



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS**

DOENÇA CÍSTICA OVARIANA EM VACAS LEITEIRAS: REVISÃO

ANDERSON BRASIL FERREIRA

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

2015

ANDERSON BRASIL FERREIRA

DOENÇA CÍSTICA OVARIANA EM VACAS LEITEIRAS: REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Larissa Pires Barbosa

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ANDERSON BRASIL FERREIRA

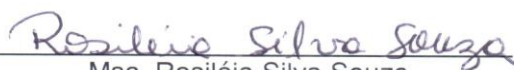
DOENÇA CÍSTICA OVARIANA EM VACAS LEITEIRAS: REVISÃO



Profa. Dra. Larissa Pires Barbosa
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Msc. Cláudia Kazumi Kiya
Doutoranda da Universidade Federal da Bahia



Msc. Rosiléia Silva Souza
Doutoranda da Universidade Federal da Bahia

Cruz das Almas, 08 de maio de 2015.

AGRADECIMENTOS

À Deus, obrigado pela minha vida, por me proteger e guiar-me pela vida.

Aos meus pais, por sempre me incentivarem e me apoiarem em todos os momentos, por serem exemplos no sentido mais amplo possível da palavra, pelos conselhos, e por todos os esforços realizados para eu conseguir chegar até aqui.

Aos meus irmãos, Vys e Alex por estarem sempre presentes na minha vida.

Aos meus tios e tias, primos e primas por estarem sempre ao meu lado, me mostrando que quem separa parentes em 1º, 2º e 3º grau, é quem não tem uma família igual a minha.

À Mariana, agradeço pelo incentivo e preocupação. Se mostrando sempre presente na minha vida mesmo quando longe.

Ao NERA, por momentos de aprendizado e diversão que estarão presentes nos meus pensamentos pra sempre.

À equipe Ciclos Reprodução animal, pois seus ensinamentos foram de grande valia na constituição da minha conduta profissional.

Agradeço à todos os amigos conquistados durante esses anos, em especial; Juninho, Vinícius, Tiago, Nego Dágua, Néia, Monna, Rai, Laisinha, Juninho de Lai, Paulo, Eucimar, Riachão, Big, Maurício, Aninha, Mel, Luiza, Sandrinha, Jerusa, Reane, Alane, Renata, Carol, Valdir, Emanuel, Titela, Rafael, Felipe e Cintia. Foram vocês que fizeram este curso ser tão especial.

À Profª Larissa Pires, por seus ensinamentos, por me mostrar que é através da amizade que se constrói uma equipe, onde o líder deve dar provas disso a todo instante. Obrigado por todos esses anos de graduação.

RESUMO

A doença cística ovariana é uma importante patologia reprodutiva, principalmente em rebanhos de vacas leiteiras, apresentando incidência entre 18% e 29%, com prejuízos econômicos significativos, da ordem de 7,8; 27,1 e 54,5% na diminuição dos lucros, quando necessário um, dois ou três tratamentos, respectivamente. Além das perdas econômicas, ainda somam-se as perdas com subfertilidade, aumento do intervalo de partos, menor número de descendentes, menor ganho genético, entre outros. Os cistos ovarianos têm sido objetos de investigação e de estudo por aproximadamente um século, tendo início em meados da década de 20 do século passado. Entretanto, apesar da vasta literatura científica disponível, aspectos ligados especialmente a etiopatogenia da doença ainda não estão completamente elucidados. Desta forma, o aumento do conhecimento a cerca da dinâmica folicular ovariana e da fisiologia da ovulação na espécie bovina, vem edificando melhor o entendimento etiopatogênico dessa doença e subsidiando as propostas de tratamento. Com base no exposto, o objetivo desse estudo foi abordar e trazer informações recentes, a cerca da etiopatogênica, incidência, sintomatologia, diagnóstico e tratamento da doença cística ovariana em vacas leiteiras.

Palavras chave: Cisto folicular, cisto luteínico, pós-parto

ABSTRACT

The Cystic Ovarian Disease is a major reproductive disorders faced by dairy farmers, with an incidence between 18% and 29%, promoting economic losses significantly, causing a decline in profits by 7.8, 27.1 and 54.5%, if necessary one, two or three treatments, causing damage to the milk production system, because they lead to subfertility, increase the calving interval, promoting fewer descendants, low genetic gain and plus spending on treatment. Ovarian cysts have already been the subject of research and study for about a century, having begun in the mid-20. Even after a century of studies and work carried out many experiments, aspects of the disease are not yet fully elucidated, especially the etiopathogenesis. However, this is possible by means of these studies, increased knowledge about the ovarian follicular dynamics and ovulation Physiology, which is building a better understanding of ovarian cysts. Thus, the aim of this study was to address and bring the latest information about the etiopathogenesis, incidence, symptoms, diagnosis and treatment of ovarian cystic disease in dairy cows.

Keywords: Follicular cyst, luteal cyst, post-partum

Aceitai a minha correção, e não a prata; e o conhecimento, mais do que o ouro fino escolhido.

Porque melhor é a sabedoria do que os rubis; e tudo o que mais se deseja não se pode comparar com ela.

Provérbios 8:10-11

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 9 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 11 |
| 2.1 Foliculogênese e ovulação na espécie bovina | 11 |
| 2.2 Etiopatogenia da Doença Cística Ovariana | 13 |
| 2.3 Incidência da Doença Cística Ovariana | 18 |
| 2.4 Sintomatologia da Doença Cística Ovariana | 19 |
| 2.5 Diagnóstico da Doença Cística Ovariana | 20 |
| 2.6 Tratamento da Doença Cística Ovariana | 22 |
| 3 CONCLUSÃO | 28 |
| 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 29 |

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o censo agropecuário do IBGE (2006), existem no Brasil aproximadamente 5,2 milhões de estabelecimentos rurais, dos quais 1,35 milhões (25%) produzem leite, envolvendo nesse ambiente cerca de cinco milhões de pessoas. Em 2013, a produção de leite atingiu 35 bilhões de litros com um rebanho que se aproxima de 38 milhões de animais, ajudando a impulsionar a economia rural das pequenas e médias cidades brasileiras (MAPA, 2014).

Para dar suporte a esse sistema de produção, a reprodução tem papel indispensável pra o alcance da eficiência produtiva do rebanho, a exemplo da taxa de natalidade, intervalo entre partos, quantidade de descendentes e conseqüentemente, da redução dos custos de produção (PORTINARI et al., 2012).

Dentre os fatores que dificultam um bom desempenho reprodutivo de um rebanho leiteiro, a doença cística ovariana possui destaque nesse contexto, com aproximadamente de 18 a 29% das vacas leiteira apresentando ocorrência de cistos ovarianos em uma dada lactação (SILVIA et al., 2005).

McNutt (1927) foi um dos primeiros pesquisadores a utilizar o termo "cístico", referindo-se aos folículos persistentes maiores que 20 mm de diâmetro em vacas. Apartir desse momento deu-se início a uma série de estudos científicos, buscando compreender os cistos ovarianos, visando melhor entendimento da morfologia, etiologia e patogênia dessas estruturas.

Com base no conhecimento atual, folículos podem ser definidos como cistos quando possuem um diâmetro de, pelo menos, 22 mm (BLEACH et al., 2004), presentes em um ou ambos os ovários, na ausência de qualquer tecido lúteal e que interferem claramente na fisiologia do ciclo reprodutivo (VANHOLDER et al., 2006).

Folículos císticos são resultantes de algum problema no funcionamento, ainda não completamente elucidado, do mecanismo ovulatório. É difícil determinar exatamente qual o fator exato envolvido nesse processo (CALDER et al., 2001), por causa da complexa série de eventos envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano (HAMILTON et al., 1995). No entanto, as vacas não desenvolvem cisto durante cada lactação ou durante cada ciclo ovariano, indicando que a expressão

genética pode ganhar importância funcional sobre certos expressores, como o alto rendimento de leite associado ao balanço energético negativo (VANHOLDER et al., 2006).

A predisposição genética para o desenvolvimento de folículos císticos foi relatada, com uma estimativa de hereditariedade, onde informações genéticas são transmitidas aos decedentes (ZWALD et al., 2004), podendo auxiliar na compreensão das causas da doença cística ovariana.

Desta forma, o objetivo desse estudo foi abordar a etiopatogênia, incidência, sintomatologia, diagnóstico e tratamento da doença cística ovariana em vacas leiteiras.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Foliculogênese e ovulação na espécie bovina

O folículo é a unidade morfofuncional do ovário e possui em sua composição um oócito envolto por uma ou mais camadas de células somáticas (granulosas e tecais) (SENEDA et al., 2008). No desenvolvimento embrionário, as oogônias são originadas de uma sequência de processo mitóticos das células germinativas que migram do saco vitelínico para as cristas gonadais. As células somáticas do mesonéfron circundam as oogônias, formando estruturas chamadas cordões corticais, precursores dos folículos primórdiais (FORTUNE et al., 2001).

A foliculogênese compreende as etapas de desenvolvimento folicular, desde os folículos primordiais até o momento pré-ovulatório. O controle desse processo se dá devido a uma complexa interação de fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos (GOUGEON, 1996).

Os mecanismos de recrutamento folicular não estão ainda completamente esclarecidos, acredita-se que fatores intraovarianos independentes da ação das gonatodrofinas são os responsáveis pelo número de folículos primordiais recrutados (ROCHE, 1996).

Segundo Gong et al. (1996), a regulação dos folículos pré-antrais é feita predominantemente por fatores intraovarianos. Folículos pré-antrais e antrais em fase inicial mostram-se dependentes do aporte de estímulos locais, crescendo até o diâmetro de 4 mm, na ausência de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Entre o diâmetro de 4 e 8 mm, apresentaram-se dependentes apenas de FSH e ao atingirem diâmetro acima de 9 mm, só foram observados na presença de LH. Assim, conclui-se que a dependência de FSH ocorre até a dominância, após esse momento ele torna-se LH dependente.

No desenvolvimento folicular, o recrutamento e o crescimento sincronizado dos folículos antrais é dependente da ação das gonadotrofinas, que atuam como indutores das ondas foliculares (FORTUNE et al., 2001). A espécie bovina apresenta de uma a quatro ondas de crescimento folicular dentro do ciclo estral (FIGUEIREDO

et al., 1997). O estímulo necessário para que ocorra o crescimento das ondas foliculares é o aumento da concentração plasmática de FSH (ADAMS et al., 1992). Dentro da onda folicular apenas um folículo se sobressairá sendo denominado de folículo dominante, que por meio da secreção de estradiol e inibina, promoverá atresia dos demais folículos, denominados de subordinados (GINTHER et al., 1996).

No mecanismo da dominância folicular, sabe-se que vários fatores de crescimento estão envolvidos neste processo complexo, tendo participação não somente das gonadotrofinas, como do LH e FSH. O fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) é um dos fatores envolvidos nas modificações foliculares que ocorrem na fase de dominância. No folículo dominante, o aumento de tamanho e da produção de estradiol é acompanhado por uma diminuição nos níveis de inibina, ativina e proteínas ligadoras do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP) e aumento do IGF-I livre, o qual é responsável por estimular a diferenciação e proliferação das células da granulosa, junto com o aparecimento de receptores de LH nas mesmas (FORTUNE et al., 2001).

Após o estabelecimento da dominância folicular, os níveis de progesterona determinarão o futuro desse folículo, caso os níveis de progesterona estiverem altos, inibirá assim a pulsatilidade do LH, promovendo a atresia desse folículo. Caso os níveis de progesterona estiverem baixos, o folículo dominante terá seu crescimento terminal, liberando assim maiores quantidades de estrógeno para a circulação. O que através de um feedback positivo, liberará picos de GnRh e conseqüentemente picos de LH, promovendo a ovulação folicular (GINTHER et al., 2001).

A ovulação é o processo pelo qual ocorre a ruptura do folículo pré-ovulatório, resultando na liberação do oócito. O evento principal para a determinação de quando deve ocorrer à ovulação é a exposição de um folículo dominante frente à correta frequência da pulsação de LH, a qual deve ocorrer com amplitude e frequência adequadas, para que seja possível promover o fenômeno da ovulação. A inadequada frequência pulsátil de LH resulta em baixa produção de estrógenos no folículo. A ovulação do folículo dominante somente acontece, quando ocorre a pulsação de LH a cada 40-60 minutos para estimular ao máximo a produção de estrógenos, o que promove o *feedback* positivo, para a descarga do pico pré-ovulatório de LH (ROCHE et al., 1992).

De acordo com Myers et al. (1989), o FSH é o principal responsável pelo recrutamento e seleção do folículo dominante, e a exposição de um folículo dominante ativo frente às frequências dos pulsos de LH é a chave para a maturação final e a ovulação. Portanto, fatores que atrapalhem as frequências pulsáteis de LH a exemplo de stress térmico, balanço energético negativo, deficiência nutricional durante o ciclo estral impedirá a ovulação.

Noble et al. (2000) descrevem que a progesterona também pode agir diretamente nos ovários induzindo o perfil de desenvolvimento folicular, perfil este alterado quando na presença de cisto ovariano. Eles realizaram experimento onde expõe vacas no final do ciclo estral a baixas concentrações de progesterona, semelhantes às que ocorrem fisiologicamente durante o estresse, observaram a persistência dos folículos dominantes dando início a formação do cisto folicular.

2.2 Etiopatogenia da Doença Cística Ovariana

Os cistos ovarianos são estruturas semelhantes a folículos ovarianos que se originam devido à não ocorrência da ovulação, esta estrutura é uma das afecções ginecológicas de maior acometimento nos rebanhos leiteiros (GARVERICK, 1997).

Tradicionalmente, os cistos ovarianos são classificados em folicular e luteal. O cisto folicular é caracterizado como uma estrutura de parede fina que produz pouco ou nenhuma progesterona (P₄) e o cisto luteal caracteriza-se por ser uma estrutura de parede espessa, com secreção alta de P₄ (HANZEN et al., 2000).

A patogênese exata de cistos ovarianos em bovinos não é clara. É geralmente aceito que ocorre uma falha no funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal por fatores endógenos ou exógenos, levando à secreção anormal de LH, o que interfere na ovulação do folículo, impedindo que esse ovule, provocando assim, a formação do cisto (HAMILTON et al., 1995). Esta disfunção tem uma etiologia multifatorial, podendo ser por fatores genéticos e/ou ambientais (PETER, 2004).

No ovário, alterações celulares e moleculares no folículo em crescimento podem contribuir para a anovulação e formação dos cistos. Particularmente, alterações na esteroidogênese folicular e expressão do receptor de LH foram

relatadas em cistos foliculares, quando comparada com folículos dominantes fisiologicamente normais (CALDER et al., 2001).

O ambiente endócrino associado com a formação e manutenção de cistos foliculares foi estudado por Garverick (1997). Muitas de suas observações foram feitas utilizando um modelo, no qual cistos foliculares do ovário foram induzidos a se formar em vacas leiteiras não lactantes por tratamento com doses elevadas de progesterona e de estradiol durante sete dias. Neste estudo, foram analisados tanto a função da hipófise, quanto do ovário. Resumidamente, as vacas destinadas a formar cistos têm maiores concentrações basais de LH que as vacas que vão ovular normalmente, particularmente durante os últimos dias de maturação folicular. Esse aumento nas concentrações basais de LH é devido a um aumento tanto da frequência de pulsos e amplitude deste hormônio. Este alto nível de apoio gonadotrófico pode ser essencial para a manutenção dos cistos (COOK et al., 1991).

Além desse aspecto, cistos foliculares ovarianos têm níveis elevados de mRNA que codificam receptores de LH, particularmente em células da granulosa. Estes fatores podem ser os responsáveis por período prolongado de crescimento folicular e pela aumento da esteroidogênese folicular (CALDER et al., 2001).

Folículos destinados a formar cistos secretam maiores concentrações de estradiol do que folículos que ovulam normalmente (HAMILTON et al., 1995), possivelmente devido à sua exposição a níveis mais elevados de LH. Estes folículos continuam a secretar um nível elevado de estradiol durante pelo menos quatro dias depois de atingirem o tamanho pré-ovulatório.

Em estudos realizados por Salvetti et al. (2007), os ovários de vacas normais exibiram folículos em vários estágios de desenvolvimento, incluindo folículos primários, secundários e terciários, além da presença de corpos albicans e mais tarde de corpo lúteo (CL), bem como, folículos em diferentes graus de atresia. Em vacas com cistos foliculares, o desenvolvimento de folículos secundários e terciários saudáveis pode ser observado, além de outros folículos em atresia e uma ou duas grandes estruturas císticas com uma camada de células da granulosa espessada ou ausente. O CL não estava presente em nenhum dos casos analisados. Os folículos císticos não mostraram sinais de luteinização.

Alterações no sistema de sinalização de receptores de esteroides podem estar presentes em cistos ovarianos bovinos, e sugere-se que em condições caracterizadas pela ovulação alterada, as mudanças na expressão de receptores de esteroides ovarianos poderiam estar desempenhando um papel fundamental na patogenia da doença. Receptores de esteroides têm demonstrado ser reguladores intra-ovarianos importantes do desenvolvimento folicular e processos ovulatórios (ALFARO et al., 2012).

O crescimento folicular e a esteroidogênese são dependentes de gonadotrofina ligada aos seus receptores em células da granulosa e teca de folículos ovarianos. Marelli et al. (2014) avaliaram os padrões de expressão de receptor do hormônio folículo-estimulante (FSHR) e receptor do hormônio luteinizante (LHCGR) em estruturas foliculares ovariana de vacas com doença cística do ovário em comparação com as vacas cíclicas. Os achados fornecem evidência de que uma alteração no sistema de sinalização de gonadotrofina pode estar presente nos cistos ovarianos bovinos.

Stangaferro et al. (2014) analisaram o papel da ativina, inibina, e folistatina na patogênese do cisto ovariano e constataram que a expressão dos componentes do sistema de ativina, inibina e folistatina é alterado em vacas com cisto ovariano. Isso poderia levar a várias alterações nas importantes funções do ovário, como o equilíbrio entre fatores pró e anti-apoptóticos, proliferação folicular e esteroidogênese, o que pode contribuir para a persistência folicular e alterações endócrinas encontradas em bovinos com cistos ovarianos.

Nesse estudo, os resultados de ensaio em tempo real de RT-PCR indicaram que a expressão de RNAm de receptores de LH e de FSH em células da granulosa de cistos está significativamente mais baixa do que a encontrada em todas as etapas normais de desenvolvimento folicular. Fornecendo evidências de que existe uma expressão de receptor de gonadotrofina alterada em vacas císticas, e sugerem que, em condições caracterizadas pela ovulação alterada, tal como doença ovariana cística, as mudanças no sistema de sinalização de gonadotrofina podem desempenhar um papel fundamental na sua patogênese (Stangaferro et al., 2014).

Com base em estudos na fisiologia humana e na fundamentação de que a atividade da tireoide afeta a funcionalidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal,

provocando disfunção reprodutiva, tem sido associada com a síndrome de hiperestimulação dos ovários e da síndrome dos ovários policístico, na medicina humana. Dentro deste contexto, Mutinati et al. (2013) decidiram realizar estudo afim de investigar níveis tireótrópicos e hormônios da tireoide, 17-β estradiol e progesterona em vacas leiteiras cíclicas e com cistos foliculares. É bem conhecido na literatura, que as vacas císticas exibem níveis mais elevados de estradiol e de progesterona na circulação, em comparação com as cíclicas, de acordo com o que ocorreu neste estudo. Os resultados deste estudo confirmam que tanto na espécie humana como na espécie bovina, doenças ovarianas podem estar associadas a alterações na atividade da tireoide, mas se a disfunção da tireoide é uma das causas envolvidas no aparecimento dos cistos ovarianos, ou é uma consequência do hormônio esteroide sustentado concentração que acompanha a condição cística, ainda é uma questão de debate. Diante desses resultados, uma triagem de hormônio da tireoide poderia ser útil nos casos de cisto ovarianos.

A ovulação é comparada a um processo inflamatório agudo durante o qual os agentes vasoativos, prostanóides, leucotrienos e espécies reativas de oxigênio (ROS) aumentam de quantidade. Rauch et al. (2008) avaliaram os níveis de ROS no fluido folicular cístico, na tentativa de estabelecer a sua participação na etiopatogenia do cisto folicular ovariano em vacas leiteiras. O estudo foi realizado em 30 vacas saudáveis e 30 vacas com cisto ovariano. O fluido de cistos foliculares e de folículos pré-ovulatórios foi coletado por meio de aspiração guiada por ultrassom nas vacas de ambos os grupos. O líquido obtido foi analisado por um sistema de análise fotométrica para detectar o nível de ROS. A concentração de ROS foi menor no grupo de animais saudáveis ($62,4 \pm 13,36$ vs $84,89 \pm 26,99$) ($p < 0,05$), sugerindo assim, que uma alteração na cascata responsável pela produção de ROS pode ser implicada na etiopatogenia complexa dos cistos foliculares ovarianos.

Novos estudos vêm destacando a importância do sistema adrenérgico na etiopatogenia de cistos ovarianos, vendo contratilidade folicular um evento importante para a ovulação. Rizzo et al. (2011) avaliaram a eficácia e modo de ação de uma nova estratégia para o tratamento de cistos foliculares na espécie bovina. No experimento 170 vacas holandesa com diagnóstico de cistos foliculares foram distribuídas em quatro grupos, para avaliar os efeitos da administração epidural de

um antagonista adrenérgico (carazolol) sozinho ou em combinação com um análogo da GnRH (lecirelina). Os quatro grupos foram submetidos aos seguintes tratamentos: Grupo A: foi administrado em combinação de lecirelina e carazolol; Grupo B: foi administrado carazolol; Grupo C: foi administrada lecirelina e o Grupo D: foi administrada apenas uma solução salina normal. A combinação de lecirelina e carazolol induziram um aumento significativo do número de vacas em estro (88%) em comparação com carazolol sozinha ou lecirelina sozinha, 12% e 70%, respectivamente. Estes resultados sugerem, assim, uma nova abordagem terapêutica para o tratamento de cisto ovariano, a partir da utilização de um antagonista adrenérgico, em associação com um análogo de GnRH, visando à obtenção de uma restauração mais fácil da atividade do ovário, especialmente em vacas que não respondem as abordagens terapêuticas usuais.

Na tentativa de compreender melhor esse mecanismo de contração folicular, Rizzo et al. (2011) realizaram experimento *in vitro*, onde tiras da parede de cistos foliculares recuperados *post-mortem* foram suspensas num banho de órgãos, ligado a um transdutor de força isométrica e expostos a doses crescentes de epinefrina, mesmo tratamento após a exposição ao carazolol durante 15 min. A amplitude e frequência da atividade contrátil foram registradas. A epinefrina aumentou a amplitude das contrações das tiras de maneira dose-dependente. Esta resposta foi significativamente aumentada em tiras pré-tratadas com carazolol. Os tratamentos não tiveram efeito sobre a frequência de contrações. A contratilidade das tiras foi largamente melhorada pela incubação das tiras com carazolol. Este aumento pode ser atribuído ao bloqueio dos α -adrenérgicos por carazolol.

Outra possibilidade de etiopatogenia teria como origem o hormônio insulina, já que a esteroidogênese folicular e proliferação de células nos folículos ovulatórios são estimuladas por hormônios como a insulina e suas respostas pós-receptor. Hein et al. (2015) realizaram experimento com intuito de determinar a expressão do receptor da insulina (IR) IV-1 de substrato (IRS1) e fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), chave intermediária na via da insulina. Comparando folículos císticos com folículos terciários os níveis de IR e IRS1 de mRNA em células da granulosa foram maiores e menores, respectivamente. Já para os níveis de PI3K foram semelhantes, considerando a expressão de IR, IRS1 e PI3K nas células da teca. Expressão das proteínas IR foi maior em folículos terciários e as proteínas IRS1 e PI3K

apresentaram o mesmo padrão em folículos terciários e císticos. Expressões mais baixas de genes e proteínas de insulina poderiam está influenciando negativamente a funcionalidade dos ovários e contribuindo para persistência folicular.

Estudo fornece evidência para sugerir que cistos ovarianos em bovinos estão associados com alterações no sistema de fatores de crescimento semelhante à insulina (Sistema IGF). A distribuição de IGF no interior da parede folicular foi avaliada por imunohistoquímica, sendo observanda a concentração de proteína IGF-II em fluido folicular, com aumento de mRNA de IGF-II na parede de folículos císticos, principalmente associado com as células da granulosa (REY et al., 2010). Demonstrando que o papel dos fatores de crescimento deveria ser melhor investigado.

Um estudo anterior cita a associação dos cistos com a diminuição das concentrações de IGF-I no fluido folicular, mas não no soro (ORTEGA et al., 2008). Estes dados demonstram que o IGF-I desempenha um papel na regulação da foliculogênese, e podem participar na patogênese da doença do ovário cística em bovinos.

A hereditabilidade para cisto ovariano é considerada baixa, tendo sido determinada entre 0,087- 0,102 (HOOIJER et al., 2001). No entanto, Garverick (1997) verificou redução da ocorrência de cisto em um rebanho leiteiro quando feito uma seleção do rebanho, através da eliminação de animais que desenvolveram cistos ovarianos, durante 20 anos e observou uma queda de 7,8% de ocorrência dessa patologia no rebanho.

2.3 Incidência da Doença Cística Ovariana

Os folículos ovarianos císticos podem ocorrer em diversas ocasiões ao longo da lactação. A sua incidência varia entre 7 e 13,1% (LOPÉZ-GATIUS et al., 2002), 11,2% (FERNANDES et al., 2008) e 9,3% (SANTOS et al., 2009). A porcentagem de recuperação do primeiro cisto é de 60 a 65% (REFSDAL, 1982). Apesar desta elevada taxa de auto-recuperação, a perda econômica de fertilidade da vaca é considerável (SHRESTHA et al., 2004).

A retomada da atividade ovariana cíclica é benéfica para a fertilidade, quando este processo é interrompido ou atrasado pelo aparecimento do cisto folicular ovariano, o tempo para a primeira inseminação e o intervalo desde o parto até a concepção são alongados. Além de diminuir a taxa de prenhez após a primeira inseminação e aumentar o número de serviços por concepção (HOOIJER et al., 2001).

Existe uma predisposição genética para o cisto ovariano (COLE et al., 1986), sendo assim, a selecção genética para reduzir a incidência de cisto pode ser bem sucedida, apesar da baixa hereditariedade (URIBE et al., 1995).

Fernandes et al. (2004) realizaram trabalho experimental no estado de Minas Gerais, utilizando vacas da raça holandesa, entre os anos de 2001 a 2003. Durante este período foram feitos 1.524 exames ginecológicos utilizando palpação retal e/ou ultrassonografia, sendo observada uma ocorrência média de 11,02% para cistos ovarianos.

Em trabalho realizado por Santos et al. (2009), foi observada a incidência de cistos ovariano em vacas da raça holandesa com produção média de 8.700kg de leite. O experimento avaliou 333 vacas semanalmente por exame ultrassonográfico a partir da quarta semana pós-parto. A porcentagem de vacas com cistos na sétima semana após o parto foi de 9,3%.

Em estudo realizado por Hatipoglu et al. (2002), o objetivo foi investigar as condições patológicas de ovário e oviduto de vacas abatidas em matadouro. O trato reprodutivo de 1.113 vacas de diferentes raças foi examinado e algumas alterações patológicas foram detectadas em 67 casos (6,02%). A incidência de cisto folicular foi de 1,88% e de cisto luteal foi de 2,51%.

2.4 Sintomatologia da Doença Cística Ovariana

Dentre os tipos de cistos que podem se estabelecer nos ovários, o cisto folicular ovariano é o mais comum e, devido a sua atividade endócrina, induz comportamento sexual anormal, que pode se manifestar como anestro, ninfomania, irregularidade do ciclo estral e infertilidade (GARVERICK, 1997).

Os cistos foliculares são estruturas de parede fina e preenchidas por fluidos associados com níveis plasmáticos baixos de progesterona (SIROIS, 1998). O desenvolvimento de cistos foliculares durante a lactação tem sido amplamente relatado (LOPEZ-GATIUS et al., 2002). Em estágios avançados da lactação, as vacas císticas não ciclam ou expressam repetidamente comportamento estral, isto é, ninfomania; devido à alta secreção de estrogênio pelos cistos (VANHOLDER et al., 2006; BRAW-TAL et al., 2009). Na fase inicial da lactação, até 60 dias após o parto, o aparecimento de um cisto é caracterizado pela ausência de comportamento estral (VANHOLDER et al., 2006).

Fernandes et al. (2004) demonstraram que em 72,62% dos animais que apresentam cisto ovariano, encontram-se em anestro, principalmente se considerados os animais até 60 dias pós-parto.

Os cistos luteais possuem um maior grau de luteinização da estrutura o que lhe proporciona uma parede espessa. A diferenciação por palpação retal é difícil e às vezes se torna impossível (PALHÃO et al., 2014), entretanto é possível através da dosagem de progesterona (P_4) no plasma ou no leite diferenciar os dois tipos de cistos com maior acurácia. A concentração plasmática de P_4 menor que 1ng/mL indica cisto folicular, e quando acima cisto lúteo (LESLIE e BOSU, 1983).

2.5 Diagnóstico da Doença Cística Ovariana

O diagnóstico do cisto ovariano é mais frequentemente feito durante os primeiros 60 dias pós-parto (BOSU e PETER, 1987), principalmente por causa do estreito monitoramento da fertilidade da vaca durante este período. A maioria dos cistos ocorre ao longo desta fase (LAPORTE et al., 1994).

A classificação precisa e diagnóstico do tipo de cisto requer exame ultrassonográfico, juntamente com a avaliação da concentração plasmática de P_4 , pois a realização dos exames isolados pode levar a um resultado ambíguo (JEFFCOATE e AYLIFFE, 1995).

Macroscopicamente, os cistos podem ser subdivididos em cistos foliculares e luteal, que são considerados diferentes formas da mesma desordem (OPSOMER et al., 1997). Acredita-se que cistos luteais são uma evolução dos cistos foliculares.

Concentrações de progesterona no plasma sanguíneo, leite ou gordura do leite pode ajudar a fazer uma distinção entre os dois tipos. Os cistos foliculares secretam pouca ou nenhuma progesterona enquanto cistos luteais produzem esse hormônio (GARVERICK, 1997). No entanto, os valores de limiar usados na literatura diferem (BOOTH, 1988; NAKAO et al., 1983; LESLIE e BOSU, 1983), o limite concentração de 1 ng/ml de P₄ é o mais aceito.

A ultrassonografia pode ser útil para fornecer informações adicionais. Cistos foliculares tem uma parede fina (≤ 3 mm) e o fluido folicular é uniformemente anecogênico, enquanto cistos luteais tem uma parede mais espessa (> 3 mm), o que é visível como uma parede ecogênica (JEFFCOATE e AYLIFFE, 1995). Cistos luteais não devem ser confundidos com corpo lúteo cavitário, que não são patológicos (GARVERICK, 1997).

Palhão et al. (2014) avaliaram a acurácia da ultrassonografia e da sintomatologia em determinar características funcionais de estruturas ovarianas císticas. Em 51 vacas da raça Girolando sem CL, foram avaliados: presença ou ausência de tecido luteal na parede do folículo; concentrações séricas de progesterona (P₄) e sinais comportamentais dos animais (anestro ou ninfomania). A acurácia da ultrassonografia em diagnosticar corretamente o tipo de cisto folicular foi de 82,4%. A sensibilidade da técnica ultrassonográfica foi de 59,1%, considerada moderada para detectar a presença de tecido luteal na borda do folículo. O anestro é o comportamento observado nos animais com cisto luteinizado, e o anestro ou ninfomania, naqueles com cisto folicular.

Em experimento realizado por Brodzki et al. (2014), foi avaliado o padrão citológico endometrial de 30 vacas holandesas. Eles observaram que vacas com cistos foliculares apresentam características citológicas do endométrio parecidas com vacas na fase folicular do ciclo estral, e vacas com cistos luteais apresentam características semelhantes às vacas na fase luteal do ciclo estral. A determinação das diferenças citológicas nestes períodos promove a citologia como uma ferramenta de diagnóstico importante.

O diagnóstico do cisto ovariano deve ser realizado através da associação dos achados clínicos e sintomatológicos (DAY, 1991). É importante também a realização da anamnese adequada para que não ocorra equívocos, possibilitando assim uma rápida intervenção terapêutica, promovendo uma recuperação clínica mais rápida e menores prejuízos econômicos.

2.6 Tratamento da Doença Cística Ovariana

A gonadotrofina coriônica humana (hCG), o GnRH e seus análogos têm sido utilizados no tratamento da doença cística ovariana, e ambos parecem ser igualmente eficazes no que diz respeito à resposta ao tratamento e a fertilidade. Entre os dois, o uso de GnRH e seus análogos, foi considerado muito interessante, devido à sua satisfatória taxa de sucesso, independentemente do tipo de cisto, ausência de efeitos antigênicos e de baixo custo (NGATEGIZE et al., 1987).

Embora muitos cistos de paredes finas venham a romper acidentalmente durante a palpação retal, hoje em dia acredita que a ruptura manual do cisto deve ser evitada, uma vez que as aderências que frequentemente seguem a técnica podem prejudicar o futuro reprodutivo da vaca (PETER, 1997).

Com o passar dos anos muitos tratamentos para cistos foram avaliados, incluindo uso de esteroides (JOHNSON e ULBERG, 1967), gonadotrofinas (NAKAO et al., 1978) e GnRH (KESLER et al., 1978). O sucesso destes tratamentos variou de 65 a 80% para gonadotrofinas e cerca de 80%, para o GnRH (GARVERICK, 1997).

Atualmente existem estudos mostrando a eficácia de uso dos hormônios para tratamento de cistos por via epidural. Rizzo et al. (2011) utilizaram um análogo de GnRH, para o tratamento de cistos foliculares bovinos. O trabalho demonstrou que a administração de lecirelina por via epidural é a melhor e mais eficaz alternativa para o tratamento de doença cística ovariana. O tratamento por via epidural desencadeou a regreção do cisto folicular e retorno ao estro em uma maior porcentagem de vacas, quando comparado com a via intramuscular, provando assim, a sua eficácia quando administrado por esta via. No grupo que recebeu o tratamento com lecirelina epidural, 75% das vacas apresentaram estro dentro 15 ± 3 dias, contra 57% do grupo

tratado com lecirelina intramuscular. A análise estatística revelou que lecirelina administrada no espaço epidural foi significativamente mais eficaz do que lecirelina administrada intramuscular.

A farmacocinética das drogas administradas no espaço epidural depende de muitos fatores, como o volume injetado, a velocidade da inoculação, lipofilicidade e peso molecular (LEE et al., 2005). A lecirelina tem uma glicina substituída por uma etilamida, o que torna suas moléculas mais lipofílicas do que o composto original (SAZELOVA et al., 2006). Esta característica permite que a molécula atravesse a camada lipídica do espaço epidural e meninges alcançando a medula espinhal.

Dolan et al. (2003) demonstraram a presença de receptores de GnRH na medula espinhal em ovinos, estudos estão sendo feitos para comprovar a presença dos receptores na espécie bovina. Segundo Rizzo et al. (2011), o resultado obtido neste estudo, provavelmente ocorreu devido ao sinergismo da ação da lecirelina na medula espinhal e/ou diretamente no ovário, bem como através de uma difusão sistêmica e consequente ação na hipófise.

Amiridis (2009) realizou um trabalho utilizando aspiração folicular não guiada por ultrassonografia associado com tratamento hormonal no objetivo de obter alternativas de tratamento para cisto folicular ovariano. O resultado encontrado foi satisfatório, visto que, a técnica utilizada foi de fácil aplicação. O tratamento hormonal foi realizado logo após a aspiração, onde os animais foram tratados com 20mg de buserelin (Receptal, Intervet, Holanda) e sete dias depois com PGF_{2α} sintético (150 ug de cloprostenol, Genestran). Todos os animais que receberam o tratamento retornaram a ciclicidade e não apresentaram nenhuma aderência ou estruturas anormais no ovário advindas da aspiração. A veracidade dos resultados em relação à eficácia dos tratamentos é difícil de ser avaliada, pois em alguns desses estudos o grupo controle, que não receberia nenhum tipo de tratamento, não foram incluídos nos experimentos.

Além de defeitos nos modelos experimentais, os pesquisadores também diferem na sua definição de "Eficácia." Em alguns estudos, a regressão do cisto no prazo de 28 dias foi considerada eficaz, independentemente da atividade ovariana subsequente. No entanto, os cistos que regrediram eram muitas vezes substituídos por novos cistos. Em outros estudos, os tratamentos foram considerados somente

eficazes se a regressão foi seguida pela ovulação e formação do corpo lúteo normal dentro de 15 dias. Usando este último como critério, a eficácia de GnRH foi considerada em apenas 53% (NANDA et al., 1988).

Existe claramente a necessidade de métodos eficazes e seguros para o tratamento de cistos foliculares ovarianos em vacas leiteiras. Até o momento o método que se mostra mais confiável é a aplicação de GnRH e seus análogos pela via epidural, tendo em vista seus bons resultados em relação ao grupo não tratado e tratado por via intramuscular (AMIRIDIS, 2009).

Halter et al. (2006) avaliaram o efeito de uma única aplicação de progesterona em vacas de raça holandesa sobre o tempo de vida de cistos foliculares. Vacas com cistos foliculares recém-formados foram tratadas com progesterona (única aplicação, 200mg) e outro grupo com veículo de óleo de milho (controle), tratamento reduziu a vida útil do cisto por 12 dias, a partir de $29,8 \pm 2,3$ dias em vacas do controle para $17,2 \pm 1,8$ dias em vacas tratadas com progesterona. Uma única dose de progesterona de 200 mg, administrada no início da vida de um cisto folicular ovariano, promove encurtamento da vida útil do cisto e em alguns casos foi seguido por ovulação de um novo folículo.

Estudo realizado para comparar a resposta reprodutiva para a inseminação artificial em tempo fixo (IATF) em vacas leiteiras com folículos ovarianos císticos tratadas com GnRH ou hCG para sincronizar a ovulação. A eficácia do tratamento durante o período quente e frio do ano foi também comparado. As vacas receberam $12 \mu\text{g}$ de agonista de GnRH no dia 0 do protocolo, 15 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ no dia 7, e GnRH (Tratamento 01) ou hCG (Tratamento 02) no dia 9, seguido por IATF. Foram tratadas durante o período quente do ano (maio-setembro) 128 vacas e 138 durante o período frio (outubro-abril). Os resultados indicaram que, durante o período quente do ano, a taxa de prenhez das vacas com cistos foram semelhantes entre os Tratamentos com GnRH e hCG, durante o período frio, há um efeito benéfico para usar hCG no dia 9 do protocolo *ovsynch* (DE RENSIS et al., 2008).

Muñoz et al. (2011) analisaram a evolução do tratamento de vacas com cistos foliculares em cinco rebanhos com uma população de 950 vacas em um período próximo a 18 meses. As vacas foram tratadas com GnRH e $\text{PGF}_{2\alpha}$ 14 dias após. Persistindo-se o cisto se realizaria mais duas vezes o tratamento. Encontrou-se uma

incidência de cistos em pós-parto tardio de 8,9%; a porcentagem de vacas que tiveram sucesso após o primeiro tratamento foi de 74,1%, com uma média de 87,3 dias de diagnóstico pós-parto; ao segundo 10,5% com 141,8 dias, média e 3,5% ao terceiro com 189,3 dias ao diagnóstico; a porcentagem de vacas descartadas foi de 11,8%. Neste estudo retrospectivo de cinco rebanhos leiteiros apresenta importante frequência de cistos foliculares no pós-parto, mas se diagnosticado e tratado nos primeiros 90 dias, pode resolver 74,1% dos casos, com uma taxa de prenhez de 70,5%.

Em experimento realizado por Portinari et al. (2012), foram utilizadas 82 vacas holandesas metiças, divididas de forma aleatória em um grupo controle e outros três grupos de tratamentos. G1 (n=13): 2mL de solução salina (controle), IM, dose única; G2 (n=21): 750 µg de deslorelina, IM, dose única; G3 (n=27): 10 µg de acetato de buserelina, IM, dose única; e G4 (n=21): implante intravaginal de progesterona (1g), com sua retirada 9 dias após. O resultado do grupo controle demonstrou que sem nenhum tratamento a incidência de cura espontânea após 30 dias da detecção da patologia foi de 30,77%. Demonstrando que aproximadamente 70% dos animais permaneceram com o quadro patológico promovendo baixo desempenho reprodutivo do rebanho. Já os três grupos exposto ao tratamento hormonal apresentaram resultados satisfatórios; G2 (71,43%), G3 (88,89%) e G4 (85,71%) não apresentando diferenças estatísticas. Comprovando que os três fármacos são igualmente eficazes para o tratamento de cistos ovarianos.

Em um período de cinco anos, Probo et al. (2011) analisaram a taxa de recuperação e concepção após o tratamento com buserelina (GnRH-análogo) nos dois tipos de cisto ovariano (folicular e luteal). Diagnosticaram 150 vacas com cisto em um rebanho de 990 animais, foram detectados e tratados por via intravenosa entre 45 e 60 dias de pós-parto com 20µg buserelina. Não foram encontradas diferenças significativas nas taxas de recuperação e de concepção entre os dois tipos de cistos. Comparação de tempos de recuperação mostrou recuperação mais rápida para as vacas com cistos luteal em relação ao folicular, com $16,1 \pm 2,1$ e $24,5 \pm 4,0$ dias, respectivamente. Os resultados enfatizam a utilidade de GnRH para tratar cistos ovarianos independentemente do seu tipo, com uma recuperação mais rápida para o tipo luteal.

Bartlett (1986) demonstrou em estudo realizado entre 1981 e 1984 a avaliação de registros de 2.847 lactações de vacas holandesa de 21 rebanhos de Michigan. A taxa de incidência de cisto folicular foi de 12,8%. A perda econômica para a lactação média com folículos císticos foi estimado em 137 dólares, considerando os efeitos sobre a reprodução, abate, as despesas médicas e de mão de obra.

Kim et al. (2005), para determinar o impacto econômico de cistos ovarianos no desempenho reprodutivo subsequente em produtos lácteos nos rebanhos na Coréia realizou estudo com 634 vacas em nove rebanhos leiteiros. A perda econômica resultante da ocorrência de cistos ovarianos foi estimado em 687 dólares, onde foram avaliados gastos com nutrição, mão de obra e os custos médicos e de abate.

Há uma falta de informações na literatura relativa à associação entre a produção de leite e resposta ao tratamento de vacas com cistos ovarianos. No entanto, tem sido relatado por Lopez-gatius et al. (2002) que vacas com alta produção de leite diagnosticada com cistos ovarianos entre dias 43 e 49 pós-parto eram menos propensas a recuperar espontaneamente em comparação com vacas com baixa produção.

Crane et al. (2006) realizaram estudo com o objetivo de avaliar a associação entre o nível de produção de leite no dia do diagnóstico de cistos ovarianos e resposta ao tratamento utilizando o protocolo Ovsynch. O estudo foi realizado em um grande rebanho leiteiro (cerca de 1500 vacas em lactação) no Nordeste da Florida de março a setembro 2004. Foram tratadas 260 vacas leiteiras em lactação com cistos ovarianos, onde no dia do diagnóstico (D0) foi feita a avaliação da produção de leite tendo o volume de 28,5 kg como divisor do de alta produção e baixa. Ao fim do experimento concluiu-se que vacas com alta produção de leite no dia do diagnóstico de cisto eram mais propensas a fecundar após o tratamento do que vacas com baixa produção de leite. Parece paradoxal que a produção alta de leite predispõe à ocorrência de cistos ovarianos, mas que vacas de alta produção respondem melhor ao tratamento em comparação com vacas de baixa produção.

Gundling et al. (2009) avaliaram dois diferentes protocolos de sincronização de ovulação para o tratamento de cistos ovarianos e seu efeito sobre o desempenho reprodutivo em vacas leiteiras. O estudo foi realizado com 130 vacas Holsteins com cistos ovarianos diagnosticados nos dias 55 a 60 pós-parto. Os animais foram

divididos; grupo 1 (n = 65) recebeu um protocolo *ovsynch* modificado [dia 0: 0,15 mg cloprostenol (PGF₂α) + 0,02 mg de acetato de buserelina (GnRH); dia 14: PGF₂α; dia 16: GnRH]. Grupo 2 (n = 65) foi tratado com o protocolo convencional *ovsynch* (dia 0: GnRH; dia 7: PGF₂α; dia 9: GnRH). Inseminação artificial em tempo fixo foi realizada 20 a 24 h mais tarde. Vacas sem cistos ovarianos serviram como controle. O sucesso do tratamento (desaparecimento do cisto do ovário), após o primeiro ciclo *ovsynch* foi maior no grupo 1 (66,2%) do que em grupo 2 (23,1%). No grupo 1, os custos por gestação foram apenas um pouco maiores do que no controle (grupo 1: 352,44 €, grupo 2: 484,59 €, grupo controle: 333,77 €). O protocolo *ovsynch* modificado levou a um melhor resultado, bem como um melhor desempenho reprodutivo, e economicamente viável em comparação com um protocolo convencional *ovsynch*.

Hernández e Muñoz (2012) avaliaram o impacto econômico atribuído a cistos foliculares em vacas leiteiras no pós-parto. Utilizando 950 vacas em cinco diferentes rebanhos na Colômbia. O tratamento avaliado consistia em 1, 2 ou 3 doses de GnRH e PGF₂α. O custo médio da produção de leite apresentou aumento de 3,5%, 13,3% e 33,8% para as vacas císticas que receberam uma, duas, ou três doses de tratamentos hormonais, respectivamente. Consequentemente, as medidas destinadas a reduzir a incidência e a rápida resolução de cisto folicular resultaram em ganhos financeiros substanciais para o produtor.

Castilhos et al. (2003) analisaram o tratamento homeopático com os medicamentos *Apis mellifica*, *Thuya occidentalis* e *Oophorinum*, comparando ao tratamento alopático (protocolo *ovsynch*) no tratamento de cisto ovariano de vacas leiteiras, foram utilizadas 22 vacas da raça girolando. Os resultados obtidos para os animais tratados segundo os protocolos homeopático e *ovsynch* foram respectivamente: 91,67% e 10% de ocorrência de estro; 81,82% e 40% de taxa de concepção; e de 11,18 e 10 dias, a média de dias entre o início do tratamento e a inseminação. Estes resultados indicam que a homeopatia é eficaz no tratamento de cistos ovarianos, abrindo mais uma possibilidade para o tratamento desta ovarioptia.

3 CONCLUSÃO

A Bovinocultura de leite no Brasil representa forte influência na economia do país, e a doença cística ovariana é uns dos fatores que prejudicam o desenvolvimento dessa atividade em várias propriedades, por ser uma patologia de considerável ocorrência e promover prejuízos que podem torna a realização desta atividade inviável.

Alternativas terapêuticas estão sendo estudadas e testadas através de vários experimentos, com obtenção de sucesso em alguns deles. Os protocolos usualmente adotados são na grande maioria hormônios análogos sintéticos de GnRH, da PGF₂ α e progesterona. Atualmente, a homeopatia e aspiração das estruturas císticas guiadas por ultrassonografia tem tido destaque.

Conclui-se que mais estudos se fazem necessário para a elucidação dos mecanismos responsáveis por estabelecer esta doença cística ovariana.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS G.P.; MATTERI R.L.; KASTELIC J.P.; KO J.C.H.; GINTHER O.J.

Association between surges of follicle-stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.94, p.177-188, 1992.

ALFARO, N.S.; SALVETTI, N.R.; VELAZQUEZ, M.M.; STANGAFERRO, M.L.; REY, F.; ORTEGA, H.H. Steroid receptor mRNA expression in the ovarian follicles of cows with cystic ovarian disease. **Research in veterinary science**, v.92, n.3, p.478-485, 2012.

AMIRIDIS, G.S. Comparison of aspiration and hormonal therapy for the treatment of ovarian cysts in cows. **Acta Veterinaria Hungarica**, v.57, n.4, p.521-529, 2009.

BARTLETT P.C.; NGATEGIZE P.K.; KANEENE J.B.; KIRK J.H.; ANDERSON S.M., MATHER E.C. Cystic follicular disease in Michigan Holstein Friesian cattle: incidence, descriptive epidemiology and economic impact. **Preventive Veterinary Medicine**, v.4, p.15–33, 1986.

BLEACH, E.C.L.; GLENCROSS R.G.; KNIGHT, P.G. Association between ovarian follicle development and pregnancy rates in dairy cows undergoing spontaneous oestrous cycles. **Reproduction**, v.127, p.621–629, 2004.

BRAW-TAL, R.; PEN, S.; ROTH, Z. Ovarian cyst in high-yield dairy cows. **Theriogenology**, v.72, p.690–698, 2009.

BOOTH, J.M. The milk progesterone test as an aid to the diagnosis of cystic ovaries in dairy cows. **Veterinary Record**, v.123, p.437–439, 1988.

BOSU, W.T.K.; PETER, A.T. Evidence for a role of intrauterine infections in the pathogenesis of cystic ovaries in postpartum dairy cows. **Theriogenology**, v.28, p.725–736, 1987.

BRODZKI, P.; BRODZKI, A.; KOSTRO, K.; KUREK, L.; MARCZUK, J.; KRAKOWSKI, L. Cytological image of the endometrium in cows in follicular and luteal phases of the ovarian cycle and in cows with follicular and luteal ovarian cysts.

Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, v.58, p.141-147, 2014.

CALDER, M.D.; MANIKKAM, M.; SALFEN, B.E.; YOUNGQUIST, R.S.; LUBAHN, D.B.; LAMBERSON, W.R.; GARVERICK, A.H. Dominant bovine ovarian follicular cysts express increased levels of messenger RNAs for luteinizing hormone receptor and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase Δ 4, Δ 5 isomerase compared to normal dominant follicles. **Biology of Reproduction**. V.65, p.471–476, 2001.

CASTILHOS, L.R.; SOUZA, J.C.; PINTO, L.F.; ALBUQUERQUE; FILGUEIRAS, E.P. Avaliação da terapêutica homeopática nas ovariopatias císticas de bovinos leiteiros. **Homeopatia Brasileira**, v.9, n.1, p.5-15, 2003.

COLE, W.J.; BIRSCHWAL, C.J.; YOUNGQUIST, R.S.; BRAUN, W.F. Cystic ovarian disease in a herd of Holstein cows: a hereditary correlation.

Theriogenology, v.25, p.813–820, 1986.

COOK, D.L.; PARFET, J.R.; SMITH, C.A.; MOSS, G.E.; YOUNGQUIST, R.S.; GARVERICK, H.A. Secretory patterns of LH and FSH during development and hypothalamic and hypophyseal characteristics following development of steroid-induced ovarian follicular cysts in dairy cattle. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.91, p.19–28, 1991.

CRANE, M.B.; MELENDEZ, P.; BARTOLOME, J.; DE VRIES, A.; RISCO, C.; ARCHBALD, L.F. Association between milk production and treatment response of ovarian cysts in lactating dairy cows using the Ovsynch protocol. **Theriogenology**, v.66, n.5, p.1243-1248, 2006.

DAY, N. The diagnosis, differentiation, and pathogenesis of cystic ovarian disease. **Veterinary Medicine**, p. 753-760, 1991.

DE RENSIS, F.; BOTTARELLI, E.; BATTIONI, F.; CAPELLI, T.; TECHAKUMPHU, M.; GARCÍA-ISPIERTO, I.; LOPEZ-GATIUS, F. Reproductive performance of dairy cows with ovarian cysts after synchronizing ovulation using GnRH or hCG during the warm or cool period of the year. **Theriogenology**, p.69, n.4, p.481-484, 2008.

DOLAN, S.; EVANS, N.P.; RICHTER, T.A.; NOLAN, A.M. Expression of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone receptor in sheep spinal cord. **Neuroscience Letters**. V.346, p.120–122, 2003.

FERNANDES, C.A.C.; FIGUEIREDO, A.; OBA, E.; VIANA, J.M.P. Fatores predisponentes para cistos ovarianos em vacas da raça holandesa. **Ars Veterinaria**, v.21, n.2, p.287-296, 2008.

FERNANDES, C.A.C.; OBA, E.; VIANA, J.H.M. Alternativas para tratamento de cisto ovariano em vacas leiteiras. **A Hora Veterinária**, v.23, n.18, p.44-49, 2004.

FIGUEIREDO, R.A.; BARROS, C.M.; PINHEIRO, O.L.; SOLER, J.M.P. Ovarian follicular dynamics in Nelore breed (*Bos indicus*) cattle. **Theriogenology**, v.47, p.489-505, 1997.

FORTUNE, J.E.; RIVERA, G.M.; EVANS, A.C.O.; TURZILLO, A.M. Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. **Biology of Reproduction**, v.65, n.3, p.648-654, 2001.

GARVERICK, H. A. Ovarian follicular cysts in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.80, p.995–1004, 1997.

GINTHER, O.J.; WILTBANK, M.C.; FRICKE, P.M.; GIBBONS, J.R.; KOT, K. Selection of the dominant follicle in cattle. **Biology of Reproduction**, v.55, p.1187-1194, 1996.

GINTHER, O.J.; BERGFELT, D.R.; BEG, M.A.; KOT, K. (2001). Follicle selection in cattle: role of luteinizing hormone. **Biology of reproduction**, v.64, n.1, p.197-205, 2001.

GONG, J.G.; CAMPBELL, B.K.; BRAMLEY, T.A.; GUTIERREZ, C.G.; PETERS, A.R.; WEBB, R. Suppression in the secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, and ovarian follicle development in heifers continuously infused with a gonadotropin-releasing hormone agonist. **Biology of Reproduction**, v.55, p.68-74, 1996.

GOUGEON, A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. **Endocrine Reviews**, v.17, p.121-154, 1996.

GUNDLING, N.; DREWS, S.; HOEDEMAKER, M. Comparison of two different programmes of ovulation synchronization in the treatment of ovarian cysts in dairy cows. **Reproduction in Domestic Animals**, 2009.

HAMILTON, S.A.; GARVERICK, H.A.; KEISLER, D.H.; XU, Z.Z.; LOOS, K.; YOUNGQUIST R.S.; SALFEN, B.E. Characterization of ovarian follicular cysts and associated endocrine profiles in dairy cows. **Biology of Reproduction**, v.53, p.890-898, 1995.

HANZEN, C.; PIETERSE, M.; SCENCZI, O.; Drost, M. Relative accuracy of the identification of ovarian structures in the cow by ultrasonography and palpation per rectum. **Veterinary Journal**, v.159, p.161-170, 2000.

HATIPOGLU, F.; KIRAN, M.M.; ORTATATLI, M.; ERER, H.; CIFTCI, M.K. An abattoir study of genital pathology in cows: I. Ovary and oviduct. **Revue de Médecine Vétérinaire**, v.153, n.1, p.29-33, 2002.

HATLER, T.B.; HAYES, S.H.; ANDERSON, L.H.; SILVIA, W. J. Effect of a single injection of progesterone on ovarian follicular cysts in lactating dairy cows. **The Veterinary Journal**, v.172, n.2, p.329-333, 2006.

HEIN, G.J.; PANZANI, C.G.; RODRÍGUEZ, F.M.; SALVETTI, N.R.; DÍAZ, P.U.; GAREIS, N.C.; REY, F. Impaired insulin signaling pathway in ovarian follicles of cows with cystic ovarian disease. **Animal Reproduction Science**, v.156, p.64-74, 2015.

HERNÁNDEZ, D.B.; MUÑOZ, L.D. Costo económico por quistes foliculares en vacas lecheras posparto. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**, v.25, n.2, p.252-257, 2012.

HICKEY, T.E.; MARROCCO, D.L.; AMATO, F.; RITTER, L.J.; NORMAN, R.J.; GILCHRIST, R.B.; ARMSTRONG, D.T. Androgens augment the mitogenic effects of oocyte-secreted factors and growth differentiation factor 9 on porcine granulosa cells. **Biology of reproduction**, v.73, n.4, p.825-832, 2005.

HOOIJER, G.A., VAN OIJEN M.A.A.J.; FRANKENA, K.; VALKS, M.M.H. Fertility parameters of dairy cows with cystic ovarian disease after treatment with gonadotrophin-releasing hormone. **Veterinary Record**, v.149, p.383–386, 2001.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Tabulações especiais do censo Agropecuário 2006. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2011.

JEFFCOATE, I.A.; AYLIFFE, T.R. An ultrasonographic study of bovine cystic ovarian disease and its treatment. **Veterinary Record**. v.136, p.406–410, 1995.

JOHNSON, AD.; ULBERG, L.C. Influence of exogenous progesterone on follicular cysts in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v.50, p758–61, 1967.

KESLER, D.J.; GARVERICK, H.A.; CANDLE, A.B.; BIRSCHWAL, C.J.; ELMORE, R.G.; YOUNGQUIST, R.S. Clinical and endocrine responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRH and/or PGF₂α. **Journal of Animal Science**, v.46, p.719–25, 1978.

KIM, K.D.; KI, K.S.; KANG, H.G.; KIM, I.H. Risk factors and the economic impact of ovarian cysts on reproductive performance of dairy cows in Korea. **Journal of Reproduction and Development**, v.51, n.4, p.491-498, 2005.

LAPORTE, H.M.; HOGEVEEN, H.; SCHUKKEN, Y.H.; NOORDHUIZEN, J.P.T.M. Cystic ovarian disease in Dutch dairy cattle I. Incidence, risk factors and consequences. **Livestock Production Science**, v.38, p.191–197, 1994.

LEE, I.; YAMAGISHI, N.; OBOSHI, K.; AYUKAWA, Y.; SASAKI, N.; YAMADA, H. Distribution of new methylene blue injected into the caudal epidural space in cattle. **Veterinary Journal**, v.169, p.257–261, 2005.

LESLIE, K.E.; BOSU, W.T.K. Plasma progesterone concentrations in dairy cows with cystic ovaries and clinical responses following treatment with fenprostalene. **The Canadian Veterinary Journal**, v.24, n.11, p.352, 1983.

LOPEZ-GATIUS, F.; SANTOLARIA, P.; YANIZ, J.; FENECH, M.; LOPEZ-BEJAR, M. Riskfactors for postpartum ovarian cysts and their spontaneous recovery or persistence in lactating dairy cows. **Theriogenology** v.58, p.1623–1632, 2002.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Assessoria de Gestão Estratégica. Valor bruto da produção, **Mapa**, 2014.

MARELLI, B.E.; DIAZ, P.U.; SALVETTI, N.R.; REY, F.; ORTEGA, H.H. mRNA expression pattern of gonadotropin receptors in bovine follicular cysts. **Reproductive biology**, p.14, v.4, p.276-281, 2014.

MAYER, L.P.; DEVINE, P.J.; DYER, C.A.; HOYER, P.B. The follicle-deplete mouse ovary produces androgen. **Biology of reproduction**, p.71, n.1, p.130-138, 2004.

MCNUTT, G. W. The corpus luteum of pregnancy in the cow (*Bos taurus*) and a brief discussion of the clinical ovarian changes. **Journal of the America Veterinary Medical Association**, v.72, p.286–99, 1927.

MYERS, T.R. Endogenous opioid suppression of release of luteinizing hormone during suckling in postpartum anestrous beef cows. **Domestic animal endocrinology**, v.6, n.3, p.183-190, 1989.

MUÑOZ, L.D.; LOAIZA, E.T.; OLIVERA, M. Quistes foliculares en vacas posparto y su evolución con tratamiento de GnRH Y PGF2 α . **Revista Lasallista de Investigación**, v.8, n.2, p.89-95, 2011.

MUTINATI, M.; RIZZO, A.; SCIORSCI, R.L. Cystic ovarian follicles and thyroid activity in the dairy cow. **Animal reproduction science**, v.138, n.3, p.150-154, 2013.

NAKAO, T.; NUMATA, Y.; KUBO, M.; YAMAUCHI, S. Treatment of cystic ovarian disease in dairy cattle. **Cornell Veterinary**, v.68, p.161-78, 1978.

NAKAO, T.; SUGIHASHI, A.; SAGA, N.; TSUNODA, N.; KAWATA, K. Use of milk progesterone enzyme immunoassay for differential diagnosis of follicular cyst, luteal cyst, and cystic corpus luteum in cows. **American Journal Veterinary Research**, v.44, p.888-890, 1983.

NANDA, A.S.; WARD, W.R.; WILLIAMS, P.C.W.; DOBSON, H. Retrospective analysis of the efficacy of different hormone treatments of cystic ovarian disease in cattle. **Veterinary Record**, v.122, p.155-158, 1988.

NGATEGIZE, P.K.; KANEENE, J.B.; HARSH, S.B.; BARTLETT, P.C.; MATHER, E.L. A financial analysis of alternative management strategies of cystic follicles. **Preventive Veterinary Medicine**, v.4, p.463-470, 1987.

NOBLE, K.M. Ultrasonography and hormone profiles of persistent ovarian follicles (cysts) induced with low doses of progesterone in cattle. **Journal of reproduction and fertility**, v.120, n.2, p.361-366, 2000.

OPSOMER, G.; CORYN, M.; MIJTEN, P.; KRUIF, A. Post-partum anoestrus bij melkvee. **Vlaams Diergeneesk Tijdsch**, v.66, p.61-67, 1997.

ORTEGA, H.H.; PALOMAR, M.M.; ACOSTA, J.C.; SALVETTI, N.R.; DALLARD, B.E.; LORENTE, J.A.; BARBEITO, C.G.; GIMENO, E.J. Insulin-like growth factor I in sera, ovarian follicles and follicular fluid of cows with spontaneous or induced cystic ovarian disease. **Research in veterinary science**, v.84, n.3, p.419-427, 2008.

PALHÃO, M.P.; PAGANINI FILHO, W.; VIANA, J.H.M.; GUIMARÃES, C.R.B.; FIGUEIREDO, A.C.S.; LUDGERO, B.F.A.; DE CARVALHO FERNANDES, C.A. Notas Científicas Acurácia da ultrassonografia e da avaliação comportamental na determinação das características funcionais de estruturas ovarianas císticas. **Pesquisa agropecuária brasileira**, Brasília, v.49, n.10, p.823-827, 2014.

PETER, A.T. An update on cystic ovarian degeneration in cattle. **Reproduction in Domestic Animals**, v.39, p.1–7, 2004.

PETER, A. T. Infertility due to abnormalities of the ovaries. In: Youngquist, R. S. **Current Therapy in Theriogenology**. W. B. Saunders, Philadelphia. p. 349–354, 1997.

PORTINARI, M.R.P.; GIOSO, M.M.; CARVALHO, R.J.; FERNANDES, C.A.D.C.; GARCIA, J.A.D. Tratamento de cistos ovarianos em vacas leiteiras com dois análogos do GnRH ou implante de progesterona. **Agrarian**, v.6, n.19, p.75-80, 2012.

PROBO, M.; COMIN, A.; MOLLO, A.; CAIROLI, F.; STRADAIOLI, G.; VERONESI, M.C. Reproductive performance of dairy cows with luteal or follicular ovarian cysts after treatment with buserelin. **Animal reproduction science**, p.127, n.3, p.135-139, 2011.

RAUCH, A.; KRUEGER, L.; MIYAMOTO, A.; BOLLWEIN, H. Colour Doppler sonography of cystic ovarian follicles in cows. **Journal of Reproduction and Development**, v.54, n.6, p.447-453, 2008.

REFSDAL, A.O. Ovariecyster hos melkekyr. **Norsk Veterinærtidsskrift**, v.94, p.789-796, 1982.

REY, F.; RODRIGUEZ, F.M.; SALVETTI, N.R.; PALOMAR, M.M.; BARBEITO, C.G.; ALFARO, N.S.; ORTEGA, H.H. Insulin-like growth factor-II and insulin-like growth

factor-binding proteins in bovine cystic ovarian disease. **Journal of comparative pathology**, v.142, n.2, p.193-204, 2010.

RIZZO, A.; CAMPANILE, D.; MUTINATI, M.; MINOIA, G.; SPEDICATO, M.; SCIORSCI, R.L. Epidural vs intramuscular administration of lecorelin, a GnRH analogue, for the resolution of follicular cysts in dairy cows. **Animal reproduction science**, v.126, n.1, p.19-22, 2011.

RIZZO, A.; SPEDICATO, M.; MUTINATI, M.; MINOIA, G.; PANTALEO, M.; SCIORSCI, R.L. In vivo and in vitro studies of the role of the adrenergic system and follicular wall contractility in the pathogenesis and resolution of bovine follicular cysts. **Theriogenology**, v.76, n.8, p.1526-1531, 2011.

ROCHE, J.F. Control and regulation of folliculogenesis- a symposium in perspective. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.1, p.19-27, 1996.

ROCHE, J.F.; CROWE, M.A.; BOLAND, M.P. Postpartum anoestrus in dairy and beef cows. **Animal Reproduction Science**, v.28, n.1, p.371-378, 1992.

SALVETTI, N.R.; ACOSTA, J.C.; GIMENO, E.J.; MÜLLER, L.A.; MAZZINI, R.A.; TABOADA, A.F.; ORTEGA, H.H. Estrogen receptors α and β and progesterone receptors in normal bovine ovarian follicles and cystic ovarian disease. **Veterinary Pathology Online**, v.44, n.3, p.373-378, 2007.

SANTOS, R.M.; DÉMETRIO, D.G.B.; VASCONCELOS, J.L.M. Cisto ovariano em vacas de leite: incidência, resposta à aplicação de GnRH e desempenho reprodutivo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, n.3, p.527-532, 2009.

SAZELOVA, P.; KASICKA, V.; SOLINOVA, V.; KOVAL, D. Determination of purity degree and counter-ion content in lecorelin by capillary zone electrophoresis and capillary isotachophoresis. **Journal of Chromatography**. v.841, p.145-151, 2006.

SENEDA, M.M.; GODMANN, M.; MURPHY, B.D.; KIMMINS, S.; BORDIGNON, V. Developmental regulation of histone H3 methylation at lysine 1 in the porcine ovary. **Reproduction**, v.135, p.829-38, 2008.

SHRESTHA, H.K.; NAKAO, T.; HIGAKI, T.; SUZUKI, T.; AKITA, M. Effects of abnormal ovarian cycles during pre-service period postpartum on subsequent reproductive performance of highproducing Holstein cows. **Theriogenology**, v.61, p.1559–1571, 2004.

SILVIA, W.J.; A. MCGINNIS, A.; HATLER, T.A. comparison of adrenal gland function in lactating dairy cows with or without ovarian follicular cysts. **Biology of Reproduction**, v.5, p.19–29, 2005.

SIROIS, J.; FORTUNE, J.E. Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. **Biology of reproduction**, v.39, n.2, p.308-317, 1988.

STANGAFERRO, M.L.; MATILLER, V.; DÍAZ, P.U.; ORTEGA, H.H.; REY, F.; RODRÍGUEZ, F.M.; SILVA, M.A.; SALVETTI, N.R. Role of activin, inhibin, and follistatin in the pathogenesis of bovine cystic ovarian disease. **Animal reproduction science**, v.148, n.3, p.97-108, 2014.

URIBE, H.A.; KENNEDY, B.W.; MARTIN, S.W.; KELTON, D.F. Genetic parameters for common health disorders of Holstein cows. **Journal Dairy Science**, v.78, p.421-430, 1995.

VANHOLDER, T.; Opsomer, G; Kruif, A. Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: a review. **Reproduction Nutrition Development**, v.46, n.2, p.105-120, 2006.

ZWALD, N.R.; WEIGEL, K.A.; CHANG, K.A.M.; WELPER, R.D.; CLAY, J.S. Genetic selection for health traits using producerrecorded data. I. Incidence rates, heritability estimates, and sire breeding values. **Journal Dairy Science**. v.87, p.4287-4294, 2004.