

Efeito do hipotireoidismo induzido na resposta superovulatória em novilhas de corte mestiças

Carlos Maia Bettini^{1*}, Gentil Vanini de Moraes², Luiz Paulo Rigolon², Luiz Carlos Tadeu Capovilla¹, Fabio Luiz Bim Cavalieri³ e Elias Nunes Martins²

¹Centro Universitário de Maringá (Cesumar), Av. Guedner, 1610, 87050-390, Maringá, Paraná, Brasil. ²Departamento de Zootecnia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. ³Centro de Reprodução, Centro Universitário de Maringá (Cesumar). *Autor para correspondência. e-mail: bettini@prontodog.com

RESUMO. Estudou-se o efeito do hipotireoidismo induzido sobre a resposta ovariana à superovulação, à atividade do corpo lúteo e ao ganho de peso em novilhas de corte mestiças ($\frac{1}{2}$ *Bos Taurosx**Bos Indicus*). Nas análises estatísticas realizadas, não foi observada a influência dos tratamentos sobre a variação de peso ($P>0,05$). Os níveis de T_3 , T_4 e TSH foram, respectivamente, $1,31\pm 0,77$, $16,71\pm 0,44$ e $10,35\pm 5,74$ para o grupo tratado e $2,08\pm 0,77$, $57,46\pm 0,44$ e $2,08\pm 5,74$ para o controle ($P<0,05$). O número de embriões viáveis e de estruturas totais colhidas foi, respectivamente, de 2,52 e de 4,86 nos animais hipotireóides e de 2,67 e 5,60 nos controles, não havendo diferença ($P>0,05$). Desse modo, concluiu-se que o hipotireoidismo não afetou a resposta superovulatória, a atividade do corpo lúteo e a variação de peso.

Palavras-chave: embrião, ganho de peso, hipotireoidismo, novilhas, função reprodutiva.

ABSTRACT. Induced hypothyroidism on the superovulatory response in crossbred beef heifers. This study was aimed at the effect of hypothyroidism induced on the ovarian superovulation response, corpus luteum activity, and the weight gain in crossbred heifers ($\frac{1}{2}$ *Bos taurosx**Bos indicus*). The data showed that the females weight remained the same ($P>0.05$) even after the treatment. The levels of T_3 , T_4 e Tsh values were respectively 1.31 ± 0.77 , 16.71 ± 0.44 and TSH 10.35 ± 5.74 to treated animals, and 2.08 ± 0.77 , 57.46 ± 0.44 , 2.08 ± 5.74 to control group ($P<0.05$). There was no difference between them ($P>0.05$) considering the number of viable embryos and total number of structures 2.52 and 4.86 for the induced animals, and 2.67 and 5.60 for the control group respectively. Therefore, the results demonstrated that the hypothyroidism did not affect the superovulatory response, the corpus luteum activity, or the weight variation.

Key words: embryo, weight gain, hypothyroidism, heifers, reproductive function.

Introdução

Existe uma possível relação entre a atividade da tireóide e a atividade reprodutiva em vacas Brahman, durante o outono. Provavelmente, os padrões de sazonalidade da reprodução em *Bos taurus indicus* são mediados, parcialmente, por meio da atividade da tireóide e de suas relações indiretas com outros fatores, incluindo status nutricional e fotoperíodo (Moraes *et al.*, 1998).

As estações do ano e os meses dentro de cada estação apresentam grandes efeitos sobre a secreção dos hormônios da tireóide em vacas de leite (Mixner *et al.*, 1962; Capuco *et al.*, 2001; Pezzi *et al.*, 2003). Essas mudanças, todavia, podem ser amenizadas em animais submetidos ao hipotireoidismo induzido (Dawson *et al.*, 1985) e isso pode indicar um efeito

direto dos hormônios da tireóide sobre a resposta ovariana às gonadotrofinas. A hipótese seria a de que o hipotireoidismo poderia melhorar a resposta ovariana à superovulação, aumentando a sensibilidade do ovário ao hormônio foliculo estimulante (FSH). Stewart *et al.* (1994b) afirmaram que, em bovinos, os hormônios tireoideanos podem estar envolvidos com a secreção de gonadotrofinas. Não têm sido encontradas funções específicas dos hormônios da tireóide sobre o sistema reprodutivo, mas esses hormônios devem ter uma ação permissiva e, talvez, aumentem as ligações entre os neurônios responsáveis pela síntese de GnRH (Parkinson e Follet, 1994; Capuco *et al.*, 2001).

No entanto, não se explica o mecanismo de ação da tireóide e do status energético metabólico sobre a resposta ovariana às gonadotrofinas foliculo estimulante em

novilhas de corte. Mudanças endócrinas também podem estar envolvidas, pois o hipotireoidismo aumentou a secreção de GnRH em vacas (Webster *et al.*, 1991) e aumentou a secreção de gonadotrofina da adenohipófise em novilhas (Stewart *et al.*, 1994a).

Embora o modo de ação não tenha sido elucidado, uma relação entre o decréscimo da atividade da tireóide e o aumento da reposta ovariana ao FSH exógeno foi demonstrada por Bernal *et al.* (1999). Ainda assim as informações referentes aos efeitos da atividade da tireóide sobre a competência reprodutiva, em bovinos, são limitadas.

Não há estudos que expliquem o mecanismo de ação da tireóide e o status energético e metabólico sobre a resposta ovariana às gonadotrofinas foliculos estimulantes em novilhas de corte. Desse modo, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do hipotireoidismo induzido sobre a resposta ovariana à superovulação, à atividade do corpo lúteo e ao ganho de peso em novilhas de corte mestiças.

Material e métodos

No experimento, foram utilizadas 14 novilhas de corte mestiças ½ Nelore e ½ Simental, com idade entre 18 e 20 meses e peso médio inicial de 305,7 kg. Elas foram distribuídas, igualmente e ao acaso, em dois grupos, um de controle e outro, hipotireóideo, ambos com 7 animais, recebendo dieta de acordo com as exigências do NRC (1996). O grupo hipotireóideo teve, adicionados à ração diária, 4 mg kg⁻¹ de peso vivo de 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) e, antes de iniciar o experimento, os animais foram adaptados à dieta por um período de 30 dias.

Para determinar o ganho de peso, foram realizadas pesagens a cada 15 dias, possibilitando a readequação da quantidade de PTU a ser adicionada na ração concentrada em função do peso real dos animais. Após 30 dias de alimentação controlada, iniciou-se o primeiro programa de superovulação (Tabela 1), que foi repetido por mais 3 vezes com intervalo de 45 dias após a coleta.

Tabela 1. Programa de administração do hormônio superovulatório de quatro dias.

Table 1. Schedule of administration of superovulatory hormone during four days.

DIAS Days	MANHÃ Morning		TARDE Evening	
	mL	UI	MI	UI
	mL	IU	mL	IU
1	4	50	4	50
2	3	37,5	3	37,5
3	2	25+PGF2α (1 dose)	2	25+ PGF2α (1/2 dose)
4	1	12,5	1	12,5

PGF2α = Prostaglandina F2α
PGF2α = Prostaglandin F2α

Os embriões colhidos foram classificados de acordo com o estágio de desenvolvimento e de qualidade (Dorn e Kraemer, 1987). As amostras de

sangue foram coletadas 24 horas antes do início do experimento e, quinzenalmente, até o último tratamento superovulatório, objetivando analisar as concentrações de triiodotironina (T₃), de tiroxina (T₄), e de hormônio estimulante da tireóide (TSH), estrógeno, progesterona e cortisol, pelo método *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (Williams, 1989; Abbas *et al.*, 2000).

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, por meio da metodologia de modelos lineares generalizados (Nelder e Wedderburn, 1972), usando-se o software GLIM 4.0.

Para a parte sistemática, foi admitido um modelo linear que inclui os efeitos de tratamento. Após o estudo descritivo dos dados, procedeu-se à análise de deviance que consiste em aplicar o teste F ou χ^2 para verificar a significância da razão de verossimilhança para determinada distribuição sob diferentes modelos. A variável variação de peso do animal, durante o experimento, foi analisada por meio do método de Quadrados Mínimos, a 5% de probabilidade, de acordo com o modelo:

$$Y_{ijk} = \mu + t_i + a_j / t_i + b_1(\bar{d}_k - d) + b_2(\bar{d}_k - d)^2 + b_3(\bar{d}_k - d)^3 + b_4(\bar{p} - p) + e_{ijk}$$

em que:

Y_{ijk} = a variação de peso do animal j, submetido ao tratamento i, no dia k do experimento; μ = a constante geral; t_i = o efeito do tratamento; $i = 1$ e 2 ; a_j / t_i = o efeito do animal j submetido ao tratamento i; b_1 = o coeficiente de regressão linear da variação de peso em função do dia do experimento; b_2 = o coeficiente quadrático de regressão da variação de peso em função do dia do experimento; b_3 = o coeficiente cúbico de regressão da variação de peso em função do dia do experimento; d_k = o dia k durante o experimento; d = a média de duração do experimento; b_4 = o coeficiente linear de regressão da variação de peso em função do peso no início do período experimental; p = o peso do animal no início do período experimental; \bar{p} = a média de peso no início do período experimental; e_{ijk} = o erro aleatório associado a cada observação y_{ijk}.

As características referentes aos parâmetros hormonais foram analisadas por meio do programa SAEG (Sistema de Análises Estatísticas e Genéticas, 1997), de acordo com o modelo:

$$Y_{ijk} = \mu + t_i + a_k / t_i + b_1(c_i - \bar{c}) + b_2(c_i - \bar{c})^2 + e_{ijk}$$

em que:

Y_{ijk} = níveis hormonais do animal k, submetido ao tratamento i, no dia j do experimento; μ = constante geral; t_i = efeito do tratamento $i = 1$ e 2 ; a_k / t_i = efeito do animal k submetido ao tratamento i; b_1 =

coeficiente de regressão linear dos níveis hormonais em função do dia do experimento; b_2 = coeficiente de regressão quadrática dos níveis hormonais em função do dia do experimento; c_i = dia da coleta i ; \bar{c} = média dos dias da coleta; e_{ijk} = o erro aleatório associado a cada observação y_{ijk} .

Resultados e discussão

O ganho de peso médio diário no período experimental não foi influenciado ($P>0,05$) pelo hipotireoidismo induzido com PTU. A variação de peso no período experimental é representada por uma equação cúbica (Figura 1).

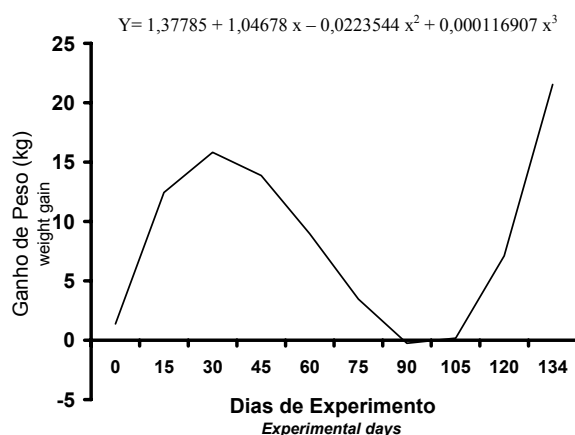


Figura 1. Variação de peso de novilhas de corte mestiças 1/2 Nelore x 1/2 Simental tratadas com 6-n-Propyl-2-thiouracil e controles, durante 134 dias de experimento.

Figure 1. Weight variation in heifers 1/2 Nelore x 1/2 Simental crossbred treated with 6-n-Propyl-2-thiouracil and controls during 134 experimental days.

De acordo com Blaxter *et al.* (1949), Burroughs *et al.* (1958), Miller *et al.* (1974), Kennedy *et al.* (1977), Schillo (1992), Owens e Goetsch (1993) e Bernal *et al.* (1999), o hipotireoidismo reduziu o tempo de passagem dos alimentos pelo trato digestivo dos animais e aumentou a digestibilidade da matéria seca, colocando mais energia à disposição do organismo, em especial, por causa do aumento da presença do ácido propiônico no rúmen, aumentando também a docilidade dos animais. Além disso, o metabolismo corporal torna-se reduzido em animais hipotireóides (Blaxter *et al.*, 1949; Miller *et al.*, 1974; Kennedy *et al.*, 1977; Rumsey *et al.*, 1990; Thrift *et al.*, 1999a; Thrift *et al.*, 1999b). Esses fatores citados favorecem a hipótese de maior ganho de peso nos animais hipotireóides, mas não foi o que se observou no presente estudo, provavelmente por serem animais em crescimento e com bom potencial para ganho de peso, o que minimizou essas diferenças.

O hipotireoidismo induzido não influenciou ($P>0,05$) o número de corpos lúteos, o número de

estruturas totais, o número de embriões viáveis e de estruturas degeneradas (Tabela 2). Os resultados aqui observados diferem dos observados por Moraes *et al.* (1996) e por Moraes *et al.* (1998), os quais observaram melhor resposta reprodutiva de vacas Brahman hipotireóides, no outono, embora não tivessem trabalhado com superovulação.

Moenter *et al.* (1991) levantaram a possibilidade de ocorrer menor índice de embriões em animais hipotireóides, pois esse estado pode reduzir a liberação de LH (hormônio luteinizante), reduzindo, conseqüentemente, a luteinização folicular, fator mencionado também por Bernal *et al.* (1999), em vacas Brahman.

Tabela 2. Influência do hipotireoidismo na resposta superovulatória em novilhas de corte 1/2 Nelore x 1/2 Simental, durante o período experimental.

Table 2. Hypothyroidism influence on superovulatory response in 1/2 Nelore x 1/2 Simental crossbred heifers, during experimental period.

Parâmetros Parameters	Tratamentos* Treatments	
	PTU PTU	Controle Control
Corpos Lúteos Ovário Direito Right ovary corpus luteum	4,86 ± 3,85	7,33 ± 4,15
Corpos Lúteos Ovário Esquerdo Left ovary corpus luteum	5,05 ± 4,24	7,27 ± 4,06
Total de Corpos Lúteos Corpus luteum total	9,90 ± 7,75	14,60 ± 8,04
Mórula Compacta (MC) Compact morule	1,19 ± 2,60	2,27 ± 3,13
Blastocisto Inicial (BLI) Early blastocist	0,14 ± 0,65	0,13 ± 0,35
Blastocisto (BL) Blastocist	1,19 ± 2,91	0,27 ± 0,59
Degenerados (DG) Degenerated	1,57 ± 0,15	2,00 ± 0,23
Não fertilizados (INF) Unfertilized	0,76 ± 2,05	0,87 ± 2,33
Estruturas Viáveis (MC + BLI + BL) Viable structures	2,52 ± 5,97	2,67 ± 3,29
Estruturas Não Viáveis (DG + INF) No viable structures	2,33 ± 3,95	2,87 ± 3,91
Total de Estruturas Structures total	4,86 ± 8,04	5,60 ± 5,62

* Análise ($P>0,05$); PTU = 6-n-propyl-2-thiouracil.

*Analyse ($P>0,05$).

A faixa de idade desses animais, possivelmente, não estimulou os fatores que podem melhorar a sensibilidade ao FSH exógeno, como o aumento de produção ruminal de propionato (Buschmich *et al.*, 1980), a redução da síntese de esteróides (Chandrasekhar *et al.*, 1985; Maruo *et al.*, 1987; Mattheij *et al.*, 1995), aumento da insulina (Harrison e Randel, 1986), a melhora do estado nutricional (Rasby *et al.*, 1991; Schillo, 1992; Hernandez *et al.*, 2003), aumento na síntese de GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas (Clarke, 1988; Webster *et al.*, 1991), todos fatores que poderiam exercer efeito permissivo para melhorar as conexões nervosas. Bernal *et al.* (1999) também não notaram diferença na quantidade de embriões colhidos em vacas Brahman hipotireóides e controle, o que coincide com as observações deste trabalho em relação ao número total de embriões, sendo de 4,86±8,04 e 5,60±5,62, para os

animais experimentais e controle, respectivamente (Tabela 2).

Vera-Avila *et al.* (1996) não verificaram, em vacas Brahman, influência do hipotireoidismo na dinâmica folicular, o que, de certo modo, poderia justificar os resultados deste estudo, pois, para a obtenção de resultados superiores, esperar-se-ia incremento no crescimento de foliculos. Cabell e Esbenschade (1990) e John *et al.* (1995), no entanto, salientaram a existência de influências negativas do hipo ou do hipertireoidismo na ovulação de outras espécies animais como ratos e ovinos.

No presente estudo, verificaram-se valores de T_4 inferiores a 20 ng mL^{-1} por volta dos 29 dias de experimento, mantendo a estabilidade ao redor de 5 ng mL^{-1} dos 40 dias ao final do experimento. O TSH, por seu turno, por volta dos 20 dias de tratamento aumentou cerca de cinco vezes em relação ao controle, atingindo valores de 10 ng mL^{-1} de sangue. Portanto os animais tratados com PTU atingiram o hipotireoidismo se comparados à literatura. Na Tabela 3, estão relacionados os valores médios de triiodotironina (T_3), tiroxina (T_4), hormônio estimulante da tireóide (TSH), estrógeno, progesterona e cortisol. Os valores médios de triiodotironina (T_3) e de tiroxina (T_4) dos animais tratados com PTU são inferiores ($P < 0,05$) ao do grupo controle, caracterizando o hipotireoidismo, isso somado à significativa elevação do TSH ($P < 0,05$).

Tabela 3. Valores médios de triiodotironina (T_3), de tiroxina (T_4), de hormônio estimulante da tireóide (TSH), de estrógeno, de progesterona e de cortisol dos animais tratados com 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) na dose de $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$ e do grupo controle.

Table 3. Mean values of triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), thyroid stimulating hormone (TSH), estrogen, progesterone, cortisol from animals treated with 4 mg/kg/day of 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) and control group.

	Controle Control	PTU PTU
Triiodotironina (ng mL^{-1}) Triiodothyronine (ng mL^{-1})	$2,08 \pm 0,77^a$	$1,31 \pm 0,77^b$
Tiroxina (ng mL^{-1}) Thyroxine (ng mL^{-1})	$57,46 \pm 0,44^a$	$16,79 \pm 0,44^b$
TSH (ng mL^{-1}) TSH (ng mL^{-1})	$2,08 \pm 5,74^a$	$10,35 \pm 5,74^b$
Estrógeno (pg mL^{-1}) Estrogen (pg mL^{-1})	$11,57 \pm 9,87^a$	$13,58 \pm 9,87^a$
Progesterona (ng mL^{-1}) Progesterone (ng mL^{-1})	$4,55 \pm 3,40^a$	$4,64 \pm 3,40^a$
Cortisol ($\mu\text{g mL}^{-1}$) Cortisol ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	$4,51 \pm 5,02^a$	$5,82 \pm 5,02^a$

a,b-Médias seguidas de letras diferente na mesma linha diferem entre si estatisticamente ($P < 0,05$).

a,b-Average with different letters, in the same row, are statistically different ($P < 0,05$).

As novilhas tratadas com PTU demonstraram que a função enzimática das deiodinases foi suprimida a partir de 21 dias do início do experimento, demonstrado pela queda dos níveis séricos de T_3 ($P < 0,05$). Resultados semelhantes foram encontrados por Thrift *et al.* (1999a), Thrift *et al.* (1999b) e Moraes *et al.* (1998), mas a partir dos 28 dias e trabalhando com animais adultos.

Os animais controle deste trabalho revelaram

variações nos teores de T_3 ($P < 0,05$), ao longo dos 120 dias de experimento, conforme ilustra a Figura 2, mas, nos animais tratados com PTU, verificou-se queda de T_3 nos primeiros 40 dias de tratamento, havendo estabilidade dessa data até o final do estudo. Bernal *et al.* (1999), por sua vez, não constataram variações nos animais controle ao longo dos 49 dias de experimento, bem como Thrift *et al.* (1999a), ao trabalharem com novilhas. Era de se esperar que também houvesse constância na produção de T_3 ao longo do experimento, nos animais desse estudo, pois eram animais de mesmo padrão racial, de mesma idade, mantidos nas mesmas condições ambientais e recebendo a mesma alimentação, fatores que, de acordo com Cunningham (1999), poderiam fazer variar os teores de T_3 . Poder-se-ia suspeitar das condições climáticas como fator mais importante, pois, na época do experimento, houve período de estiagem longa e períodos de chuvas. Chamam a atenção os valores médios aqui obtidos de $2,08 \text{ ng mL}^{-1}$ de sangue contra $1,46 \text{ ng mL}^{-1}$ de Bernal (1999), mas que se assemelham aos $2,1 \text{ ng mL}^{-1}$ observados por Thrift *et al.* (1999a).

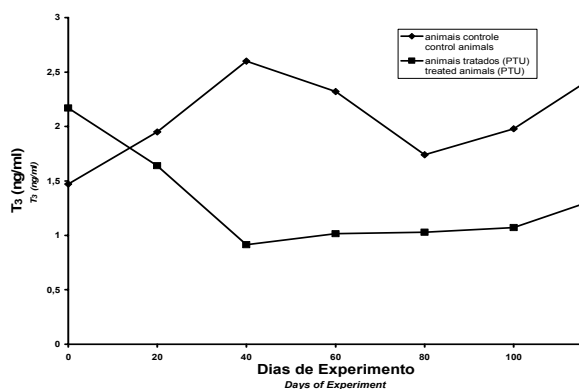


Figura 2. Valores médios de triiodotironina (T_3) dos animais controles e tratados com 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$), durante o período experimental de 120 dias em novilhas $\frac{1}{2}$ Nelore x $\frac{1}{2}$ simental.

Figure 2. Average triiodothyronine (T_3) values from controls and treated with 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) $\frac{1}{2}$ Nelore x $\frac{1}{2}$ Simental crossbreed heifers during 120 days of experimental period.

O PTU é uma droga antitireoideana e age de dois modos: a primeira forma é a ação em baixas doses (1 mg kg^{-1} de peso corporal), que causa a depressão da enzima 5' monodeiodinase responsável pela conversão de T_4 para T_3 , caracterizando, principalmente, uma ação periférica, atuando nos tecidos não-tireoideanos. A segunda forma é a ingestão de altas doses (4 mg kg^{-1} de peso corporal) de PTU, que tem o efeito direto sobre a glândula tireóide, inibindo a iodinação da tireoglobulina e as ligações das tirosinas iodinadas para formar os hormônios tireoideanos (Thrift *et al.*, 1999a). Dessa forma, explica, neste experimento, o efeito dos tratamentos sobre os teores sanguíneos de T_3 e T_4 , sendo verificada uma redução significativa ($P < 0,05$) desses hormônios nos animais que ingeriram PTU.

A diminuição dos valores de T_3 nos animais hipotireóides foi mais rápida (21 dias) que de T_4 (28 dias). Isso ocorreu porque, uma vez sintetizado, o hormônio tireoideano T_4 permanece no lúmen dos ácinos, extracelularmente, até que seja liberado (Cunningham, 1999).

O armazenamento extracelular de hormônio, dentro de uma glândula endócrina, permite que a tireóide possa ter grande reserva de hormônio por algum período (Cunningham, 1999). Os resultados mostram também o declínio da concentração dos níveis séricos de T_4 (Figura 3) e a elevação de TSH (Figura 4), o que é indicativo da diminuição da síntese dos hormônios tireoideanos pela glândula tireóide, provocados pela ação do PTU.

De acordo com Lissitzky (1990), o desenvolvimento e a atividade da tireóide devem-se ao hormônio tireotrófico (TSH). O TSH age nos receptores da tireóide, promovendo a síntese e a liberação dos hormônios da tireóide, principalmente a tiroxina (T_4), mas também, em menor quantidade, de 3,3',5-Triiodotironina (T_3) (Huszenicza *et al.*, 2002). A síntese e a liberação de TSH são controladas pelo eixo hipotálamo/hipófise, em que, primariamente, o hipotálamo sintetiza um neuropeptídeo, o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), produzido no núcleo paraventricular hipotalâmico, que estimula a hipófise a sintetizar o hormônio estimulante da tireóide (TSH) (Huszenicza *et al.*, 2002). Esse hormônio é sintetizado pela adenohipófise e liberado em ondas pulsáteis padrões, quando os hormônios circulantes da tireóide se encontram reduzidos (Brabant *et al.*, 1990; Stewart *et al.*, 1994a; Huszenicza *et al.*, 2002).

Neste experimento, o fornecimento de 4 mg kg^{-1} de peso corporal de PTU levou a um efeito direto sobre a glândula tireóide, inibindo a iodinação da tireoglobulina e as ligações das tirosinas iodinadas para formar os hormônios tireoideanos, conforme observado por Thrift *et al.* (1999a) e, conseqüentemente, um estímulo hipofisário para sintetizar TSH.

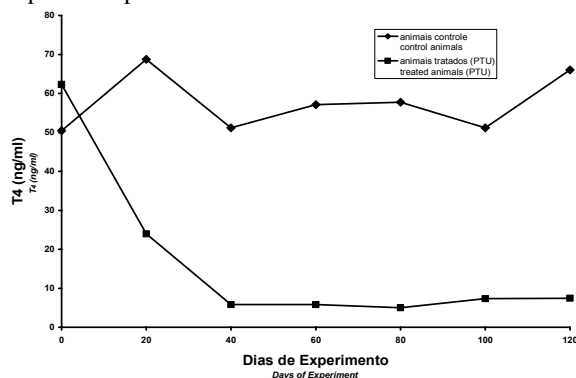


Figura 3. Valores médios de tiroxina (T_4) dos animais tratados com 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$) e do grupo controle, durante o período experimental de 120 dias.

Figure 3. Average Thyroxine (T_4) values from controls animals and treated with 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) during 120 days of experimental period in $1/2$ Nelore \times $1/2$ Simental crossbred heifers.

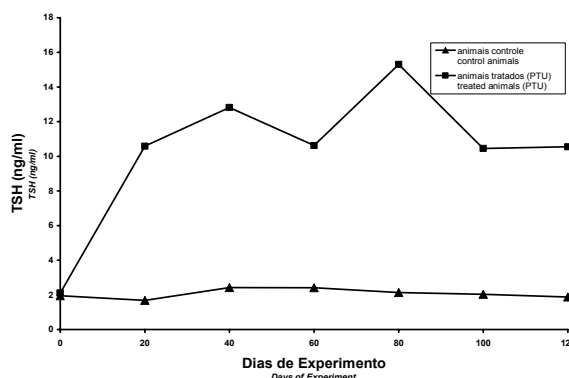


Figura 4. Valores médios do hormônio estimulante da tireóide (TSH) dos animais tratados com 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$) e do grupo controle, durante o período experimental 120 dias em novilhas $1/2$ Nelore \times $1/2$ Simental.

Figure 4. Average thyroid stimulating hormone (TSH) values from animals treated with 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) and control group during 120 days of experimental period in $1/2$ Nelore \times $1/2$ Simental crossbred heifers.

Isso pode ser observado com a análise dos valores médios de TSH, que demonstraram efeito significativo ($P < 0,05$) entre os animais do grupo controle ($2,08 \pm 5,74$) e do grupo tratamento ($10,35 \pm 5,74$), caracterizando um aumento nos tratados com PTU em relação aos controles, de cerca de 5 vezes.

O aumento nos valores de TSH, em animais hipotireóides, deve-se ao gene do TRH, que é ativado quando diminuem sericamente as concentrações dos hormônios tireoideanos, aumentando, dessa forma, a concentração de TRH e, conseqüentemente, de TSH pela hipófise; mas o aumento de TSH, de T_3 e de T_4 age, inibindo a produção do TRH (Huszenicza *et al.*, 2002). Sob a influência do TSH, o iodo é ativamente transportado para o interior da tireóide, onde é imediatamente oxidado e ligado à tirosina que ultimarará a síntese dos hormônios da tireóide (Lissitzky, 1990). Essas reações foram bloqueadas pela ação do PTU, impedindo, desse modo, a formação dos hormônios tireoideanos. As concentrações de estrógeno e de progesterona foram mais elevadas no grupo tratado em relação ao controle, mas não diferiram significativamente ($P > 0,05$), conforme mostram as Figuras 5 e 6. Segundo Spicer *et al.* (2001), T_3 e T_4 têm um pequeno ou efeito algum sobre a atividade da aromatase.

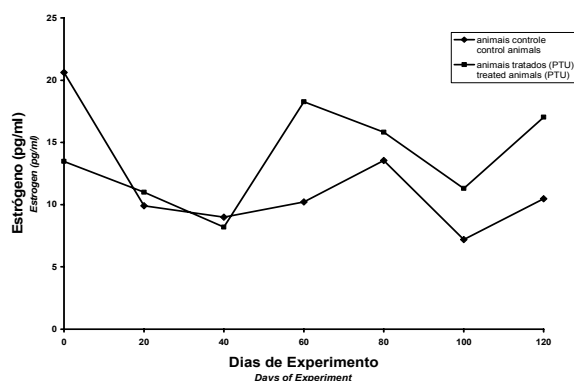


Figura 5. Valores médios de estrôgeno dos animais tratados com 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$) e do grupo controle, durante o período experimental de 120 dias em novilhas $\frac{1}{2}$ Nelore \times $\frac{1}{2}$ Simental.

Figure 5. Average estrogen values from animals treated with 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) and control group during 120 days of experimental period in $\frac{1}{2}$ Nelore \times $\frac{1}{2}$ Simental crossbreed heifers.

Receptores de hormônios tireoideanos e/ou ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) foram detectados nas células da granulosa de folículos antrais pré-ovulatórios de suínos e de humanos, caracterizando a ação de T_3 e de T_4 , diretamente sobre a estereoidogênese (Huszenicza *et al.*, 2002).

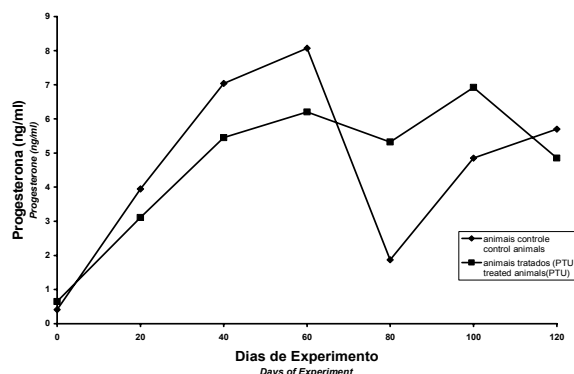


Figura 6. Valores médios de progesterona dos animais tratados com 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$) e do grupo controle, durante o período experimental de 120 dias em novilhas $\frac{1}{2}$ Nelore \times $\frac{1}{2}$ Simental.

Figure 6. Average progesterone values from animals treated with 6-n-propyl-2-thiouracil ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) and control group during 120 days of experimental period in $\frac{1}{2}$ Nelore \times $\frac{1}{2}$ Simental crossbreed heifers.

Notaram efeito estimulatório de T_3 e de T_4 sobre a síntese de androstenediona, que leva à produção de um importante precursor estrogênico para a célula da granulosa e de um aumento da síntese de estrôgeno, indiretamente, *in vivo*. Dessa forma, os autores supõem que T_3 e T_4 regulem a estereoidogênese folicular em bovinos e que esse efeito pode ser considerado parte de uma regulação de um complexo multi-hormonal.

Trabalhando com vacas Brahman, Bernal *et al.* (1999) encontraram maior concentração de progesterona ($P < 0,10$) no fluido folicular dos animais hipotireóideos em relação aos controles. Verificaram

também que os animais hipotireóideos apresentam maior número de corpos lúteos ($P < 0,05$).

Thrift *et al.* (1999b) notaram uma tendência em aumentar a concentração média de progesterona nos animais controle em relação aos hipotireóideos, mas não houve diferença estatística nos primeiros dias do estro, nos primeiros dias com corpo lúteo funcional, na média da concentração de progesterona durante a fase luteal, idade ou peso na puberdade ou em animais gestantes.

Estudos realizados por Bernal *et al.* (1999) mostraram que a concentração sérica de progesterona por grama de tecido luteal, em animais superovulados, foi menor em vacas tratadas com PTU, mas o teor de progesterona luteal em relação à concentração de progesterona sérica foi maior no grupo tratado com PTU, sugerindo que a progesterona foi produzida, mas não liberada na circulação.

Conclusão

Nas condições em que o trabalho foi desenvolvido, pode-se concluir que o fornecimento de 6-n-propyl-2-thiouracil mostrou ser eficiente no bloqueio da atividade do hormônio estimulante da tireóide (TSH) em promover a síntese dos hormônios tireoideanos. No entanto não foram observados efeitos sobre a estereoidogênese, os níveis de cortisol, bem como no ganho de peso dos animais, no número de corpos lúteos, na viabilidade de embriões e no número total de estruturas colhidas, mostrando que a hipótese de maior sensibilidade dos ovários aos hormônios foliculo estimulantes exógenos, nesse tipo de animal, não foi comprovada.

Referências

- ABBAS, A.K. *et al.* *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2000.
- BERNAL, A. *et al.* Effects of induced hypothyroidism on ovarian response to superovulation in Brahman (*Bos indicus*) cows. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 77, p. 2749-2756, 1999.
- BLAXTER, K.L. *et al.* The rule of thyroidal materials and synthetic goitrogens in animal production and appraisal of their practical use. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 8, p. 307-352, 1949.
- BRABANT, G. *et al.* Circadian and pulsatile TSH secretion under physiological conditions. *Horm. Met. Res.*, v. 23 (Suppl.1), p. 12-17, 1990.
- BUSHMICH, S.L. *et al.* Effect of dietary monensin on ovarian response following gonadotropin treatment in prepuberal heifers. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 51, p. 692-697, 1980.
- BURROUGHS, W. *et al.* Effects of methimazole on thyroid and live weights of cattle. *Science*, p. 128-147, 1958.
- BUSHMICH, S.L. *et al.* Effect of dietary monensin on

- ovarian response following gonadotropin treatment in prepuberal heifers. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 51, p. 692-697, 1980
- CABELL, S.B.; ESBENSHADE, K.L. Effect of feeding thyrotropin-releasing hormone to lactating sows. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 68, p. 4292-4302, 1990.
- CAPUCO, A.V. *et al.* Effect of somatotropin on thyroid hormones and cytokines in lactating dairy cows during *ad libitum* and restricted feed intake. *J. Dairy Sci.*, Savoy, v. 84, p. 2430-2439, 2001.
- CHANDRASEKHAR, Y. *et al.* Activity of the hypothalamo-pituitary axis and testicular development in prepuberal ram lambs with induced hypothyroidism or hyperthyroidism. *Endocrinology*, v. 117, p. 1645-1651, 1985.
- CLARKE, I. J. Gonadotrophin-releasing hormone secretion (GnRH) in anestrus ewes and the induction of GnRH surges by oestrogen. *J. Endocrinol.*, Woodlands, v. 117, p. 355-360, 1988.
- CUNNINGHAM, J. G. *Tratado de fisiologia veterinária*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1999.
- DAWSON, A. *et al.* Hypothalamic gonadotrophin-releasing hormone and pituitary and plasma FSH and prolactin during photostimulation and photorefractoriness in intact and thyroidectomized starlings (*Sturnus vulgaris*). *J. Endocrinol.*, Woodlands, v. 105, p. 61-77, 1985.
- DORN, C.G.; KRAEMER, D.C. Bovine embryo grading. Texas A&M University, College of veterinary Medicine, College Station, TX, p. 1-17. (*Mimeo.*), 1987.
- HARRISON, L. M.; RANDEL, R.D. Influence of insulin and energy intake on ovulation rate, luteinizing hormone and progesterone in beef heifers. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 63, p. 1228-1235, 1986.
- HERNANDEZ, J.A. *et al.* Ovarian cyclicity in thyroid-suppressed ewes treated with propylthiouracil immediately before onset of seasonal anestrus. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 81, p. 29-34, 2003.
- HUSZENICZA, Gy. *et al.* Clinical endocrinology of thyroid gland function in ruminants. *Vet. Med.*, v. 47, p. 199-210, 2002.
- JOHN, G.A. *et al.* Effects of chronic thyroid treatment on cycling, ovulation, serum reproductive hormones and ovarian LH and prolactin in rats. *Endocrine*, v. 3, p. 121-127, 1995.
- KENNEDY, P.M. *et al.* Studies on the relationship between thyroid function, cold acclimation and retention time digesta sheep. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 45, p. 1084-1090, 1977.
- LISSITZKY, S. Thyroid hormones. In: BAULIEU E.; KELLY P. (Ed.). *Hormones*. Paris, France: Hermann Publishers in Arts and Science. 1990. p. 341-374.
- MARUO, T. *et al.* The role of thyroid hormone as a biological amplifier of the actions of follicle-stimulating hormone in the functional differentiation of cultured porcine granulosa cells. *Endocrinology*, v. 121, p. 1222-1241, 1987.
- MATTHEIJ, J.A.M. *et al.* Effect of thyroidism on the pituitary-gonadal axis in the adult female rat. *J. Endocrinol.*, Woodlands, v. 146, p. 87-94, 1995.
- MIXNER, J.P. *et al.* Effects of breed, stage of lactation, and season of the year on thyroid secretion rate of dairy cows as determined by the chemical thyroxine turnover method. *J. Dairy Sci.*, Savoy, v. 45, p. 999-1002, 1962.
- MILLER, J.K. *et al.* Effects of thyroid status on digestive tract fill and flow rate of undigested residues in cattle. *J. Dairy Sci.*, Savoy, v. 57, p. 193-197, 1974.
- MOENTER, S.W. *et al.* Role of the thyroids gland in seasonal reproduction: thyroidectomy blocks seasonal suppression of reproductive neuroendocrine activity in ewes. *Endocrinology*, v. 128, p. 1337-1344, 1991.
- MORAES, G.V. *et al.* Induced hypo- and hyperthyroidism in Brahman cows. I. Body weight, body condition score, rectal temperature and estrous cycle characteristics. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 74 (Suppl. 1), p. 449, 1996.
- MORAES, G.V. *et al.* Influence of hypo or hyperthyroidism on ovarian function in Brahman cows. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 76, p. 871-879, 1998.
- NELDER, J.; WEDDERBURN, R.W.M. Generalized linear models. *J. Res. Stat. Sci.*, v. 135, p. 370-384, 1972.
- NRC-NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Nutrient requirements of beef cattle*. 7. ed. Washington, D.C.: National Academic Press, 1996.
- OWENS, F.N.; GOETSCH, A.L. Ruminant fermentation. In: CHURCH D.D. (Ed.). *The Ruminant Animal*. Prospect Heights: Waveland Press. 1993. p. 145.
- PARKINSON, T.J.; FOLLET, B.K. Effect of thyroidectomy upon seasonality in rams. *J. Reprod. Fert.*, v. 101, p. 51-58, 1994.
- PEZZI, C. *et al.* 5'-Deiodinase activity and circulating thyronines in lactating cows. *J. Dairy Sci.*, Savoy, v. 86, p. 152-158, 2003.
- RASBY, R.J. *et al.* Influence of nutrition and body condition on pituitary, ovarian, and thyroid function of nonlactating beef cows. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 19, p. 2073-2080, 1991.
- RHODES, R.C. *et al.* Corpus luteum function in the bovine: In vivo and in vitro evidence for both a seasonal and breedtype effects. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 55, p. 159-167, 1982.
- RUMSEY, T.S. *et al.* Evidence that bovine growth hormone treatment increases the rate of extra thyroidal 5'-monodeiodinase activity in cattle. *Dom. Anim. Endocrinol.*, v. 7, p. 125-134, 1990.
- SCHILLO, K.K. Effects of dietary energy on control of luteinizing hormone secretion in cattle and sheep. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 70, p. 1271-1282, 1992.
- SPICER, L.J. *et al.* Effects of thyroid hormones on bovine granulosa and thecal cell function in vitro: dependence on insulin and gonadotropins. *J. Dairy Sci.*, Savoy, v. 84, p. 1069-1076, 2001
- STEWART, R.E. *et al.* Serum hormones during the estrous cycle and estrous behavior in heifers after administered of propylthiouracil and thyroxine. *Dom. Anim. Endocrinol.*, v. 11, p. 1-12, 1994a.
- STEWART, R.E. *et al.* Serum hormones in response to estradiol and (or) progesterone in ovariectomized cows after thyroidectomy. *Dom. Anim. Endocrinol.*, v. 11, p. 13-24, 1994b.
- THRIFT, T.A. *et al.* Effects of induced hypothyroidism on weight gains, lactation, and reproductive performance of primiparous Brahman cows. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 77, p. 1844-1850, 1999a.

THRIFT, T.A. *et al.* Effects of induced hypothyroidism on growth and reproductive performance of Brahman heifers. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 77, p. 1833-1843, 1999b.

UFV-UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA. Central de processamento de dados (UFV/CPD). *Manual de utilização do Programa SAEG (Sistema para Análises Estatísticas e Genéticas)*. Viçosa: UFRV, 1997. 59p.

VERA-AVILA, H.R. *et al.* Induced hypo-and hyperthyroidism in Brahman cows. II. Follicular dynamics and luteal function during the estrous cycle. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 74 (Suppl. 1), p. 457, 1996.

WEBSTER, J.R. *et al.* Role of the thyroid gland in seasonal reproduction. II. Thyroxine allows a season specific suppression of gonatropin secretion in sheep. *Endocrinology*, v. 129, p. 176-183, 1991.

WILLIAMS, G.L. Modulation of luteal activity in postpartum beef cows through in dietary lipid. *J. Anim. Sci.*, Savoy, v. 67, p. 685-793, 1989.

Received on October 24, 2005.

Accepted on September 16, 2006.