



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

LUIZA RIBEIRO ROOS

**ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA DOS SUÍNOS E HORMÔNIOS EXÓGENOS
COMERCIAIS UTILIZADOS NA INDÚSTRIA SUINÍCOLA – REVISÃO DE
LITERATURA**

**Monografia apresentada para a conclusão
do Curso de Medicina Veterinária da
Faculdade de Agronomia e Medicina
Veterinária da Universidade de Brasília**

Brasília DF

2013



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

LUIZA RIBEIRO ROOS

**ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA DOS SUÍNOS E HORMÔNIOS EXÓGENOS
COMERCIAIS UTILIZADOS NA INDÚSTRIA SUINÍCOLA – REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada para a conclusão do
Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

Orientadora

Profa. Dra. Luci Sayori Murata

Brasília DF

2013

Roos, Luiza Ribeiro

Endocrinologia Reprodutiva dos Suínos e Hormônios Exógenos Comerciais Utilizados na Indústria Suinícola – Revisão de Literatura / Luiza Ribeiro Roos; orientação de Luci Sayori Murata. – Brasília, 2013.

78 p. : il.

Monografia – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2013.

1. Suinocultura. 2. Reprodução Animal. 3. Fisiologia reprodutiva. 4. Ciclo reprodutivo dos suínos. Murata, L. S. II. Título

Cessão de Direitos

Nome do Autor: Luiza Ribeiro Roos

Título da Monografia de Conclusão de Curso: Endocrinologia Reprodutiva dos Suínos e Hormônios Exógenos Comerciais Utilizados na Indústria Suinícola – Revisão de Literatura

Ano: 2013

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Luiza Ribeiro Roos

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: Roos, Luiza Ribeiro

Título: Endocrinologia Reprodutiva dos Suínos e Hormônios Exógenos Comerciais Utilizados na Indústria Suinícola – Revisão de Literatura.

Monografia apresentada para a conclusão do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília

Aprovado em:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Luci Sayori Murata

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Ivo Pivato

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Rodrigo Arruda de Oliveira

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____ Assinatura: _____

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIACÕES	10
1. Introdução	12
2. Endocrinologia reprodutiva dos suínos	14
2.1. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadas.....	14
2.2. Principais hormônios reprodutivos endógenos	17
2.3. Ciclo reprodutivo dos suínos.....	28
3. Hormônios exógenos comerciais utilizados na indústria suinícola	39
3.1. Gonadotrofinas.....	39
3.2. Progestágenos	43
3.3. Ocitocina e Carbetocina	45
3.4. Análogos de PGF2 α	46
3.5. Estrógenos.....	49
3.6. Análogos de GnRH.....	50
3.7. Ferormônios.....	52
4. Possíveis consequências da utilização de hormônios exógenos.....	53
5. Conclusão	56
REFERÊNCIAS	58

RESUMO

ROOS, L. R. Endocrinologia Reprodutiva dos Suínos e Hormônios Exógenos Comerciais Utilizados na Indústria Suinícola – Revisão de Literatura. [Swine Reproductive Endocrinology and the Commercial Exogenous Hormones used in the Swine Industry – Literature Review]. 2013. 78 p. Monografia (Conclusão do Curso de Medicina Veterinária) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

As funções reprodutivas dos suínos são controladas por um complexo mecanismo endócrino que tem como base o eixo hipotálamo-hipófise-gonadas. O hipotálamo é responsável pela liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que estimula a adenoipófise a produzir e liberar o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), que por sua vez estimulam as gônadas feminina e masculina a produzir e liberar os esteroides gonadais. Diferentes hormônios estão envolvidos na endocrinologia reprodutiva dos suínos, compondo assim, uma cascata de reações controladas por *feedbacks* positivo e negativo que resultam nos processos fisiológicos do ciclo reprodutivo. É possível utilizar hormônios exógenos como recurso na tentativa de controlar o ciclo reprodutivo, sendo possível induzir e sincronizar o comportamento de cio e ovulação de leitoas e fêmeas suínas adultas, contribuindo para o avanço de protocolos de IA e IATF, além de permitir o manejo de indução, interrupção e adiamento do início do parto. Variadas classes de fármacos estão disponíveis para utilização na suinocultura, como gonadotrofinas, progestágenos e análogos de PGF2 α , e os diferentes protocolos hormonais têm avançado concomitantemente à evolução das biotecnologias reprodutivas na indústria suinícola. Apesar disso, algumas consequências são observadas quando tais compostos são utilizados, tanto no desempenho imediato quanto no desempenho produtivo subsequente, demonstrando a importância do manejo correto quanto às dosagens e momento de aplicação desses produtos.

Palavras-chave: ciclo reprodutivo dos suínos, fisiologia reprodutiva, reprodução animal, suinocultura.

ABSTRACT

ROOS, L. R. Swine Reproductive Endocrinology and the Commercial Exogenous Hormones used in the Swine Industry – Literature Review. [Endocrinologia Reprodutiva dos Suínos e Hormônios Exógenos Comerciais Utilizados na Indústria Suinícola – Revisão de Literatura]. 2013. 78 p. Monografia (Conclusão do Curso de Medicina Veterinária) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

Swine reproductive functions are controlled by a complex endocrine mechanism that is based on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The hypothalamus is responsible for the release of Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH), which stimulates the adenohypophysis to produce and release the Follicle-Stimulating Hormone (FSH) and the Luteinizing Hormone (LH), which in turn stimulates the female and male gonads to produce and release the gonadal steroids. Different hormones are involved in the Swine reproductive endocrinology thus composing a cascade of reactions controlled by positive and negative feedbacks that results in the physiological processes from the reproductive cycle. It is possible to use exogenous hormones as a resource in an attempt to control the reproductive cycle, being possible to induce and synchronize estrus behavior and ovulation in gilts and sows, contributing to the improvement of AI and FTAI protocols, in addition to enable managements of farrowing induction, synchronization and adjournment. Various classes of drugs are available for use in the industry, such as Gonadotropins, Progestins and PGF2 α analogues, and the different hormonal protocols have advanced simultaneously to the evolution of reproductive biotechnologies in the swine industry. However, some consequences are observed when these compounds are used, both in the immediate performance and in the subsequent productive performance, demonstrating the importance of the proper management regarding the correct dosages and moment of application of these products.

Keywords: animal reproduction, reproductive physiology, swine production, swine reproductive cycle.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Comparação entre protocolos de sincronização de cio e ovulação com Gonadotrofinas e resultado de IDE médio em animais tratados.....43
- Tabela 2:** Comparação entre protocolos de sincronização de cio com altrenogest e resultados em taxa de prenhez (%) dos animais tratados.....47
- Tabela 3:** Comparação entre protocolos de indução do parto com protaglandinas e o tempo médio entre tratamento e início do parto de animais tratados.....50
- Tabela 4:** Efeito da administração de ocitocina (OT) após o 1º leitão nascido no desempenho de parto.....58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Controle da função reprodutiva de fêmeas.....	16
Figura 2: Controle da função reprodutiva de machos.....	17
Figura 3: Mecanismo de ação de hormônios esteroides e hormônios proteicos em seus respectivos receptores de membrana celular.....	19
Figura 4: Receptores de membrana celular para Prostaglandinas acoplados à proteína G.....	24
Figura 5: Mecanismo de transporte por contracorrente da $PGF_{2\alpha}$	25
Figura 6: Reflexo de Ferguson envolvendo a síntese e secreção de ocitocina.....	27
Figura 7: Perfil endócrino durante o ciclo estral de fêmeas suínas.....	35
Figura 8: Mecanismos endócrinos normais do ciclo estral de fêmeas suínas.....	36
Figura 9: Efeito do GnRH, pLH, ou hCG no tempo de ovulação em fêmeas suínas [Fêmeas ovulando (%) vs. Tempo decorrido desde a administração (horas)].....	45

LISTA DE ABREVIÇÕES

AMP – Monofosfato de Adenosina

ATP – Trifosfato de Adenosina

BE – Benzoato de Estradiol

CL – Corpo Lúteo

DNP – Dias Não Produtivos

eCG – Gonadotrofina Coriônica Equina

FSH – Hormônio Folículo-Estimulante

GH – Hormônio do Crescimento

GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

hCG – Gonadotrofina Coriônica Humana

IA – Inseminação Artificial

IATF – Inseminação Artificial em Tempo-Fixo

ICSH – Hormônio estimulante das células Intersticiais

IDE – Intervalo Desmame-Estro

IL-1 – Interleucina 1

IM - Intramuscular

IP3 – Inositol Trifosfato

LH – Hormônio Luteinizante

mg – miligrama

ml - mililitro

mm – milímetro

µg – micrograma

ng- nanograma

PGF2α – Prostaglandina F2α

pLH – Hormônio Luteinizante Suíno

TRH – Hormônio Liberador de Tireotrofina

SMV – Submucosa Vulvar

UI – Unidade Internacional

VIP – Peptídeo Intestinal Vasoativo

1. Introdução

Hormônios são mensageiros químicos que coordenam as atividades celulares num organismo pluricelular, sintetizados por glândulas endócrinas e carreados pela corrente sanguínea até um órgão alvo onde possuem receptores específicos (SQUIRES, 2003; HAFEZ et al., 2004). Podem ser compostos peptídicos, glicoproteínas ou ainda esteroides, com receptores na membrana das células alvo ou intracelulares (SQUIRES, 2003), onde têm ações básicas de inibir, estimular ou regular a atividade funcional de seus órgãos e tecidos-alvo (HAFEZ et al., 2004). Diferentemente do sistema nervoso, que controla as funções orgânicas por meio de rápidos impulsos elétricos, o sistema endócrino utiliza-se dos hormônios para regular processos orgânicos mais lentos, como a reprodução (HAFEZ et al., 2004).

Na indústria suinícola a utilização de hormônios exógenos comerciais se dá concomitante à evolução das biotecnologias reprodutivas, com objetivo de auxiliar manejos como a sincronização do cio e do parto, permitindo a uniformização da produção e eficiência no uso das instalações da granja, padronizando lotes de animais para a venda (BENITES et al., 2006). Métodos efetivos de controle e sincronização do cio com hormônios exógenos são muito utilizados para aumentar a eficiência reprodutiva de leitoas de reposição e fêmeas em Intervalo Desmame-Estro (IDE) muito prolongado, sendo que as opções disponíveis são baseadas no controle dos eventos que levam à maturação folicular e ovulação ou alteração da duração da fase luteal do ciclo ovariano (CASSAR, 2009).

Já os métodos de indução e sincronização do parto permitem uma redução no número de leitões mortos ao nascimento devido à concentração de nascimentos em horário comercial quando há maior disponibilidade de funcionários assistindo aos partos (GALL & DAY, 1987; YANG et al., 1996; GHELLER et al., 2009), também reduzindo custos com funcionários noturnos. Alguns desses manejos estão voltados para a diminuição do número de dias não produtivos (DNP), pois se trata de um fator determinante quanto à produtividade de um plantel de suínos (ESTIENNE & HARTSOCK, 1997), quando o estímulo à puberdade de leitoas com um macho adulto parece não ser efetivo, o tratamento hormonal pode ser considerado como uma alternativa de manejo para auxiliar o processo (KIRKWOOD et al., 2012).

Entretanto, existe a possibilidade de consequências indesejáveis da administração de hormônios exógenos, principalmente no que diz respeito à dosagem, momento da aplicação e duração do tratamento, e tais consequências podem estar relacionadas com a produtividade subsequente dos animais tratados, levando a descartes precoces de matrizes e redução da produtividade do plantel (KIRKWOOD et al., 2012).

Em comparação com a indústria europeia, hormônios, ou substâncias hormonalmente ativas, são ainda pouco utilizados na América do Sul, América do Norte e Ásia (BRÜSSOW et al., 2009). Mesmo assim, as ferramentas hormonais disponíveis não podem substituir o manejo adequado, e uma avaliação de custo-benefício deve ser feita antes da implantação de protocolos hormonais na produção de granjas industriais de suínos (BRÜSSOW et al., 2009; CASSAR, 2009), pois os custos devem ser justificados com o aumento significativo da produtividade.

Esta revisão de literatura foi realizada com o objetivo de explorar alguns dos hormônios exógenos comerciais utilizados na suinocultura mundial, descrevendo e comparando diferentes manejos e protocolos, além de relacionar as funções endócrinas fisiológicas do suíno com os resultados obtidos na administração destes compostos, incluindo consequências indesejáveis nos parâmetros reprodutivos das fêmeas suínas.

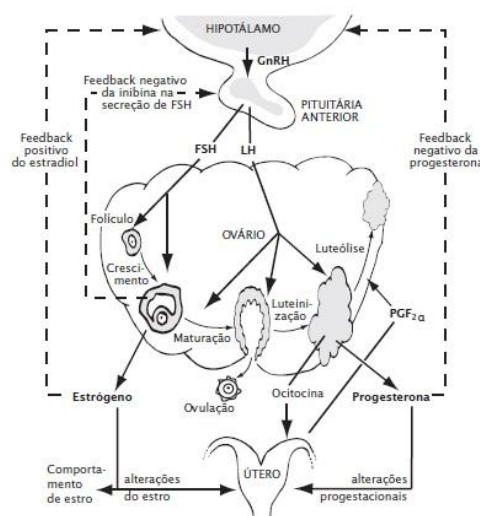
2. Endocrinologia reprodutiva dos suínos

2.1. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadas

O controle reprodutivo endócrino se baseia nas habilidades responsivas positivas e negativas entre os produtos sintetizados e liberados pelo hipotálamo, glândula hipofisária anterior (adenoipófise), gônadas e útero, e as respectivas células alvo (SOEDE et al., 2011). Deve-se levar em consideração que a hipófise é composta pelo lóbulo anterior (adenoipófise), lóbulo intermediário e lóbulo posterior (neuro-hipófise), de diferentes origens embriológicas, sendo que a adenoipófise tem maior importância reprodutiva (STABENFELDT et al., 2004).

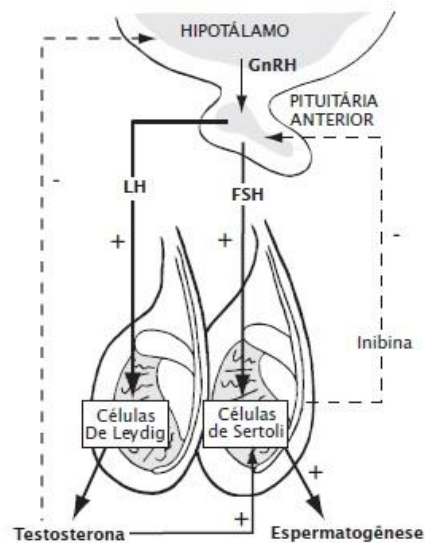
Assim, a atividade gonadal está sob o controle do hipotálamo e da adenoipófise, que responde aos peptídeos hipotalâmicos para produzir hormônios importantes para o controle das gônadas (Figuras 1 e 2) (STABENFELDT et al., 2004). Estes peptídeos hipotalâmicos, então são transportados para a hipófise pela passagem através dos axônios dos neurônios ou por um sistema sanguíneo porta vascular e, em resposta, a adenoipófise produz hormônios proteicos, as gonadotrofinas (STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007).

Figura 1: Controle da função reprodutiva de fêmeas



Fonte: PTASZYNSKA (2007)

Figura 2: Controle da função reprodutiva de machos



Fonte: PTASZYNSKA (2007)

Os neurônios hipotalâmicos possuem axônios que terminam na eminência mediana do hipotálamo localizada no pedículo da hipófise, imediatamente acima da adenoipófise, assim o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é secretado por esses axônios diretamente até os vasos no pedículo, que irrigam a adenoipófise (JONES et al., 2007). As gonadotrofinas produzidas pela adenoipófise, em resposta à secreção de GnRH por alguns neurônios do hipotálamo (JONES et al., 2007), são o hormônio folículo estimulante (FSH), o hormônio luteinizante (LH), ou hormônio estimulante das células intersticiais (ICSH) nos machos, e ainda a prolactina (STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007).

Nas fêmeas, a secreção de GnRH por ocasião da maturidade sexual ocorre num padrão cíclico que é mediado por alças de *feedback* positivo e negativo por hormônios provenientes do ovário (HAFEZ & HAFEZ, 2004a; STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007). Já nos machos, no início da puberdade, a testosterona na circulação geral faz com que os neurônios hipotalâmicos liberem GnRH num padrão contínuo e acíclico, fazendo com que a adenoipófise secrete FSH e ICSH nesse mesmo padrão (GARNER & HAFEZ, 2004; STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007), o *feedback* positivo não ocorre e gametas são produzidos e liberados em uma base contínua dentro de um sistema tubular que se abre para o

exterior (STABENFELDT et al., 2004). Tais mecanismos de *feedback* que funcionam a partir da puberdade podem ser estabelecidos no feto entre 35-40 dias de gestação quando é alta a concentração de esteroides nos fluídos fetais (DZIUK, 1991).

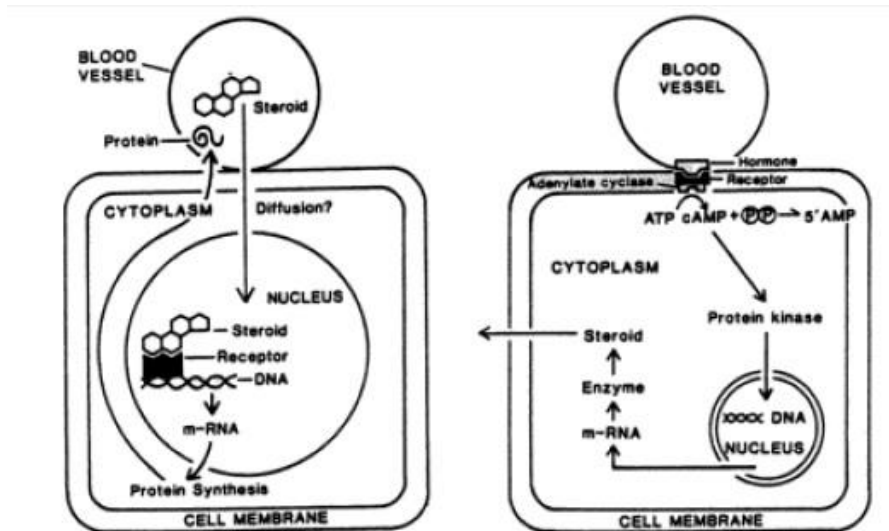
Os efeitos do FSH e do LH são sinérgicos no desenvolvimento e ovulação dos folículos ovarianos, enquanto o FSH desempenha um papel mais dominante durante o crescimento dos folículos, o LH desempenha um papel mais dominante durante os estágios finais da maturação do folículo e ovulação (HAFEZ & HAFEZ, 2004a; STABENFELDT et al., 2004; SOEDE et al., 2011). Nas fêmeas suínas, o LH controla o crescimento folicular em folículos de 0,4 a 4,0 mm, antes disso os folículos são independentes de gonadotrofinas para seu desenvolvimento (KIRKWOOD et al., 2012).

No testículo, o LH age nos receptores de membrana das células de Leydig, que são estimuladas a converter colesterol em testosterona, enquanto o FSH e a testosterona estimulam algumas funções das células de Sertoli, incluindo a síntese e secreção de inibina e estrógeno, meiose e maturação de espermatócitos e espermição (BRINSKO, 2004; GARNER & HAFEZ, 2004). Por outro lado, os esteroides gonadais inibem a liberação de FSH, assim como a inibina o faz em maior potência, sendo que a testosterona e estrógeno também regulam a síntese e secreção de LH por *feedback* negativo exercido na adenoipófise ou diretamente no hipotálamo (BRINSKO, 2004).

Sinais endócrinos são detectados somente por células que possuem receptores específicos nos quais um hormônio em particular pode se ligar (SQUIRES, 2003; BENITES et al., 2006), assim, os hormônios polipeptídicos, como o GnRH, e os hormônios glicoproteicos, como LH e FSH, ligam-se a receptores de membrana celular, enquanto esteroides gonadais lipossolúveis podem difundir-se através da membrana para reagir com receptores intracelulares (Figura 3) (HAFEZ et al., 2004; BENITES et al., 2006). Quando um hormônio gonadal se liga aos seus receptores específicos no núcleo da célula-alvo, uma complexa e demorada cascata de reações é iniciada até que sejam produzidas as proteínas necessárias para promover as respostas características ao hormônio, mas quando uma gonadotrofina se liga aos seus receptores de membrana celular, induz uma resposta final muito

mais rapidamente, pois a cascata de atividade enzimática resultante utiliza enzimas já existentes na célula (BENITES et al., 2006).

Figura 3: Mecanismo de ação de hormônios esteroides (esquerda) e hormônios proteicos (direita) em seus respectivos receptores de membrana celular.



Fonte: Adaptado de HAFEZ et al. (2004)

2.2. Principais hormônios reprodutivos endógenos

2.2.1. Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH)

O GnRH é um neuropeptídeo, secretado pelo hipotálamo (STABENFELDT et al., 2004) e considerado um hormônio primário da reprodução devido sua função regulatória quanto aos processos reprodutivos (HAFEZ et al., 2004). Esse se liga aos receptores de membrana das células da adenoipófise, ativando a adenilciclase, aumentando a formação de AMP cíclico a partir de ATP no interior das células, estimulando assim o aumento da retenção de cálcio e, ainda, a ativação da proteína quinase C e o aumento da mobilidade do inositol trifosfato (IP3), resultando em

síntese e secreção de LH e/ou FSH, sendo que a presença de estrógenos aumenta a capacidade do GnRH de liberar gonadotrofinas, enquanto a progesterona diminui esta capacidade (BENITES et al., 2006).

2.2.2. Hormônio Folículo-Estimulante (FSH)

O FSH é uma glicoproteína secretada pela adenoipófise e parte de suas moléculas é constituída por carboidratos que contribuem para suas funções (STABENFELDT et al., 2004; BENITES et al., 2006). Assim como o LH, é constituído por duas subunidades de polipeptídeos (α e β), com a presença do ácido siálico em pontos específicos de cada subunidade, sendo que ambas as subunidades são necessárias para que o FSH e o LH exerçam sua atividade biológica (BENITES et al., 2006).

Em fêmeas, o FSH estimula o crescimento e desenvolvimento dos folículos durante o proestro, fase do ciclo estral anterior ao estro, enquanto em machos sua secreção acíclica induz a maturação de espermatogônias até o estágio de espermátocitos secundários na espermatogênese (HAFEZ et al., 2004; STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007). Além disso, promove um aumento no número e concentração de receptores de LH nos folículos em desenvolvimento (JONES et al., 2007).

2.2.3. Hormônio Luteinizante (LH)

O LH é uma glicoproteína, assim como o FSH e é também secretada pela adenoipófise (STABENFELDT et al., 2004; BENITES et al., 2006), sendo a luteotrofina mais importante do organismo animal (STABENFELDT et al., 2004). Nas fêmeas, este hormônio induz as células da teca dos folículos ovarianos a converterem colesterol em andrógenos e permite a maturação do folículo e posterior ovulação, após o pico de LH pela adenoipófise estimulada pelo estrogênio (JONES

et al., 2007). Ziecik (2002) relatou a presença de receptores de LH no endométrio da fêmea suína, relacionado à luteólise e reconhecimento de prenhez pelo organismo animal. Este hormônio também é necessário para a concretização dos estágios finais da espermatogênese, quando ocorre a maturação dos espermátocitos secundários até espermatozoides (JONES et al., 2007), e estimula as células de Leydig à produzirem andrógenos (HAFEZ et al., 2004; TURKSTRA et al., 2011).

2.2.4. Estrógeno

O estrógeno é um hormônio esteroide sintetizado pela enzima aromatase, a partir de andrógenos nas células da granulosa dos folículos ovarianos (HAFEZ et al., 2004; JONES et al., 2007), estimula a atividade mitótica das glândulas e do estroma endometriais, e aumenta a concentração de receptores da progesterona no endométrio (JONES et al., 2007). Também exerce um efeito de *feedback* positivo na adenoipófise, para aumentar a secreção de LH, o que resulta no pico de LH que promove a maturação do folículo e ovulação e, assim como o FSH, aumenta o número e a concentração dos receptores de LH nos folículos em desenvolvimento, tornando-os mais reativos ao LH (JONES et al., 2007).

O estrógeno é utilizado pelos folículos ovarianos para estimular o crescimento e desenvolvimento da granulosa, e para sinalizar ao hipotálamo e à adenoipófise quanto à maturidade dos folículos para a ovulação (STABENFELDT et al., 2004). Além de ser responsável pelas características comportamentais e fisiológicas associadas ao estro, como edema de vulva e reflexo de tolerância ao macho (HAFEZ et al., 2004; CASSAR, 2009), apesar disso não há relação entre a concentração sanguínea de estrógeno e intensidade ou duração do comportamento de estro (SOEDE et al., 2011). Nas fêmeas suínas, os estrógenos possuem, ainda, uma ação luteotrófica (HAFEZ et al., 2004).

A aromatização de andrógenos em estrógenos é essencial para a expressão da masculinidade (STABENFELDT et al., 2004), sendo que este hormônio está presente no ejaculado suíno (11,5µg por ejaculado), o que estimula a síntese e secreção de PGF₂α, conseqüentemente estimula as contrações uterinas e

possivelmente facilita o transporte do ejaculado pelo trato uterino (PENA et al., 1998).

2.2.5. Progesterona

A progesterona é um hormônio esteroide (SQUIRES, 2003; HAFEZ et al., 2004), assim como o estrógeno, tendo sua secreção estimulada principalmente pelo LH (HAFEZ et al., 2004). É secretado pelo CL e é o hormônio responsável pela manutenção da gestação (BENITES et al., 2006), atuando sobre o endométrio, preparando a implantação dos blastocistos, caso ocorra a fertilização dos ovócitos ovulados (STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007). Tast et al. (2002) relataram a possibilidade de identificar animais que terão problemas na manutenção da prenhez pela mensuração dos níveis sanguíneos de progesterona, assim os autores sugeriram que níveis muito baixos de progesterona possam estar relacionados à perda de gestação, principalmente nos meses quentes de infertilidade sazonal.

Por influência da progesterona do CL, as glândulas endometriais secretam nutrientes essenciais para o desenvolvimento dos embriões durante seu estágio de implantação (STABENFELDT et al., 2004), e ainda os mantêm viáveis no útero (BENITES et al., 2006). Os níveis de progesterona circulantes após fecundação estão diretamente relacionados com a sobrevivência embrionária nos primeiros 30 dias de gestação (JINDAL et al., 1996). A progesterona atua ainda sinergicamente com os estrógenos na indução do comportamento de cio (HAFEZ et al., 2004), e aumento da glândula mamária (BENITES et al., 2006).

2.2.6. Inibina

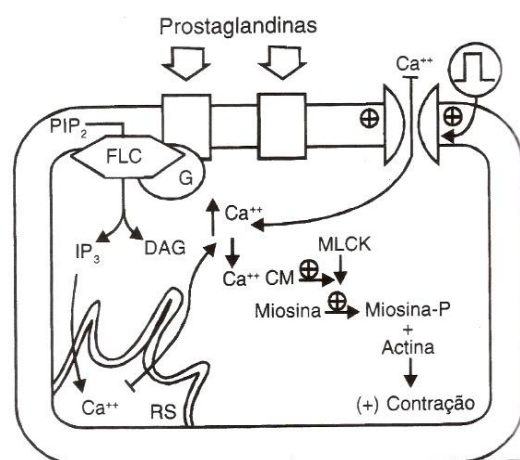
A inibina é um hormônio peptídico produzido pelas células da granulosa do folículo em desenvolvimento, que inibe a secreção de FSH durante os estágios finais

do desenvolvimento do folículo e o desenvolvimento de outros folículos antrais (HAFEZ et al., 2004; STABENFELDT et al., 2004). Secretada pelos folículos ovarianos à medida que estes vão crescendo sob influência do FSH, a inibina exerce um efeito de *feedback* negativo na adenoipófise, para a supressão da secreção do FSH (JONES et al., 2007). Nos machos o hormônio é produzido pelas células de Sertoli em resposta ao FSH e estimula a esteroidogênese nas células de Leydig (HAFEZ et al., 2004), além de também inibir a secreção de FSH (TURKSTRA et al., 2011).

2.2.7. Prostaglandina F2-alfa (PGF2 α)

A PGF2 α é um ácido graxo insaturado, derivado do ácido aracdônico, produzido pelas células uterinas (STABENFELDT et al., 2004) e sintetizado a partir dos fosfolipídios da membrana celular (BENITES et al., 2006), sendo que quase todos os tecidos orgânicos podem secretá-lo (HAFEZ et al., 2004). O anel ciclopentano define a classe de prostaglandina (A, B, C, D, E, F) e seu receptor se encontra na membrana das células-alvo, acoplado à proteína G (Figura 4) (PALERMO-NETO et al., 2006).

Figura 4: Receptores de membrana celular para Prostaglandinas acoplados à proteína G

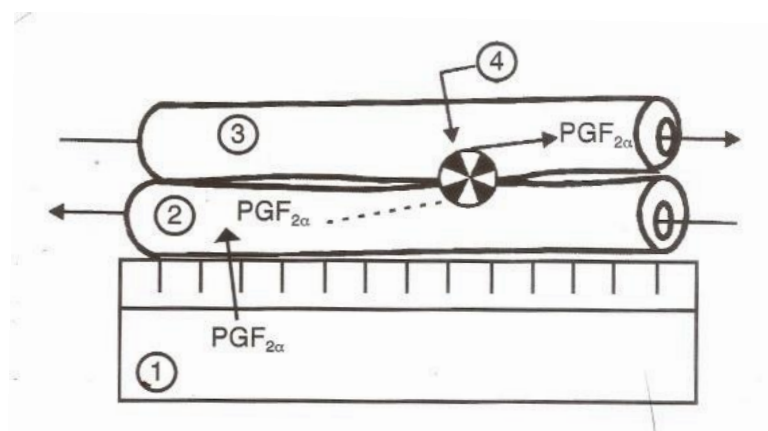


Fonte: Adaptado de PALERMO-NETO et al. (2006)

É o hormônio responsável pela regressão do corpo lúteo (STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007), produzido no útero de fêmeas suínas (PALERMO-NETO et al., 2006) e secretada por volta do 16º dia do ciclo estral (CASSAR, 2009), deixando o útero através da veia uterina (BENITES et al., 2006). O útero deve ser exposto ao estrógeno e à progesterona para sintetizar e liberar $\text{PGF}_{2\alpha}$ (STABENFELDT et al., 2004), ou ainda LH (BLITEK et al., 2010), e a natureza pulsátil de sua liberação é imprescindível para a ocorrência da luteólise (PALERMO-NETO et al., 2006).

Quando não ocorre fertilização do oócito, a progesterona ativa os receptores de ocitocina desenvolvidos no endométrio em resposta ao estímulo do estrógeno, assim a ligação da ocitocina com seus receptores no meio da fase luteínica parece ser o fator responsável pela liberação endógena de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (BENITES et al., 2006). A $\text{PGF}_{2\alpha}$ produzida no útero atinge o ovário por um sistema de contracorrente vascular (Figura 5), onde provoca vasoconstrição e, conseqüentemente, luteólise, além de se ligar a receptores específicos na membrana das células luteínicas determinando a falência da produção de progesterona pelo CL, acompanhada de uma redução dos receptores de LH e ativação de proteínas envolvidas no processo de morte celular (PALERMO-NETO et al., 2006).

Figura 5: Mecanismo de transporte por contracorrente da $\text{PGF}_{2\alpha}$. 1- útero; 2- artéria ovárica; 3- veia útero-ovariana; 4-sistema de transporte ativo.



Fonte: Adaptado de PALERMO-NETO et al. (2006)

A PGF2 α tem efeitos importantes na cérvix, pois faz com que essa relaxe e dilate, permitindo a passagem do feto, além de contribuir para as contrações uterinas (STABENFELDT et al., 2004), uma vez que a luteólise permite a remoção do bloqueio progestacional da contração uterina, possibilitando que o cálcio atue induzindo a contração (PALERMO-NETO et al., 2006). Em situações de estresse profundo da fêmea prenhe ou dos fetos, a liberação de cortisol pode iniciar uma cascata hormonal culminando na liberação de prostaglandinas pelo útero gravídico, e a luteólise decorrente leva a uma partição irreversível, situação essa que pode ocorrer como reflexo de causas infecciosas ou não infecciosas de aborto (KIRKWOOD et al., 2012).

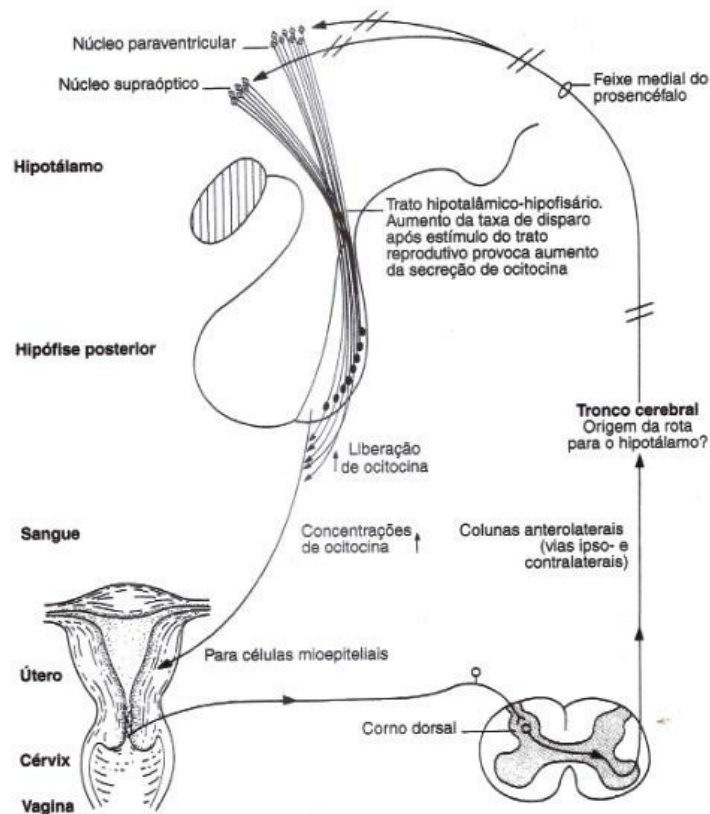
Nos machos, as vesículas seminais são as maiores fontes de prostaglandinas, que estão presentes no líquido seminal, com níveis ligados às concentrações plasmáticas de testosterona, sendo que a deficiência de prostaglandinas no sêmen está correlacionada com a diminuição da fertilidade (PALERMO-NETO et al., 2006). Nos suínos, a quantidade de prostaglandinas no sêmen é menor (0,5ng/ml) quando comparada a outras espécies animais, apesar do efeito benéfico do transporte de espermatozoides até a junção útero-tubárica da fêmea também ser observado (HORVAT & BILKEI, 2003).

2.2.8. Ocitocina

Secretada pela neuro-hipófise (ZIECIK, 2002; STABENFELDT et al., 2004), a ocitocina é um neuropeptídeo hidrossolúvel sintetizado pelos neurônios dos núcleos paraventricular e supra-ótico hipotalâmicos e é armazenado sob forma de grânulos, nas terminações nervosas da neuro-hipófise, de onde são liberados (HAFEZ et al., 2004; OLIVEIRA, 2006). Além disso, pode ser sintetizada no útero, placenta, âmnio, corpo lúteo e testículos (ZIECIK, 2002; OLIVEIRA, 2006), e sua secreção pelo corpo lúteo estimula a secreção de PGF2 α (ZIECIK, 2002; JONES et al., 2007). Sua liberação pela neuro-hipófise, e não pelo ovário, parece ser induzida pela alta concentração de PGF2 α durante a luteólise (KOTWICA et al., 1990).

Um estímulo primário para a liberação da ocitocina é a distensão mecânica da vagina e cérvix provocada pela insinuação das bolsas fetais e do feto, estímulo conhecido como reflexo de Ferguson (Figura 6) (HAFEZ et al., 2004), ou ainda a sucção da glândula mamária (OLIVEIRA, 2006). Seu efeito principal é a contração uterina, mas também provoca a contração das células mioepiteliais da glândula mamária, promovendo a ejeção do leite (OLIVEIRA, 2006; HAFEZ et al., 2004; VALROS et al., 2004). Valros et al. (2004) sugeriram que a ocitocina pode influenciar a produção de leite pela regulação dos recursos maternos, como as reservas energéticas da fêmea.

Figura 6: Reflexo de Ferguson envolvendo a síntese e secreção de ocitocina



Fonte: Adaptado de STABENFELDT et al. (2004)

O hormônio atua em receptores de células da musculatura lisa uterina, os quais se apresentam em níveis baixos até o final da gestação, quando aumentam drasticamente, assim a ocupação destes receptores pela ocitocina aumenta o nível

citossólico de cálcio, levando a contrações uterinas rítmicas e coordenadas (OLIVEIRA, 2006). A ocitocina também está envolvida com a luteólise (ZIECIK, 2002; HAFEZ et al., 2004; OLIVEIRA, 2006) e a progressão do espermatozóide no trato genital feminino (PENA et al., 1997; HAFEZ et al., 2004; OLIVEIRA, 2006), pela atividade uterina que promove no momento do comportamento de estro (PENA et al., 1997; LANGENDIJK et al., 2003), sendo que um estímulo conhecido para liberação de ocitocina no momento da monta natural ou inseminação artificial é a presença e interação com um macho adulto (PENA et al., 1997).

2.2.9. Testosterona

A testosterona é um hormônio esteroide gonadal (SQUIRES, 2003; HAFEZ et al., 2004), produzido pelas células de Leydig dos testículos (HAFEZ et al., 2004). As altas concentrações locais de andrógenos nos testículos são essenciais para que a espermatogênese normal ocorra e influenciam, também, o trânsito epididimário e a posterior maturação dos espermatozoides (STABENFELDT et al., 2004). Além disso, o hormônio tem como funções promover o crescimento e o desenvolvimento das glândulas sexuais acessórias do macho e fazer a manutenção das características sexuais secundárias e libido (HAFEZ et al., 2004).

No desenvolvimento fetal, a organização final do indivíduo em relação ao sexo ocorre com a diferenciação sexual do hipotálamo, sendo que se esse for exposto aos andrógenos por volta da época do nascimento faz com que a organização seja masculina, e feminina na ausência de andrógenos (PETRIC et al., 2004; STABENFELDT et al., 2004).

2.2.10. Prolactina

A prolactina é hormônio polipeptídico (HAFEZ et al., 2004) secretado de maneira pulsátil pela adenoipófise, que produz efeito na glândula mamária e durante

a lactação (STABENFELDT et al., 2004; VALROS et al., 2004; BENITES et al., 2006), mas também possui receptores nos ovários e testículos (BENITES et al., 2006). Tem como inibidor de sua secreção, principalmente, a dopamina e o ácido γ -aminobutírico, e estimuladores o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), que inibe a síntese da dopamina no hipotálamo (FARMER, 2001; STABENFELDT et al., 2004).

O estrógeno pode aumentar a secreção de prolactina pelos lactofos, células onde o hormônio também é produzido (FARMER, 2001; DALLANORA et al., 2004), diminuindo a sensibilidade destes à dopamina e aumentando o número de receptores para TRH, resultando em maior produção de prolactina durante a gestação, que também está presente no desenvolvimento dos alvéolos do sistema de ductos mamários (STABENFELDT et al., 2004), sendo que o pico de prolactina que ocorre pré-parto é essencial para o início da lactação (FARMER, 2001).

2.2.11. Relaxina

A relaxina é um hormônio polipeptídico associado à prenhez (HUANG et al., 1997) e sintetizado pelas células do CL na fêmea suína. É importante na preparação dos tecidos moles do canal pélvico para a passagem do feto no nascimento (DZIUK, 1991; HUANG et al., 1997; HAFEZ et al., 2004; STABENFELDT et al., 2004). Esse hormônio faz com que os ligamentos e músculos associados ao redor do canal pélvico relaxem permitindo que o feto expanda o canal em seu potencial máximo (STABENFELDT et al., 2004). Tem efeito estrógeno-dependente, também no crescimento e desenvolvimento do útero e cérvix de animais jovens (HUANG et al., 1997).

2.2.12. Ferormônios

Ferormônios são compostos químicos envolvidos na comunicação entre animais e importantes para a atração do macho pela fêmea no momento de receptividade sexual (LANGENDIJK et al., 2003). Fêmeas suínas em estro apresentam reflexo de tolerância à pressão lombar quando expostas à urina de machos, assim, o aspecto do macho para as fêmeas, bem como o contato físico são fatores que influenciam a secreção de gonadotrofinas e, dessa forma, a atividade ovariana (PENA et al., 1997; STABENFELDT et al., 2004). A introdução de machos sexualmente maduros em grupos de leitoas por várias semanas antes da época esperada para a puberdade tem sido utilizada para assegurar ou adiantar o início da puberdade (STABENFELDT et al., 2004; KIRKWOOD et al., 2012).

A presença do macho, e o estímulo olfatório, tátil, visual e auditivo que esse promove, pode induzir a liberação de ocitocina pela fêmea durante o estro (PENA et al., 1997; LANGENDIJK et al., 2003; GERRITSEN et al., 2005; MADEJ et al., 2005). Durante esse momento de estímulo, o macho tem a produção de saliva aumentada e micção frequente, sendo que estas secreções contêm os ferormônios 5 α -androstebol e 3 α -androstebol (PENA et al., 1997). A androsterona é um hormônio esteróide sintetizado pelos testículos e convertido em 5 α -androstebol na glândula submaxilar, sendo liberado na saliva onde age como ferormônio (SCHNEIDER et al., 1998), também é responsável pelo odor característico na carne de machos suínos adultos (PENA et al., 1997; SELLIER et al., 2000; JAROS et al., 2005).

2.2.13. Kisspeptina

A kisspeptina é um neuropeptídeo, produto do gene KISS1 e participa do mecanismo de liberação de GnRH pelo hipotálamo (BRÜSSOW et al., 2009), agindo direta ou indiretamente nos neurônios secretores de GnRH (ABBARA et al., 2013; STEINER, 2013). Em 2003 foi descoberta sua importância biológica na reprodução (SONIGO & BINART, 2012; STEINER, 2013), envolvida no desencadeamento da

puberdade em mamíferos (CLARKSON et al., 2010; SONIGO & BINART, 2012; KANDA & OKA, 2013). O neuropeptídeo pode estar envolvido também com uma maior atividade dos neurônios liberadores de ocitocina em fêmeas gestantes (SCOTT & BROWN, 2013).

Mais estudos são necessários para elucidar todas as funções fisiológicas da kisspeptina em vertebrados (KANDA & OKA, 2013), mas sabe-se que o neuropeptídeo estimula a liberação de gonadotrofinas em todas as espécies de mamíferos pela mediação na liberação de GnRH, sendo que a maioria dos neurônios secretores de GnRH têm receptores para a kisspeptina (ABBARA et al., 2013). Em ratos é reportado que a kisspeptina age nesses neurônios despolarizando a membrana plasmática de maneira persistente (KANDA & OKA, 2013), e se administrada artificialmente, a kisspeptina pode estimular a liberação de LH de uma maneira dose-dependente (BRÜSSOW et al., 2009; KANDA & OKA, 2013).

2.3. Ciclo reprodutivo dos suínos

2.3.1. Puberdade

A puberdade ocorre quando da primeira ovulação, nas fêmeas, e existe uma condição crítica de obtenção de certo peso e desenvolvimento corporal para que a puberdade seja iniciada (STABENFELDT et al., 2004; BORTOLOZZO et al., 2006), sendo que tanto o estrógeno quanto a progesterona desempenham um papel fundamental na maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (YANG & VARLEY, 1994). Em leitoas a puberdade se dá entre 150 e 220 dias de idade e está relacionado com a condição corporal e tempo de contato com machos adultos (EVANS & O'DOHERTY, 2001; SOEDE et al., 2011).

Em leitoas o início da receptividade sexual é fortemente ligado ao início da onda pré-ovulatória de gonadotrofina (EVANS & O'DOHERTY, 2001; STABENFELDT et al., 2004), que ocorre aproximadamente dez dias antes do início

da puberdade (LUTZ et al., 1985), assim, é possível que a liberação de gonadotrofinas pela hipófise seja a limitação final para a puberdade (DZIUK, 1991). O início da ocorrência dos pulsos de LH pode estar relacionado com o estímulo que inicia o processo de seleção dos folículos pré-ovulatórios para que a fêmea atinja a puberdade (KNOX, 2005).

O estrógeno dos folículos antrais em desenvolvimento é necessário para a receptividade sexual, enquanto a progesterona inibe a atividade estral (STABENFELDT et al., 2004). Fêmeas suínas apresentam reduzida incidência de comportamento de estro na primeira ovulação (STABENFELDT et al., 2004), sendo que leitoas possuem um período de cio mais curto em relação à fêmeas adultas por ocasião da maturidade sexual não totalmente estabelecida (ANDERSON, 2004).

No macho, a puberdade ocorre quando esse é capaz de produzir um número suficiente de espermatozoides para fecundar a fêmea (STABENFELDT et al., 2004), entre os 160 e 210 dias de idade (SELLIER et al., 2000; SOEDE, 2011). O hipotálamo é essencial na iniciação da puberdade e os principais fatores que afetam a idade na qual se inicia a puberdade são: a raça, o consumo de energia e a estação de nascimento (STABENFELDT et al., 2004).

2.3.2. Ciclo estral

O ciclo ovariano em um animal não gestante é definido como um intervalo entre sucessivas ovulações e o ciclo é composto de fases folicular e lútea, separadas pela ovulação, sendo que o suíno é um animal ovulador espontâneo, ou seja, o processo ovulatório é governado por mecanismos internos (STABENFELDT et al., 2004). A cada ciclo, as fêmeas suínas ovulam de 15 a 30 oócitos com 7-8 mm de diâmetro cada (SOEDE et al., 2011). Já o ciclo estral é definido como o intervalo entre o início de dois períodos sucessivos de receptividade sexual (estro) e está dividido em proestro, estro, metaestro e diestro (BENITES et al., 2006). As fêmeas suínas são poliéstricas anuais e somente a prenhez ou disfunção endócrina interrompem sua ciclicidade (ANDERSON, 2004).

Grande parte do crescimento dos folículos estende-se na fase lútea, o que resulta em um ciclo estral curto, e este é descrito pela classificação comportamental devido à dificuldade na determinação do status ovariano, assim, o início do proestro define o começo do ciclo estral, 5 a 6 dias após o fim da fase lútea (STABENFELDT et al., 2004). Após a puberdade, o ciclo estral de fêmeas suínas tem de 18 a 24 dias de duração (ANDERSON, 2004; BENITES et al., 2006; SOEDE et al., 2011), sendo que em granjas comerciais é considerada a média de 21 dias (BORTOLOZZO et al., 2006).

No proestro ocorre o desenvolvimento dos folículos, após a regressão lútea, o estro é o período de receptividade sexual, no metaestro há o desenvolvimento inicial do CL e o diestro é o período de fase madura do CL (STABENFELDT et al., 2004; BENITES et al., 2006; JONES et al., 2007). O número e a qualidade dos folículos no início da fase folicular são determinados por processos que ocorrem na fase pré-folicular (SOEDE et al., 2011).

O estro ocorre anterior e próximo à ovulação, quando a fêmea demonstra um comportamento receptivo, conhecido como reflexo de tolerância, na presença de um macho adulto, com arqueamento da coluna vertebral e posição ativa das orelhas (SOEDE et al., 2011), e pode ocorrer antes, durante ou após a onda pré-ovulatória de gonadotrofinas (PATTERSON-BAY et al., 1997). Esse período tem duração média de 40 à 60h, mas pode variar entre 24h até 96h em algumas fêmeas, e pode ser influenciado pela duração do contato com o macho adulto, ordem de parição e IDE (SOEDE et al., 2011).

No início da fase folicular, os maiores folículos são recrutados e começam a se desenvolver, sendo que após serem selecionados escapam da atresia e, eventualmente, sofrem ruptura e são ovulados (HAFEZ & HAFEZ, 2004b; KNOX, 2005; SOEDE et al., 2011). Esse recrutamento ocorre quando o padrão secretório pulsátil de GnRH/LH muda de uma menor frequência e maior amplitude para um padrão em maior frequência e menor amplitude, após o desmame dos leitões ou após o início da puberdade (BRÜSSOW et al., 2001; SOEDE et al., 2011). O processo de seleção ocorre durante toda a fase folicular e só se encerra no início do estro, sendo que a frequência da secreção de LH antes e pós desmame é

comprometida em fêmeas com um balanço energético negativo mais profundo e isso gera um IDE mais prolongado (SOEDE et al., 2011).

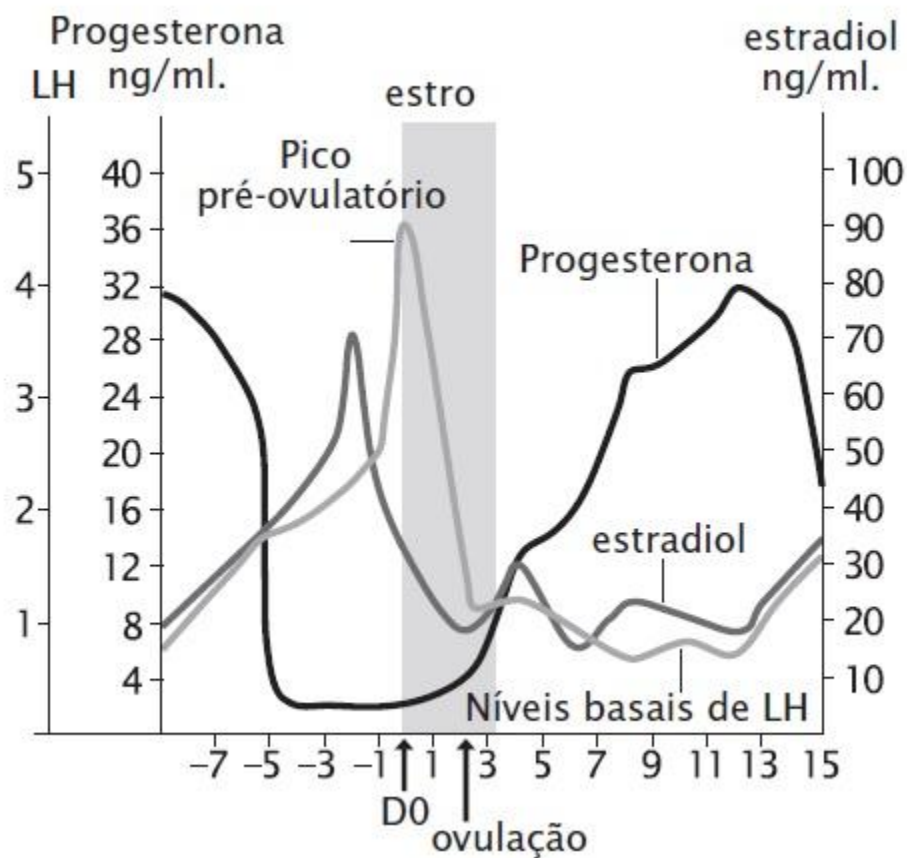
Até atingir a fase pré-antral, os folículos ovarianos crescem independente de gonadotrofinas (STABENFELDT et al., 2004; KNOX, 2005; KIRKWOOD et al., 2012), mas para que progridam desta fase desenvolvem receptores para FSH na granulosa e LH na teca (STABENFELDT et al., 2004). A teca é responsável pela produção de andrógenos (testosterona e androstenediona) sob influência do LH, o qual se difunde para a granulosa, onde os andrógenos são transformados em estrógenos (DING & FOXCROFT, 1994; STABENFELDT et al., 2004). Estes estrógenos apresentam um efeito de *feedback* positivo sobre a granulosa, estimulam as células a sofrerem divisões mitóticas, e assim o folículo cresce em tamanho conforme a granulosa prolifera-se em resposta ao seu próprio produto secretório (STABENFELDT et al., 2004).

Um efeito do estrógeno é a formação de receptores adicionais para FSH conforme o folículo se desenvolve, nesta situação, o folículo antral torna-se crescentemente sensível ao FSH na medida em que se desenvolve e é capaz de crescer sob um estado relativamente constante de secreção de FSH (STABENFELDT et al., 2004; KNOX, 2005). Uma das formas pelas quais o folículo dominante mantém seu status é produzindo substâncias que inibam o desenvolvimento de outros folículos, como a inibina (STABENFELDT et al., 2004).

Um folículo dominante é capaz de compensar as baixas concentrações de FSH e continua a crescer devido ao número de receptores de FSH que possui em comparação aos folículos competidores (STABENFELDT et al., 2004; KNOX, 2005), mas se um folículo antral de rápido crescimento não estiver exposto a um meio adequado de gonadotrofina, a atresia inicia-se quase que imediatamente sendo invadido por células inflamatórias e substituído por uma cicatriz ovariana (STABENFELDT et al., 2004). O aumento sustentado súbito nas concentrações de estrógeno que ocorre de um a vários dias durante o desenvolvimento final do folículo antral provoca um aumento na secreção de gonadotrofinas pelo aumento da frequência de liberação pulsátil de GnRH e, como resultado, secreção de gonadotrofinas (STABENFELDT et al., 2004; KNOX, 2005).

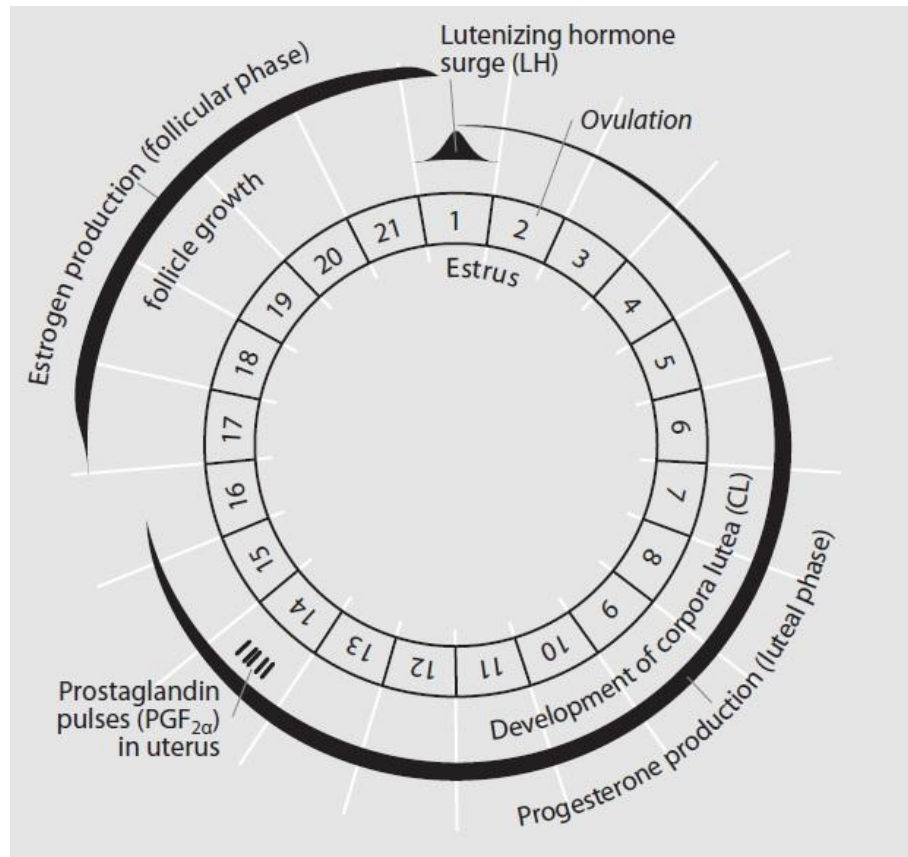
Na fase final de desenvolvimento do folículo antral, o FSH e os estrógenos iniciam a formação de receptores de LH na granulosa, enquanto os receptores de FSH começam a diminuir (STABENFELDT et al., 2004; KNOX, 2005). O aumento da secreção de estrógeno pelo folículo antral resulta no início do pico pré-ovulatório de gonadotrofinas, particularmente o LH, sendo que o objetivo da onda de gonadotrofina, que ocorre por volta de 24h antes da ovulação (Figura 7 e 8), é induzir alterações no folículo que levem a sua ruptura (ovulação) e liberação do oócito (DING & FOXCROFT, 1994; STABENFELDT et al., 2004; KNOX, 2005). A onda pré-ovulatória de LH estimula a síntese e secreção intrafolicular de prostaglandinas, que estimulam a ativação de enzimas como colagenase e elastase envolvidas na ruptura folicular (PENA et al., 1998).

Figura 7: Perfil endócrino durante o ciclo estral de fêmeas suínas



Fonte: PTASZYNSKA (2007)

Figura 8: Mecanismos endócrinos normais do ciclo estral de fêmeas suínas.



Fonte: KIRKWOOD (2009)

A duração da onda de gonadotrofina é relativamente curta, possivelmente porque o principal fator que orienta a resposta, o estrógeno, diminui em concentração conforme os folículos respondem à onda de LH pré-ovulatória (STABENFELDT et al., 2004), sendo que dentro de 43 horas após a ovulação o LH retorna à níveis basais (BORTOLOZZO et al., 2007). Esse particular mecanismo fisiológico que desencadeia o início da ovulação é eficaz porque o folículo é capaz de sinalizar seu estágio de maturação ao hipotálamo e adenoipófise por meio de um produto (estrógeno), que é produzido em quantidades crescentes com o aumento da maturidade folicular (STABENFELDT et al., 2004).

O oócito e as células da granulosa são mantidas sob controle pela produção de substâncias inibidoras, provavelmente de origem granulosa, como o fator inibidor do oócito, que evita que este recomece a meiose, e o fator inibidor luteinizante, que

impede que a granulosa seja alterada prematuramente em tecido lúteo, então, o impacto da onda de LH pré-ovulatória bloqueia a produção destes dois fatores (STABENFELDT et al, 2004).

A ovulação ocorre geralmente 24 a 36h após o pico de LH. (STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007), em média 40 h após o início do estro (CORRÊA et al., 2002; CASSAR, 2009), e tem duração de 1 a 3h em fêmeas ovulando naturalmente e até 6h em fêmeas de ovulação induzida (SOEDE et al., 2011). O efeito da onda de LH na granulosa é permitir o início do processo de luteinização, o que transforma as células secretoras de estrógeno em secretoras de progesterona (STABENFELDT et al., 2004).

Outra função da onda pré-ovulatória de LH é fazer com que a granulosa produza substâncias como a relaxina e $\text{PGF2}\alpha$, que afetam a continuidade do tecido conjuntivo das camadas da teca do folículo (STABENFELDT et al., 2004). Estas substâncias rompem a teca por meio do desenvolvimento de vesículas que contêm enzimas hidrolíticas capazes de quebrar a matriz de colágeno do tecido conjuntivo, assim a ruptura do folículo resulta da desintegração do tecido conjuntivo. (STABENFELDT et al., 2004; BORTOLOZZO et al., 2007)

Em seguida à ovulação, as células da granulosa e da teca que revestem os folículos passam por uma hipertrofia e hiperplasia significativas, formando pregas irregulares que ocupam o lúmen do folículo rompido ocupado por sangue (corpo hemorrágico), os vasos da camada da teca rapidamente crescem na massa de células proliferativas e vascularizam a massa, formando o CL, que então começa a secretar quantidades crescentes de progesterona sob a influência dos níveis decrescentes de LH (JONES et al., 2007; SOEDE et al., 2011), atingindo o maior nível de 8 a 9 dias após a ovulação (SOEDE et al., 2011).

Elevadas concentrações de progesterona exercem ação de *feedback* negativo no hipotálamo/hipófise, diminuindo ainda mais os níveis de LH (JONES et al., 2007; SOEDE et al, 2011). Após a ovulação, e a redução da produção de inibina e estrógeno, o *feedback* negativo para FSH é removido, assim, as concentrações de FSH aumentam 1 ou 2 dias pós-ovulação, o que induz uma onda de desenvolvimento folicular sincronizada e aumento no número de folículos pequenos e médios (BORTOLOZZO et al., 2007; SOEDE et al., 2011).

Quando não ocorre a gestação, o CL sofre lise e ocorre um declínio nos níveis de progesterona (JONES et al., 2007). A PGF2 α secretada pelo endométrio difunde-se por fluxo de contracorrente até a artéria ovariana adjacente, induzindo a lise do CL e início de um novo ciclo (JONES et al., 2007; BORTOLOZZO et al., 2011). Apenas no 12°-13° dia após a ovulação o CL se torna sensível à ação de prostaglandinas, com a luteólise ocorrendo por volta da 15° dia após ovulação (SOEDE et al., 2011). Os CL degenerados se transformam em pequenas massas cicatriciais conhecidas como *corpos albicans* (BORTOLOZZO et al., 2007).

Desnutrição e doenças podem interromper o ciclo estral em fêmeas suínas (CASSAR, 2009; BORTOLOZZO et al., 2011), sendo que lesões inflamatórias, agudas ou crônicas, promovem a liberação de citocinas inflamatórias, como a IL-1 que inibe a liberação de GnRH (BORTOLOZZO et al., 2011). O estresse também pode afetar o desenvolvimento folicular e ovulação, o cortisol liberado em situações de estresse pode atrasar a onda pré-ovulatória de LH ou suprimir completamente, reduzindo a secreção de GnRH (MADEJ et al., 2005; SOEDE et al., 2011).

2.3.3. Prenhez e parto

A presença de embriões no útero resulta no bloqueio da síntese de PGF2 α e na continuação da atividade lútea (STABENFELDT et al., 2004; WACLAWIK et al., 2009). Durante a implantação os embriões produzem estrógenos (ZIECIK, 2002; STABENFELDT et al., 2004; JONES et al., 2007; WACLAWIK et al., 2009), forma pela qual o endométrio pode ser informado da presença de embriões resultando no desvio da secreção de PGF2 α para o lúmen uterino (STABENFELDT et al., 2004; BORTOLOZZO et al., 2011; SOEDE et al., 2011), onde é sequestrada e metabolizada (BORTOLOZZO et al., 2011), permitindo assim a persistência do CL, que secretará progesterona durante toda a gestação (JONES et al., 2007; WACLAWIK et al., 2009).

Este processo ocorre a partir do 12° dia do ciclo estral (BORTOLOZZO et al., 2011), um número mínimo de quatro embriões deve estar presente (STABENFELDT et al., 2004; BORTOLOZZO et al., 2011) e a migração transuterina auxilia o

reconhecimento da gestação (STABENFELDT et al., 2004). O estrógeno secretado pelos embriões também tem a função de estimular contrações do miométrio, distribuindo os conceptos ao longo dos cornos uterinos e, possivelmente, age como estímulo adicional à formação de receptores de LH, podendo estes estar ligados ao processo de implantação dos embriões (TAST et al., 2002; ZIECIK, 2002; BORTOLOZZO et al., 2011). Estes estrógenos fetais podem ser utilizados como indicadores de prenhez em exame clínico aos 23-30 dias de gestação (KIRKWOOD et al., 2012).

Os pulsos de LH têm um papel essencial no estabelecimento e manutenção da prenhez até o 30º dia, pois contribuem para a secreção de progesterona (PELTONIEMI et al., 1995). Também relacionado à progesterona está a energia da dieta fornecida às fêmeas no terço inicial da prenhez, uma vez que altos níveis energéticos contribuem para a rápida metabolização hepática da progesterona, prejudicando o estabelecimento e manutenção da prenhez, levando à perdas embrionárias nesta fase (COSGROVE & FOXCROFT, 1996).

A placenta se comporta como um órgão endócrino, com a produção de progesterona, mas em suínos esta produção não é suficiente para sustentar a gestação, dependendo do CL para se manter (STABENFELDT et al., 2004). Até o 12º-14º dia do ciclo, os CLs são autônomos, no entanto, após esse período, estes necessitam de suporte hipofisário, dependendo principalmente da secreção de LH que, se não for suficiente, há redução nas concentrações de progesterona, o que prejudica a viabilidade dos embriões e a liberação de estrógeno embrionário (TAST et al., 2002; BORTOLOZZO et al., 2011). O estresse no período pré-natal pode desregular o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, resultando em maior mortalidade no período lactacional além de uma resposta imune desuniforme entre os leitões (OTTEN et al., 2004).

O início do parto parece ser determinado por uma contribuição endócrina de cada um dos fetos, com fetos maduros contribuindo mais que os em desenvolvimento, pela secreção hipofisária destes fetos (DZIUK, 1991). Assim, o cortisol fetal dá início ao parto por meio do aumento da secreção de estrógeno e, como resultado, de PGF2 α que promove a contração dos músculos e relaxamento da cérvix (STABENFELDT et al., 2004; BORTOLOZZO et al., 2007). O efeito crítico

da PGF2 α no miométrio é a liberação intracelular de íons cálcio, que se ligam à actina e miosina para que o processo contrátil se inicie, e esta liberação pré-parto de PGF2 α provoca a luteólise com um declínio concomitante na produção de progesterona e liberação de relaxina pré-formada. A ocitocina também é importante para o processo do parto, sendo que o estrógeno induz a formação de receptores de ocitocina no miométrio e esta é sinérgica com a PGF2 α na contração uterina (STABENFELDT et al., 2004).

Após o parto, o estímulo físico dos leitões mamando libera opióides endógenos na circulação materna, que inibem a ação do LH, inibindo a secreção de GnRH (ESTIENNE & HARTSOCK, 1997; ARMSTRONG et al., 1990; QUESNEL, 2009; KEMP et al., 2011), resultando em um desenvolvimento folicular mínimo (ARMSTRONG et al., 1987; DALLANORA et al., 2004; VAN LEEUWEN, 2011). Os opióides endógenos alteram, ainda, a resposta ao estrogênio (ARMSTRONG et al., 1987; DALLANORA et al., 2004), assim a fêmea não manifesta comportamento de estro até que os leitões sejam desmamados (DALLANORA et al., 2004; STABENFELDT et al., 2004), permanecendo em um estado de anestro lactacional (SOEDE et al., 2011). A ocorrência de ovulação pré-desmame é rara e difícil de ser mensurada, e ocorre, geralmente, quando é feito algum manejo lactacional diferenciado (QUESNEL, 2009).

A amamentação está relacionada à síntese de prolactina, ocitocina (STABENFELDT et al., 2004; VALROS et al., 2004; QUESNEL, 2009) e liberação de GH (hormônio do crescimento), que tem efeito lactogênico em mamíferos (ARMSTRONG et al., 1990). O estímulo sensorial da amamentação suprime a produção dos fatores inibidores da prolactina, como a dopamina, que por sua vez suprimem a atividade ovariana por serem partes essenciais na síntese de gonadotrofinas (STABENFELDT et al., 2004; SOEDE et al., 2011). A supressão da síntese de gonadotrofinas não está apenas relacionada à intensidade do estímulo dos leitões mamando, mas também ao balanço energético negativo em que a fêmea se encontra (COSGROVE & FOXCROFT, 1996; QUESNEL, 2009; SOEDE et al., 2011), sendo que a supressão é mais intensa em relação ao LH (QUESNEL, 2009; SOEDE et al., 2011).

A inibição da secreção de LH durante a lactação influenciará o desenvolvimento folicular neste momento e na retomada da atividade ovariana pós-desmame, além de, durante a lactação, ocorrer a maturação do mecanismo de *feedback* positivo do estrógeno sobre a onda pré-ovulatória de LH, facilitando uma onda de magnitude suficiente no momento oportuno (QUESNEL, 2009; SOEDE et al., 2011). Assim, notam-se os efeitos da lactação na fertilidade subsequente, afetando IDE, taxa de ovulação e sobrevivência embrionária, além de taxa de parição e tamanho de leitegada, conseqüentemente (SOEDE et al., 2011). Após o desmame, a liberação de gonadotrofinas volta a aumentar o que estimula o crescimento folicular e produção de estrógeno, finalmente ocasionando um novo ciclo, com comportamento estral e ovulação (ESTIENNE & HARTSOCK, 1997; DALLANORA et al., 2004; MADEJ et al., 2005; VAN LEEUWEN, 2011).

Em fêmeas desmamadas, o IDE é equivalente à fase de crescimento folicular do ciclo estral (DALLANORA et al., 2004; CASSAR, 2009), com duração normal de 4 a 6 dias e com ondas sincronizadas de desenvolvimento folicular, com folículos atingindo 4 mm de diâmetro antes de regredirem (DALLANORA et al., 2004; SOEDE et al., 2011). Há diferenças entre primíparas e múltíparas em relação ao desenvolvimento folicular pós-desmame e ao IDE, principalmente devido à maior profundidade do balanço energético negativo que atingem fêmeas primíparas durante a lactação (SOEDE et al., 2011; VAN LEEUWEN, 2011).

3. Hormônios exógenos comerciais utilizados na indústria suinícola

3.1. Gonadotrofinas

Dentre as gonadotrofinas disponíveis para uso comercial na suinocultura industrial estão a gonadotrofina coriônica equina (eCG), a gonadotrofina coriônica humana (hCG) e o hormônio luteinizante suíno (pLH) (BENITES et al., 2006). As gonadotrofinas coriônicas são produzidas pelas células trofoblásticas da placenta (STABENFELDT et al., 2004; BENITES et al., 2006), e podem ser utilizadas para induzir o ciclo estral de fêmeas suínas, reduzindo o IDE, principalmente em casos de anestro pós desmame (ESTIENNE & HARTSOCK, 1997; DE RENSIS et al., 2003; PATTERSON et al., 2009; KIRKWOOD et al., 2012). A administração de gonadotrofinas após o 10º dia de anestro pós-desmame é um manejo comum em granjas industriais (KIRKWOOD et al., 2012).

O PG600® (Intervet do Brasil Ltda) é um exemplo de gonadotrofina utilizado amplamente na suinocultura em todo mundo e trata-se de uma combinação de eCG (400 UI) e hCG (200 UI) em forma de pó liofilizado (KIRKWOOD et al., 2012). O eCG tem um efeito análogo ao FSH, promovendo o desenvolvimento e maturação dos folículos ovarianos com comportamento de cio, enquanto o hCG tem efeito análogo ao LH, resultando em ovulação (HAFEZ et al., 2004; BRÜSSOW et al., 2009; CASSAR, 2009). Assim, o PG600® é capaz de se ligar tanto nos receptores de LH quanto de FSH (SOEDE et al., 2011). Kirkwood et al. (2000) verificaram que a produtividade subsequente, até 4º parto, de leitoas inseminadas sob indução hormonal, e em idade e peso adequados à primeira inseminação, não foi prejudicada.

Esta associação de eCG e hCG tem se mostrado mais efetiva na indução do cio em leitoas que a utilização de hCG unicamente, 73% vs. 15% na resposta de cio (KIRKWOOD et al., 2012). Entretanto, quando a resposta ao tratamento com gonadotrofinas é pobre, pode-se hipotetizar de que as leitoas já estariam ciclando no momento da administração do produto (DE RENSIS et al., 2003; KIRKWOOD et al., 2012), assim a ultrassonografia pode auxiliar na decisão quanto à quais animais

precisam do tratamento hormonal (MARTINAT-BOTTÉ et al., 2011). Por outro lado, fêmeas com maior fertilidade em potencial podem responder ao tratamento com PG600 de maneira mais consistente, pois seus ovários teriam melhor capacidade de resposta à administração de gonadotrofinas (KIRKWOOD et al., 1998).

Kirkwood et al. (1999) testaram a possibilidade de induzir a ovulação de fêmeas logo após o parto com aplicação de 1000 UI de hCG, para que fêmeas desmamadas aos 16 dias tivessem seus dias de IDE reduzidos à 5 dias, considerando um ciclo de 21 dias após a ovulação induzida após o parto. Neste experimento, os autores obtiveram a ovulação em apenas 41% das fêmeas pós-parto e o próximo cio destas foi detectado entre 16 e 24 dias, resposta considerada muito variável para possível aplicação comercial. De Rensis et al. (2003) sugerem um protocolo com a aplicação de PG600® quatro dias antes do desmame em combinação com a administração de um análogo de GnRH ou hCG no momento do desmame, assim tanto o desenvolvimento folicular quanto a ovulação seriam estimulados reduzindo consideravelmente o IDE (Tabela 1).

Tabela 1: Comparação entre protocolos de sincronização de cio e ovulação com gonadotrofinas e resultado de IDE médio em animais tratados.

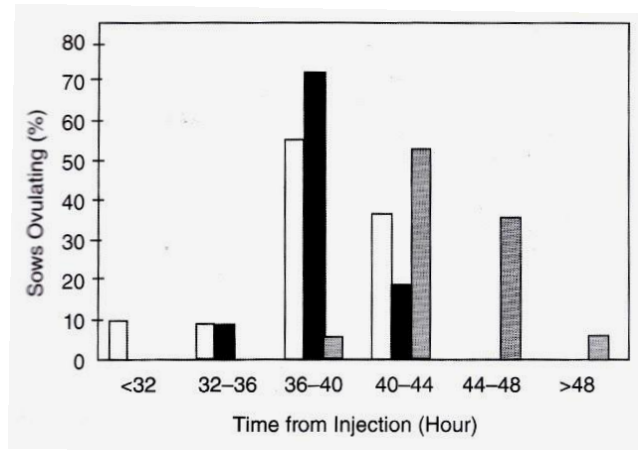
Autor	Protocolo	IDE médio(dias)
Estienne & Hartsock (1997)	eCG e hCG (IM) no desmame	3,8
De Rensis et al. (2003)	a) eCG e hCG (IM) no desmame	5,1
	b) eCG e hCG (IM) dois dias pré-desmame	4,5
	c) eCG e hCG (IM) quatro dias pré-desmame + hCG ou GnRH no desmame	1,1
Breen et al. (2006)	eCG e hCG (IM) no desmame	4,3

Bennett-Steward et al. (2008)	eCG (IM) no desmame + pLH (IM) na detecção do estro	4,6
Patterson et al. (2010)	eCG e hCG (IM) no desmame	4,0

O pLH tem um efeito análogo ao LH e pode ser utilizado para estimular ou sincronizar a ovulação após a indução ao estro ou ao primeiro sinal de comportamento de estro (CASSAR, 2009), com efeito semelhante ao hCG na sincronização da ovulação em fêmeas desmamadas (BRÜSSOW et al., 2009). A administração de pLH na detecção do comportamento de estro permite um protocolo de Inseminação Artificial em Tempo-Fixo (IATF), com uma única dose de sêmen feita 24h ou 30h após o tratamento sem comprometimento na produtividade (ZAK et al., 2009; CAMERON et al., 2010).

Gonadotrofinas podem ser utilizadas para otimizar a Inseminação Artificial (IA), tentando-se inseminar no tempo ótimo do ciclo estral (24h/12h pré-ovulação), aumentando o grau de previsibilidade do momento da ovulação, permitindo assim, a IATF para suínos (CASSAR et al., 2005; BRÜSSOW et al., 2009; KIRKWOOD et al. 2012). No caso do hCG é relatada a ovulação em até 48h pós administração e pLH com ovulação até 40h pós administração, assim como GnRH (Figura 9), e é possível atingir 99% de taxa de prenhez em leitoas com a administração de eCG, seguido de GnRH no momento da detecção do comportamento de cio (KIRKWOOD et al., 2012). Cassar et al. (2005) sugerem um protocolo de IATF com a administração de eCG no desmame, pLH 80 horas após e apenas uma inseminação, com ótimos resultados de taxa de prenhez e taxa de parto (89,2% e 86,1%, respectivamente).

Figura 9: Efeito do GnRH (barras brancas), pLH (barras pretas), ou hCG (barras cinzas) no tempo de ovulação em fêmeas suínas [Fêmeas ovulando (%) vs. Tempo decorrido desde a administração (horas)]



Fonte: Adaptado de KIRKWOOD et al. (2012)

Após a administração de gonadotrofinas até 30% das leitoas podem não apresentar comportamento de cio (CASSAR, 2009) e 30% das que apresentam o cio podem não ciclar regularmente, possivelmente porque algumas leitoas são muito imaturas para responder ao tratamento hormonal em um mesmo lote (KIRKWOOD et al., 2012). Leitoas não desenvolvem folículos quando tratadas com gonadotrofinas exógenas antes dos 100 dias de idade, já se induzidas aos 145 dias entrarão em cio, oócitos serão fertilizados e embriões se desenvolverão, mas a prenhez raramente seguirá até o fim (DZIUK, 1991).

A resposta ao tratamento hormonal depende da profundidade do anestro, ou na capacidade dos ovários em responderem à estimulação com gonadotrofinas (KIRKWOOD et al., 2012), sendo que a associação de hCG e eCG, como no PG600®, é eficiente para reduzir os impactos da infertilidade sazonal nos meses quentes (FOCCOLI et al., 2000).

3.2. Progestágenos

O altrenogest (allyltrenbolone) é um ativo oral que mimetiza a atividade biológica da progesterona, limitando o crescimento folicular e é utilizado, principalmente, para a sincronização do ciclo estral de leitoas e fêmeas suínas adultas (FERNANDEZ et al., 2005; CASSAR, 2009; KIRKWOOD et al., 2012). Este esteroide sintético adia o início da fase folicular do ciclo ovariano da fêmea suína (KEMP et al., 2004; SOEDE et al., 2004a).

Entre 90 e 95% das leitoas entram em cio de 4 a 8 dias da última dose administrada (CASSAR, 2009), se estas não estão em fase pré-púbere (WOOD et al., 1992), e proporciona um intervalo menor de 21 dias para recuperação metabólica de fêmeas em desmame precoce (KOUTSOTHEODOROS et al., 1998; KIRKWOOD et al., 2012), ou ainda, permite que ocorra a regressão folicular pós-desmame em fêmeas com pobre desenvolvimento folicular nessa fase, reduzindo assim os dias não produtivos (SOEDE et al., 2011).

Recomenda-se uma dose mínima de 15-20mg/dia (BRÜSSOW et al., 2009; KIRKWOOD et al., 2012), onde se atingem maiores taxas de prenhez e tamanho de leitegada (MARTINAT-BOTTÉ et al., 1990; KEMP et al., 2011), mas uma concentração mínima de 6ng/ml é necessária para o uso na manutenção da prenhez (DZIUK, 1991). O uso estendido do altrenogest por 14 dias parece ter resultados melhores e mais consistentes, apesar disso um protocolo de uso de períodos curtos (sete dias) é especialmente efetivo em fêmeas com baixo desenvolvimento folicular no desmame, que são as fêmeas que perdem substancialmente reservas energéticas durante a lactação (KEMP et al., 2011; VAN LEEUWEN, 2011).

A administração de altrenogest pós-desmame resulta em maiores taxas de ovulação, menor variação no desenvolvimento embrionário e/ou maior sobrevivência embrionária (Tabela 2) (KOUTSOTHEODOROS et al., 1998; VAN LEEUWEN, 2011), o que pode ser explicado pela restauração do desenvolvimento folicular sob influência do altrenogest pós-desmame (FERNANDEZ et al., 2005; VAN LEEUWEN, 2011), ou ainda pela maior nível nutricional (“*flushing*”) por mais tempo (KOUTSOTHEODOROS et al., 1998). É bem estabelecida na literatura essa maior taxa de ovulação resultando em maiores leitegadas, além de maiores taxas de

preñez sem afetar significativamente o peso ao nascimento dos leitões após o tratamento com altrenogest (MARTINAT-BOTTÉ et al., 1995; FERNANDEZ et al., 2005), mas o efeito do tratamento hormonal pode variar entre diferentes genéticas (SANTOS et al., 2004).

Tabela 2: Comparação entre protocolos de sincronização de cio com altrenogest e resultados em taxa de prenhez (%) dos animais tratados.

Autor	Protocolo	Taxa de prenhez (%)
Britt et al. (1986)	a) 20mg/14 dias em leitoas	79,0
	b) 20mg/3 dias pós-desmame	91,0
Rhodes et al. (1991)	15mg/14 dias em leitoas	78,0
Martinat-Botté et al. (1995)	20mg/18 dias em leitoas	89,3
Koutsotheodoros et al. (1998)	20mg/11 dias pós-desmame e aos 12 dias de lactação	77,0 (sobrevivência embrionária)
Fernandez et al. (2005)	20mg/5 dias a partir do desmame	93,1
Van Leeuwen (2011)	20mg/13 dias 24h pré-desmame	95,0

Soede et al. (2004b) testaram a suplementação de leitoas com altrenogest 24h após ovulação por 18 dias e obtiveram bons resultados de sobrevivência embrionária, ressaltando que o momento de início do tratamento deve ser estritamente após a ovulação para que a ovulação e fertilização não sejam prejudicadas. O altrenogest é, no momento, a única substância progestágena licenciada para utilização em fêmeas suínas na Europa e América do Norte (BRÜSSOW et al., 2009) e recomenda-se a utilização de luvas ao manusear o produto para que se evite o contato direto com a pele (FRANCISCO, 2004).

Devido à supressão hipofisária da liberação de gonadotrofinas, em especial o LH, que o altrenogest promove, foi estudado como uma alternativa à castração de machos de terminação, para que estes mantivessem a eficiência alimentar de animais não castrados, sem os efeitos deletérios do odor na carne e agressividade (KLUBER et al, 1985). Os mesmos autores observaram que a administração de altrenogest a machos de terminação a partir das 12 semanas de idade levou à diminuição dos altos níveis de testosterona, enquanto possibilitou a manutenção de uma concentração de testosterona suficiente para um crescimento e acabamento de carcaça ideais.

3.3. Ocitocina e Carbetocina

A ocitocina é recomendada em situações em que se deseja induzir ou aumentar as contrações uterinas (ALONSO-SPILSBURY et al., 2004; OLIVEIRA, 2006; KIRKWOOD et al., 2012), em casos de hipotonia ou atonia uterina (OLIVEIRA, 2006). A ocitocina sintética é fisiológica e quimicamente semelhante à ocitocina natural, mas como depende de receptores, seu uso é limitado e a resposta mais efetiva ocorrerá após 24h do início do parto (OLIVEIRA, 2006).

A dose recomendada pelos principais laboratórios é de 10 à 50 UI via injeção subcutânea (KIRKWOOD et al., 2012), sendo que Welp et al. (1984) determinaram uma dose ideal de 20 UI. Estes mesmo autores estabeleceram que a ocitocina será efetiva quando os níveis de progesterona estiverem um terço do nível de progesterona encontrado durante a prenhez. Além disso, deve ser utilizada somente se a cérvix estiver aberta, pois as contrações podem levar à ruptura do órgão, e é contraindicada nos casos de hipertonia uterina, obstrução das vias fetais, inércia uterina resultante da administração prolongada de ocitocina e toxemia (OLIVEIRA, 2006).

Pode ser utilizada para auxiliar na compensação do efeito negativo da infertilidade sazonal (PENA et al., 1997; LANGENDIJK et al., 2003), que ocorre nos meses quentes do ano, pela suplementação da dose inseminante com ocitocina (4 UI) ou injeção na SMV no momento da IA, com bons resultados de aumento de

fertilidade, taxa de parição e tamanho de leitegada no caso da suplementação da dose inseminante (PENA et al., 1997).

A carbetocina, um análogo de longa ação da ocitocina, é uma promissora alternativa aos possíveis efeitos adversos da administração da ocitocina (KIRKDEN et al., 2013), apesar de vários autores divergirem quanto ao efeito na porcentagem de natimortos que essa substituição promove. A atividade miométrica obtida com 0,14mg e 0,21mg de carbetocina é semelhante à obtida com 20UI de ocitocina, com um efeito mais prolongado (GHELLER et al., 2009).

3.4. Análogos de PGF2 α

A PGF2 α e seus análogos podem induzir o parto por sua ação luteolítica (DZIUK, 1991; PALERMO-NETO et al., 2006), mas este manejo não deve ocorrer mais de dois dias antes da data prevista para o parto devido ao desenvolvimento pulmonar fetal que não estará totalmente finalizado (DE RENSIS et al., 2012; KIRKWOOD et al., 2012; KIRKDEN et al., 2013). O tempo decorrido entre a administração de prostaglandinas e o início do parto depende da proximidade da data de parição prevista, quanto mais próximo desta data prevista, mais cedo será a resposta (HOLTZ et al., 1983), sendo que o trabalho de parto geralmente se inicia entre 24 a 30h após o tratamento com PGF2 α ou seus análogos (Tabela 3) (WELP et al., 1984; PALERMO-NETO et al., 2006). São exemplos de análogos de prostaglandinas o cloprostenol, o alfaprostol e o dinoprost (PALERMO-NETO et al., 2006).

Tabela 3: Comparação entre protocolos de indução do parto com Prostaglandinas e o tempo médio entre tratamento e início do parto de animais tratados.

Autor	Protocolo	Início do parto (média)
Jainudeen Brandenburg (1980)	& 175 μ g cloprostenol (IM)	28h

Diehl & Eargle (1985)	a) 0,5mg alfaprostol (IM)	63% em horário comercial 24h
	b) 3mg alfaprostol (IM)	75% em horário comercial 24h
Gheller et al. (2009)	a) 0,175mg cloprostenol aos 113 dias de gestação (SMV)	24h
	b) 0,175mg cloprostenol aos 113 dias de gestação (SMV) + 10UI ocitocina (IM) 24h depois	25h
	c) 0,175mg cloprostenol 113 dias de gestação (SMV) + 0,10mg carbetocina (IM) 24h depois	24h

A administração dos análogos de PGF₂ α se dá por via endovenosa, intramuscular ou ainda infusão intravaginal (WELP & HOLTZ, 1988) e a dose recomendada pelos principais laboratórios é de 0,7 à 2ml via IM, dependendo do princípio ativo (KIRKWOOD et al., 2012), sendo que Martin et al (1985) recomendam o alfaprostol na dose de 2-3mg para que os partos ocorram em horas comerciais do dia seguinte à aplicação. Os custos relacionados aos fármacos podem ser reduzidos se a PGF₂ α for administrada em 50-25% da dose recomendada via IM na junção cutâneo-vulvar (CASSAR, 2009; KIRKWOOD et al., 2012), ou ainda, injetando-se metade da dose no período da manhã e a outra metade 6 a 8h após (KIRKWOOD et al., 2012). Desta maneira até 84% das fêmeas podem parir nas horas comerciais do dia seguinte, comparado a 56% das fêmeas que receberam uma dose única (KIRKWOOD et al., 2012).

Segundo Holtz et al. (1983) a administração de prostaglandinas pode reduzir as complicações puerperais, mas autores em trabalhos mais recentes divergem quanto a isso (PALERMO-NETO et al., 2006; GHELLER et al., 2009; KIRKWOOD et al., 2012). Estes compostos são efetivos para a indução do parto, apesar da alta variabilidade entre o momento do tratamento e o início do parto, sendo assim, a administração de ocitocina 24h após o tratamento com análogos de PGF₂ α promove uma indução mais rápida e sincronizada dos partos (KIRKWOOD et al., 2012). A utilização de prostaglandinas na indução do parto não afeta a produtividade

subsequente da fêmea ou sobrevivência de leitegada (DIEHL & LEMAN, 1982). Em granjas industriais é comum a indução de partos um ou dois dias antes da data prevista para que as instalações de maternidade sejam utilizadas de maneira mais eficiente, além de permitir a sincronização do desmame e leitegadas mais uniformes (PALERMO-NETO et al., 2006).

A PGF2 α também pode ser utilizada na sincronização do estro de fêmeas suínas pelo abortamento de gestações precoces, com a presença de CL, fazendo com que as fêmeas tratadas entrem em cio de 3 a 5 dias após a administração (CASSAR, 2009). A luteólise não será induzida com a injeção de PGF2 α antes do 12º dia do ciclo estral (WACLAWIK et al., 2009; DE RENSIS et al., 2012; KIRKWOOD et al., 2012), devido à insensibilidade, ou período refratário, do CL à prostaglandina antes desse período (BENITES et al., 2006; SOEDE et al., 2011), possivelmente pelo número reduzido de receptores para PGF2 α no CL (WACLAWIK et al., 2009).

Pena et al. (1998) comprovaram maior taxa de parição e tamanho de leitegada com a aplicação de 5mg em 1ml de Dinoprost na SMV, no momento da IA de fêmeas nos meses quentes, quando ocorre a infertilidade sazonal em alguns animais. Os autores atribuem os melhores índices de fertilidade à possibilidade de auxílio no transporte da dose inseminante pelo trato uterino da fêmea, assim como a melhor captação e transporte dos oócitos pelos ovidutos, que a PGF2 α pode promover, efeito também citado por Mwanza et al. (2002) e Horvat & Bilkei (2003).

Em outro estudo, Pena et al (2001) demonstram a possibilidade de aumentar a porcentagem de fêmeas que entram em cio com a administração de 37,5 μ g de D-cloprostenol em 0,5ml na SMV no desmame e no momento da IA, evitando um maior número de animais em anestro nos meses quentes. Apesar disso, os autores não obtiveram melhores taxas de parição e tamanho de leitegada no tratamento com este análogo de PGF2 α . Alternativamente, Horvat & Bilkei (2003) e Kos & Bilkei (2004) sugerem a adição de Dinoprost ao sêmen imediatamente antes à IA, devido aos melhores resultados obtidos quanto às taxas de prenhez e parição

No treinamento de machos jovens para a coleta de sêmen, a administração de PGF2 α (20mg IM), 5 a 10 minutos antes da entrada na área de coleta, pode aumentar a agressividade do animal e fazer com que este salte o manequim

(KIRKWOOD et al., 2012). Estienne & Harper (2000) observaram que, com a aplicação de 10mg de Lutalyse®, houve melhora no treinamento de machos para coleta de sêmen, reduzindo-se o tempo de treinamento e coleta. Já Kozink et al. (2002) verificaram que a administração de Lutalyse®, em doses de 5mg, 10mg e 20mg, aumentou a libido dos machos em treinamento mas não afetou o número de animais que responderam ao treinamento de coleta de sêmen em manequim.

3.5. Estrógenos

O tratamento de leitoas com benzoato de estradiol (BE), em conjunto com progesterona ou progestágeno, acelera o desenvolvimento e maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal nos animais pré-púberes, além de influenciar o desenvolvimento uterino e sistema de receptores de gonadotrofinas (YANG & VARLEY, 1994). Já o tratamento de animais pré-púberes com estrógeno e relaxina, pode estimular o desenvolvimento uterino e cervical sem influenciar o peso e condição corporal dos animais (HUANG et al., 1997). Belstra et al. (2002) citam a possibilidade de um tratamento com estrógenos e pequenas doses de progesterona para aumentar a sobrevivência embrionária entre o 10º e 19º dias de gestação, apesar do mesmo efeito não ter sido observado em fêmeas desmamadas precocemente.

Fêmeas em total anestro não podem ser estimuladas a ovularem com um tratamento apenas com BE (LANCASTER et al., 1985; COX et al., 1993), pois as taxas de parição são muito inferiores às aceitáveis em granjas comerciais (COX et al., 1983), com fêmeas apresentando o comportamento de cio mas falhando quanto a uma adequada taxa de ovulação (DALLANORA et al., 2004). É possível a implementação de um protocolo de estimulação ao cio em duas doses de BE, seguido da administração de progestágeno, para leitoas próximas à puberdade, com melhores resultados de sobrevivência embrionária, em comparação ao BE apenas (YANG & VARLEY, 1994).

3.6. Análogos de GnRH

Os efeitos do GnRH na liberação de LH e FSH dependem da dose e via de administração, do estágio do ciclo estral em que a fêmea se encontra e da frequência das aplicações (BENITES et al., 2006). O GnRH tem meia-vida de 7 a 12 minutos e é rapidamente metabolizado por uma peptidase da hipófise anterior (BENITES et al., 2006), sendo que a dosagem com melhor resposta é de até 50 μ g (BRÜSSOW et al., 1996). Apesar disso, trabalhos mais recentes vêm utilizando dosagens que variam de 25 μ a 50 μ , dependendo do composto análogo de GnRH utilizado no protocolo (DE FRIES et al., 2010)

Análogos de GnRH são utilizados no momento da IA para aumentar a taxa de ovulação sincronizada e os índices de concepção (BENITES et al., 2006; DE FRIES et al., 2010), pois tem um efeito análogo ao LH (CASSAR, 2009), ou ao FSH dependendo do composto utilizado (MAES et al., 2012), ou ainda estimulam a secreção pré-ovulatória de LH (BRÜSSOW et al., 2009). Geralmente são administrados em um protocolo de tratamento com prostaglandinas e/ou progestágenos para a IATF (BRÜSSOW et al., 1996), sem afetar o desempenho subsequente das matrizes (DE FRIES et al., 2010). Knox et al. (2011) recomendam a utilização de análogo de GnRH (triptorelina) intravaginal para sincronizar a ovulação, com a ovulação ocorrendo em média 96h após aplicação, se possível com a garantia de que houve um bom desenvolvimento folicular prévio ao tratamento.

Ao contrário do hCG que mimetiza a ação do LH, os análogos de GnRH estimulam a liberação de LH e FSH endógenos, portanto não há formação de anticorpos, como ocorre na administração frequente de hCG em fêmeas multíparas podendo comprometer sua efetividade (BRÜSSOW et al., 1996). A administração pulsátil de GnRH em leitoas promove o desenvolvimento de comportamento estral e ovulação, mas não induz a puberdade, pois as leitoas retornam à um estado pré-pubere após o fim do tratamento, portanto não é o hormônio indicado para a indução do cio em leitoas (LUTZ et al., 1985).

Os análogos de GnRH podem resultar em uma maior taxa de prenhez e tamanho de leitegada quando utilizados em protocolos de IATF, em comparação a administração de hCG, e ainda previnem a infertilidade sazonal, que ocorre no

verão, assim como o eCG (BRÜSSOW et al., 1996). Em comparação com o eCG, o análogo de GnRH pode resultar em melhor peso de leitões ao nascimento (MAES et al., 2012). Quando administrado antes do desmame estimula o crescimento folicular, mas não o suficiente para influenciar o IDE (ARMSTRONG et al., 1987).

Um exemplo comercial de agonista de GnRH é o Ovugel® (JBS United Animal Health), composto de triptorelina que é aplicado intravaginalmente, e pode ser utilizado em protocolos de IATF pois é efetivo para sincronização do cio e ovulação quando administrado 96h pós desmame (TAIBL et al, 2008). A triptorelina tem uma sequência de aminoácidos muito semelhante ao hormônio endógeno, mas apresenta atividade biológica 100 vezes maior (SCHNEIDER et al, 1998).

Patterson-Bay et al. (1997) demonstraram a possibilidade de adiar ou bloquear a ovulação com antagonistas de GnRH, pelo bloqueio da onda pré-ovulatória de LH, apesar de ser um manejo difícil pois o antagonista deve ser administrado aproximadamente 8h antes dos primeiros sinais de comportamento estral. Já Brussow et al. (2001), que utilizaram o antagonista de GnRH Antarelix® (Europeptides, Argenteuil, França) em leitoas, forneceram o produto três dias após o fim do tratamento com altrenogest, para que houvesse o estímulo de desenvolvimento folicular mas não a onda pré-ovulatória de LH. Assim, o resultado obtido demonstrou ser possível esse bloqueio de LH sem interferência nas concentrações de estradiol e FSH.

A produção hormonal de testosterona pode ser suprimida com o uso de agonistas de GnRH, que provocam a diminuição no número de receptores para GnRH (SCHNEIDER et al., 1998; SQUIRES, 2003), ou ainda com antagonistas de GnRH, que bloqueiam a ligação do GnRH aos seus receptores (SQUIRES, 2003). Schneider et al. (1998) também fizeram uso do composto de triptorelina como depósito a ser liberado durante 4 semanas (Decapeptyl C. R.® - Debiopharm Group) em machos inteiros com o objetivo de diminuir a função testicular e, possivelmente, reduzir o odor característico da carne de machos não castrados. Nesse experimento foi possível obter a redução do odor característico sem alterações significativas na composição de carcaça e estrutura muscular dos animais.

A imunização de machos contra o GnRH inibe a função testicular endócrina e, conseqüentemente, o odor característico de machos não castrados, sendo uma

alternativa viável para a castração cirúrgica dos leitões (METZ & CLAUS, 2003; JAROS et al., 2005; ZAMARATSKAIA et al., 2008; TUKSTRA et al., 2011). A imunocastração dos machos pode ser feita com uma vacina peptídica sintética contra a produção de GnRH, administrada em duas doses, o que reduz o volume testicular, LH circulante e níveis de testosterona e de androsterona no toucinho (OONK et al., 1998; METZ et al., 2002; JAROS et al., 2005).

Apesar disso, é possível manter a eficiência alimentar e qualidade de carcaça dos animais não castrados (OONK et al., 1998), ou com uma tendência de melhor desempenho em relação aos animais castrados (JAROS et al., 2005), resultado não observado por Metz et al. (2002) e Metz & Claus (2003). Zamaratskaia et al. (2008) sugeriram que o efeito hormonal de vacinas contra GnRH pode ser mais prolongado do que o informado pelos laboratórios fabricantes, podendo flexibilizar os protocolos de aplicação desses produtos.

3.7. Ferormônios

Os ferormônios podem ter um efeito similar ao estímulo promovido pela interação das fêmeas com um macho adulto, auxiliando no estímulo de liberação de ocitocina e atividade ovariana (PENA et al., 1997; STABENFELDT et al., 2004). Apesar disso, Gerritsen et al. (2005) relatam que a presença física de um macho adulto resulta em melhor estímulo para detecção de cio do que qualquer meio artificial, mesmo quando combinados. Produtos comerciais em formato de spray contendo o ferormônio 5 α -androsteno são utilizados por produtores que optam por não utilizar o macho durante a IA ou na detecção do comportamento de cio, ou ainda como suporte ao estímulo com o macho adulto (PENA et al., 1997).

4. Possíveis consequências da utilização de hormônios exógenos

Apesar dos avanços quanto aos protocolos de tratamento e modernização dos produtos pela indústria farmacêutica veterinária, várias possíveis consequências da utilização de hormônios exógenos são citadas na literatura, decorrentes de falhas tanto da dosagem aplicada quanto no momento da aplicação. Após o tratamento com gonadotrofinas para indução ao estro, leitoas podem apresentar estros naturais subsequentes de caráter imprevisível (KIRKWOOD et al., 2012), apesar de tratamentos hormonais não terem efeito residual no ciclo estral de fêmeas adultas (LANCASTER et al., 1985). Estas leitoas que são levadas a ter altas taxas de ovulação podem apresentar problemas com a sobrevivência embrionária (NEPHEW et al., 1994), possivelmente devido a um maior número de embriões degenerados em consequência do distúrbio na maturação folicular que pode ocorrer com o uso de gonadotrofinas (BLITEK et al., 2010).

O PG600® usado logo após o desmame pode resultar em menores taxas de prenhez e menores leitegadas nos partos subsequentes (ESTIENNE & HARTSOCK, 1997; BRÜSSOW et al., 2009; KEMP et al., 2011), possivelmente relacionado às diferenças no desenvolvimento folicular no momento da injeção (BRÜSSOW et al., 2009; KEMP et al., 2011), ou ainda pela interferência na concentração uterina de prostaglandinas no início da gestação (BLITEK et al., 2010). A combinação de eCG e hCG, ainda, aumenta o risco de cistos ovarianos e/ou luteinização prematura dos folículos (BRÜSSOW et al., 2009), principalmente em leitoas de comportamento de cio silencioso (KIRKWOOD, 1999). É relatado que, na presença de doenças reprodutivas infecciosas, a resposta ao tratamento com PG600 é desfavorável ao número de nascidos vivos e índices produtivos subsequentes (ESTIENNE & HARTSOCK, 1997).

O conteúdo de gordura no colostro de fêmeas induzidas a parir com análogos de PGF₂ α é menor apesar do conteúdo de imunoglobulinas não ser afetado (KIRKWOOD et al., 2012). A PGF₂ α combinada à ocitocina pode provocar interrupção do parto, mesmo que um leitão venha a nascer, então se faz necessária a intervenção manual para prosseguir (KIRKWOOD et al., 2012). Isso pode ocorrer devido à dor associada à força exercida pela fêmea para que o leitão passe em uma

cérvix não completamente dilatada (KIRKWOOD et al., 2012; KIRKDEN et al., 2013), causando a liberação de epinefrina que se liga aos receptores uterinos e faz com que as contrações cessem (KIRKWOOD et al., 2012). Mesmo quando a ocitocina é administrada após o nascimento do primeiro leitão, quando a cérvix está, teoricamente, completamente dilatada, um aumento na distocia ainda ocorre, com maior número de natimortos (Tabela 4) (ALONSO-SPILSBURY et al., 2004; PALERMO-NETO et al., 2006; KIRKWOOD et al., 2012).

Tabela 4: Efeito da administração de ocitocina (OT) após o 1º leitão nascido no desempenho de parto.

	Controle	30UI OT	40UI OT
Nascidos vivos	8,3	8,7	8,7
Natimortos (% primeiros 4 leitões nascidos)	0	70,8	40,0
Natimortos (% à partir do 9º leitão)	83,3	20,8	40,0
Distocia (%)	5	10	20

Fonte: Adaptado de KIRKWOOD et al, 2012

A ocitocina promove intensa contração uterina, o que traumatiza os cordões umbilicais, levando à anoxia fetal e aumento no número de leitões mortos ao nascimento (ALONSO-SPILSBURY et al., 2004; MOTAS-ROJA et al., 2005; OLIVEIRA, 2006; KIRKWOOD et al., 2012), além de aumentar a necessidade de intervenções manuais durante o parto (ALONSO-SPILSBURY et al., 2004). Doses elevadas de ocitocina causam hipotensão, devido à sua ação também vasodilatadora, que é dose-dependente, espasmo uterino, hipertonia, ruptura uterina e arritmias (OLIVEIRA, 2006). Portanto, a ocitocina só é recomendada no caso de partos muito demorados (KIRKWOOD et al., 2012).

Nos rebanhos atuais, distocia parece ser causada também pelo uso indevido de prostaglandinas e ocitocina para a indução ou controle do momento do parto (YANG et al., 1996; KIRKWOOD et al., 2012; KIRKDEN et al., 2013). Altas doses de ocitocina (>20UI) podem criar um período refratário (3h) no qual a ocitocina

endógena e exógena não são capazes de estimular contrações uterinas (KIRKWOOD et al., 2012). A administração de prostaglandinas e ocitocina só é recomendada para indução não mais que dois dias antes da data prevista para o parto e quando há condições de boa assistência ao parto para que a taxa de natimortos e mortos ao nascimento seja reduzida e o bem estar dos animais não seja comprometido (KIRKDEN et al., 2013).

Uma dose subótima de altrenogest é associada com a ocorrência de cistos foliculares (WOOD et al., 1992; KEMP et al., 2004; KIRKWOOD et al., 2012), sendo esta dose reportada como menos que 10 mg por animal (WOOD et al., 1992). A incorreta administração de altrenogest pode ocorrer pelo manejo dificultado se este for fornecido via alimentação em grupo. Ainda, Belstra et al. (2002) citam que pequenas doses repetidas de esteróides, progesterona e estradiol, podem aumentar a chance de cistos ovarianos pós-desmame. Dallanora et al. (2004) também relataram a possibilidade do surgimento de cistos ovarianos em fêmeas tratadas com BE e hCG, caso estas sejam cíclicas sem terem o comportamento de cio corretamente identificado.

5. Conclusão

Com o conhecimento dos eventos reprodutivos e seus complexos mecanismos fisiológicos, é comercialmente viável controlá-los de maneira a obter melhores índices produtivos em uma granja de suínos. As opções disponíveis são baseadas na interferência da duração das fases luteal ou folicular e é de importância crucial que o tratamento seja feito no momento ideal do ciclo, pois disto depende também o sucesso do protocolo escolhido e evita consequências como cistos foliculares, por exemplo.

O tratamento com gonadotrofinas está focado na sincronização e/ou indução do comportamento de cio e ovulação, tanto em leitoas púberes quanto em fêmeas adultas. Nota-se a evolução quanto aos protocolos de uso das gonadotrofinas, em diferentes combinações, associado aos progestágenos, estradiol ou ainda análogos de GnRH, permitindo um IDE entre 4 e 5 dias em um maior número de fêmeas por grupo de cobertura. As gonadotrofinas também vêm auxiliando o desenvolvimento de protocolos mais consistentes de IATF, tornando este manejo cada vez mais possível para a indústria suinícola.

Os progestágenos tornam possível a redução dos DNP nos casos de fêmeas em profundo balanço energético negativo durante a lactação, sem afetar o desempenho reprodutivo subsequente, pois os protocolos vêm evoluindo significativamente quanto à taxa de concepção, chegando a patamares de 95% ou mais. Na indução do parto o uso dos análogos de PGF2 α é bem consolidado na indústria e, em conjunto com a ocitocina, permite uma maior previsibilidade quanto ao momento do parto, sendo possível sincronizar as partições para que estas ocorram em horários semelhantes, geralmente 24h após a aplicação, pela disponibilidade de funcionários na sala de partos.

Já a ocitocina continua como um desafio para os produtores, pois os bons resultados de sua utilização dependem de certa forma, também da disponibilidade de funcionários atendendo aos partos, pela intensa atividade uterina que este hormônio pode promover aumentando o risco de mortes fetais. Assim, as consequências indesejáveis dos hormônios exógenos devem ter sua natureza conhecida para que os manejos e protocolos sejam bem elaborados e estas sejam

evitadas, podendo-se utilizar ferramentas como o ultrassom para auxiliar na tomada de decisão de quais animais devem ser tratados.

A partir da literatura revisada pode-se inferir que a decisão quanto à utilização dos hormônios exógenos deve ser individual para cada granja, baseada em manejos realizados de maneira acurada, como detecção correta do cio e confirmação de prenhez, além de contar com a disponibilidade de mão de obra qualificada. Ademais, deve-se levar em consideração a categoria animal que irá receber o tratamento, sendo importante a adaptação dos protocolos para leitoas púberes, fêmeas em lactação ou em anestro pós-desmame. Cabe ressaltar a importância de considerar o custo do produto em relação aos resultados produtivos obtidos com sua utilização no plantel para que o custo-benefício do uso de hormônios exógenos seja positivo.

REFERÊNCIAS

ABBARA, A.; RATNASABAPATHY, R.; JAYASENA, C. N.; SHILLO, W. S. The Effects of Kisspeptin on Gonadotropin Release in Non-human Mammals. In: KAUFFMAN, A. S.; SMITH, J. T. **Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology**. p. 63 – 87, Springer Science, 2013.

ALONSO-SPILSBURY, M.; MOTA-ROJAS, D.; MARTÍNEZ-BURNES, J.; ARCH, E.; MAYAGOITIA, A. L.; RAMÍREZ-NECOECHEA, R.; OLMOS, A.; TRUJILLO, M. E. Use of oxytocin in penned sows and its effect on fetal intra-partum asphyxia. **Animal Reproduction Science**, v. 84, p. 157 – 167, 2004.

ANDERSON, L. L. Suínos. In: HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**, 7ª edição, p. 183 – 192, Editora Manole, São Paulo, 2004.

ARMSTRONG, J. D.; COX, N. M.; BRITT, J. H. Changes in the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis of primiparous sows following weaning or pulsatile gonadotropin releasing hormone administration and weaning. **Theriogenology**, v. 27, p. 561 – 570, 1987.

ARMSTRONG, J. D.; ESBENSHADE, K. L.; COFFEY, M.T.; HEIMER, E.; CAMPBELL, R.; MOWLES, T.; FELIX, A. Opioid control of Growth Hormone in the suckled sow is primarily mediated through Growth Hormone releasing factor. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 7, p. 191 – 198, 1990.

BELSTRA, B. A.; DIEKMAN, M. A.; RICHERT, B. T.; SINGLETON, W. L. Effects of lactation length and an exogenous progesterone and estradiol-17 β regimen during embryo attachment on endogenous steroid concentrations and embryo survival in sows. **Theriogenology**, v. 57, p. 2063 – 2081, 2002.

BENITES, N. R.; BARUSELLI, P. S. Medicamentos empregados para sincronização do crescimento folicular e da ovulação para transferência de embriões. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M.. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ed, cap 28, p. 343 – 361, 2006.

BENNETT-STEWART, K.; ARAMINI, J.; PELLAND, C.; FRIENDSHIP, R. Equine chorionic gonadotrophin and porcine luteinizing hormone to shorten and synchronize the wean-to-breed interval among parity-one and parity-two sows. **Journal of Swine Health and Production**, v. 16, n. 4, p. 182 – 187, 2008.

BLITEK, A.; WACLAWIK, A.; KACZMAREK, M. M.; KIEWISZ, J.; ZIECIK, A. J. Effect of estrus induction on prostaglandin content and prostaglandin synthesis enzyme expression in the uterus of early pregnant pigs. **Theriogenology**, v. 73, p. 1244 – 1256, 2010.

BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I.; BERNARDI, M. L.; KUMMER, R.; AMARAL FILHA, W. S.; MELLAGI, A. P. G.; FURTADO, C. S. D. A fêmea suína de reposição. In: BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I. **Série Suinocultura em Ação**. v. 3, 128 p., 2006.

BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I.; BERNARDI, M. L.; MELLAGI, A. P. G.; AMARAL FILHA, W. S.; PANZARDI, A.; VARGAS, A. J.; KUMMER, R.; WILLIAMS, N. A fêmea suína gestante. In: BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I. **Série Suinocultura em Ação**. v. 4, 150 p., 2007.

BORTOLOZZO, F. P.; GAGGINI, T. S.; WENTZ, I. Infertilidade sazonal no suíno: caracterização e consequências durante a fase gestacional. In: VI Simpósio Internacional de Suinocultura – SINSUI, 2011, Porto Alegre. **Anais... VI SINSUI**, 2011.

BREEN, S. M.; RODRIGUEZ-ZAS, S. L.; KNOX, R. V. Effect of altering the dose of PG600 on reproductive performance responses in prepubertal gilts and weaned sows. **Animal Reproductive Science**, v. 95, p. 316 – 323, 2006.

BRINSKO, S. P. Fisiologia reprodutiva do macho. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3 ed, p. 432–439, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004.

BRITT, J. H.; ESBENSHADE, K. L.; HELLER, K. Responses of seasonally anestrous gilts and weaned primiparous sows to treatment with PMSG and Altrenogest. **Theriogenology**, v. 26, n. 6, p. 697 – 707, 1986.

BRÜSSOW, K. P.; JÖCHLE, W.; HÜHN, U. Control of ovulation with a GnRH analog in gilts and sows. **Theriogenology**, v. 46, p. 925 – 834, 1996.

BRÜSSOW, K. P.; SCHEIDER, F.; NÜRNBERG, G. Alteration of gonadotrophin and steroid hormone release, and of ovarian function by a GnRH antagonist in gilts. **Animal Reproduction Science**, v. 66, p. 117 – 128, 2001.

BRÜSSOW, K. P.; SCHNEIDER, F.; KANITZ, W.; RÁTKY, J.; KAUFFOLD, J.; WÄHNER, M. Studies on fixed-time ovulation induction in the pig. In: RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., VALLET, J. L., ZIECIK, A. J. Control of Pig Reproduction VIII, **Proceedings...** of the Eight International Conference on Pig Reproduction, Canadá, 2009.

CAMERON, A.; PATTERSON, J.; AMBROSE, D. J.; FOXCROFT, G. R.; DYCK, M. K. Synchronizing ovulation for fixed time artificial insemination in cyclic gilts with Porcine Luteinizing Hormone (pLH). **Proceedings...** 21st IPVS Congress, Canada, p. 132, 2010.

CASSAR, G. Hormonal Control of Pig Reproduction. **Proceedings...** London Swine Conference, p. 137 – 139, 2009.

CASSAR, G.; KIRKWOOD, R. N.; POLJAK, Z.; BENNETT-STEWARD, K.; FRIENDSHIP, R. M. Effect of single or double insemination on fertility of sows bred at an induced estrus and ovulation. **Journal of Swine Health and Production**, v. 13, n. 5, p. 254 – 258, 2005.

CLARKSON, J.; HAN, S.; LIU, X.; LEE, K.; HERBISON, A. Neurobiological mechanisms underlying kisspeptin activation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons at puberty. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 324, p. 45 – 50, 2010.

CORRÊA, M. N.; LUCIA JR., T.; AFONSO, J. A. B.; DESCHAMPS, J. C. Reproductive performance of early-weaned female swine according to their estrus profile and frequency of artificial insemination. **Theriogenology**, v. 58, p. 103 – 112, 2002.

COSGROVE, J. R.; FOXCROFT, G. R. Nutrition and reproduction in the pig: Ovarian aetiology. **Animal Reproduction Science**, v. 42, p. 131 – 141, 1996.

COX, N. M.; ESBENSHADE, K. L.; BRITT, J. H. Treatment of long-term anestrous sows with estradiol benzoate and GnRH: response of serum LH and occurrence of estrus. **Theriogenology**, v. 20, p. 499 – 507, 1983.

DALLANORA, D.; BERNARDI, M. L.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Intervalo desmame-estro e anestro pós-lactacional em suínos. In: BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I. **Série Suinocultura em Ação**. v. 1, 76 p., 2004.

DE FRIES, H. C. C.; SOUZA, L. P.; FACCIN, J. E. G.; BERNARDI, M.L; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Induction and synchronization of ovulation in sows using a Gonadotropin-releasing Hormone Analog (Lecirelin). **Animal Reproduction**, v. 7, n. 4, p. 362-366, 2010.

DE RENSIS, F.; BENEDETTI, S.; SILVA, P.; KIRKWOOD, R. N. Fertility of sows following artificial insemination at a gonodotrophin-induced estrus coincident with weaning. **Animal Reproduction Science**, v. 76, p. 245 – 250, 2003.

DE RENSIS, F.; SALERI, R.; TUMMARUK, P.; TECHAKUMPHU, M.; KIRKWOOD, R. N. Prostaglandin F₂ α and control of reproduction in female swine: A review. **Theriogenology**, v. 77, p. 1 – 11, 2012.

DIEHL, J. R.; LEMAN, A. D. Effect of PGF₂ α and Neostigmine on induction of parturition, farrowing interval and litter survival in swine. **Theriogenology**, v. 18, p. 727 – 732, 1982.

DIEHL, J. R.; EARGLE, J. C. Induced parturition in pigs with alfaprostol. **Theriogenology**, v. 24, p. 655 – 665, 1985.

DING, J.; FOXCROFT, G. R. FSH-stimulated follicular secretions enhance oocyte maturation in pigs. **Theriogenology**, v. 41, p. 1473 – 1481, 1994.

DZIUK, P. Swine Reproduction. In: CUPPS, P. T. **Reproduction in Domestic Animals**. 4 ed, p. 471-489, 1991.

ESTIENNE, M. J.; HARTSOCK, T. G. Effect of exogenous gonadotropins on the weaning-to-estrus interval in sows. **Theriogenology**, v. 49, p. 823 – 828, 1997.

ESTIENNE, M. J.; HARPER, A. F. PGF₂ α facilitates the training of sexually active boar for semen collection. **Theriogenology**, v. 54, p. 1087 – 1092, 2000.

EVANS, A. C. O.; O'DOHERTY, J. V. Endocrine changes and management factors affecting puberty in gilts. **Livestock Production Science**, v. 68, p. 1 – 12, 2001.

FERNANDEZ, L.; DÍEZ, C.; ORDÓNEZ, J. M.; CARBAJO, M. Reproductive performance in primiparous sows after postweaning treatment with a progestagen. **Journal of Swine Health and Production**, v. 13, p. 28 – 30, 2005.

FOCCOLI, E.; CERATI, C.; VERONESI, G.; MORTARINO, M. Gonadotrophin treatment in the control of seasonal infertility. **Proceedings...** The 16th International Pig Veterinary Society Congress, Austrália, p. 112, 2000.

FRANCISCO, C. MATRIX® (altrenogest) for estrus synchronization in mature cycling gilts. **American Association of Swine Veterinarians**, p. 311 – 314, 2004.

GALL, M. A.; DAY, B. N. Induction of parturition in swine with Prostaglandin F_{2α}, Estradiol Benzoate and Oxytocin. **Theriogenology**, v. 27, p. 493 – 505, 1987.

GARNER, D. L.; HAFEZ, E. S. E. Espermatozóides e Plasma Seminal. In: HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**, 7ª edição, p. 97 – 110, Editora Manole, São Paulo, 2004.

GERRITSEN, R.; LANGENDIJK, P.; SOEDE, N.; KEMP, B. Effects of artificial boar stimuli on the expression of oestrus in sows. **Applied Animal Behavior Science**, v. 92, p. 37 – 43, 2005.

GHELLER, N. B.; GAVA, D.; SANTI, M.; MORES, T. J.; BERNARDI, M. L.; BARCELLOS, D. E. S. N.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Indução de partos em suínos: uso de cloprostenol associado com ocitocina ou carbetocina. **Ciência Rural**, v. 41, n. 7, p. 1272 – 1277. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/2011nahead/a5211cr2284.pdf>> Acesso em: 18/11/2013

HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. Ciclos Reprodutivos. In: HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**, 7ª edição, p. 55 – 67, Editora Manole, São Paulo, 2004a.

HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. Foliculogênese, Maturação Ovocitária e Ovulação. In: HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**, 7ª edição, p. 69 – 82, Editora Manole, São Paulo, 2004b.

HAFEZ, E. S. E.; JAINUDEEN, M. R.; ROSNINA, Y. Hormônios, Fatores de Crescimento e Reprodução. In: HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**, 7ª edição, p. 33 – 53, Editora Manole, São Paulo, 2004.

HOLTZ, W.; HARTMANN, F. J.; WELP, C. Induction of parturition in swine with prostaglandin analogs and oxytocin. **Theriogenology**, v. 19, p. 583 – 592, 1983.

HORVAT, G.; BILKEI, G. Exogenous prostaglandin F2 α at time of ovulation improves reproductive efficiency in repeat breeder sows. **Theriogenology**, v. 59, p. 1479 – 1484, 2003.

HUANG, C. J.; LI, Y.; ANDERSON, L. L. Relaxin and estrogen synergistically accelerate growth and development in the uterine cervix of prepubertal pigs. **Animal Reproduction Science**, v. 46, p. 149 – 158, 1997.

JAINUDEEN, M. R.; BRANDENBURG, A. C. Induction of parturition in crossbred sows with cloprostenol, an analogue of Prostaglandin F2 α . **Animal Reproduction Science**, v. 3, p. 161 – 166, 1980.

JAROS, P.; BURGI, E.; STARK, K. D. C.; CLAUS, R.; HENNESSY, D.; THUN, R. Effect of active immunization against GnRH on androstenone concentration, growth performance and carcass quality in intact male pigs. **Livestock Production Science**, v. 92, p. 31 – 38, 2005.

JINDAL, R.; COSGROVE, J. R.; AHERNE, F. X.; FOXCROFT, G. R. Effect of nutrition on embryonal mortality in gilts: association with progesterone. **Journal of Animal Science**, v. 74, p. 620 – 624, 1996.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema Genital. In: JONES, T. C.; HUNT, R. D. **Patologia Veterinária**, 6ª edição, p. 1169-1244, 1415p, Editora Manole, São Paulo, 2007.

KANDA, S.; OKA, Y. Structure, Synthesis, and Phylogeny of Kisspeptin and its Receptor. In: KAUFFMAN, A. S.; SMITH, J. T. **Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology**. p. 9 – 26, Springer Science, 2013.

KEMP, B.; SOEDE, N. Reproductive problems in primiparous sows. **Proceedings... 18th IPVS Congress, Alemanha**, v. 2, p. 464, 2004.

KEMP, B.; WIENTJES, A.; VAN LEEUWEN, J.; HOVING, L.; SOEDE, N. Key factors to improve production and longevity of primiparous sows. In: VI Simpósio Internacional de Suinocultura – SINSUI, 2011, Porto Alegre. **Anais... VI SINSUI**, 2011.

KIRKDEN, R. D.; BROOM, D. M.; ANDERSEN, I. L. Piglet mortality: the impact of induction of farrowing using prostaglandins and oxytocin. **Animal Reproduction Science**, v. 138, p. 14 – 24, 2013.

KIRKWOOD, R. N.; ORMAND, C. J.; GOONEWARDENE, L. A. Injection of PG600 at weaning of the first litter: Effects on sow lifetime performance. **Swine Health and Production**, v. 6, p. 273 – 274, 1998.

KIRKWOOD, R. N. Pharmacological Intervention in swine reproduction. **Swine Health and Production**, v. 1, p. 29 – 35, 1999.

KIRKWOOD, R. N.; HENRY, S. C.; TOKACH, L. M.; FOXCROFT, G. R. Human chorionic gonadotropin at parturition fails to consistently induce ovulation in sows. **Swine Health and Production**, v. 7, p. 69 – 71, 1999.

KIRKWOOD, R. N.; AHERNE, F. X.; MONAGHAN, P. G.; MISUTKA, S. C. Breeding gilts at natural or a hormonal-induced estrus: Effects on performance over four parities. **Swine Health and Production**, v. 8, p. 177 – 179, 2000.

KIRKWOOD, R. N.; ALTHOUSE, G. C.; YAEGER, M. J.; CARR, J.; ALMOND, G. W. Diseases of the Reproductive System. In: ZIMMERMAN, J. J.; KARRIKER, L. A.; RAMIREZ, A.; SCHWARTZ, K. J.; STEVENSON, G. W. **Diseases of Swine**. 10 ed., cap 20, p. 329 – 347, 2012.

KLUBER, E. F.; POLLMANN, D. S.; DAVIS, D. L.; STEVENSON, J. S. Body growth and testicular characteristics of boars fed a synthetic progestogen, altrenogest. **Journal of Animal Science**, v. 61, p. 1441 – 1447, 1985.

KNOX, R. Recruitment and selection of ovarian follicles for determination of ovulation rate in the pig. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 29, p. 385 – 397, 2005.

KNOX, R.; WILLENBURG, K. L.; RODRIGUEZ-ZAS, S. L.; GREGER, D. L.; HAFS, H. D.; SWANSON, M. E. Synchronization of ovulation and fertility in weaned sows treated with intravaginal triptorelin is influenced by timing of administration and follicle size. **Theriogenology**, v. 75, p. 308 – 319, 2011.

KOS, M.; BILKEI, G. Prostaglandin F₂ α supplemented semen improves reproductive performance in artificially inseminated sows. **Animal Reproduction Science**, v. 80, p. 113 – 120, 2004.

KOTWICA, G.; DUSZA, L.; CIERESZKO, R.; OKRASA, S.; SCHAMS, D. Oxytocin plasma levels during spontaneous and cloprostenol-induced luteolysis in sows. **Animal Reproduction Science**, v. 22, p. 109 – 119, 1990.

KOUTSOTHEODOROS, F.; HUGHES, P.E.; PARR, R. A.; DUNSHEA, F. R.; FRY, R. C.; TILTON, J. E. The effects of post-weaning progestagen treatment (Regumate) of early-weaned primiparous sows on subsequent reproductive performance. **Animal Reproduction Science**, v. 52, p. 71 – 79, 1998.

KOZINK, D. M.; ESTIENNE, M. J.; HARPER, A. F.; KNIGHT, J. W. The effect of lutalyse on the training of sexually inexperienced boars for semen collection. **Theriogenology**, v. 58, p. 1039 – 1045, 2002.

LANCASTER, R. T.; FOXCROFT, G. R.; BOLAND, M. P.; EDWARDS, S.; GORDON, I. Fertility of sows injected with exogenous oestradiol and/or gonadotrophins to control post-weaning oestrus. **Animal Reproduction Science**, v. 8, p. 365 – 373, 1985.

LANGENDIJK, P.; BOUWMAN, E.G.; SCHMAS, D.; SOEDE, N. M.; KEMP, B. Effects of different sexual stimuli on oxytocin release, uterine activity and receptive behavior in estrous sows. **Theriogenology**, v. 59, p. 849 – 861, 2003.

LUTZ, J. B.; RAMPACEK, G. B.; KRAELING, R. R. Induction of ovulation in the prepuberal gilt by pulsatile administration of gonadotropin releasing hormone. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 2, p. 61 – 65, 1985.

MADEJ, A.; LANG, A.; BRANDT, Y.; KINDAHL, H.; MADSEN, M. T.; EINARSSON, S. Factors regulating ovarian function in pigs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 29, p. 347 – 261, 2005.

MAES, D.; DE JONG, E.; KAUFFOLD, J.; JOURQUIN, J.; ENGL, S.; DE KRUIF, A. Effect of GnRH analogue (peforelin) on subsequent birth weight of piglets. **Proceedings... 22nd IPVS Congress, KOREA**, p. 152, 2012.

MARTIN, M. J.; MEISINGER, T. C.; FLOWERS, W. L.; CANTLEY, T. C.; DAY, B. N. Parturition control in sows with a prostaglandin analogue (alfaprostol). **Theriogenology**, v. 24, p. 13 – 19, 1985.

MARTINAT-BOTTÉ, F.; BARITEAU, F.; FORGERIT, Y.; MACAR, C.; MOREAU, A.; TERQUI, M.; SIGNORET, J. P. Synchronization of oestrus with a progestagen, Altrenogest (Regumate): Effect on fertility and litter size. **Animal Reproduction Science**, v. 22, p. 227 – 233, 1990.

MARTINAT-BOTTÉ, F.; BARITEAU, F.; FORGERIT, Y.; MACAR, C.; POIRIER, P.; TERQUI, M. Synchronization of oestrus in gilts with altrenogest: effects on ovulation rate and foetal survival. **Animal Reproduction Science**, v. 39, p. 267 – 274, 1995.

MARTINAT-BOTTÉ, F.; VENTURI, E.; ROYER, E.; ELLEBOUDT, F.; FURTOSS, V.; RIDREMONT, B.; DRIANCOURT, M. A. Selection of impubertal gilts by ultrasonography optimizes their oestrus, ovulatory and fertility responses following puberty induction by PG600. **Animal Reproduction Science**, v. 124, p. 132 – 137, 2011.

METZ, C.; HOHL, K.; WAIDELICH, S.; DROCHNER, W.; CLAUS, R. Active immunization of boars against GnRH at an early age: consequences for testicular function, boar taint accumulation and N-retention. **Livestock Production Science**, v. 74, p. 142 – 157, 2002.

METZ, C.; CLAUS, R. Active immunization of boars against GnRH does not affect growth hormone but lowers IGF-I in plasma. **Livestock Production Science**, v. 81, p. 129 – 137, 2003.

MOTAS-ROJA, D.; MARTÍNEZ-BURNES, J.; TRUJILLO, M. E.; LOPEZ, A.; ROSALES, A. M.; RAMIREZ, R.; OROZCO, H.; MERINO, A.; ALONSO-SPILBURY, M. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. **Animal Reproduction Science**, v. 86, p. 131 – 141, 2005.

MWANZA, A. M.; EINARSSON, S.; MADEJ, A.; LUNDEHEIM, N.; RODRIGUEZ-MARTINEZ, H.; KINDAHL, H. Postovulatory effect of repeated administration of prostaglandin F₂ α on the endocrine status, ova transport, binding of accessory spermatozoa to the zona pellucida and embryo development of recently ovulated sows. **Theriogenology**, v. 58, p. 1111 – 1124, 2002.

NEPHEW, K. E.; CARDENAS, H.; POPE, W. F. Effects of progesterone pretreatment on fertility of gilts mated at an induced pubertal estrus. **Theriogenology**, v. 42, p. 99 – 106, 1994.

OLIVEIRA, C. M. Medicamentos que atuam na motilidade uterina. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M.. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ed, cap 32, p. 406 – 414, 2006.

OONK, H. B.; TURKSTRA, J. A.; SCHAAPER, W. M. M.; ERKENS, J. H. F.; SCHUITMAKER-DE WEERD, M. H.; VAN NES, A.; VERHEIJDEN, J. H. M.; MELOEN, R. H. New GnRH-like peptide construct to optimize efficient immunocastration of male pigs by immunoneutralization of GnRH. **Vaccine**, v. 16, p. 1074 – 1082, 1998.

OTTEN, W.; KANITZ, E.; TUCHSCHERER, M.; SCHNEIDER, F.; BRUSSOW, K. P. Effects of adrenocorticotropin stimulation on cortisol dynamics of pregnant gilts and their fetuses: implications for prenatal stress studies. **Theriogenology**, v. 61, p. 1649 – 1659, 2004.

PALERMO-NETO, J.; ARRUDA, R. P.; MADUREIRA, E. H. Prostaglandinas. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M.. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ed, cap 20, p. 239 – 255, 2006.

PATTERSON, J.; CAMERON, A.; SMITH, T.; KUMMER, A.; SCHOTT, R.; GREINER, L.; CONNOR, J.; FOXCROFT, G. R. Responses to exogenous gonadotrophin treatment in contemporary weaned sows. In: RODRIGUEZ-

MARTINEZ, H., VALLET, J. L., ZIECIK, A. J. Control of Pig Reproduction VIII, **Proceedings...** Eight International Conference on Pig Reproduction, Canadá, 2009.

PATTERSON, J.; CAMERON, A.; SMITH, T.; KUMMER, A.; SCHOTT, R.; GREINER, L.; CONNOR, J.; FOXCROFT, G. R. The effect of PG600 at weaning on primiparous sow performance. **Proceedings...** 21st IPVS Congress, Canadá, 2010

PATTERSON-BAY, D. J.; GEISERT, R. D.; HILL, C. M.; MINTON, J. E.; McCANN, J. P.; MORGAN, G. L. GnRH antagonist inhibition of luteinizing hormone secretion and ovulation in the pig. **Animal Reproduction Science**, v. 49, p. 207 – 214, 1997.

PELTONIEMI, O. A. T.; EASTON, B. G.; LOVE, R. J.; KLUPIEC, C.; EVANS, G. Effect of chronic treatment with a GnRH agonist (Goserelin) on LH secretion and early pregnancy in gilts. **Animal Reproduction Science**, v. 40, p. 121 – 133, 1995.

PENA, F. J.; DOMINGUEZ, J. C.; CARBAJO, M.; ANEL, L.; ALEGRE, B. Treatment of swine summer infertility syndrome by means of oxytocin under field conditions. **Theriogenology**, v. 49, p. 829 – 836, 1997.

PENA, F. J.; DOMINGUEZ, J. C.; ALEGRE, B.; PELÁEZ, J. Effect of vulvomucosal injection of PGF2 α at insemination on subsequent fertility and litter size in pigs under field conditions. **Animal Reproduction Science**, v. 52, p. 63 – 69, 1998.

PENA, F. J.; GIL, M. C.; PENA, F. Effect of vulvomucosal injection of D-cloprostenol at weaning and at insemination on reproductive performance of sows during the low fertility summer season under field conditions. **Animal Reproduction Science**, v. 68, p. 77 – 83, 2001.

PETRIC, N.; KATO, Y.; ELSAESSER, F. Influence of prenatal testosterone treatment on foetal and prepubertal LH β -subunit mRNA and plasma LH concentrations in the female pig. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 27, p. 25 – 38, 2004.

PTASZYNSKA, M. **Compêndio de Reprodução Animal**. Intervet. 399p. 2007.

QUESNEL, H. Nutritional and lactation effects on follicular development in the pig. In: RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., VALLET, J. L., ZIECIK, A. J. Control of Pig

Reproduction VIII, **Proceedings...** Eight International Conference on Pig Reproduction, Canadá, 2009.

RHODES, M. T.; DAVIS, D. L.; STEVENSON, J. S. Flushing and Altrenogest affect litter traits in gilts. **Journal of Animal Science**, v. 69, p. 34 – 40, 1991.

SANTOS, J. M. G.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P.; BARIONI JR., W. Early-weaned sows: altrenogest therapy, estrus, ovulation, and reproductive performance. **Animal Reproduction Science**, v. 84, p. 407 – 413, 2004.

SCHNEIDER, F.; FALKENBERG, H.; KUHN, G.; NURBERG, K.; REHFELDT, Ch.; KANITZ, W. Effects of treating young boars with a GnRH depot formulation on endocrine functions, testis size, boar taint, carcass composition and muscular structure. **Animal Reproduction Science**, v. 50, p. 69 – 80, 1998.

SCOTT, V.; BROWN, C. H. Beyond the GnRH axis: Kisspeptin Regulation of the Oxytocin System in Pregnancy and Lactation. In: KAUFFMAN, A. S.; SMITH, J. T. **Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology**. p. 201 – 218, Springer Science, 2013.

SELLIER, P.; LE ROY, P.; FOUILLOUX, M. N.; GRUAND, J.; BONNEAU, M. Responses to restricted index selection and genetic parameters for fat androstenone level and sexual maturity status of young boars. **Animal Reproduction Science**, v. 63, p. 265 – 274, 2000.

SOEDE, N.M.; KEMP, B.; VAN UNEN, D.; BERENTSEN, P. B. M.; SCHOENMAKER, G. J. W. Economic evaluation of the use of altrenogest in Dutch pig husbandry. In: 18th IPVS Congress, 2004, Germany, **Proceedings...** 18th IPVS Congress, 2004a.

SOEDE, N.M.; BOUWMAN, E. G.; LANGENDIJK, P.; VAN DER LAAN, I.; KANORA, A.; KEMP, B. Progestagen supplementation during early pregnancy in pigs. In: 18th IPVS Congress, 2004, Germany, **Proceedings...** 18th IPVS Congress, 2004b.

SOEDE, N. M.; LANGENDIJK, P.; KEMP, B. Reproductive cycle in pigs. **Animal Reproduction Science**, v. 124, p. 251-258, 2011.

SONIGO, C.; BINART, N. Overview of the impact of kisspeptin on reproductive function. **Annales d'Endocrinologie**, v. 73, p. 448 – 458, 2012.

SQUIRES, E. J. **Applied animal endocrinology**. CABI Publishing, 253 p. Estados Unidos, 2003.

STABENFELDT, G. H.; DAVIDSON, A. P.; BRINSKO, S. P. Reprodução e Lactação – Secção VI. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3 ed, p. 385–431, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004.

STEINER, R. A. Kisspeptin: Past, Present and Prologue. In: KAUFFMAN, A. S.; SMITH, J. T. **Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology**. p. 3 – 7, Springer Science, 2013.

TAIBL, J. N.; BREEN, S. M.; WEBEL, S. K.; KNOX, R. V. Induction of ovulation using a GnRH agonist for use with fixed time AI in weaned sows. **Theriogenology**, v. 70, p. 1384 – 1404, 2008.

TAST, A.; PELTONIEMI, O. A. T.; VIROLAINEN, J. V.; LOVE, R. J. Early disruption of pregnancy as a manifestation of seasonal infertility in pigs. **Animal Reproduction Science**, v. 74, p. 75 – 86, 2002.

TUKSTRA, J. A.; VAN DER STAAY, F. J.; STOCKHOFE-ZURWIEDEN, N.; WOELDERS, H.; MELOEN, R. H.; SCHUURMAN, T. Pharmacological and toxicological assesment of a potencial GnRH vaccine in young-adult male pigs. **Vaccine**, v. 29, p. 3791 – 3801, 2011.

VALROS, A.; RUNDGREN, M.; SPINKA, M.; SALONIEMI, H.; HULTEN, F.; UVNAS-MOBERG, K.; TOMANEK, M.; KREJCI, P.; ALGERS, P. Oxytocin, prolactin and somatostatin in lactating sows: associations with mobilisation of body resources and maternal behavior. **Livestock Production Science**, v. 85, p. 3 – 13, 2004.

VAN LEEUWEN, J. **Post Weaning altrenogest use in sows: Follicle growth, endocrine profiles and subsequent fertility**. PhD thesis, 132 p. Wageningen University, the Netherlands, 2011.

WACLAWIK, A.; BLITEK, A.; KACZMAREK, M. M.; KIEWISZ, J.; ZIECIK, A. J. Antiluteolytic mechanisms and the establishment of pregnancy in the pig. In: RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., VALLET, J. L., ZIECIK, A. J. Control of Pig

Reproduction VIII, **Proceedings...** Eight International Conference on Pig Reproduction, Canadá, 2009.

WELP, C.; JÖCHLE, W.; HOLTZ, W. Induction of parturition in swine with prostaglandin analog and oxytocin: a trial involving dose of oxytocin and parity. **Theriogenology**, v. 22, p. 509 – 520, 1984.

WELP, C.; HOLTZ, W. Induction of parturition in pigs by intravaginal application of the prostaglandin analog cloprostenol. **Theriogenology**, v. 29, p. 1037 – 1041, 1988.

WOOD, C. M.; KORNEGAY, E. T.; SHIPLEY, C. F. Efficacy of Altrenogest in synchronizing estrus in two swine breeding programs and effects on subsequent reproductive performance of sows. **Journal of Animal Science**, v. 70, p. 1357 – 1364, 1992.

YANG, H.; VARLEY, M. A. Effects of repeated challenges with exogenous oestradiol benzoate and progesterone on reproduction in prepubertal Hubei White and Meishan cross gilts. **Research in Veterinary Science**, v. 56, p. 119 – 122, 1994.

YANG, P. C.; FANG, W.D.; HUANG, S. Y.; CHUNG, W. B.; HSU, W. H. Farrowing induction with a combination of prostaglandin F₂ α and a peripherally acting α 2-adrenergic agonist AGN 190851 and a combination of prostaglandin F₂ α and oxytocin. **Theriogenology**, v. 46, p. 1289 – 1293, 1996.

ZAK, L. J.; PATTERSON, J.; HANCOCK, J.; ROGAN, D.; FOXCROFT, G. R. Benefits of synchronizing ovulation with porcine luteinizing hormone (pLH) in a fixed time insemination protocol in weaned multiparous sows. In: RODRIGUEZ-MARTINEZ, H., VALLET, J. L., ZIECIK, A. J. Control of Pig Reproduction VIII, **Proceedings...** Eight International Conference on Pig Reproduction, Canadá, 2009.

ZAMARATSKAIA, G.; RYDHMER, L.; ANDERSSON, K.; LUNDSTORM, K. Long-term effect of vaccination against gonadotropin-releasing hormone, using Improvac®, on hormonal profile and behavior of male pigs. **Animal Reproduction Science**, v. 108, p. 37 – 48, 2008.

ZIECIK, A. J. Old, new and the newest concepts of inhibition of luteolysis during early pregnancy in pig. **Domestic Animal Endocrinology**, n. 23, p. 265 – 275, 2002.