

## CURVA DE CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE $\beta$ -hCG APÓS APLICAÇÃO EXÓGENA DE GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA (hCG) EM VACAS

THIFANI CARLOS SESSIM<sup>1</sup>; FABIANE PEREIRA DE MORAES<sup>2</sup>; JÉSSICA LAZZARI<sup>3</sup>, ÍSIS SOARES DA CUNHA<sup>4</sup>, BERNARDO GARZIERA GASPERIN<sup>5</sup>  
RAFAEL GIANELLA MONDADORI<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas - thifani.sessim99@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas - fabypmoraes@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas - jelazzari@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas - isissoaresdacunha04@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas - bggasperin@gmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas - rgmondadori@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

O Brasil atualmente conta com um rebanho que ultrapassa a marca de 224 milhões de cabeças de gado (IBGE, 2021), desempenhando um importante papel na exportação de carne bovina. No ano de 2022, as exportações excederam dois milhões de toneladas, o que evidencia o constante crescimento deste mercado. Embora detenha o segundo maior rebanho bovino do mundo, sua produção ainda é inferior à dos Estados Unidos, país que ocupa a quarta posição no *ranking* mundial em relação ao tamanho do rebanho, com menos da metade do número de cabeças presentes no rebanho brasileiro (ABIEC, 2023).

Desta forma, se faz necessária a implementação de biotécnicas reprodutivas para aumentar os índices reprodutivos e produtivos de fazendas de corte e leite. Dentre os hormônios disponíveis comercialmente, como indutores de ovulação, estão: o Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH) e os ésteres de estradiol, Benzoato de Estradiol (BE) e Cipionato de Estradiol (CE), os quais possuem ação central no eixo hipotalâmico-hipofisário e, ainda, a Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG), que atua diretamente no ovário, se ligando nos receptores do hormônio luteinizante/coriogonadotrofina (LHCGR) (D'AVILA, 2019).

Dentre os indutores citados, os ésteres de estradiol são os mais amplamente utilizados no Brasil devido a melhor relação custo-benefício, mas possuem uso restrito em muitos países, incluindo o país limítrofe Uruguai, devido aos possíveis efeitos que seus resíduos possam ocasionar à saúde do consumidor (LANE et al., 2008) e alternativas estão sendo testadas para substituição desta classe hormonal, como a hCG. A hCG, é um hormônio que possui efeito luteotrófico que resulta em um aumento na capacidade esteroidogênica do CL (revisado por DE RENSIS et al., 2010, CUNHA et al., 2021).

Um estudo observou um efeito luteotrófico prolongado da hCG em vacas imunocastradas com uma vacina anti-GnRH (Bopriva®, Zoetis), demonstrando o potencial da hCG em induzir a ovulação em vacas com deficiência em gonadotrofinas e manter a atividade esteroidogênica do CL (DELLA MÉA, 2021). Entretanto, os trabalhos que utilizaram a hCG, como indutor de ovulação, variam amplamente em relação aos resultados e às doses utilizadas, sendo que a maioria deles utiliza uma dose superior a 3000 UI, o que inviabiliza a utilização deste hormônio em larga escala devido ao seu alto custo. Com base no acima exposto, torna-se indispensável a investigação de uma dose de hCG que seja viável economicamente e ao mesmo tempo capaz de induzir a ovulação de forma síncrona. E para isso, faz-se necessário o conhecimento do perfil sérico da hCG utilizando-se doses inferiores, possibilitando a posterior avaliação dos seus efeitos

sobre o CL, síntese de progesterona e taxa de prenhez. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo determinar a curva de concentração sérica de  $\beta$ -hCG ao longo do tempo 0h (D0), 24 h (D1), 96 h (D4) e 168 h (D7) a partir da administração de 1000 UI da hCG por via intramuscular em vacas.

## 2. METODOLOGIA

O estudo foi realizado no Centro Agropecuária da Palma, pertencente a Universidade Federal de Pelotas, localizado no município do Capão do Leão. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (código 31587-2020).

Foram utilizadas fêmeas bovinas das raças Jersey e Holandês (n=7), não gestantes e não lactantes, com escore de condição corporal (ECC) entre 2,5 e 4, baseados na escala de 1-5. Os animais tiveram o seu ciclo estral controlado a partir de um protocolo hormonal baseado na introdução de um dispositivo intravaginal (DIV) contendo 1 g de progesterona (P4) no D0 (Primer®, Agener União), que permaneceu durante sete dias, juntamente com a aplicação intramuscular (im) de 2 mg de benzoato de estradiol (RIC-BE®, Agener União). No D7, os DIVs foram removidos e se procedeu com a aplicação im de 400 UI de gonadotrofina coriônica equina (eCG, Sincro eCG®, Ourofino) e de 500  $\mu$ g de prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF, Estron®, Agener União).

No D10, foi realizada a mensuração do diâmetro folicular por ultrassonografia modo B (Sonoscape A5Vet), os animais com folículos de diâmetro superior a 11 mm (n=5) receberam uma administração de 1000 UI de hCG (Chorulon®, MSD Saúde Animal) por via im e foram submetidos a coleta de sangue dos vasos coccígeos, com sistema a vácuo, com tubos sem anticoagulante às 0 h (D0), 24 h (D1), 96 h (D4) e 168 h (D7) após o momento da aplicação do hormônio. O sangue foi centrifugado a 3000 rpm durante dez minutos, o soro foi aspirado, armazenado em microtubos e congelado a -20°C até o envio para um laboratório privado. As dosagens séricas de  $\beta$ -hCG foram realizadas pelo método de quimiluminescência utilizando o kit Helecsys HCG- $\beta$ , com sensibilidade de < 0.6 mIU/mL.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A maior concentração sérica de  $\beta$ -hCG (Figura 1) foi observada 24h após a administração de hCG por via intramuscular. Observou-se uma redução da  $\beta$ -hCG sérica até o quarto dia (96h), sendo que no dia sete após hCG a concentração em todos os animais era inferior a 0,2 mUI/mL (limite inferior do ensaio).

Um estudo conduzido por NASCIMENTO et al. 2013, caracterizou o perfil de hCG circulante, em vacas leiteiras, entre 0 e 168 h após a administração de 3300 UI de hCG, demonstrando maiores concentrações entre 4 e 12 h após o tratamento, posteriormente observou-se uma redução a partir de 24 h atingindo concentrações basais, que não diferiram da hora zero, em 72 h após o tratamento. SCHIMITT et al. relataram um pico na concentração de hCG próximo às 10 h após o tratamento com 3000 UI de hCG em novilhas (1000 UI por via intravenosa e 2000 UI por via intramuscular), essas concentrações diminuíram e apresentaram uma nova elevação por volta das 30 h após a administração, e permaneceram superiores aos níveis basais após o tratamento e em relação ao grupo controle até 66h após o tratamento.. O pico de hCG deste estudo foi observado às 24h, porém este pico poderia ter ocorrido antes se as coletas fossem realizadas com intervalos menores,

ainda, as concentrações máximas de hCG foram inferiores às descritas nos estudos citados, o que se deve às diferenças nas doses utilizadas e momentos de avaliação.

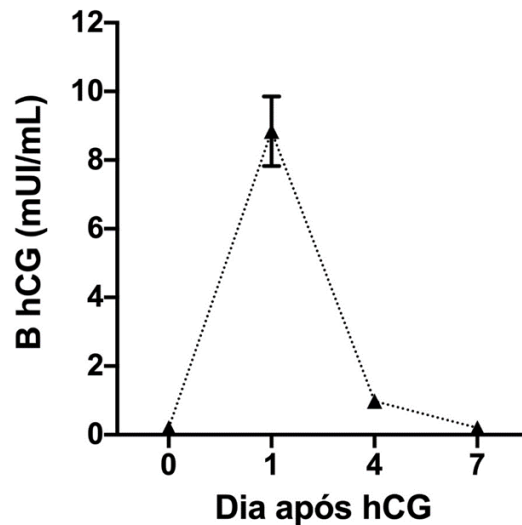


Figura 1- Concentração sérica de  $\beta$ -hCG (mUI/mL) 0 h (dia 0), 24 h (dia 1), 96 h (dia 4) e 168 h (dia 7) após a aplicação de 1000 UI de gonadotrofina coriônica humana (hCG) por via intramuscular em fêmeas bovinas.

A curva da hCG foi analisada em cabras da raça Boer, utilizando 500UI im de hCG, onde amostras de sangue foram coletadas com intervalos de 2h nas primeiras 24h, em intervalos de até 6h nas primeiras 42h e com intervalos de 12h até 114h. Neste estudo o pico da concentração de hCG se deu por volta das 12h, sendo que com 70h as concentrações se igualaram a hora zero obtendo rápida absorção e permanecendo na circulação por um período prolongado (SALEH, 2012). Dados ainda não publicados de um estudo realizado pelo nosso grupo, analisaram a curva de  $\beta$ -hCG em ovinos que receberam 100 UI, 250 UI e 500 UI e observou-se que o pico de hCG ocorreu 6 h após a administração e que o tratamento com 500 UI forneceu um pico maior do hormônio da circulação.

Com base nos resultados obtidos, podemos observar que o perfil de  $\beta$ -hCG após tratamento com 1000 UI de hCG por via im, se comportou de maneira semelhante ao demonstrado por estudos que utilizaram doses superiores, quando se refere a metabolização do hormônio, porém com níveis séricos inferiores. Tais achados abrem perspectivas para a investigação desta dose, economicamente mais viável, sobre a função luteal e taxa de prenhez subsequentes.

#### 4. CONCLUSÕES

Por fim, pode-se concluir com base nos achados deste estudo, utilizando vacas cíclicas e 1000 UI de hCG como indutor de ovulação, que as concentrações séricas de  $\beta$ -hCG atingiram um pico de concentração dentro de 24 h e no sétimo dia retornaram ao nível basal.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIEC – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNE. São Paulo, ABIEC, 2023. Online. Disponível em: <https://www.abiec.com.br/exportacoes/>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

CUNHA, T. O.; MARTINS, J. P. N. Graduate Student Literature Review: Effects of human chorionic gonadotropin on follicular and luteal dynamics and fertility in cattle. *Journal of Dairy Science*, v. 105, n. 10, p. 8401–8410, 2022.

D'AVILA, C. A., MORAES, F. P. D., JUNIOR, T. L., & GASPERIN, B. G. Hormônios utilizados na indução da ovulação em bovinos—Artigo de revisão. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.43, n.4, p.797-802, 2019.

DELLA MÉA R, GONÇALVES P. B. D. **Imunização anti-GnRH como um modelo para estudo da suplementação exógena de gonadotrofinas em fêmeas bovinas**. 2021.

DE RENSIS F, VALENTINI R, GORRIERI F, BOTTARELLI E, LOPEZ-GATIUS F. Inducing ovulation with hCG improves the fertility of dairy cows during the warm season. **Theriogenology**, v.69, p.1077-82, 2008.

GARCIA-ISPIERTO, I.; LLOBERA-BALCELLS, M.; LÓPEZ-GATIUS, F. Inducing ovulation with human chorionic gonadotrophin improves the pregnancy rate in lactating dairy cows receiving an in vitro-produced embryo. *Reproduction in domestic animals*, v. 56, n. 8, p. 1145–1147, 2021.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Online. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/bovinos/br>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

LANE, E. A.; AUSTIN, E. J.; CROWE, M. A. Oestrous synchronisation in cattleCurrent options following the EU regulations restricting use of oestrogenic compounds in food-producing animals: A review. **Animal Reproduction Science**, v.109, n.1, p.1-16, 2008.

NASCIMENTO, A. B.; BENDER, R. W.; SOUZA, A. H.; AYRES, H.; ARAUJO, R. R.; GUENTHER, J. N.; SARTORI, R.; WILTBANK, M. C. Effect of treatment with human chorionic gonadotropin on day 5 after timed artificial insemination on fertility of lactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 5, p. 2873–2882, 2013.

SALEH, M.; SHAHIN, M.; WUTTKE, W.; GAULY, M.; HOLTZ, W. **Pharmacokinetics of human chorionic gonadotropin after im administration in goats (Capra hircus)**. *Reproduction*, v. 144, n. 1, p. 77, 2012.

SCHMITT, J.; DIAZ, T.; BARROS, C. M.; DE LA SOTA, R. L.; DROST, M.; FREDRIKSSON, E. W.; STAPLES, C. R.; THORNER, R.; THATCHER, W. W. Differential Response of the Luteal Phase and Fertility in Cattle Following Ovulation of the First-Wave Follicle with Humana Chorionic Gonadotropin or an Agonist of Gonadotropin-Releasing Hormone. **Journal Animal Science**, v.74, n.5, p.1074-1083, 1996.