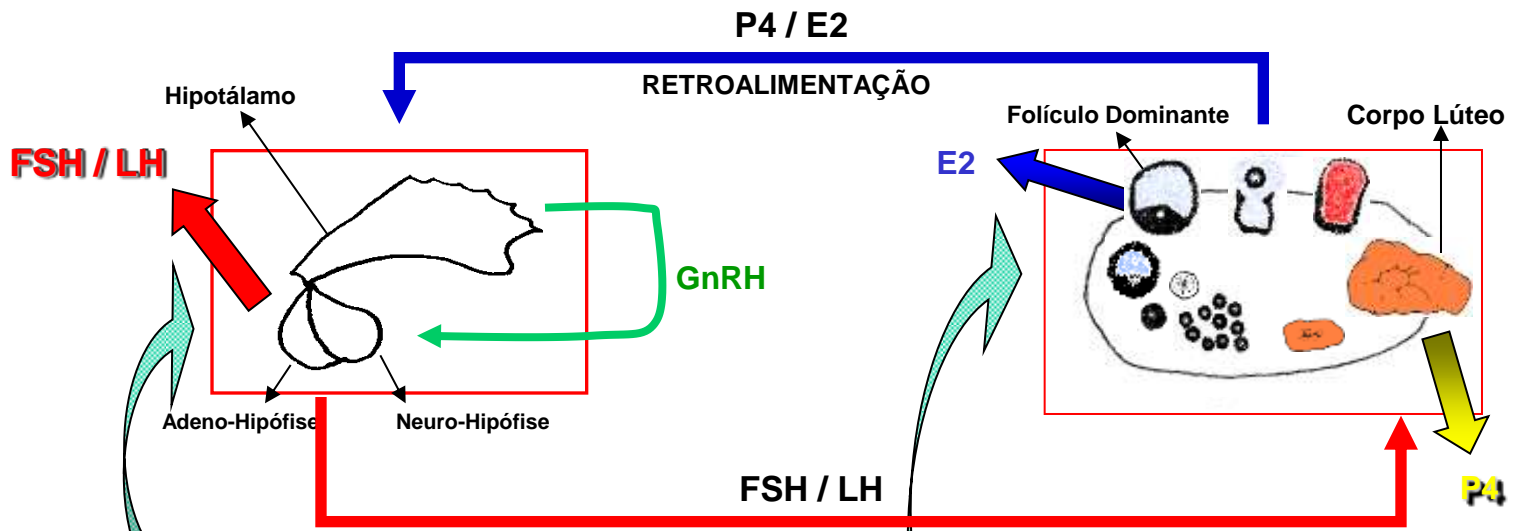


GnRH em vacas sem manifestação de cio

D0

D6/7/8/9

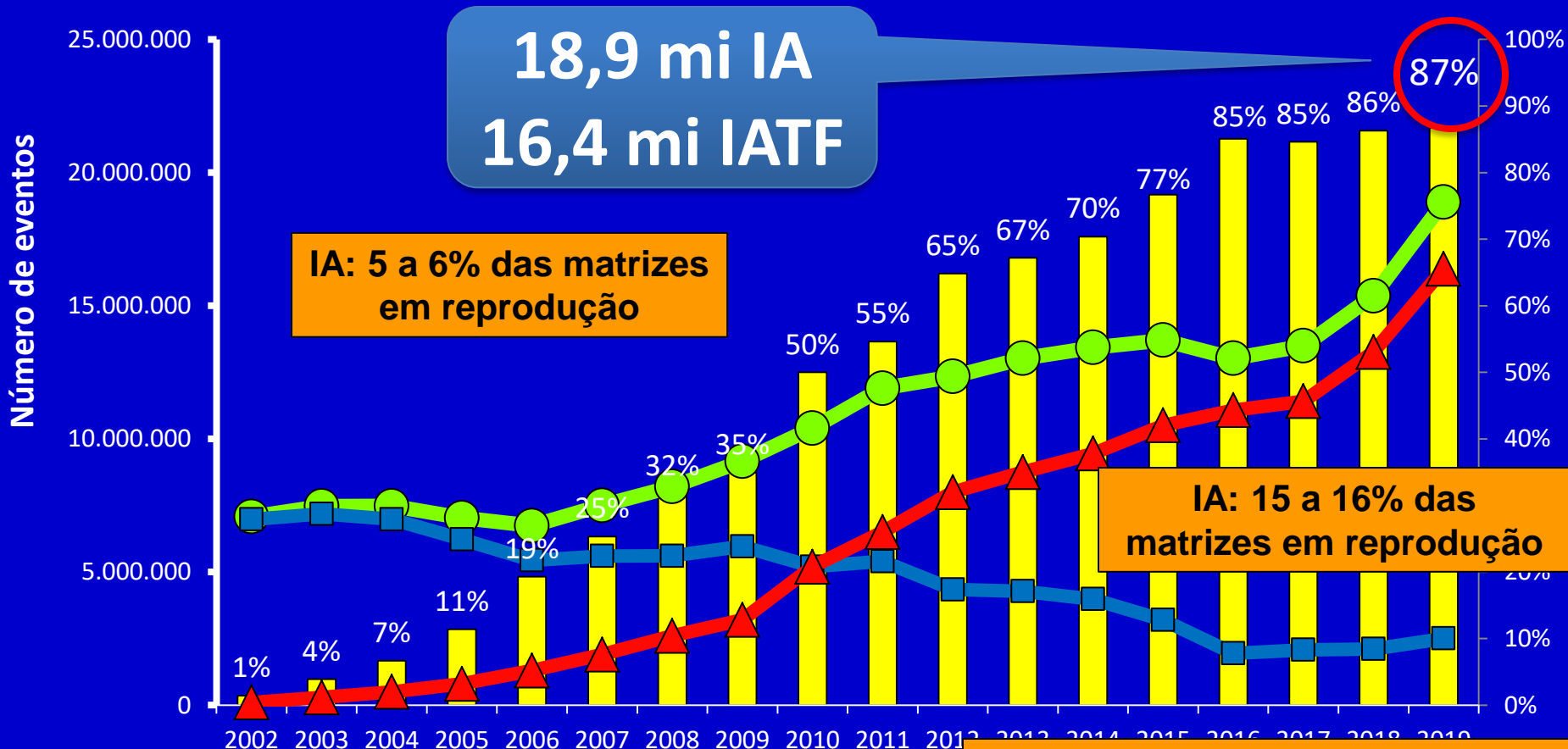
D9/10/11





Mercado da IA e da IATF no Brasil (2019)

■ % IATF/IA ● Número de IA (ASBIA) ■ Detecção de Cio + IA ▲ Número de IATF



~ 4.000 veterinários
(3.500 IATF/especialista)

**O futuro da reprodução animal é
controlar o crescimento
folicular e a ovulação para
otimizar a aplicação de
biotecnologias da reprodução
para o melhoramento genético
com alta eficiência reprodutiva**