

COMPOSIÇÃO BIOQUÍMICA DO LEITE E HORMÔNIOS DA LACTAÇÃO*

Félix H. D. González

Laboratório de Bioquímica Clínica Animal
Faculdade de Veterinária
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre – RS
felixgon@orion.ufrgs.br

INTRODUÇÃO

O leite bovino é um fluido composto por uma série de nutrientes sintetizados na glândula mamária, a partir de precursores derivados da alimentação e do metabolismo. Os componentes incluem água, glicídeos (basicamente lactose), gordura, proteína (principalmente caseína e albumina), minerais e vitaminas. O leite é secretado como uma mistura desses componentes e suas propriedades são mais complexas que a soma dos seus componentes individuais.

A proporção de cada componente no leite está influenciado, em diferentes graus, pela nutrição da vaca. Assim, a alimentação responde por aproximadamente 50% das variações de gordura e proteínas do leite, porém praticamente não afeta o conteúdo de lactose (Fredeen, 1996).

O conhecimento da composição do leite e suas variações é tão importante para o veterinário, como meio para monitorar efeitos da alimentação ou para a detecção de transtornos metabólicos, como para o produtor, em termos de modificações que podem afetar o processamento industrial do leite.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO LEITE

O leite é uma emulsão de glóbulos de gordura e uma suspensão de micelas de caseína (caseína, cálcio, fósforo), todas suspensas em uma fase aquosa que contém solubilizadas moléculas de lactose, proteínas do soro do leite e alguns minerais. Os leucócitos no leite são parte da fase suspensa.

Os glóbulos de gordura do leite de vaca variam em tamanho de 0,1 a 10 micrômetros. As micelas de caseína têm um tamanho entre 10 a 300 nanômetros e têm uma densidade de 1,11 g/ml.

Outras características físico-químicas do leite de vaca são as seguintes:

pH normal = 6,6 - 6,9

Acidez = 0,13 - 0,17% de ácido láctico (10 - 17°C)

Densidade = 1,023 - 1,040 g/ml (a adulteração por aguado diminui a densidade)

Pressão osmótica = 700 kPa

Ponto de congelamento (crioscópico) = -0,531°C (a adulteração por aguado diminui o ponto crioscópico)

Calor específico = 100°C (nível do mar)

Tensão superficial = 55,3 mN/m

Viscosidade = 1,631 mPa s (a 20°C)

Força iônica = 0,08 molar

Atividade da água = 0,993

* GONZÁLEZ FHD (2001). Composição bioquímica do leite e hormônios da lactação. In: *Uso do leite para monitorar a nutrição e o metabolismo de vacas leiteiras*. Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

Condutividade elétrica= 4,61 – 4,92 mS/cm

Cor= branca (devida aos glóbulos de gordura e às micelas de caseína e fosfato de cálcio)

A pasteurização do leite é feita para eliminar os contaminantes bacterianos sem alterar substancialmente as características do leite. O aquecimento a 74°C por 15 segundos (pasteurização baixa) resulta na morte da maioria dos microorganismos e inativa algumas enzimas, mas não altera o leite. O aquecimento a 90°C por 15 segundos (pasteurização alta) resulta na morte de todos os microorganismos vegetativos, inativando a maioria das enzimas, mas também torna insolúveis algumas proteínas do soro. O aquecimento a 118°C por 20 segundos esteriliza o leite, mata todos os microorganismos incluídas as esporas, inativa todas as enzimas, mas também causa mudanças no leite, tais como reações de escurecimento (*browning*) envolvendo proteínas e lactose (reação de Maillard). A pasteurização do leite de ultra-alta temperatura (UHT) a 145°C por poucos segundos esteriliza o leite mas minimiza as mudanças químicas. O leite UHT apropriadamente armazenada tem uma longa vida de prateleira (*shelf life*), mesmo a temperatura ambiental.

VARIABILIDADE DOS COMPONENTES DO LEITE

A composição do leite varia em função de muitos fatores que incluem: espécie de mamífero, raça, estágio da lactação e variação durante a ordenha, entre outros.

Variação por espécie animal.

A quantidade de gordura pode variar desde 1% até mais de 50%. Os mamíferos aquáticos têm tipicamente altas quantidades de gordura (Tabela 1).

O percentual de lactose pode variar desde traços até menos de 7%. Algumas espécies têm muito pouca lactose no leite, como o urso e o canguru. Estas espécies têm outras substâncias para manter o equilíbrio osmótico do leite com o plasma sanguíneo, geralmente outros açúcares como trissacarídeos, no caso do canguru.

O conteúdo de proteína varia consideravelmente entre as espécies, porém em menor grau que a gordura. A proporção de proteína pode variar de 1% até 14%. Geralmente, o percentual de proteína do leite está positivamente correlacionado com o percentual de gordura (Tabela 1).

Variação por raça.

A composição do leite varia também dentro da espécie. A vaca leiteira é um bom exemplo. As diferenças são especialmente em gordura e em proteína, sendo esses componentes as bases de pagamento diferenciado para os produtores de leite. A gordura nas raças Jersey e Guernsey é maior que na Holandesa (Tabela 1). A lactose, por outro lado, se mantém praticamente constante entre as diferentes raças. A composição do leite também pode variar entre indivíduos da mesma raça. Por exemplo, a gordura do leite em vacas Jersey, que tem médias de 5 a 5,5%, pode variar de menos de 4% a mais de 7%.

Variação durante a ordenha.

Mesmo durante a ordenha, a composição do leite pode variar. A gordura do leite de vaca é um bom exemplo, sendo menor no leite do início da ordenha, aumentando gradualmente em percentagem quando o leite é retirado da glândula. O último leite da glândula é o mais alto em conteúdo de gordura. A contagem de células somáticas (CCS) que corresponde à concentração de leucócitos no leite, segue um padrão similar, sendo menor a contagem no leite inicial (exceto nas primeiras gotas de leite) e maior no último leite retirado da glândula. Estes dados são importantes quando se coletam amostras de leite para testes, de forma que a melhor amostra está representada pelo leite inteiro coletado durante toda a ordenha.

Variação no estágio da lactação.

A composição do leite varia consideravelmente durante a lactação, sendo que as maiores mudanças ocorrem logo após o início da lactação. A primeira secreção coletada da glândula mamária é chamada de colostro. A composição da secreção gradualmente muda para aquela do leite maturo.

Tabela 1. Composição química do leite em várias espécies.*

Espécie/raça	Gordura (%)	Proteína (%)	Relação Proteína/Gordura	Lactose (%)	Cinzas (%)	Sólidos totais (%)
Vaca Ayrshire	4,1	3,6	0,9	4,7	0,7	13,1
Vaca Pardo Suíço	4,0	3,6	0,9	5,0	0,7	13,3
Vaca Guernsey	5,0	3,8	0,8	4,9	0,7	14,4
Vaca Holstein	3,5	3,1	0,9	4,9	0,7	12,2
Vaca Jersey	5,5	3,9	0,7	4,9	0,7	15,0
Vaca Zebu	4,9	3,9	0,8	5,1	0,8	14,7
Cabra	3,5	3,1	0,9	4,6	0,8	12,0
Ovelha	5,3	5,5	1,0	4,6	0,9	16,3
Suíno	8,2	5,8	0,7	4,8	0,6	19,9
Cavalo	1,6	2,7	1,7	6,1	0,5	11,0
Asno	1,2	1,7	1,4	6,9	0,4	10,2
Coelho	12,2	10,4	0,8	1,8	2,0	26,4
Cão	8,3	9,5	1,1	3,7	1,2	20,7
Gato	10,9	11,1	1,0	3,4	---	25,4
Rato	14,8	11,3	0,8	2,9	1,5	31,7
Búfalo	10,4	5,9	0,6	4,3	0,8	21,5
Camelo	4,9	3,7	0,8	5,1	0,7	14,4
Veado	19,7	10,4	0,5	2,6	1,4	34,1
Elefante	15,1	4,9	0,3	3,4	0,7	26,9
Canguru	2,1	6,2	3,0	traços	1,2	9,5
Urso polar	31,0	10,2	0,3	0,5	1,2	42,9
Foca	53,2	11,2	0,2	2,6	0,7	67,7
Baleia	34,8	13,6	0,4	1,8	1,6	51,2
Golfinho	14,1	10,4	0,7	5,9	---	30,4
Macaco	3,9	2,1	0,6	5,9	2,6	14,5
Humano	4,5	1,1	0,2	6,8	0,2	12,6

*Adaptado de Jensen, R.G. *Handbook of Milk Composition*, Academic Press (1995).

Colostro.

O leite é chamado de colostro nos primeiros 5 a 7 dias após o parto. O colostro da primeira ordenha pós-parto é 4 a 5 vezes mais rico em proteína, minerais e vitaminas do que o leite normal (Tabela 2). Grande parte da proteína a mais que o colostro contém é composta de imunoglobulinas, que têm função protetora para os bezerros. À medida que são feitas as ordenhas ou que o bezerro mama, a composição do colostro vai se assemelhando à do leite, isto é, os teores de proteína, minerais e vitaminas vão diminuindo e, em contrapartida, os teores de água, gordura e lactose aumentam.

Enquanto houver disponibilidade de colostro, ele deve ser o alimento a ser fornecido aos bezerros, mesmo após a primeira semana de idade. Deve-se induzir o bezerro a mamar o colostro o

mais rápido possível, após o nascimento, ou então, fornecer-lhe no mínimo 2 kg de colostro da primeira ordenha após o parto, durante as primeiras seis horas de vida.

Há estudos evidenciando que as vacas primíparas produzem menos colostro que as múltiparas; que vacas mestiças ordenhadas manualmente produzem mais colostro que as ordenhadas mecanicamente; que o fato de os bezerros mamarem aumenta a produção de colostro; e que vacas com potencial mais alto de produção de leite também produzem maior quantidade de colostro (Schmidt, 1979c).

Durante a fase de colostro, o mais indicado é ordenhar a vaca duas a três vezes ao dia, desde o primeiro dia pós-parto. Em sistemas de aleitamento natural, essa ordenha deve ser feita após o bezerro ter mamado.

Na ocorrência de indisponibilidade de colostro, a seguinte mistura pode ser fornecida três vezes ao dia durante os primeiros três a quatro dias de vida do bezerro: 1 ovo batido em 300 ml de água, 1 colher (de chá) de óleo vegetal e 600 ml de leite integral. A clara de ovo tem efeito bactericida contra alguns agentes causadores de diarreias. A albumina do ovo, como as globulinas do colostro, pode passar inalterada para a corrente sanguínea no bezerro neonato.

Tabela 2. Comparação dos constituintes do leite e do colostro bovino.

Constituintes	Leite normal (%)	Colostro 0 h (%)	Colostro 72 h (%)
Água	87,3	73,1	86,6
Lipídios	3,7	3,5	4,1
Lactose	4,8	3,0	4,1
Proteínas	3,5 (2,9* 0,6**)	19,2 (2,65* 16,56**)	4,36 (3,33* 1,03**)
Cinzas	0,72	1,18	0,82

* caseína; ** lactalbumina + globulinas

COMPONENTES DO LEITE E SUA SÍNTESE

A formação do leite demanda um enorme trabalho metabólico. Em uma vaca leiteira, é requerida a passagem de 450 litros de sangue pela glândula mamária para produzir 1 litro de leite. A quantidade de leite produzido varia muito em função da espécie e da raça, além da variação individual. Algumas espécies, como a vaca, a cabra e a ovelha foram selecionadas geneticamente para produzir leite para o consumo humano, em quantidades que estão além de suas necessidades biológicas. De forma geral, as quantidades diárias de leite produzidas são de 11 a 45 kg na vaca, 9 a 23 kg na égua, 1,3 a 7 kg na cabra, 1 a 4,5 kg na ovelha, e 2 a 9 kg na porca.

Água.

O conteúdo de água no leite depende da síntese de lactose. O mamífero neonato não é capaz de procurar água por seus próprios meios e pode desidratar rapidamente sem o fornecimento da água do leite. A quantidade de água no leite pode variar desde pouco conteúdo, no caso de mamíferos marinhos, até alto conteúdo, no caso do leite bovino. O leite de vaca contém 87% de água.

A adição de água no leite bovino pode ser detectada por vários métodos. Esses métodos estão baseados em variações no ponto de congelamento do leite (método crioscópico) ou em mudanças na refração de luz do componente sólido do leite após precipitação e remoção da caseína e da gordura (soro do leite) usando ácido acético ou sulfato de cobre. Esses métodos e outros métodos padrão de testes do leite estão descritos no Manual Oficial de Procedimentos Analíticos da AOAC (*Association of Official Agricultural Chemists*), publicado pela Academia Nacional de Ciências dos EUA.

Glicídeos.

A lactose é o principal glicídeo do leite. É um dissacarídeo composto pelos monossacarídeos D-glicose e D-galactose, ligados por ponte glicosídica β -1,4. O nome químico da lactose é 4- β -D-galactopiranosil-D-glicopiranosose.

A lactose aparece essencialmente no leite, muito embora tenha sido identificada em algumas frutas. Das espécies mamíferas, só alguns marsupiais têm um açúcar alternativo à lactose, geralmente um trissacarídeo de glicose e galactose.

A lactose tem importante papel na síntese do leite. É o principal fator osmótico no leite, responsável por 50% desta variável, e no processo de síntese do leite “atrai” água para as células epiteliais mamárias. Em função da estreita relação entre a síntese de lactose e a quantidade de água drenada para o leite, o conteúdo de lactose é o componente do leite que menos tem variação (Tabela 1).

A lactose não é tão doce quanto outros dissacarídeos, como a sacarose (açúcar de glicose-glicose), ou os monossacarídeos fructose ou glicose. No intestino do ruminante neonato e nos monogástricos, a lactose é quebrada em unidades de glicose e galactose pela enzima lactase (β -galactosidase). A lactose é a principal fonte de glicose que fornece energia ao animal neonato. A intolerância a lactose pode ocorrer em animais adultos ou naqueles que não tem atividade de lactase no intestino.

Outros glicídeos podem ser encontrados no leite, porém em concentrações muito baixas. Pequenas quantidades de glicose livre (cerca de 0,1 mM) e galactose livre (0,2 mM) são encontradas no leite de vaca e de outras espécies. Também são encontrados amino-açúcares, açúcar-fosfatos, oligossacarídeos e açúcares nucleotídeos. Algumas proteínas do leite são glicosiladas e alguns lipídeos contêm frações glicídicas.

Síntese da lactose.

Para a síntese da lactose na célula epitelial mamária, é necessária antes a síntese de galactose, conforme o seguinte processo:

glicose + ATP \rightarrow glicose-6-fosfato + ADP (*enzima: hexoquinase*)

glicose-6-fosfato \rightarrow glicose-1-fosfato (*enzima: fosfoglicomutase*)

glicose-1-fosfato + UTP \rightarrow UDP-glicose + PPi (*enzima: UDP-glicose pirofosforilase*)

UDP-glicose \rightarrow UDP-galactose (*enzima: UDP-galactose 4-epimerase*)

Posteriormente, a enzima lactose sintetase, limitante na secreção de leite e composta por duas subunidades (α -lactalbumina e galactosil transferase) catalisa a transferência da UDP-galactose sobre a glicose para dar lactose. A glicose, majoritariamente proveniente do sangue, vai para a síntese de lactose (79%) e aquela que não é utilizada para a síntese de lactose vai para síntese de glicerol e fornecimento de energia no processo biossintético. A disponibilidade de glicose sanguínea é um fator limitante para a síntese de leite. Outros precursores da glicose para a síntese de lactose são propionato, glicerol, pentoses-fosfatos e lactato.

Não existe um aumento considerável das enzimas UDP-galactose-4-epimerase, UDP-glicose-pirofosforilase e fosfoglicomutase no início da lactação no tecido glandular mamário da vaca. Portanto, na vaca, o início da lactação não implica na aquisição de um potencial enzimático para a síntese do leite, sendo que as enzimas precisas existem já durante a gestação.

A glicose da molécula de lactose, que procede diretamente do plasma sanguíneo, não sofre transformação alguma atuando como receptor de unidades de galactosilo (UDP-galactose). A maior parte da galactose procede da glicose, mas uma parte pode provir de uma via distinta. A incorporação do glicerol à galactose tem lugar mediante trocas com unidades tricarbonadas das moléculas de galactose ou fructose, através de uma reação de tipo transaldolase. Na glândula

mamária ocorre também, em certa extensão, a síntese *de novo* de galactose, mas do ponto de vista quantitativo, o precursor mais importante da galactose é a glicose.

Gordura.

O componente lipídico do leite é formado por uma complexa mistura, sendo os triglicerídeos os lipídeos mais importantes (98%). Estes estão compostos de três ácidos graxos em ligação covalente a uma molécula de glicerol por pontes éster. A gordura do leite é a principal fonte disponível de lipídeos pelo mamífero neonato para acumular reserva adiposa nos primeiros dias de vida. A maioria dos mamíferos nascem com pouca reserva corporal de gordura para proteção térmica e como fonte de energia.

A gordura do leite é secretada das células epiteliais mamárias na forma de glóbulos graxos, principalmente compostos de triglicerídeos rodeados de uma dupla camada lipídica similar à membrana apical das células epiteliais. Esta membrana ajuda a estabilizar o glóbulo de gordura formando uma emulsão dentro do ambiente aquoso do leite (87% água).

Os lipídeos têm menor densidade que a água, de forma que quando o leite cru é centrifugado, a gordura fica no topo resultando numa camada de creme. A quantidade de glóbulos de gordura é tanta que eles podem também carrear algumas proteínas do leite para o topo de forma que o creme também contém uma pequena quantidade de proteína; esta proteína contribui para a característica de batida do creme de leite. A estabilidade da emulsão pode estar comprometida quando o leite cru fica quieto por algum tempo, o que resulta na subida do creme para o topo. Isto ocorre principalmente em leite mais gordurosa como a de vacas Jersey e Guernsey.

O processo de homogeneização do leite consiste em romper os glóbulos de gordura em tamanhos bem menores, suficiente para que não consigam subir e formar creme sob condições normais de armazenagem. Este evento é importante para processamento, armazenamento e consumo do leite.

A Tabela 1 mostra que a gordura é o componente mais variável do leite. Os mamíferos marinhos têm o maior conteúdo de gordura, enquanto que alguns ungulados têm a menor quantidade.

Nos padrões atuais de consumo, tem sido dada mais importância a baixos teores de gordura e altos teores de proteína do leite.

Síntese da gordura do leite.

A quantidade e a composição dos triglicerídios do leite variam muito entre as espécies. Nos ruminantes, a proporção de ácidos graxos de cadeia curta e insaturados é bem maior que nos monogástricos. Os precursores dos ácidos graxos sintetizados no tecido mamário incluem glicose, acetato e β -hidroxibutirato. Entretanto, alguns ácidos graxos provenientes da dieta ou do metabolismo ruminal e intestinal são incorporados à glândula mamária a partir do sangue. Uma grande proporção de triglicerídios transportados pelas lipoproteínas do sangue entram na glândula mamária.

Aproximadamente 25% dos ácidos graxos do leite são derivados da dieta e 50% do plasma sanguíneo. O resto é elaborado na glândula mamária a partir de precursores, principalmente de acetato. A glândula mamária possui a enzima glicerol-quinase, podendo portanto produzir glicerol-3-fosfato a partir de glicerol livre, para a síntese de triglicerídios. Contudo, cerca de 70% do glicerol necessário para a síntese de triglicerídios na glândula mamária provém da glicose sanguínea.

Os ácidos graxos de cadeia média (8-12 C) são característicos do leite não sendo possível encontrá-los em outros tecidos.

Os ácidos graxos de 18 átomos de carbono e alguns dos de 16 átomos de carbono derivam quase em sua totalidade do sangue, a partir dos triglicerídeos presentes nos quilomícrons e nas lipoproteínas de baixa densidade. Aparecem apenas quantidades muito baixas de ácidos graxos livres no leite e estes são absorvidos através do sangue.

O acetil-CoA utilizado pela glândula mamária dos ruminantes para a síntese da gordura do leite se forma fundamentalmente a partir do acetato proveniente do sangue, que por sua vez, deriva em grande parte do acetato absorvido no rúmen.

Os ruminantes sintetizam quantidades pequenas de ácidos graxos a partir da glicose, devido à falta de atividade da enzima citrato-liase. O acetil-CoA, formado nas mitocôndrias a partir de piruvato, não pode passar diretamente ao compartimento citoplasmático, devendo ser antes convertido em citrato, que passa sem dificuldades ao citoplasma. Como a atividade da enzima citrato-liase é baixa na maior parte dos tecidos dos ruminantes, o citrato forma poucas unidades de acetil-CoA disponíveis para a síntese de ácidos graxos na glândula mamária dos ruminantes.

Os ácidos graxos de cadeia curta (menos de 14 carbonos) são sintetizados na glândula mamária, com participação do acetato e, provavelmente, do β -hidroxibutirato.

A maior parte do ácido palmítico (16C) deriva dos triglicerídeos do sangue. Os ácidos esteárico e oléico (18C) derivam dos triglicerídeos dos quilomícrons e lipoproteínas de baixa densidade do sangue. O ácido esteárico é precursor do oléico. Tem sido sugerido que a glândula mamária possui um grande *pool* de ácidos graxos de cadeia longa que podem servir de fonte endógena de ácidos graxos para a síntese dos triglicerídeos do leite (Tabela 3).

Tabela 3. Conteúdo de ácidos graxos nos triglicerídeos (TG) da gordura do leite de vaca.

Ácidos graxos	Conteúdo (% molar nos TG)
<i>Saturados</i>	
Butírico	10
Capróico	3
Caprílico	1
Cáprico	2
Láurico	3
Mirístico	9
Palmítico	21
Esteárico	11
<i>Não saturados</i>	
Oléico	31
Linoléico	5
outros	4

Proteína.

A composição protéica total do leite reúne várias proteínas específicas. Dentro das proteínas do leite, a mais importante é a caseína, que perfaz cerca de 85% das proteínas lácteas. Existem vários tipos identificados de caseínas: α , β , γ e κ , todas similares na sua estrutura (Tabela 4). As caseínas se agregam formando grânulos insolúveis chamados micelas. As demais proteínas do leite estão em forma solúvel. A caseína têm uma composição de aminoácidos apropriada para o crescimento dos animais jovens. Esta proteína de alta qualidade no leite de vaca é uma das razões pelas quais o leite é tão importante na alimentação humana.

A estrutura granular multimolecular das micelas de caseína está composta de várias proteínas similares, além da própria caseína, mais água e minerais, principalmente cálcio e fósforo. Algumas enzimas também estão associadas às micelas de caseína.

A estrutura micelar da caseína do leite é importante na digestão do leite no estômago e no intestino. Também é a base para os produtos da indústria de laticínios e a base para separar facilmente componentes protéicos de outros componentes do leite.

A caseína é um dos mais abundantes componentes orgânicos do leite, junto à lactose e à gordura. As moléculas individuais de caseína não são muito solúveis no ambiente aquoso do leite. No entanto, os grânulos da micela de caseína mantêm uma suspensão colóide no leite. Se a estrutura micelar se perde, as micelas se dissociam e a caseína fica insolúvel, formando um material gelatinoso conhecido como coalho. Esta é parte da base de formação dos produtos não fluidos derivados do leite.

Tabela 4. Conteúdo de frações de proteína presente no leite.

Fração protéica	Conteúdo no leite desnatado (%)
Caseína α	45-55
Caseína K	8-15
Caseína β	25-35
Caseína γ	3-7
α -Lactalbumina	2-5
β -Lactoglobulina	7-12
IgG ₁	1-2
IgG ₂	0,2-0,5
IgM	0,1-0,2
IgA	0,05-0,10

Como a micela de caseína é uma suspensão, pode ser separada do resto do leite por centrifugação a alta velocidade. Geralmente o leite é primeiro desengordurado (o creme é retirado) do leite total por centrifugação a baixa velocidade (5.000 a 10.000 g), resultando na camada de creme no topo, um sobrenadante aquoso e um pequeno pellet de leucócitos e outros resíduos celulares. O sobrenadante aquoso é o leite descremado (fase plasmática do leite). A centrifugação do leite descremado em ultracentrífuga (50.000 g ou mais) resulta em um pellet de caseína e um sobrenadante chamado soro (fase sérica do leite) que contém água, lactose e proteínas solúveis não caseínicas. Depois de retirada a caseína, as proteínas restantes no leite são, por definição, proteínas do soro.

A caseína pode também ser separada por precipitação com ácido, similarmente ao que ocorre no estômago quando o leite é consumido, ou quebrando a estrutura micelar por hidrólise parcial das moléculas de proteína com uma enzima proteolítica. No estômago dos animais jovens da maioria das espécies existe a enzima renina que especificamente hidrolisa parte da micela da caseína resultando na formação do coágulo. O método clássico de precipitação da caseína no leite de vaca, feito no laboratório, é mediante a adição lenta de HCl 0,1N para abaixar o pH do leite a 4,6. A caseína gradualmente formará um precipitado enquanto relativamente pouca quantidade das outras proteínas do leite precipitam. Diferentes combinações de precipitação ácida controlada e de hidrólise enzimática da caseína são a base da indústria de queijos. Cultivos específicos de bactérias são usadas para estabelecer as condições para abaixar o pH e secretar enzimas proteolíticas que formam os diferentes tipos de queijos.

As proteínas do soro variam com a espécie animal, o estágio de lactação e a presença de infecções intramamárias, entre outros fatores. As principais proteínas do soro do leite de vaca são a β -lactoglobulina e a α -lactalbumina.

A α -lactalbumina corresponde a 2-5% do total de proteínas e funciona como uma das subunidades da enzima lactose-sintetase. Esta enzima consta de duas proteínas, a proteína A, uma galactosil-transferase, e a proteína B, que é a α -lactalbumina. Durante a gestação, a progesterona impede a síntese de α -lactalbumina, mas não da galactosil-transferase, a qual transfere galactose

sobre outros monossacarídeos diferentes de glicose para participar na formação de oligossacarídeos de membrana. Outras proteínas do leite incluem a β -lactalbumina (7-12%), albumina sérica (1%) e as imunoglobulinas G, M e A (1,3-2,8%). A função da β -lactoglobulina não se conhece. As proteínas do soro também incluem uma longa lista de enzimas, hormônios, fatores de crescimento, transportadores de nutrientes e fatores de resistência a doenças, entre outros.

As caseínas são altamente digestíveis no intestino e são uma fonte de aminoácidos de alta qualidade. A maioria das proteínas séricas são relativamente de baixa digestibilidade no intestino, embora todas elas sejam digeridas em algum grau. Quando não são digeridas no intestino, algumas das proteínas intactas podem estimular uma resposta imune localizada intestinal ou sistêmica, conhecida como alergia a proteínas do leite, mais freqüentemente causada pela β -lactoglobulina.

Síntese das proteínas do leite.

As principais proteína do leite, que incluem as caseínas, a β -lactoglobulina e a α -lactalbumina, são sintetizadas nas células epiteliais da glândula mamária e produzidas exclusivamente neste tecido. As imunoglobulinas e a albumina sérica não são sintetizadas pelas células epiteliais, mas são absorvidas do sangue. Uma exceção são as limitadas quantidades de imunoglobulina que são sintetizadas pelos linfócitos presentes no tecido mamário (células plasmáticas). Estas células provêm a glândula mamária de imunidade local.

Os precursores para a síntese das proteínas do leite são aminoácidos livres do sangue em 90% e proteínas séricas em 10%. Entre estas últimas estão as imunoglobulinas. A maior parte do nitrogênio utilizado para a síntese das proteínas do leite procede dos aminoácidos livres absorvidos pela glândula mamária.

Tabela 5. Conteúdo aproximado de aminoácidos da fração protéica do leite.

Aminoácidos essenciais (g/100g de proteína)		Aminoácidos não essenciais (g/100g de proteína)	
Arginina	3,6	Alanina	3,6
Histidina	2,7	Ácido aspártico	7,2
Isoleucina	5,6	Cistina	0,7
Leucina	9,7	Ácido glutâmico	23,0
Lisina	7,9	Glicocola	2,0
Metionina	2,5	Prolina	9,2
Fenilalanina	5,2	Serina	5,8
Treonina	4,6	Tirosina	5,1
Triptófano	1,3		
Valina	6,6		

Os aminoácidos essenciais arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, treonina e valina são absorvidos a partir do sangue em quantidade suficiente para sintetizar as proteínas da glândula mamária. Os aminoácidos não-essenciais são absorvidos como aminoácidos livres, a partir do sangue, e outros são sintetizados na glândula mamária (Tabela 5).

O controle da síntese protéica é feito mediante inibição por *feedback* e inibição por repressão e, em ambos os casos, o acúmulo dos produtos finais é a causa da inibição da atividade enzimática responsável por frear a síntese protéica. O controle também poderia ser feito por genes operadores.

Minerais.

Os principais minerais encontrados no leite são cálcio e fósforo. Esses minerais são utilizados em grandes quantidades pelo animal neonato para o crescimento de ossos e o desenvolvimento de

tecidos macios. Eles estão basicamente associados com a estrutura das micelas de caseína. Conseqüentemente, o soro tem relativamente pouco cálcio e fósforo, comparado com o leite inteiro. O leite também contém pequenas quantidades da maioria dos demais minerais encontrados no organismo animal (Tabela 6).

Uma razoável percentagem do cálcio (25%), do magnésio (20%) e do fósforo (44%) se encontra em forma solúvel. O cálcio e o magnésio insolúveis se encontram física ou quimicamente combinados com caseinato, citrato ou fosfato. Assim, o leite tem um mecanismo que lhe permite acumular uma concentração elevada de cálcio ao tempo em que mantém o equilíbrio osmótico com o sangue.

Tabela 6. Minerais mais abundantes no leite bovino.

Mineral	% do leite total	% em forma solúvel
Cálcio	0,12	24
Fósforo	0,10	44
Potássio	0,15	100
Cloro	0,11	100
Magnésio	0,01	20
Sódio	0,05	100

A capacidade tampão do leite se deve ao seu conteúdo de citrato, fosfato, bicarbonato e proteína. A ação conjunta de todos estes sistemas tampão mantém a concentração de hidrogênio do leite próximo a um pH de 6,6. A totalidade dos demais minerais fundamentais se acha em forma solúvel.

O cálcio do leite procede do plasma sanguíneo, que tem por sua vez origem nos alimentos e no esqueleto. Em geral, resulta difícil aumentar o conteúdo de cálcio do leite incrementando-o no alimento, uma vez que há um equilíbrio entre o cálcio sanguíneo e o cálcio do esqueleto.

O leite de animais sadios têm conteúdo de lactose, potássio, e sódio constante. A concentração de cada um destes componentes constitui uma constante individual. Também, em cada raça, se observa uma relação muito precisa entre a concentração da lactose e a soma das concentrações molares de sódio e de potássio, bem como uma relação inversa entre o conteúdo de lactose e o de potássio. O leite está em equilíbrio osmótico com o sangue e a pressão osmótica do leite, em função do conteúdo de lactose, sódio, potássio e cloro, favorece a entrada de água na célula epitelial mamária para formar o leite e controla, em parte, o volume de leite produzido.

O leite secretado pela célula é mais rico em sódio e em cloro que o obtido do úbere através da ordenha. Isto pode ser explicado admitindo-se que à medida que o leite vai passando pelos alvéolos até a cisterna, através dos dutos galactóforos, o sódio e o cloro são reabsorvidos. Esta reabsorção seria contra um gradiente de concentração e provavelmente implicaria em consumo de ATP. A redução da irrigação dos dutos galactóforos ou a interferência nos processos de reabsorção teriam como conseqüência o aumento do conteúdo de sódio e cloro do leite. As concentrações de sódio e potássio parecem ser mantidas por meio de uma bomba de sódio ATP-dependente, já que o conteúdo de potássio é alto e o de sódio é baixo no interior da célula. Esta bomba transfere o potássio para o interior e o sódio ao exterior da célula.

A maioria dos oligoelementos (arsênio, boro, cobalto, cobre, flúor, ferro, iodo, manganês, molibdênio, zinco e em menor quantidade alumínio, bário, bromo, cromo e selênio) se encontram em complexos orgânicos. Dentre os oligominerais, o zinco é relativamente abundante no leite (12% dissolvido e o resto associado a partículas de caseinato). O colostro contém várias vezes a quantidade de oligoelementos observados no leite normal (Tabela 7).

Outros componentes do leite.

O leite sempre contém leucócitos, também conhecidas como células somáticas no leite de vaca. A concentração destas células no leite varia com a espécie (o leite humano tem relativamente alta quantidade de células somáticas, enquanto que o leite de vaca, com glândula mamária sadia, tem baixa contagem celular), situações de infecção da glândula mamária e estágio da lactação.

O leite contém enzimas como a peroxidase e a catalase, as quais aumentam nos processos inflamatórios e sua elevação é usada nos métodos diagnósticos de mastite. Outras enzimas presentes no leite incluem fosfatases, xantino-oxidase e redutases.

A glândula mamária não pode sintetizar vitaminas. Portanto, para sua secreção no leite depende do aporte sanguíneo. As vitaminas podem ser sintetizadas pelas bactérias do rúmen ou podem ser convertidas na forma ativa a partir de pró-vitaminas no fígado, intestino delgado e pele ou proceder diretamente dos alimentos.

O leite contém todas as principais vitaminas. As vitaminas lipossolúveis A, D, E e K são encontradas basicamente na gordura do leite, porém com limitadas quantidades de vitamina K (Tabela 8).

Tabela 7. Conteúdo de minerais traço do leite de vaca.

Mineral	Conteúdo (partes por milhão)
Arsênio	0,05
Boro	0,2
Cobalto	0,001
Cobre	0,13
Flúor	0,15
Iodo	0,04
Ferro	0,45
Manganês	0,03
Molibdênio	0,05
Zinco	3,7

A vitamina A tem como precursores os carotenóides, principalmente o β -caroteno, que se transformam em vitamina A na parede do intestino delgado. A eficácia desta conversão na vaca é relativamente pequena e é distinta conforme as diferentes raças. Por exemplo, as raças Jersey e Guernsey convertem uma proporção maior de caroteno em vitamina A e por isso o leite apresenta-se amarelado nestas raças. A administração de níveis altos de caroteno ou vitamina A na dieta resultam em uma diminuição da eficácia do processo de conversão, enquanto que se os níveis da vitamina ou da pró-vitamina na dieta são mais baixos, a eficácia do processo é superior. O fígado é capaz de armazenar quantidades altas de vitamina A. O colostro é uma fonte rica de vitamina A (4 a 25 vezes mais que o leite normal).

A vitamina D do leite se encontra em forma de vitamina D₂, que resulta da irradiação do ergosterol da dieta, e vitamina D₃, um derivado do 7-deidrocolesterol, produzido por ação direta dos raios ultravioleta sobre o animal. O conteúdo em vitamina D está, portanto, diretamente relacionado com o conteúdo de ergosterol da dieta do animal e com sua exposição à luz solar. O colostro contém de 3 a 10 vezes mais vitamina D que o leite normal.

No leite de vaca, a vitamina E se encontra em forma de α -tocoferol e a quantidade presente no leite tem uma estreita relação com a dieta do animal. O colostro contém de 2,5 a 7 vezes mais vitamina E que o leite normal. O leite é uma fonte relativamente pobre de vitamina K, mas o conteúdo desta vitamina no leite não se modifica se forem alterados seus níveis na dieta.

Das vitaminas hidrossolúveis, aquelas do complexo B são sintetizadas na microflora do rúmen. O colostro contém mais tiamina, riboflavina, vitamina B₆, colina, ácido fólico e vitamina B₁₂ que o leite normal.

A vitamina C está presente no leite como duas formas ativas: ácido ascórbico (estável e reduzido) e ácido dehidroascórbico (reversivelmente oxidado). O conteúdo de vitamina C é pouco afetado por fatores como dieta, idade, raça, etapa da lactação ou época do ano. Os ruminantes são capazes de sintetizar vitamina C. Um excesso de vitamina C na dieta administrada a ruminantes, é rapidamente destruído pelas bactérias ou é excretado. O leite não constitui uma fonte importante de vitamina C, uma vez que grande parte do conteúdo em ácido ascórbico do leite fresco é destruído no processo de pasteurização.

Tabela 8. Conteúdo vitamínico do leite de vaca.

Vitamina	Conteúdo
	(UI/l)
Vitamina A	1.511
Vitamina D	13,7-33,0
	(mg/l)
Tiamina	0,45
Riboflavina	1,81
Ácido nicotínico	0,97
Ácido pantotênico	3,57
Vitamina B ₆	0,66
Biotina	0,032
Ácido fólico	0,0029
Vitamina B ₁₂	0,0044
Colina	125
Ácido ascórbico	21,8
Vitamina E	1,01
Inositol	110

HORMÔNIOS DA LACTAÇÃO

Introdução.

A lactação é um estado fisiológico que se inicia com o parto e que pode ser considerado como o último evento do ciclo reprodutivo dos mamíferos. O leite tem como objetivo nutrir ao neonato por um tempo que varia conforme a espécie. Além disto, o colostro é muito importante para a sobrevivência do neonato devido à alta concentração de anticorpos que lhe confere imunidade passiva, especialmente nas espécies de placentação epitélio-corial, como os ruminantes, a égua e a porca. Nessas espécies, o colostro é produzido nas primeiras 72-96 horas depois do parto. Além de ser fonte de imunoglobulinas, o colostro é também rico em gordura, proteínas e vitaminas, porém é baixo em lactose, quando comparado com o leite (Tabela 2). Pelo menos 50% do conteúdo de proteínas do colostro está representado por imunoglobulinas.

O epitélio intestinal do neonato é permeável às imunoglobulinas nas primeiras 12-16 horas de vida, mas essa permeabilidade desaparece após 24 horas. O colostro também é rico em elementos celulares (corpúsculos de Donné).

Mamogênese: desenvolvimento da glândula mamária.

Na fêmea recém-nascida, a glândula mamária apresenta estruturas similares ao adulto, porém de menor tamanho. Antes da puberdade, praticamente não ocorre crescimento mamário. Chegando na puberdade, com a iniciação dos ciclos estrais, ocorre um leve crescimento da glândula mamária, mas o maior desenvolvimento acontece durante a gestação, quando se formam os dutos inter-alveolares e os alvéolos começam a aparecer.

A quantidade de tecido secretor da glândula mamária na vaca aumenta pouco nos primeiros meses de gestação, começando a aumentar a partir do 4º mês. No 5º mês de gestação o tecido secretor substitui o tecido adiposo formando microlóbulos e dutos que vão crescendo durante o resto da gestação. Os tecidos vascular e linfático também vão ocupando espaço de forma que no 9º mês de gestação o alvéolos mostram atividade secretora.

Em novilhas ou vacas novas de alta produção, pode ocorrer edema da glândula mamária e do tecido adjacente antes do parto, ao ponto de ocasionar dor e desconforto, necrose da pele e falha na descida do leite. Este fato é devido ao desequilíbrio circulatório causado pelo grande fluxo de sangue à glândula, maior do que o sistema venoso pode comportar. Nesses casos, convém fazer massagens e aplicações quentes e frias e usar drogas anti-inflamatórias leves, além de fazer ordenha prévia e exercício moderado.

O tecido mamário continua a crescer após o parto e alcança o máximo crescimento durante o pico de lactação, sofrendo regressão após esse período. A quantidade de secreção de leite depende do crescimento do tecido epitelial túbulo-alveolar da glândula mamária, processo que está sob controle hormonal. Com as gestações sucessivas, a glândula mamária vai aumentando seu desenvolvimento até atingir seu máximo potencial na 3ª ou 4ª gestação, cujas correspondentes lactações coincidem com o rendimento máximo.

Em 1956 foi proposto que os estrógenos eram importantes no crescimento dos dutos, ao passo que a progesterona promovia o desenvolvimento lóbulo-alveolar. Esse conceito se mantém até hoje, mas foram identificados outros hormônios que também participam do processo, entre eles o hormônio do crescimento (GH), a corticotropina (ACTH) e a prolactina (PRL), todos da adenohipófise, além dos hormônios tireoidianos. Existem receptores para estrógenos no citoplasma das células epitélio-alveolares do tecido mamário, que aumentam em número durante a gestação por efeito da prolactina. A progesterona também possui receptores nas células do tecido mamário, que estão presentes durante a gestação, porém ausentes durante a lactação. Aparentemente a ação dos estrógenos precede à ação da progesterona.

O GH e a PRL parecem atuar diretamente sobre o tecido mamário, sendo necessários para a ação dos esteróides ováricos. O GH tem mais efeito sobre o sistema canalicular e a PRL sobre o desenvolvimento lóbulo-alveolar. A tireotropina (TSH) e o ACTH atuam indiretamente por estimular a secreção dos hormônios tireoidianos (T_3 e T_4) e os glicocorticóides. Estes dois últimos grupos de hormônios parecem ter uma ação secundária na mamogênese através da promoção de mudanças metabólicas favoráveis para o desenvolvimento do tecido mamário.

A insulina também possui receptores na célula mamária e parece influir positivamente no crescimento do tecido mamário por estimular a mitose e melhorar a utilização da glicose. A relaxina, hormônio peptídico do ovário, parece ter ação sinérgica com os esteróides ovarianos no crescimento da glândula mamária.

Na maioria das espécies, o hormônio lactogênio placentário (somatomamotropina), peptídeo estruturalmente análogo à PRL e ao GH, tem ação sinérgica com os estrógenos, a progesterona, a PRL e o GH para o desenvolvimento da glândula mamária durante a gestação. Na cabra e na ovelha, gestações gemelares induzem maior desenvolvimento mamário e portanto maior secreção de leite, devido à maior produção de lactogênio placentário.

Em animais não gestantes pode ser induzido crescimento mamário com combinações de estrógenos e progesterona, mediante injeções ou implantes por 1 a 3 semanas para induzir a formação de alvéolos e dutos. Após este período, é necessário começar com a ordenha para

estimular a produção de leite. A quantidade de leite produzido desta forma é muito variável e o tratamento pode ter como efeito colateral a formação de cistos ovarianos e apresentação de ninfomania.

Lactogênese: iniciação da lactação.

A unidade anatômico-funcional do tecido mamário secretor é o alvéolo, estrutura sacular cujas paredes estão compostas de células epiteliais secretoras. Cerca de 150 a 220 alvéolos formam o lóbulo, que possui um duto drenado por um duto comum maior. Grupos de lóbulos formam lobos separados por septos de tecido conectivo. Os dutos lobulares confluem a um canal galactóforo que por sua vez desemboca no seio galactóforo, em comunicação com a cisterna da glândula. Cada alvéolo é irrigado por uma rede de capilares que fornece os nutrientes necessários para a síntese do leite. Os elementos contráteis do alvéolo são as células mioepiteliais, as quais são sensíveis a ocitocina. Em volta do alvéolo existe tecido conectivo, que adquire maior proporção durante a involução da glândula mamária.

O processo de lactogênese compreende a diferenciação das células mamárias, as quais passam de um estado não secretor para um estado secretor. Esse processo envolve duas etapas:

(a) Diferenciação histológica e bioquímica das células epiteliais alveolares, que ocorre durante o terço final da gestação. Estas diferenças podem ser evidenciadas pelo aumento da relação RNA/DNA, que de um valor <1 durante a gestação, passa para 2 no início da lactação, indicando aumento da síntese de proteínas e pelo aumento do quociente respiratório, que indica aumento da oxidação de substratos energéticos;

(b) Início da secreção dos produtos do leite, geralmente 1-4 dias antes depois do parto.

A mudança mais evidente na histologia da célula epitelial ocorre na última semana antes do parto. Ocorre acúmulo de gotas lipídicas e presença de vacúolos, contendo micelas de caseína. Seis horas depois do parto, começa a secreção das gotas lipídicas e das micelas, por um mecanismo ainda desconhecido. Em seguida, e em resposta às mudanças endócrinas que ocorrem após o parto, há uma rápida proliferação do retículo endoplasmático rugoso, do aparelho de Golgi e de mitocôndrias. Este aumento no maquinário ultraestrutural da célula, vem acompanhado de uma onda de divisão mitótica, atingindo sua capacidade máxima de produção vários dias depois do parto.

Na vaca, a atividade enzimática e o nível de metabólitos disponíveis seriam suficientes para iniciar a lactação desde duas semanas antes do parto. Entretanto, o estímulo para o início dessa secreção ocorre com a queda nos níveis de progesterona que acontece com o parto. As mudanças nos níveis de glicocorticóides e PRL parecem contribuir mais com o alto conteúdo de enzimas nas células mamárias do que com o efeito “disparador” da lactação. Portanto, os requerimentos hormonais mínimos para a lactogênese envolvem o aumento nos níveis de PRL, glicocorticóides e estradiol, bem como a diminuição de progesterona.

Parece que uma das funções da PRL é estimular a expressão dos genes da caseína e outras proteínas. Entre outras funções da PRL estão o aumento das membranas do aparelho de Golgi e a indução da síntese de α -lactalbumina, lactose e gordura do leite. Embora aconteça secreção de PRL durante a gestação, os altos níveis de estrógenos e de progesterona inibem os receptores de PRL no tecido mamário, protelando a lactogênese até que os níveis desses esteróides declinem no período do parto. A PRL parece exercer sua função lactogênica mediante a indução da diferenciação bioquímica nas vias metabólicas envolvidas na síntese do leite.

Embora a PRL parece ser essencial para a expressão máxima do processo lactogênico, não é o único hormônio responsável pela lactogênese. Estudos revelam que a inibição da secreção de PRL mediante alcalóides do ergot, como a bromocriptina, mantém ainda a lactação em 55% do normal (Tucker, 1988).

O controle mais importante da secreção e liberação de PRL é através da dopamina, um

neurotransmissor que exerce efeito inibitório sobre as células lactotróficas da hipófise. O estresse tem sido considerado como fator que aumenta os níveis de PRL, talvez através da inibição da dopamina. Por outra parte, o estímulo da amamentação diminui os níveis de dopamina e, portanto, aumenta a secreção de PRL. Os hormônios tireoidianos e os estrógenos também estimulam a secreção de PRL.

Existe influência sinérgica com a PRL para a secreção do leite por parte do ACTH e dos hormônios tireoidianos. O efeito lactogênico do ACTH está mediado pela estimulação da secreção de glicocorticóides. A função dos glicocorticóides parece ser a indução da diferenciação do retículo endoplasmático rugoso e do aparelho de Golgi, bem como o aumento dos níveis de mRNA.

O cortisol é essencial para que a PRL possa estimular a expressão do gene da caseína e outros genes. A concentração de glicocorticóides permanece baixa durante a gestação, mas nos dias anteriores ao parto sofre um marcado aumento que tem seu pico no momento do parto. A concentração da proteína transportadora de glicocorticóides (CBG) diminui antes do parto, permitindo a maior disponibilidade dos glicocorticóides para sua ação no tecido mamário.

A secreção de lactogênio placentário, que é iniciada no meio da gestação, diminui antes do parto sendo pouca ou nula a sua participação no processo lactogênico. A ação do lactogênio placentário está mediado pelo receptor para PRL e é inibida pelas elevadas concentrações de progesterona, a qual é comprovadamente inibidora dos receptores de PRL.

A progesterona é inibitória sobre a lactogênese. O efeito negativo da progesterona parece consistir em sua união aos receptores dos glicocorticóides na célula mamária e em aumentar a proporção de corticóides ligados à CBG, diminuindo a quantidade deles em forma livre para atuar na célula. Na vaca, ocorre uma marcada diminuição de progesterona 24-48 horas antes do parto, coincidindo com o estágio inicial da lactogênese. Na mulher, entretanto, os altos níveis de progesterona persistem por várias horas após o parto, retardando o início da lactação. Portanto, a diminuição da secreção de progesterona está intimamente associada à indução da secreção de leite. Contudo, assim que a glândula mamária completa sua diferenciação e inicia sua atividade secretora, a progesterona perde a capacidade inibitória sobre a lactação.

Os estrógenos também parecem estimular a produção de leite sem que se saiba o mecanismo exato. Os estrógenos e os glicocorticóides aumentam o número de receptores para PRL nos alvéolos mamários de forma a contribuir para a resposta do tecido mamário tanto da PRL como dos próprios glicocorticóides.

As prostaglandinas também têm participação na lactogênese. Como a prostaglandina $F_{2\alpha}$ é luteolítica, tem sido relacionada com a resposta lactogênica por causar diminuição de progesterona. O complexo lactogênico está, portanto, formado por PRL, GH, glicocorticóides, hormônios tireoidianos e ACTH.

O GH está envolvido no estímulo da lactogênese por mecanismos ainda não esclarecidos. Seus níveis, que se mantêm relativamente estáveis durante a gestação, aumentam significativamente no parto e durante a lactação, sugerindo que sua função é importante durante a segunda fase da lactogênese.

Manutenção da lactação.

A produção láctea nas vacas aumenta gradativamente até atingir o pico de produção a 8-9 semanas pós-parto, para depois diminuir lentamente. A produção de leite varia em função de: (a) o potencial genético; (b) o nível nutricional; (c) o manejo; (d) a condição sanitária; e (e) a idade.

A amamentação estimula a lactação de duas maneiras: primeiro por diminuir o efeito inibitório da pressão intramamária causado pela acumulação de leite na glândula mamária, e segundo por estimular via nervosa a secreção de hormônios lactogênicos (PRL, ocitocina, ACTH). Contudo, esse efeito estimulatório diminui com o avanço da lactação, talvez devido à dessensibilização do sistema neurotransmissor que controla a secreção de PRL.

O termo *homeorrese* é referido à regulação endócrina que permite a distribuição de nutrientes necessários para a manutenção da lactação ou de qualquer outro estado fisiológico. Os hormônios associados à manutenção da lactação são principalmente hipofisiários e incluem PRL, GH, ACTH e TSH. Além dos hormônios da hipófise, estão incluídos como participantes do processo de manutenção da lactação a insulina, o hormônio da paratiróide (PTH), os glicocorticóides e a tiroxina.

A ação da PRL varia nas diferentes espécies. Em vacas e cabras, a PRL parece ter maior importância na lactogênese, porém menor na manutenção da lactação, ao passo que no coelho tem provada ação galactopoiética. Em ruminantes, a PRL é útil para manter níveis máximos de produção de leite, sem no entanto, ser necessária para a manutenção da lactação. A PRL teria maior importância na manutenção da lactação em animais não ruminantes.

O GH tem ação sinérgica com a PRL, os glicocorticóides e os hormônios tireoidianos para estimular a lactação em animais hipofisectomizados. Em 1937, foi observado que a administração de extratos crus de hipófise estimulavam a produção de leite em vacas. Anos depois, foi identificado o GH como sendo o fator estimulatório. Foi o início da utilização de GH como fator galactopoiético de forma comercial, fato facilitado depois com a produção do hormônio recombinante (rGH).

Existe uma relação linear entre a percentagem de aumento da secreção de leite e o logaritmo da dose exógena de GH. Em geral, é considerado que ocorre um incremento de produção de leite entre 6 a 35% mediante o uso de GH exógeno. O rGH possui uma atividade galactopoiética maior do que o GH extraído da hipófise, produzindo aumentos de produção entre 23 a 41%. O maior efeito galactopoiético do rGH pode ser devido ao fato de possuir uma metionina N-terminal adicional quando comparado ao GH hipofisiário, que faz com que sua degradação seja mais lenta.

Os mecanismos através dos quais o GH provoca o efeito galactopoiético passam pelo estímulo da produção de somatomedinas no fígado e o conseqüente estímulo mobilizador de reservas corporais para obter um efeito estimulador da homeorrese sobre a glândula mamária. Em geral, o efeito envolve mudanças coordenadas no metabolismo corporal de proteínas, lipídios e glicídios de forma a direcioná-los para a síntese de leite. Assim, entre as ações do GH estão: (a) estimular a capacidade do fígado para metabolizar propionato como fonte de glicose; (b) estimular a biossíntese de α -lactalbumina na glândula mamária; (c) aumentar a taxa de gasto de glicose para sintetizar lactose no tecido mamário, porém reduzindo a taxa de oxidação de glicose em outros tecidos; (d) aumentar a distribuição de aminoácidos para a produção de proteínas do leite, embora dependendo da reserva de proteínas; e (e) aumentar a mobilização de lipídios, quando o animal está em balanço energético negativo, permitindo a maior utilização de ácidos graxos livres, para poupar glicose.

Os glicocorticóides fazem parte do complexo endócrino da manutenção da lactação. Eles favorecem o metabolismo, especialmente da glicose, para aumentar a sua disponibilidade na glândula mamária. No entanto, os glicocorticóides exógenos podem provocar inibição da lactação, quando se utilizam em doses elevadas.

Os hormônios tireoidianos são essenciais para a resposta máxima de secreção de leite. A administração desses hormônios estimula o desempenho produtivo em várias espécies, especialmente em ruminantes, nos quais o aumento pode ser de 27%. O efeito galactopoiético dos hormônios tireoidianos foi estudado em vacas na década de 1960 quando se utilizou a tirocaseína, uma proteína iodada com atividade de tiroxina, fornecida no alimento. Administrada em vários estágios da lactação, a tirocaseína aumenta a produção em 10-20%. Porém, o consumo de alimento também aumenta, efeito não observado com o GH e a produção cai abruptamente quando é interrompida a administração de tirocaseína, razões que desestimularam seu uso.

A secreção de PTH é estimulada quando os níveis de cálcio sanguíneo diminuem. No parto, a concentração de PTH aumenta para extrair reservas de cálcio dos ossos, ao passo que os níveis de 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ aumentam para melhorar a absorção de cálcio no intestino. Esses dois hormônios seriam então determinantes no performance lactacional.

A administração de estrógenos naturais ou sintéticos ou combinações de estrógenos e

progesterinas ou de estrógenos e andrógenos inibem a secreção de leite em várias espécies. Em mulheres têm sido usados para inibir a lactação. O efeito inibitório está associado com o desaparecimento das miofibrilas das células mioepiteliais. Na época do estro, ocorre uma leve queda de produção de leite devido ao aumento dos estrógenos, embora também entrem como causas a intranqüilidade e o nervosismo, bem como a perda de apetite próprios desse período. Nas vacas gestantes, o aumento gradual de produção de estrógenos próprios no terço final da gestação, bem como o aumento da demanda nutritiva do feto, tendem a diminuir a produção de leite.

A progesterona inibe a lactogênese, no início da lactação, porém não inibe a lactação já estabelecida, talvez devido ao desaparecimento dos receptores para progesterona na glândula mamária. Além disso, a progesterona tem mais afinidade pelos lipídios do leite do que pelos receptores, de forma que a gordura do leite “seqüestra” a progesterona e impede sua atividade biológica.

A insulina exógena pode aumentar os níveis de gordura e de proteína no leite, por melhorar a captação de aminoácidos e ácidos graxos e aumentar o metabolismo na glândula mamária.

A atividade de ejeção do leite está relacionada com a liberação de ocitocina da pituitária posterior, hormônio que causa contração das células mioepiteliais dos alvéolos e dos dutos. A liberação de ocitocina da neurohipófise é ocasionada pelo estímulo nervoso da palpação da úbere, da amamentação, da presença do bezerro e de outros estímulos associados à ordenha, tais como movimentação de baldes, alimentação ou a presença do ordenhador. A liberação de ocitocina pode ser inibida por estresse ou por dor, mediante a liberação de adrenalina, a qual tem um efeito central, inibindo a liberação de ocitocina da neurohipófise e um efeito periférico por causar vasoconstrição e, talvez também, por bloquear a união da ocitocina aos receptores da glândula mamária.

Embora a ocitocina exógena seja galactopoiética, sua função está restrita ao reflexo da ejeção, pois a concentração basal e as taxas de secreção desse hormônio são iguais no pico de produção e durante a involução mamária. Além disso, a curta meia-vida deste hormônio (1-2 min) faz com seu efeito seja transitório. Na cabra, não ocorre secreção de ocitocina durante a ordenha, não sendo necessário este hormônio para o esvaziamento da glândula mamária. Em novilhas que sofrem de edema profuso, a dor chega a bloquear a secreção de ocitocina, impedindo a saída do leite. Nesses casos, é recomendada uma aplicação de ocitocina exógena (5-15 U) ou então massagens via retal do útero e das estruturas intrapelvianas.

A vaca deve ser seca pelo menos 40 dias antes do seguinte parto para garantir uma adequada produção na seguinte lactação. A melhor forma de secar uma vaca é deixando de ordenhar por 4 a 5 dias, pois a evacuação do leite é um estímulo necessário na manutenção da lactação. Períodos secos menores de 40 dias causam diminuição da ordem de 20 a 30% na produção de leite da seguinte lactação, provavelmente devido à falta de renovação e regeneração das células epitélío-alveolares. Em algumas vacas de alta produção que são difíceis de secar, devem ser aplicadas restrições severas de água e alimento por alguns dias, além de aumentar gradativamente os períodos entre ordenhas. Não é aconselhável usar estrógenos, apesar de seu efeito inibitório sobre a lactação, devido aos efeitos colaterais de hiperestrogenismo e ninfomania, com possível formação de cistos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akers RM (1990). Lactation physiology: a ruminant animal perspective. *Protoplasma* 159: 96-111.
- Fox PF (1992). *Advanced Dairy Chemistry Vol.1 Proteins*. Elsevier Applied Science, London.
- Fredeen AH (1996): Considerations in the milk nutritional modification of milk composition. *Animal Feed Science Technology*, 59:185-197.
- Jensen RG (1995). *Handbook of Milk Composition*. Academic Press, San Diego.
- Hafez ESE (1995) *Reprodução animal*. 6ª edição. São Paulo: Editora Manole Ltda.