

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE GENÉTICA E BIOQUÍMICA
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

Impactos do aquecimento global na bovinocultura de leite e genes de resistência
ao calor nos bovinos: revisão de literatura

Luís Felipe Martins da Cruz

Monografia apresentada à Coordenação do
Curso de Biotecnologia, da Universidade
Federal de Uberlândia, para obtenção do grau
de Bacharel em Biotecnologia

Uberlândia - MG
Agosto - 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE GENÉTICA E BIOQUÍMICA
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

Impactos do aquecimento global na bovinocultura de leite e genes de resistência
ao calor nos bovinos: revisão de literatura

Luís Felipe Martins da Cruz

Orientadora: Prof^a Dr^a Amanda Marchi Maiorano

Monografia apresentada à Coordenação do
Curso de Biotecnologia, da Universidade
Federal de Uberlândia, para obtenção do grau
de Bacharel em Biotecnologia

Uberlândia - MG
Agosto - 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE GENÉTICA E BIOQUÍMICA
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

Impactos do aquecimento global na bovinocultura de leite e genes de resistência
ao calor nos bovinos: revisão de literatura

Luís Felipe Martins da Cruz

Orientadora: Prof^a Dr^a Amanda Marchi Maiorano
Faculdade de Medicina Veterinária

Homologado pela coordenação do Curso
de Biotecnologia em __/__/__

Prof. Dr. Nilson Nicolau Junior

Uberlândia - MG
Agosto - 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE GENÉTICA E BIOQUÍMICA
CURSO DE BIOTECNOLOGIA

Impactos do aquecimento global na bovinocultura de leite e genes de resistência
ao calor nos bovinos: revisão de literatura

Luís Felipe Martins da Cruz

Aprovado pela Banca Examinadora em: / /

Nota: _____

Nome e assinatura do Presidente da Banca Examinadora

Uberlândia, de de

AGRADECIMENTOS

Venho por meio desta dedicatória, expressar os meus mais singelos sentimentos de gratidão à minha rede de apoio que sempre me deu forças e inspirações. Entendo agora que meu objetivo é me tornar cada dia melhor, me esforçando para ampliar os meus conhecimentos e descobrimentos ao mundo como um todo.

Agradeço, primeiramente, a minha família. Dedico esse Trabalho de Conclusão de Curso ao meu pai e mãe, Nelio e Roberta, vocês me inspiram sempre a lutar pelo o que acredito ser meu caminho, oferecendo apoio e orientação. Obrigado por todas as lições e sacrifícios, prometo me dedicar ao máximo para o orgulho de ambos.

À Amanda, eu agradeço imensamente pelo acolhimento e entusiasmo em aceitar esse desafio comigo, onde se mostrou uma pessoa com ímpeto e paciência digna de uma professora universitária federal.

Aos meus irmãos, Matheus e João Victor. Aos meus amigos e irmãos de outras famílias, Guilherme Lira, Igor José Nunes, Danilo Teodoro, Nilton Cruz e, por último, mas não menos importante, a minha melhor amiga Isabela, minha irmã de coração e alma.

Sou eternamente agradecido a todos vocês.

Agradeço aos membros da banca avaliadora composta pela Jéssica Moraes Malheiros – Pós-Doutoranda no Instituto de Zootecnia – e pelo Miller de Jesus Teodoro – Doutorando em Jaboticabal – UNESP.

Este trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Edital Universal 01/2022, processo número APQ-00764-22.

RESUMO

Previsões climáticas apontam aumento da temperatura média global, resultando em alterações climáticas e ambientais. Essas mudanças afetarão animais de produção, em destaque, bovinos de leite. Neste contexto, é essencial selecionar animais mais resistentes ao calor, o que requer maior compreensão dos mecanismos de ação dos genes ligado à resistência térmica. Assim, o objetivo no presente estudo foi realizar levantamento bibliográfico sobre o aquecimento global e seus impactos econômicos e sociais na bovinocultura leiteira bem como elencar genes relacionados ao estresse por calor, do inglês “Heat Stress” (HS), e seus mecanismos de atuação em bovinos, com foco em raças zebuínas e na raça taurina Holandês. Estudos demonstraram que a resposta ao HS é complexa envolvendo mecanismos fisiológicos e celulares. Os genes que codificam a expressão de proteínas de resposta ao estresse térmico, do inglês “Heat Shock Protein” (HSP) e de fatores de transcrição por estresse por calor, do inglês “Heat Shock Factors” (HSF,) são os principais genes associados a resistência ao HS encontrados na literatura, como HSP70 e HSP90 para proteínas e HSF1, HSF2, HSF3 e HSF4 para fatores de transcrição. Entretanto, estudos tem demonstrado a natureza poligênica das características termofisiológicas conforme outros genes foram descobertos. Por exemplo, alguns genes foram relatados associados à resposta imunológica e respostas geradas durante o estresse oxidativo em moléculas conhecidas como espécie reativas de oxigênio (ROS), sendo interligados à sensibilidade ao HS e com grande potencial genético a serem explorados. Além disso, outros genes foram identificados como mais expressos em zebuínos do que em taurinos, o que pode ser uma possível explicação da resistência ao HS dos zebuínos. As informações aqui apresentadas são fundamentais para dimensionar os impactos do aquecimento global nos bovinos leiteiros e para compreender os mecanismos genéticos já descritos e relacionados ao HS, fornecendo direcionamento para novos estudos sobre os tópicos abordados.

Palavras-chave: estresse; genética; leite; proteínas

ABSTRACT

Climate forecasts indicate a rise in global average temperature, leading to environmental and climatic changes that will affect livestock, particularly dairy cattle. In this context, it is essential to select more heat-resistant animals, which requires a deeper understanding of the gene mechanisms associated with heat tolerance. This study aimed to review the literature on global warming, its economic and social impacts on dairy farming, and to identify genes related to heat stress (HS) and their action mechanisms in cattle, focusing on indicine and Holstein breeds. Studies have shown that the response to HS is complex, involving physiological and cellular mechanisms. Genes encoding heat shock proteins (HSP) and heat shock factors (HSF) are the primary genes associated with heat resistance found in the literature, including HSP70 and HSP90 for proteins, and HSF1, HSF2, HSF3, and HSF4 for transcription factors. However, studies have revealed the polygenic nature of thermophysiological traits, with additional genes being discovered, such as those associated with immune responses and oxidative stress involving reactive oxygen species (ROS), linked to HS sensitivity, and with great genetic potential for further exploration. Moreover, other genes were identified as being more highly expressed in indicine than in taurine cattle, which may explain indicine breeds' higher resistance to HS. The information compiled here is crucial for assessing the impact of global warming on dairy cattle and for understanding the genetic mechanisms already described about HS, guiding future research on these topics.

Keywords: dairy; genetics; proteins; stress

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS.....	11
3. REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1. Aquecimento global, efeitos e consequências	11
3.2. Impacto econômico e social da bovinocultura leiteira	12
3.3. Os recursos genéticos e cruzamento como alternativa ao aquecimento climático.....	14
3.4. Mecanismos e indicadores termofisiológicos dos bovinos em resposta ao calor	19
3.5. Genes de estresse as altas temperaturas	21
4. CONCLUSÃO	28
5. REFERÊNCIAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

A Organização das Nações Unidas (ONU) projeta o aumento populacional para 9,7 bilhões de pessoas até 2050, o que exigirá maior atenção aos setores de produção de alimentos para suprir a crescente demanda (Organização das Nações Unidas, 2019). Diante desse cenário, a eficiência e o aumento da produção em setores agropecuários tornam-se essenciais, com destaque para a bovinocultura de leite, foco deste estudo.

Paralelamente, as mudanças climáticas são fenômenos factuais que estão transformando o clima em escala global, trazendo desafios significativos ao desenvolvimento econômico, energético e ambiental. A comunidade científica e a sociedade têm discutido amplamente soluções para mitigar os impactos negativos desses eventos climáticos, que afetam diretamente a produção leiteira, impactando o bem-estar animal e sua produtividade. Nesse contexto, tornam-se necessárias estratégias para mitigar esses efeitos, como ajustes no manejo, tratamento adequado dos animais e a seleção de bovinos mais resistentes ao calor extremo, bem como às consequências como baixa umidade e escassez de alimentos (Gaully e Ammer, 2020).

Projeções para o final do século XXI indicam cenários de prejuízos econômicos significativos em razão do aquecimento global e das complicações causadas pelo efeito estufa. Em um cenário de menor impacto, a produção leiteira pode sofrer perda anual de 14,89 bilhões de dólares. Em um cenário mais severo, a queda na produção de leite e no ganho de peso dos bovinos pode gerar prejuízos de aproximadamente 39,94 bilhões de dólares por ano, com os países tropicais sendo os mais afetados (Thornton *et al.*, 2022). O estresse térmico (HS, do inglês "Heat Stress") surge da combinação do calor interno produzido pelo animal com o calor ambiental, e o organismo, ao tentar dissipar esse calor, reduz a produção de leite. Há também uma menor expressão gênica relacionada à lactação, em função da resposta fisiológica do organismo ao estresse térmico, exigindo estratégias de mitigação como aclimatação ou desenvolvimento de novas raças (Habimana *et al.*, 2023).

No Brasil, as raças Holandês e Gir são as principais responsáveis pela produção leiteira, com a raça Holandesa também desempenhando um papel relevante no cenário internacional (Faco *et al.*, 2002). No entanto, as vacas Holandesas são particularmente sensíveis ao clima quente e a parasitas, o que limita sua adaptação a regiões tropicais. Mesmo assim, em 2022, o Brasil produziu 34 milhões de litros de leite, consolidando a produção leiteira como o segundo maior produto de origem animal do país, gerando mais de 80 milhões de reais para a economia (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2022). Visando superar os desafios climáticos, a Embrapa coordenou o desenvolvimento da raça sintética Girolando, resultado do cruzamento entre Gir e Holandês. A Girolando combina a adaptação ao clima tropical e a resistência a parasitas da Gir com a alta produção de leite e precocidade da Holandesa, proporcionando benefícios à produção leiteira nos trópicos (De Freitas *et al.*, 2002). Contudo, há uma lacuna na literatura sobre os genes que conferem resistência ao estresse térmico especificamente na raça Girolando, sendo a maioria dos estudos focados na raça Holandesa.

A seleção de bovinos com maior termotolerância é crucial para garantir produtividade e resiliência diante das mudanças climáticas. Para que essa seleção seja eficiente, é imprescindível identificar os genes envolvidos na resistência térmica, uma característica poligênica. Entre os genes mais importantes estão os que codificam as proteínas HSP70, HSP90, HSP14, e os fatores de choque térmico HSF1, 2, 3 e 4 (Collier *et al.*, 2008). Além desses, genes associados à resposta ao estresse oxidativo, como *HMOX1*, *BNIP3*, *JUND*, *RELA* e *RHOB*, e genes imunológicos como *PPP1R15A* e *VEGFA*, desempenham papéis essenciais (Sajjarnar *et al.*, 2023; Gu *et al.*, 2021).

Diante dos desafios impostos pelo aquecimento global e o aumento populacional, é urgente a necessidade de reunir e compreender informações sobre os genes relacionados à termotolerância em bovinos. Esse conhecimento é fundamental para a seleção de animais mais adaptados e para que a produção leiteira nos trópicos se mantenha viável, contribuindo de forma

significativa para o enfrentamento das adversidades climáticas e para a segurança alimentar global.

2. OBJETIVOS

O objetivo no presente estudo foi, por meio de uma revisão de literatura, realizar um levantamento acerca do aquecimento global e seus impactos econômicos e sociais para o setor de leite bem como apresentar como alternativa a seleção de bovinos mais adaptados por meio da investigação de genes relacionados ao estresse por calor em bovinos, com foco em raças zebuínas e na raça taurina Holandês. Considerando a literatura relacionada aos genes de resistência ao estresse por calor em bovinos, ênfase foi dada nos seus mecanismos de atuação.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Aquecimento global, efeitos e consequências

O aumento da temperatura média global do ar foi observado nos últimos anos. Em média, a temperatura global aumentou 1°C desde a era pré-industrial (1880-1900) (Song *et al.*, 2022), indicando calor acumulado. Previsões climáticas apontam cenários de aumento de 1,5°C até 2°C e com isso há diversos riscos nos setores energético, alimentícios e hídricos, podendo levar a crises humanitárias e vulnerabilidades, principalmente em países de pequena extensão territorial e economicamente carentes.

Além de riscos que afetam a humanidade principalmente, um dos pontos de maior risco é a perda de mais da metade da biodiversidade e sua área de distribuição geográfica atual. Com o aquecimento global em aumento de 1,5°C em média mundial, a projeção é a redução da biodiversidade em 6% para insetos, 8% para plantas e 4% para vertebrados. Já, caso alcance 2°C, a biodiversidade será reduzida em 18% para insetos, 16% para plantas e 8% para vertebrados. Outros fatores como queimadas, fenômenos climáticos extremos, invasão de outras espécies,

pragas e doenças se tornam mais frequentes e em maiores proporções no aumento de 2°C do que em 1,5°C (Intergovernmental Panel on Climate Change, 2022).

Dessa forma, é evidente que os sistemas agropecuários também serão afetados pela mudança de clima em várias esferas. Em especial, os animais que são mais sensíveis em sua produção, como os bovinos leiteiros, que não somente serão afetados quanto ao bem estar animal, e também pela produção do leite como o produto final. Bovinos criados em climas desfavoráveis, sofrem e, por consequência são afetados quanto à produção, ao crescimento, ao desenvolvimento, à reprodução e à saúde como um todo (Borshch, 2021).

3.2. Impacto econômico e social da bovinocultura leiteira

O leite é um alimento fundamental na dieta humana, sendo consumido por 80% da população mundial, já que na sua composição possui macro e micro nutrientes, como proteínas de alto valor biológico, gorduras, cálcio, potássio, fósforo e vitaminas como D e B12 (Linehan *et al.*, 2024).

O leite é considerado um dos alimentos mais valiosos e versáteis da indústria alimentícia. Como reflexo disto, em 2018 a produção leiteira mundial alcançou 843 bilhões de litros produzidos, um valor estimado em 307 bilhões de dólares americanos, isso com um crescimento de produção em 22% em relação a 2017. Além disso, cerca de 80% do leite produzido são provenientes de gado leiteiro, os outros 20% são de cabras, camelo, búfalos, entre outras espécies.

Nos Estados Unidos, a indústria leiteira continua desempenhando papel crucial na economia, com 3,3 milhões de empregos e geração de 41,6 bilhões de dólares em salários diretos no ano 2021, conforme relatado pelo "Economic Impact Report" da International Dairy Foods Association (IDFA). Em 2021, o impacto total dos produtos lácteos na economia americana foi de 752,93 bilhões de dólares (Internacional Dairy Foods Association, 2023).

Na esfera das exportações, a indústria leiteira contribuiu com um total de 6,5 bilhões de dólares, abrangendo produtos como leite, queijos, iogurtes e outros derivados. O relatório da

IDFA de 2021 detalha as contribuições específicas de cada categoria de produto para a economia dos EUA. O queijo, por exemplo, gerou 55,4 bilhões de dólares e sustentou 57.700 empregos, enquanto o leite adicionou cerca de 49 bilhões de dólares e manteve 62.200 empregos.

O relatório mais recente da IDFA, publicado em 5 de junho de 2023, apresenta dados ainda mais robustos sobre a contribuição econômica da indústria leiteira. Houve um crescimento significativo, com a criação de mais 60.000 empregos e um aumento de 11% nos salários. O impacto econômico total aumentou em US\$ 41 bilhões, alcançando US\$ 793,75 bilhões. O relatório detalha que a indústria leiteira sustentou 3,2 milhões de empregos, incluindo 1,078 milhão na manufatura.

Esse aumento na relevância econômica é atribuído à crescente demanda por produtos lácteos. Em setembro de 2022, o USDA relatou que o consumo per capita de laticínios nos EUA foi de 5,62 quilogramas por pessoa em 2021. Esses dados demonstram a importância contínua da indústria leiteira para a economia americana, destacando seu papel vital na criação de empregos e geração de receita (Internacional Dairy Foods Association, 2023).

O cenário de investimentos na indústria leiteira, na União Europeia, é favorável ao seu crescimento, com as condições atuais de clima e políticas. A indústria leiteira tem variada importância de acordo com regiões da UE. A produção leiteira representou 13,8% da produção agrícola da UE em 2018, sendo equivalente a 60 bilhões de euros. A UE teve representação de 7% na produção leiteira global em 2018 (Thorsoe *et al.*, 2020), sendo uma das localizações globais de destaque para a produção de leite.

O cenário industrial leiteiro é bastante mutável e recorrente, podendo ser evidenciado pela alteração na forma de produção do leite na União Europeia. Os produtores europeus buscam maior produção aliada a melhor qualidade produtiva, a qual diz respeito a manter as fazendas em condições boas para as vacas de produção, além da rigorosa fiscalização dos parâmetros do leite,

observando e controlando quantidade de células somáticas e microbiota (Borawski *et al.*, 2020), porcentagens totais de gordura e proteína no leite.

O cenário leiteiro tem grande relevância na economia dos países, principalmente pelo suprimento alimentício e nutricional, e também pelo seu aspecto econômico como um todo. No Brasil, o setor leiteiro teve expressão econômica positiva de 80 milhões reais no Produto Interno Bruto (PIB) no ano 2022 (IBGE, 2022). No entanto, de acordo com o relatório “Panorama do Mercado de Leite”, realizado pelo Instituto de Economia Agrícola do governo em 2023, o cenário de produção de leite no Brasil foi afetado pelas mudanças climáticas e econômicas do país. De modo geral, os principais pontos que influenciam a produção foi baixa oferta de leite cru, alta dos preços dos itens mais usados na alimentação animal (soja e milho), inflação econômica, mudança no sistema produtivo (confinamento de gado), fenômenos climáticos como La Nina e El Nino que causam instabilidades pluviométricas em todo o território brasileiro, além do conflito armado entre Rússia e Ucrânia que alteraram o mercado internacional (Instituto de Economia Agrícola, 2023).

3.3. Os recursos genéticos e cruzamento como alternativa ao aquecimento climático

O impacto do aquecimento global na produção de leite é claramente evidenciado nas fazendas, destacando a urgência de investir em estratégias de aclimação ou na escolha de animais mais resilientes às elevadas temperaturas. O estresse térmico, caracterizado pela extrapolação dos limites de temperatura confortável para o organismo, é particularmente relevante no contexto dos rebanhos leiteiros de alta produção. Em adendo, o estresse térmico não apenas afeta a produção de leite durante a lactação, mas também, a porcentagem de matéria seca, taxa de fertilidade e alterações fisiológicas dos animais, como aumento de batimentos cardíacos, aumento da temperatura retal, aumento da frequência respiratória e maior taxa de sudorese (Habimana *et al.*, 2023).

A raça Holandesa é conhecida pela alta produção, no entanto, esta é a raça que é mais afetada pelo excesso de calor nos trópicos. Estudos tem destacado não somente a produção leiteira da raça Holandesa, mas a ótima taxa de concepção devido a boa fertilidade da fêmea (Srikanth *et al.*, 2017). Uma avaliação genética internacional foi realizada, com informações apresentadas pelo Centro Interbull de dados de animais Holandeses coletados de diversos países, para garantir melhor estabilidade e confiança nas análises. O método MACE (do inglês, “multiple across-country evaluation”, traduzido em avaliação múltipla entre países) foi usado para quantificar a interação genótipo-ambiente e foi verificada diferença de expressão gênica pelo clima. Os estudos foram padronizados, com exceção do clima para verificar produtividade dos animais perante ao ambiente (Nilforooshan e Jorjani, 2022).

Como exemplos de alta produtividade e precocidade de bovinos da raça Holandesa, no torneio de produção leiteira realizado na Exposição Agropecuária (Expass Agro), que ocorreu nos dias 26 até 29 de junho de 2023 na cidade de Passos no Brasil, dois recordes mundiais de produção de leite foram atingidos, dos quais um é destacado. No torneio leiteiro Expass Agro, a vaca da raça Holandesa com o nome de "Poesia" produziu 144,2 quilos de leite em 24 horas, detendo o título de maior produtora do mundo. Os bovinos leiteiros receberam diversas técnicas de aclimação como ventiladores, espaço fresco para descanso, banho e alimentação balanceada e enriquecida, além de cuidado com parasitas. Vale a pena ressaltar que a realidade brasileira é diferente da realidade dos animais de torneio, já que os animais ficam constantemente vulneráveis às condições ambientais uma vez que predomina o sistema de criação de bovinos a pasto.

A raça Holandesa se destaca em relação a outras raças taurinas leiteiras, superando-as em produção de leite. Esse resultado é fruto de uma intensa seleção e aprimoramento genético, visando sustentar altos níveis de produtividade. Para evidenciar essa diferença entre as raças, Brito *et al.* (2021) elaboraram um gráfico (Figura 1) com dados do Centro de Informação da Indústria Leiteira Canadense (CDIC, do inglês "The Canadian Dairy Information Centre"), uma

plataforma digital do governo canadense que compartilha dados sobre produção leiteira, raças registradas, exportações, entre outros. O gráfico apresenta o aumento da produtividade das principais raças leiteiras ao longo das décadas, de 1960 a 2020, destacando a Holandesa como a raça de maior produtividade.

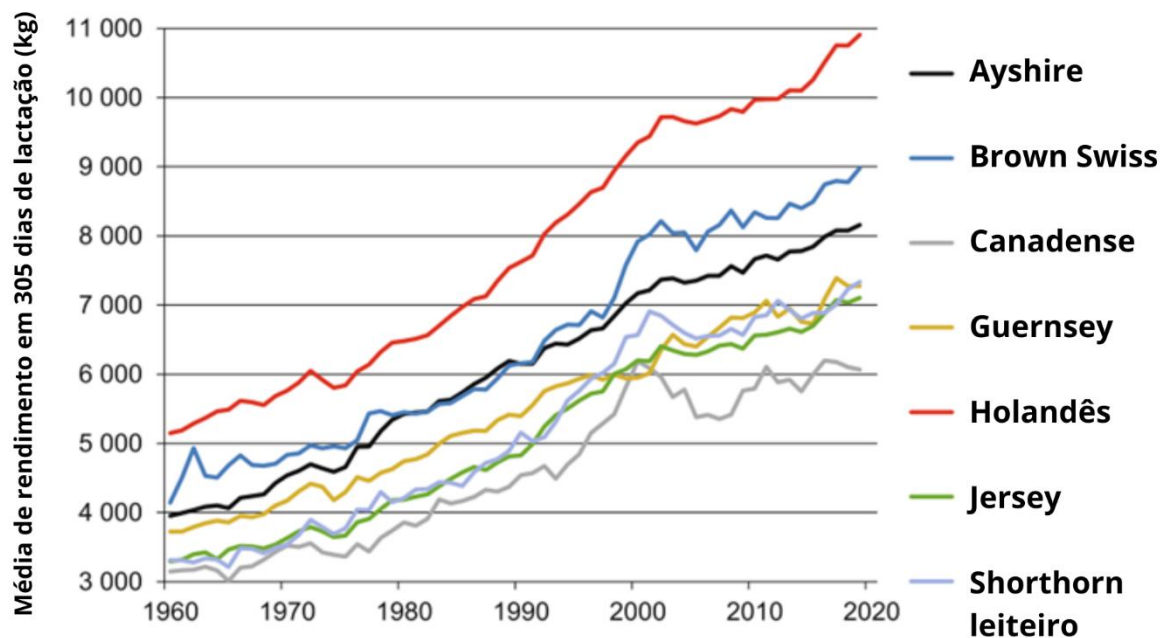


Figura 1. Média de produção de leite em 305 dias de lactação entre diversas raças leiteiras. As linhas crescentes destacam as principais raças utilizadas na indústria leiteira mundial. Adaptado de Brito et al., 2021.

Para enfrentar os principais desafios trazidos pelas mudanças climáticas, como o aumento da temperatura global, é fundamental investir em pesquisas, tecnologias e adaptações no setor agropecuário. Um dos pontos mais relevantes para a manutenção da alta produção de leite, segundo Sejan *et al.* (2018), é a exploração dos recursos genéticos das raças, utilizando cruzamentos para alcançar uma combinação de alta produtividade e robustez.

O cruzamento entre diferentes raças foi apontado por Galukande *et al.* (2013) como a solução mais rápida para aumentar a produção de leite em regiões tropicais. Isso porque o cruzamento gera híbridos que se beneficiam da complementaridade entre as raças e da heterose. A heterose, ou vigor híbrido, refere-se ao ganho de vigor nas características produtivas quando

indivíduos geneticamente distintos são cruzados, resultando em animais com desempenho superior à média dos pais, tanto em termos de produção de leite, ganho de peso quanto em taxas de concepção (Getahun *et al.*, 2019).

Entre os exemplos mais notáveis dessa estratégia está a raça sintética Girolando, criada no Brasil a partir do cruzamento entre as raças Gir (zebuína) e Holandês (taurina). Esses cruzamentos começaram na década de 1940 e, desde então, a Girolando se espalhou rapidamente, especialmente por sua adaptabilidade ao clima tropical e subtropical (Daltro *et al.*, 2020). Atualmente, cerca de 80% do leite produzido no Brasil é proveniente de vacas Girolando, cuja produção cresceu 57% entre 2000 e 2018 (Vieira *et al.*, 2022). Essa raça combina a robustez e a tolerância ao calor do Gir com a alta produtividade do Holandês, tornando-se um pilar da produção leiteira no país (De Freitas *et al.*, 2002).

A eficiência da raça Girolando também está relacionada ao fato de que técnicas de manejo onerosas são menos necessárias em comparação com raças puramente taurinas, que exigem mais cuidados em regiões de clima quente. Canazo-Cayo *et al.* (2018) avaliaram diferentes proporções genéticas entre Gir e Holandês, demonstrando que animais com maior contribuição genética da raça Holandês (7/8 e 3/4) têm maior produção de leite. No entanto, em climas mais quentes, indivíduos com maior proporção genética de Gir (1/2 e 5/8) podem se sair melhor, pois são mais resistentes ao estresse térmico.

Os recursos genéticos das raças zebuínas, como o Gir e outras originárias da Índia, são essenciais para a adaptação ao aquecimento global. A raça Tharparkar, por exemplo, muito comum na Índia e em outros países asiáticos, tem sido amplamente estudada por sua resistência ao calor (Bharati *et al.*, 2017). Esses recursos genéticos são valiosos não só para as gerações bovinas atuais, mas também para futuras, e, portanto, sua preservação é fundamental.

Além das adaptações genéticas, projetos como o desenvolvimento da raça Australian Milking Zebu (AMZ), na Austrália, destacam o potencial do cruzamento entre raças zebuínas e

taurinas. A AMZ foi criada a partir do cruzamento de zebuínos Sahiwal e Red Sindi, originários do Paquistão, com a raça taurina Jersey, resultando em uma raça produtiva, tolerante ao calor e resistente a parasitas (Galukande *et al.*, 2013). Esse exemplo ressalta o valor dos recursos genéticos zebuínos para o futuro da pecuária leiteira em climas quentes.

Utsunomiya *et al.* (2019) descrevem que tanto os bovinos taurinos (*Bos taurus taurus*) quanto os zebuínos (*Bos taurus indicus*) compartilham um ancestral comum, o auroque (*Bos primigenius*), que se dividiu nessas duas subespécies. Enquanto os taurinos se estabeleceram em regiões de clima temperado, onde sua produtividade é maior, os zebuínos adaptaram-se melhor a climas tropicais e semiáridos, devido à sua maior resistência ao calor e a parasitas. Essa distinção explica o porquê os zebuínos, trazidos para o Brasil há menos de 150 anos, desempenham um papel tão importante na pecuária tropical.

Apesar da superioridade produtiva das raças taurinas, como a raças Holandês, devido à intensa seleção genética, cruzamentos com zebuínos têm demonstrado ser uma alternativa viável para regiões de clima quente. Saha *et al.* (2024) compararam a produtividade de vacas zebuínas nativas de Bangladesh com vacas cruzadas com Holandês, observando que os cruzados apresentaram maior produção de leite nas condições específicas do estudo. Isso evidencia a importância do cruzamento como estratégia para aumentar a produção leiteira em climas tropicais.

Por fim, embora a raça Holandês tenha sido historicamente selecionada de forma intensa, a evolução da sua produção tende a se aproximar do limite genético (Brito *et al.*, 2021). Em contrapartida, a exploração do potencial genético de raças zebuínas para a produção leiteira ainda é um campo com grande potencial, especialmente em regiões de clima quente, onde raças cruzadas podem proporcionar um melhor custo-benefício devido à menor necessidade de cuidados e aclimação (Madalena *et al.*, 1990; Madalena, 1993a; Madalena, 1993b).

3.4. Mecanismos e indicadores termofisiológicos dos bovinos em resposta ao calor

O termo HS é usado para descrever o desequilíbrio entre o calor gerado pelo metabolismo do animal e o calor adquirido do ambiente, em que há menor dissipação do calor e o acúmulo no organismo (Thornton *et al.*, 2022). O HS persiste principalmente em animais criados nas regiões climáticas de trópicos e subtropicais uma vez que é possível ocorrer alta umidade com alta temperatura, situação que agrava a forma do animal eliminar o calor acumulado (Naranjo-Gomez *et al.*, 2021).

Para o monitoramento do calor, é necessária a observação de parâmetros termofisiológicos do animal, como frequência respiratória, nível de sudorese, medição de temperatura corporal, e variáveis ambientais (West *et al.*, 2003), como exemplo, o índice de temperatura e umidade (THI). Em adendo, é também necessário, realizar análise hematológica, quantificando o hormônio do cortisol, que é sintetizado em situação de estresse térmico por alta temperatura, e células que compõem o sistema imunológico como neutrófilos, células T citotóxicas, células T-Helper, células dendríticas e células B (Lemal *et al.*, 2023).

O THI informa o nível de desconforto do organismo perante a alta temperatura e alta umidade incorporando em uma equação, sendo um dos principais indicadores de estresse por calor, de alta temperatura, principalmente. O THI permite analisar de forma direta o estresse por calor. O valor de THI entre 1 e 71 pode indicar que o organismo se encontra em estado termal confortável. Valores entre 72 e 79 podem indicar desconforto leve a moderado, e entre 80 a 90 pode indicar desconforto moderado a grave. Valores de 91 ou acima é indicativo de severo (Polsky e Von Keyserlingk, 2017). No entanto, estes limiares variam de acordo com a raça e região do estudo, podendo existir animais mais sensíveis e outros mais resilientes ou tolerantes ao calor a depender da genética e da raça.

Um dos principais mecanismos de combate ao calor é a sudorese, que promove a perda de calor por meio da evaporação e transpiração (Collier *et al.*, 2008). A produção de suor é afetada por diversos fatores externos, tais como a velocidade do vento, temperatura ambiente, umidade

relativa do ar e a incidência dos raios solares. Além desses, outro fator externo crucial é a exposição aos raios solares. Vale ressaltar que os mecanismos de regulação térmica são também influenciados por fatores internos do organismo animal, incluindo a densidade e o funcionamento das glândulas sudoríparas, a quantidade de gordura e a espessura da pele, bem como características físicas como tamanho, espessura e cor dos pelos, e pigmentação da pele (Collier *et al.*, 2008).

A modulação de genes em diferentes células e tecidos é uma resposta celular para o calor que influencia sinalizações e modificações bioquímicas (Naranjo-Gomez *et al.*, 2021). Para responder ao estresse térmico, os bovinos, independentemente da raça, possuem sofisticados sistema de combate ao estresse por calor, incluindo cascatas regulatórias para produção de proteínas de choque térmico (HSP), do inglês “Heat Shock Protein”. Essas proteínas são responsáveis pelo aumento da frequência respiratória, da sudorese, e por outras alterações fisiológicas denominada de aclimatação. Os genes são transcritos quando a temperatura de superfície da pele do animal atinge uma temperatura de 35°C, o que elevam os fatores de transcrição e tradução dos genes da família HSP para o combate aos efeitos estressores (Habimana *et al.*, 2023).

Apesar do sistema de combate ao estresse térmico ser extremamente importante para a sobrevivência do animal, ele acaba diminuindo a expressão de genes cruciais, o que, por consequência, impacta a tradução de proteínas importantes para a lactação. Por exemplo, a hexoquinase 3 (NBFGC_BF231456), envolvida na catalisação da fosforilação da glicose, pode comprometer a produção de lactose, um componente essencial do leite. Da mesma forma, o fator de crescimento semelhante à insulina 2 (NBFGC_AW657568) é essencial no crescimento celular e na diferenciação de tecidos mamários, e sua redução pode afetar negativamente o desenvolvimento celular. O homólogo “frizzled” 6 (NBFGC_BF606315), que participa da sinalização da via Wnt, é igualmente importante para a diferenciação e desenvolvimento das

células mamárias, sendo que sua regulação negativa pode prejudicar essas funções. Além disso, a palmitoiltransferase de serina (NBFGC_BE237333), responsável pela síntese de esfingolipídios, impacta diretamente a formação de membranas celulares, comprometendo o desenvolvimento celular e, conseqüentemente, a capacidade secretora das células mamárias. Esses efeitos combinados do estresse térmico não apenas diminuem a capacidade de produção de leite, mas também podem reduzir a taxa de concepção e aumentar a incidência de abortos (West *et al.*, 2003; Collier *et al.*, 2008).

Durante o estresse térmico sofrido pelo animal, hormônios são secretados a fim de manter a homeostase corporal, dentre eles o cortisol. O hormônio cortisol é um corticosteroide produzido pelas glândulas suprarrenais, sendo conhecido como hormônio do estresse. O cortisol desencadeia respostas fisiológicas para a adaptação do organismo, contudo, diminui quantidade de células do sistema imunológico, como neutrófilos, macrófagos, células B e T e células dendríticas (Lemal *et al.*, 2023).

O cortisol regula a quantidade de neutrófilos ao promover a apoptose dessas células e faz o recrutamento de neutrófilos da medula óssea. No entanto, em condições de HS, esse equilíbrio é afetado, resultando em um aumento da apoptose (Lemal *et al.*, 2023). Raças zebuínas, como Sahiwal e Tharkarpar, tendem a apresentar maior quantidade de neutrófilos. Já as raças cruzadas entre zebuínos e taurinos puros produzem menor quantidade de cortisol. Esta característica pode ser uma evidência da maior resistência dessas raças cruzadas ao estresse térmico por calor (Tejaswi *et al.*, 2020).

3.5. Genes de estresse as altas temperaturas

O HS não somente afeta a fisiologia dos bovinos, alterando a frequência respiratória, temperatura retal, temperatura vaginal, frequência cardíaca, mas também promove o aumento do estresse oxidativo das células e afeta negativamente as células que compõem o sistema

imunológico (Sajjanar *et al.*, 2023). As repostas ao HS são complexas, envolvendo diversos genes na sua regulação, caracterizando uma atuação poligênica (Fang *et al.*, 2021).

Os genes conhecidos para a resistência ao calor pertencem à família dos fatores de choque térmico (HSF, do inglês “Heat Shock Factors”), sendo os mais importantes *HSF1*, 2, 3 e 4. A família HSF é composta por quatro genes em mamíferos e um gene em invertebrados. Os genes da família HSF são fatores de transcrição, ou reguladores transcricionais, são conhecidos como reguladores principais da expressão gênica induzida durante a resposta ao choque térmico (Bjork e Sistonen, 2010).

Os HSF são ativados por estímulos de estresse, como o calor e agentes tóxicos, que causam danos nas células com o acúmulo de proteínas danificadas e mal formadas que podem ocasionar a morte da célula. Os HSF protegem a células ao induzirem a transcrição dos genes (da família HSP) que codificam as proteínas de choque térmico (HSP) térmico (Bjork e Sistonen, 2010), as quais são necessárias para reparar os danos resultantes do estresse por meio de processos de degradação, maturação e redobramento de proteínas, sendo estas proteínas essenciais para todas as células vivas (Burel *et al.*, 1992). Os genes de *HSF* também induzem a modulação gênica de forma negativa, diminuindo a expressão, sendo um fator de homeostasia, já que as proteínas de diminuem a atividade de outras células importantes no desempenho produtivo de leite (Collier *et al.*, 2008). Os genes *HSF1* e *HSF3* tem ação direta na modulação positiva transcricional de HSP em períodos de estresse térmico por calor, aumentando a síntese de proteínas HSP. Já os genes de *HSF2* e *HSF4* atuam como moduladores negativos do tipo “feedback”, ou seja, quanto maior a expressão e síntese de HSP, maior será a inibição da expressão e síntese dessas proteínas. Os genes *HSF2* e *HSF4* são importantes para manter a homeostase do organismo (Gujar *et al.*, 2023).

A resposta celular é uma das vias primárias que ajudam o animal a reagir ao estresse por calor (Rehman *et al.*, 2020), sendo primordial à manutenção da vida. O excesso de calor causa a desnaturação de proteínas. O *HSF1* desempenha a primeira resposta contra a hipertermia, uma

vez que as proteínas traduzidas por esses genes oferecem maior proteção contra o estresse térmico. As HSP são monômeros dobrados reconhecidos como um tipo de chaperona que se ligam às células, impedindo assim o estresse celular (Pirkkala *et al.*, 2001). As HSP mantêm a conformidade das estruturas proteicas e celulares, evitando, assim, a sua degradação e desnaturação (Collier *et al.*, 2008). As HSP são classificadas nas famílias HSP40, HSP60, HSP70, HSP90, HSP100, HSP110 e pequenas HSP com base no seu peso molecular (Nagarajan *et al.*, 2012).

Atualmente, a proteína HSP70 é a com maior registro de uso como marcador bioquímico de estresse por calor, já que é uma das primeiras proteínas a serem expressas pelo organismo ao atingir o estado de estresse, sendo responsável por manter as células vivas pela reparação das proteínas danificadas pelo estresse por calor, evitando aglomeração e desnaturação destas proteínas (Hassan *et al.*, 2019; Gujar *et al.*, 2023). Além disso, a HSP70 é presente em todos os órgãos e tecidos e é bastante associada a diminuição da atividade apoptótica da célula, evitando morte por permeabilidade dos lisossomos (Gujar *et al.*, 2023). Em relação a regulação da HSP70, proteína de resposta ao estresse por calor com 70 kDa, vários fatores podem ser indicados como moduladores positivos ou negativos, entre eles estão o pH intracelular, proteína quinase C, AMP cíclico, cálcio, etc (Hassan *et al.*, 2019).

Hassan *et al.* (2019) relataram que a proteína HSP70 agiu sobre espécie reativas de oxigênio (“ROS”, do inglês “reactive oxygen species”) removendo-as e protegendo o endotélio pulmonar. Um modulador negativo apontado pelo estudo realizado por Lindquist *et al.* (1988) é a ação de inibidores como cicloheximida para manter e promover uma resposta normal ao estresse celular, não exacerbando resposta. Estudos demonstraram a existência de polimorfismo nas proteínas HSP70 associadas a produção e termotolerância dos bovinos leiteiros. Rosenkrans *et al.* (2010) encontraram associação entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) na região promotora e características herdáveis da raça Brahman. Esses polimorfismos tem substituição

apenas em um único nucleotídeo presente no gene codificador. Os SNP estão sendo investigados como indicadores de seleção de bovinos com maior resistência ao calor (Hassan *et al.*, 2019).

Outro gene, não sendo associado diretamente ao HS, mas que tem papel importante no desenvolvimento normal e ideal de organismo é o gene *HSPA14*, um gene da família HSP70, que está presente na mórula embrionária. Sakatani *et al.* (2012) submeteram amostras de mórula embrionária de rato a temperatura de 40°C por 24 horas e realizarem avaliações periódicas na expressão gênica. Após o término de exposição, foi verificado que o gene mais expresso era o *HSPA14*. Hassan *et al.* (2019) evidenciaram que o gene *HSPA14* é o principal gene associado a resposta ao estresse térmico em embriões evitando morte embrionária pelo mecanismo de proteção ao estresse.

Em sinergia, a proteína HSP90 se liga com a HSP70 formando vários complexos proteicos que vão realizar a reparação celular e a sinalização bioquímica. A maior taxa de expressão desta proteína foi reportada em animais com maior termotolerância em comparação a animais termosensíveis (Gujar *et al.*, 2023). Hooper *et al.* (2018) descobriram que bovinos zebuínos da raça Nelore, com alta expressão de HSP90 e outras HSP, demonstraram dissipação de calor mais eficiente em comparação com animais que não apresentavam níveis tão elevados dessas proteínas.

Os SNP candidatos localizados em diferentes genes podem atuar na regulação do HS. Badri *et al.* (2018) identificaram um polimorfismo na região 3'-UTR do gene *HSP90AA1* associado a maior termotolerância em bovinos holandeses chineses. Em adendo, Badri *et al.* (2018) mencionaram que há outro SNP na região promotora do gene em questão que promoveu maior termotolerância nesse gene variante. Em estudo mais recente em bovinos da raça Holandês selecionados na China, realizado por Luo *et al.* (2022), os autores aplicaram duas abordagens diferentes para identificar genes associados a termotolerância: estudo genômico de associação ampla ponderado (WssGWAS) e análise do perfil completo de expressão gênica. Os autores

relacionaram cinco genes com temperatura retal (*PMAIP1*, *SBK1*, *TMEM33*, *TUT7* e *NAA35*), seis genes com escore de taxa de respiração (*GATB*, *CHORDC1*, *TIPRL*, *DCAF6*, *RTN4IP1* e *CRYBG1*) e três genes com escore de saliva (*BTBD7*, *DNTTIP2* e *CAPG*), que foram capturados nas duas abordagens. Este trabalho é relevante por evidenciar a natureza hereditária e poligênica de características termofisiológicas ligadas ao HS.

No estudo de Rong *et al.* (2019) em populações de bovinos chineses, foi identificada uma mutação “missense”, NC_037341.1 g.616087A > G no gene *HSF1*, que estava presente em zebuínos e ausente em taurinos, e foi associada com HS em zebuínos. Esta mutação ocasiona a substituição de aminoácido, valina por alanina. A mesma mutação foi associada a concentração de lactose no leite em um estudo anterior (Lopdell *et al.*, 2017). Em outro estudo, ainda com bovinos chineses, uma mutação “missense” (NC_037329.1: g.136054902 C > G: p.Ala69Gly) no gene *HSPB7* foi identificada como associada à tolerância ao calor nos zebuínos (Zeng *et al.*, 2019). Neste último estudo, os genótipos GG e GC eram mais frequentes em regiões de mais altas temperaturas, e os autores associaram isto a tolerância ao calor.

O gene codificador que expressa a proteína HSP60 também é um dos genes representantes ao combate ao estresse por calor, sendo a proteína encontrada principalmente nas mitocôndrias (Gujar *et al.*, 2023). Estudos têm demonstrado que sua inibição (“knockout”) está relacionada a formação de aberrações na atividade mitocondrial, levando a doenças como cardiomiopatia em ratos (Fan *et al.*, 2020).

A proteína HSP27 promove ativação de chaperonas, termotolerância, inibição de apoptose e regula desenvolvimento de diferenciação celular (Borges e Ramos, 2005). Um estudo com bovinos zebuínos da raça Harijana foi realizado na Índia com o objetivo de investigar a associação entre maior termotolerância e parâmetros de maior produtividade leiteira com variações alélicas da HSP27. Para cumprir tal objetivo, de investigar a associação de variações com maior termotolerância e maior produtividade leiteira, foram analisados 50 bovinos da raça

Hariana. Como resultado, foi encontrado um polimorfismo (g. G225A) no gene codificador da HSP27 e três genótipos persistentes com os alelos AA, BB e AB. Tais genótipos foram associados com parâmetros fisiológicos de HS e termotolerância, em que os animais com o genótipo AA demonstraram melhores respostas fisiológicas e de termotolerância em comparação aos animais que possuem a genotipagem BB e AB. No entanto, a associação entre melhor produtividade leiteira foi insignificante com os animais de diferentes genótipos. Os autores do estudo mencionaram que os genótipos elucidados durante o estudo se fazem importantes para a seleção genética objetivando melhor resposta ao estresse térmico dos bovinos leiteiros e não para maior produtividade leiteira (Ramkaran *et al.*, 2024).

Durante o estresse por calor, além de danos celulares, as mitocôndrias também podem sofrer danos oxidativos por radicais livres. Em um estudo de perfil de expressão gênica de tecidos de fetos de origem taurina, zebuína e cruzados, Liu *et al.* (2021) sugeriram que a proteção da função mitocondrial, mediada pelo gene *TXNRD2*, pode ajudar bovinos zebuínos a se adaptarem melhor a ambientes quentes. Os autores também avaliaram os efeitos do alelo parental e da raça na expressão gênica do grupo cruzado. Neste estudo, genes expressos no fígado ditaram as diferenças entre bovinos cruzados, provenientes de parentais das duas origens, e puros durante a fase de desenvolvimento fetal, sendo, dessa forma, importante na compreensão de mecanismos ligados à termotolerância. A análise de enriquecimento funcional apontou que os genes, diferencialmente expressos no fígado, estavam associados a seis termos GO (Ontologia do Gene, do inglês “Gene Ontology”), envolvidos em processos metabólicos (de macromolécula, primário, celular, de composto de nitrogênio e de substância orgânica metabólicos) e a uma via KEGG metabólica (bta01100). Transcritos do gene *HSD11B1L* também foram ressaltados pelos autores, no entanto, para situações de estresse em geral, conferindo aos bovinos *Bos indicus* resposta mais rápida a agentes estressantes.

No estudo realizado por Sajjarnar *et al.* (2023), foram identificados cerca de 94 genes comuns entre as raças Hariana (zebuína) e Vrindavani (sintética, composta por Holandês Frísio, Pardo Suíça e Jersey cruzada com Hariana), dos quais 52 estão sobre-expressos e 40 inibidos. Os autores ressaltaram que os genes *PPP1R15A* e *HMOX1* apresentaram níveis de expressão significativamente mais altos na raça Vrindavani em comparação à raça Hariana, indicando uma resposta diferenciada ao estresse térmico. Além disso, entre os cruzados da raça Vrindavani, observou-se um aumento na expressão de genes como *BNIP3*, *JUND*, *RELA* e *RHOB*, todos relacionados à resposta oxidativa, bem como dos genes *SFOB*, *GADD45B*, *JUN*, *VEGFA* e *PPP1R15A*, associados à resposta imunológica. Essa sobre-expressão sugere uma maior suscetibilidade das células imunes da raça Vrindavani, o que pode torná-las mais vulneráveis a infecções e doenças, impactando indiretamente a produtividade leiteira. Esses achados ressaltam a importância de compreender a genética envolvida na resistência ao estresse térmico para otimizar a produção e a saúde dos bovinos.

Gu *et al.* (2021) relataram que o estresse térmico alterou a proporção de células imunes e a expressão de citocinas como IL-10, IL-17A e IL-6 em novilhas das raças Jersey e Holandês (ambos bovinos taurinos), indicando maior suscetibilidade desses animais ao estresse térmico e, conseqüentemente, às doenças.

4. CONCLUSÃO

O aquecimento global é inevitável, e diversos estudos, relatórios e ensaios confirmam essa realidade iminente. Com isso, os efeitos negativos decorrentes das mudanças climáticas se tornarão perceptíveis, impactando o estilo de vida, a economia e a sociedade atual. A bovinocultura leiteira enfrentará desafios para aumentar a produtividade e mitigar os efeitos deletérios do calor e do frio excessivo resultantes do aquecimento global.

Diante desses desafios, torna-se crucial o estudo dos genes responsáveis pela resposta ao estresse térmico, uma vez que a seleção de bovinos mais termotolerantes é essencial para o desenvolvimento sustentável da indústria leiteira. Os principais genes consolidados na literatura e bem elucidados são os genes da família HSF e HSP. No entanto, outros genes também desempenham papéis importantes na resposta ao HS, como é o caso do gene *TXNRD2*, que atua na mitocôndria de fetos, e os genes de expressão de citocinas (IL-10, IL-17A e IL-6). As características termofisiológicas, usadas para avaliar o estresse térmico, apresentam herança poligênica, dessa forma, os estudos devem aplicar o conjunto de genes alvo.

É essencial uma avaliação aprofundada nos bovinos zebuínos, que possuem arquitetura metabólica mais robusta e resistente ao estresse por calor. Identificar como esses genes interagem e se expressam em zebuínos permitirá entender melhor como selecionar indivíduos mais termotolerantes e produtivos, além de continuar o desenvolvimento de raças cruzadas.

As informações apresentadas nesta revisão são fundamentais para compreender os mecanismos celulares e genéticos já conhecidos e relacionados ao HS. No entanto, são necessários mais estudos quantitativos e genômicos para identificar outras regiões no genoma para guiar a seleção para termotolerância em bovinos.

5. REFERÊNCIAS

- BADRI, T. M. *et al.* Genetic polymorphism in *Hsp90AA1* gene is associated with the thermotolerance in Chinese Holstein cows. **Cell Stress and Chaperones**, v. 23, n. 4, p. 639-651, 2018.
- BHARATI, J. *et al.* Expression dynamics of *HSP70* during chronic heat stress in Tharparkar cattle. **International journal of Biometeorology**, v. 61, p. 1017-1027, 2017.
- BJORK, J. K.; SISTONEN, L. Regulation of the members of the mammalian heat shock factor family. **The FEBS Journal**, v. 277, n. 20, p. 4126-4139, 2010.
- BORAWSKI, P. *et al.* Factors shaping cow's milk production in the EU. **Sustainability**, v. 12, n. 1, p. 420, 2020.
- BORGES, J. C.; RAMOS, C. H. I. Protein folding assisted by chaperones. **Protein and peptide Letters**, v. 12, n. 3, p. 257-261, 2005.
- BORSCHCH, O. O. The influence of global warming on the productivity and quality of cow's milk. **Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences**, v. 4, n. 3, p. 22-27, 2021.
- BRITO, L. F. *et al.* Genetic selection of high-yielding dairy cattle toward sustainable farming systems in a rapidly changing world. **Animal**, v. 15, p. 100292, 2021.
- BUREL, C. *et al.* Mammalian heat shock protein families. Expression and functions. **Experientia**, v. 48, p. 629-634, 1992.
- CANAZA-CAYO, A. W. *et al.* Genetic parameters of milk production and reproduction traits of Girolando cattle in Brazil. **Italian Journal of Animal Science**, v. 17, n. 1, p. 22-30, 2018.
- COLLIER, R. J. *et al.* Invited review: genes involved in the bovine heat stress response. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 2, p. 445-454, 2008.
- DALTRO, D. dos S. *et al.* Estimates of genetic and crossbreeding parameters for 305-day milk yield of Girolando cows. **Italian Journal of Animal Science**, v. 19, n. 1, p. 86-94, 2020.
- DE FREITAS, A. F.; DURÃES, M. C.; MENEZES, C. R. A. Girolando: raça tropical desenvolvida no Brasil. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite 2002. 20p. (Embrapa Gado de leite. Circular Técnica, 67).
- FACO, O. *et al.* Análise do desempenho produtivo de diversos grupos genéticos Holandês x Gir no Brasil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 31, p. 1944-1952, 2002.
- FAN, F. *et al.* Deletion of heat shock protein 60 in adult mouse cardiomyocytes perturbs mitochondrial protein homeostasis and causes heart failure. **Cell Death & Differentiation**, v. 27, n. 2, p. 587-600, 2020.

FANG, H. *et al.* Identification of key genes and pathways associated with thermal stress in peripheral blood mononuclear cells of Holstein dairy cattle. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 662080, 2021.

FUKASE, E.; MARTIN, W. Economic growth, convergence, and world food demand and supply. **World Development**, v. 132, p. 104954, 2020.

GALUKANDE, E. *et al.* Cross-breeding cattle for milk production in the tropics: achievements, challenges and opportunities. **Animal Genetic Resources**, v. 52, p. 111-125, 2013.

GAULY, M.; AMMER, S. Challenges for dairy cow production systems arising from climate changes. **Animal**, v. 14, n. S1, p. 196-203, 2020.

GAZZARIN, C.; BANDA, M. C.; LIPS, M. A comparison of economic performance between high-yielding temperate breeds and zebu-crossbreds on smallholder dairy farms in Southern Malawi with particular focus on reproductive performance. **Tropical Animal Health and Production**, v. 50, p. 1519-1527, 2018.

GETAHUN, D. *et al.* Importance of hybrid vigor or heterosis for animal breeding. **Biochemistry and Biotechnology Research**, v. 7, p. 1-4, 2019.

GU, B.H. *et al.* Dynamic changes in blood immune cell composition and function in Holstein and Jersey steers in response to heat stress. **Cell Stress and Chaperones**, v. 26, n. 4, p. 705-720, 2021.

GUJAR, G. *et al.* Heat stress adaptation in cows—physiological responses and underlying molecular mechanisms. **Journal of Thermal Biology**, p. 103740, 2023.

HABIMANA, V. *et al.* Genes and models for estimating genetic parameters for heat tolerance in dairy cattle. **Frontiers in Genetics**, v. 14, p. 1127175, 2023.

HAMID, M. *et al.* Cattle genetic resources and their conservation in Bangladesh. **Asian Journal of Animal Science**, v. 11, n. 2, p. 54-64, 2017.

HASSAN, F. *et al.* Prospects of HSP70 as a genetic marker for thermo-tolerance and immunomodulation in animals under climate change scenario. **Animal Nutrition**, v. 5, n. 4, p. 340-350, 2019.

HOOOPER, H. B. *et al.* Acute heat stress induces changes in physiological and cellular responses in Saanen goats. **International Journal of Biometeorology**, v. 62, p. 2257-2265, 2018.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Produção de leite**. Brasília: IBGE, c2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/leite/br>. Acesso em: 6 jun. 2024.

IEA - INSTITUTO DE ECONOMIA AGRÍCOLA. **Panorama do mercado de leite em 2023**. São Paulo: IEA, c2023. Disponível em: <http://www.iea.agricultura.sp.gov.br/ftp/iea/AIA/AIA-29-2023.pdf>. Acesso em: 6 jun. 2024.

IPCC - INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE. **Impacts of 1.5°C global warming on natural and human systems**. Geneva: IPCC, c2018. Disponível em: <https://www.ipcc.ch/sr15/chapter/chapter-3/>. Acesso em: 6 Maio. 2024.

IDFA - INTERNATIONAL DAIRY FOODS ASSOCIATION. **U.S. dairy industry adds 60k new jobs and higher wages driven by growing consumption and immense economic returns to local and regional communities**. Washington: IDFA, c2023. Disponível em: <https://www.idfa.org/news/u-s-dairy-industry-adds-60k-new-jobs-and-higher-wages-driven-by-growing-consumption-and-immense-economic-returns-to-local-and-regional-communities>. Acesso em: 6 jun. 2024.

LEMAL, P. *et al.* Invited review: From heat stress to disease—Immune response and candidate genes involved in cattle thermotolerance. **Journal of Dairy Science**, 2023.

LINDQUIST, S.; CRAIG, E. A. The heat-shock proteins. **Annual Review of Genetics**, v. 22, n. 1, p. 631-677, 1988.

LINEHAN, K. *et al.* Production, Composition and Nutritional Properties of Organic Milk: A Critical Review. **Foods**, v. 13, n. 4, p. 550, 2024.

LIU, R. *et al.* Distinctive gene expression patterns and imprinting signatures revealed in reciprocal crosses between cattle sub-species. **BMC genomics**, v. 22, n. 1, p. 410, 2021.

LOPDELL, T. J. *et al.* DNA and RNA-sequence based GWAS highlights membrane-transport genes as key modulators of milk lactose content. **BMC genomics**, v. 18, p. 1-18, 2017.

LUO, H. *et al.* Weighted single-step GWAS and RNA sequencing reveals key candidate genes associated with physiological indicators of heat stress in Holstein cattle. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 13, n. 1, p. 108, 2022.

MADALENA, F. E. *et al.* Dairy production and reproduction in Holstein-Friesian and Guzera crosses. **Journal of Dairy Science**, v. 73, n. 7, p. 1872-1886, 1990.

MADALENA, F. E. La utilización sostenible de hembras F1 en la producción del ganado lechero tropical. Estudio FAO Producción y Sanidad Animal No 111. 98 p. 1993a.

MADALENA, F. E. A simple scheme to utilize heterosis in tropical dairy cattle. **World Animal Review**, v. 74, n. 75, p. 17-25, 1993b.

NARANJO-GOMEZ, J. S. *et al.* Heat stress on cattle embryo: gene regulation and adaptation. **Heliyon**, v. 7, n. 3, 2021.

NAGARAJAN, N. S. *et al.* HSPiR: a manually annotated heat shock protein information resource. **Bioinformatics**, v. 28, n. 21, p. 2853-2855, 2012.

NILFOROOSHAN, M. A.; JORJANI, H. Invited review: A quarter of a century—International genetic evaluation of dairy sires using MACE methodology. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 1, p. 3-21, 2022.

ONU - ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. População mundial deve chegar a 9,7 bilhões de pessoas em 2050, diz relatório da ONU. Brasília, ONU BRASIL, c2019. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/83427-popula%C3%A7%C3%A3o-mundial-deve-chegar-97-bilh%C3%B5es-de-pessoas-em-2050-diz-relat%C3%B3rio-da-onu>. Acesso em: 15 Maio. 2024.

PIRKKALA, L.; NYKÄNEN, P.; SISTONEN, L. E. A. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 7, p. 1118-1131, 2001.

POLSKY, L.; VON KEYSERLINGK, M. A. G. Invited review: Effects of heat stress on dairy cattle welfare. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 11, p. 8645-8657, 2017.

RAMKARAN, S. G. *et al.* Association of heat shock protein 27 (HSP27) gene variants with physiological parameters and milk parameters in Harijana cattle. **International Journal of Advanced Biochemistry Research**, p. 482-485, 2024.

REHMAN, S. U. *et al.* Genomic identification, evolution and sequence analysis of the heat-shock protein gene family in buffalo. **Genes**, v. 11, n. 11, p. 1388, 2020.

RONG, Y. *et al.* Association of HSF1 genetic variation with heat tolerance in Chinese cattle. **Animals**, v. 9, n. 12, p. 1027, 2019.

ROSENKRANS, C. *et al.* Calving traits of crossbred Brahman cows are associated with Heat Shock Protein 70 genetic polymorphisms. **Animal Reproduction Science**, v. 119, n. 3-4, p. 178-182, 2010.

SAHA, S. *et al.* A comparison between crossbred (Holstein× Local Cattle) and Bangladeshi Local cattle for body and milk quality traits. **Dairy**, v. 5, n. 1, p. 153-160, 2024.

SAJJANAR, B. *et al.* Genome-wide expression analysis reveals different heat shock responses in indigenous (*Bos indicus*) and crossbred (*Bos indicus* X *Bos taurus*) cattle. **Genes and Environment**, v. 45, n. 1, p. 17, 2023.

SAKATANI, M. *et al.* Consequences of physiological heat shock beginning at the zygote stage on embryonic development and expression of stress response genes in cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 6, p. 3080-3091, 2012.

SEJIAN, V. *et al.* Adaptation of animals to heat stress. **Animal**, v. 12, n. s2, p. s431-s444, 2018.

SONG, F. *et al.* Trends in surface equivalent potential temperature: A more comprehensive metric for global warming and weather extremes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 6, p. e2117832119, 2022.

SRIKANTH, K. *et al.* Characterization of genes and pathways that respond to heat stress in Holstein calves through transcriptome analysis. **Cell Stress and Chaperones**, v. 22, n. 1, p. 29-42, 2017.

TEJASWI, V. *et al.* Differential endocrine and antioxidant responses to heat stress among native and crossbred cattle. **Journal of Veterinary Behavior**, v. 39, p. 1-5, 2020.

THORNTON, P. *et al.* Impacts of heat stress on global cattle production during the 21st century: a modelling study. **The Lancet Planetary Health**, v. 6, n. 3, p. e192-e201, 2022.

THORSOE, M. *et al.* Responding to change: Farming system resilience in a liberalized and volatile European dairy market. **Land Use Policy**, v. 99, p. 105029, 2020.

UTSUNOMIYA, Y. T. *et al.* Genomic clues of the evolutionary history of *Bos indicus* cattle. **Animal Genetics**, v. 50, n. 6, p. 557-568, 2019.

WEST, J. W. Effects of heat-stress on production in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 86, n. 6, p. 2131-2144, 2003.

ZENG, L. *et al.* A missense mutation of the *HSPB7* gene associated with heat tolerance in Chinese indicine cattle. **Animals**, v. 9, n. 8, p. 554, 2019.