

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**PROGESTERONA COMO FERRAMENTA NO CONTROLE DO CICLO ESTRAL
EM OVINOS: UMA ANÁLISE FISIOLÓGICA E PRODUTIVA**

Autora: Julia Nobre Blank
Camozzato

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**PROGESTERONA COMO FERRAMENTA NO CONTROLE DO CICLO ESTRAL
EM OVINOS: UMA ANÁLISE FISIOLÓGICA E PRODUTIVA**

Autora: Julia Nobre Blank Camozzato

Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Fernando Caetano
de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Bertolini

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Camozzato, Julia Nobre Blank
Progesterona como ferramenta no controle do ciclo
estral em ovinos: uma análise fisiológica e produtiva
/ Julia Nobre Blank Camozzato. -- 2023.
59 f.
Orientador: Fernando Caetano de Oliveira.

Coorientador: Marcelo Bertolini.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Reprodução. 2. Ovinos. 3. Ciclo estral. 4.
Hormônios. 5. Produção animal. I. Oliveira, Fernando
Caetano de, orient. II. Bertolini, Marcelo, coorient.
III. Título.

Julia Nobre Blank Camozzato

PROGESTERONA COMO FERRAMENTA NO CONTROLE DO CICLO ESTRAL EM
OVINOS: UMA ANÁLISE FISIOLÓGICA E PRODUTIVA

Aprovado em: 5 de setembro de 2023

APROVADO POR:

Prof. Dr. Fernando Caetano de Oliveira
Orientador

Prof^ª. Dr^ª. Beatriz Riet-Correa Rivero
Membro da Comissão

M.V. MSc. Gabriella dos Santos Velho
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha família por sempre estar ao meu lado, por todo amor e incentivo. Meus pais, André e Denise, agradeço por todas oportunidades únicas e inesquecíveis. Ao meu irmão, minha dinda, meus tios e tias e minhas primas, agradeço por todo entendimento e carinho.

Agradeço aos meus avós (*in memorian*), em especial ao meu avô Joel, que pode me acompanhar durante quase toda formação. Obrigada por ser um exemplo de perseverança e autodesenvolvimento, sempre buscando aprender e crescer.

Agradeço ao meu namorado e melhor amigo, Lucas, pelos 20 anos de história e parceria. Agradeço aos meus amigos, dentro e fora da faculdade, pelas risadas, memórias e todo apoio.

À equipe do Laboratório Embrio, professores e colegas, agradeço pela amizade, ensinamentos e principalmente às trocas de ideias em rodas de mate.

Por fim, agradeço aos meus animais, em especial à Kiara (*in memorian*) e ao Douradilho (*in memorian*), por me ensinarem a ter paciência e empatia.

*"Nature has invented reproduction as a mechanism for life to move forward. As a life force that passes right through us and makes us a link in the evolution of life."
Louie Schwartzberg*

RESUMO

A ovinocultura em um cenário nacional tem como foco atual a produção de cordeiros. Todavia, para que essa seja eficiente e competitiva com outras atividades é necessária uma reestruturação da cadeia principalmente quanto à eficiência reprodutiva dos animais. O estudo da biologia da reprodução é fundamental para a compreensão dos funcionamentos dos processos reprodutivos, visto que é com o entendimento desses que as biotecnologias reprodutivas se baseiam. Os hormônios esteroides sexuais, como o nome sugere, estão envolvidos na maioria dos processos reprodutivos, desde a gametogênese até a manutenção da gestação e parto, de todos os mamíferos. O conhecimento das cascatas hormonais do ciclo estral é o que nos permite realizar a manipulação do mesmo, de forma a alcançar maiores índices reprodutivos e produtivos. O controle sobre esse ciclo, seja pela sincronização da onda folicular e ovulação, ou pela indução ao estro em períodos de anestro estacional, requer em grande parte das vezes o uso da progesterona. O uso da progesterona e análogos tem como objetivo a simulação de um corpo lúteo exógeno, exercendo um *feedback* negativo nos neurônios de GnRH do hipotálamo, inibindo GnRH, LH e FSH, logo, impedindo o pico de LH, que acarretaria na ovulação. A progesterona é um hormônio essencial para reprodução de todos os mamíferos, e reconhecida principalmente pelo seu papel para concepção, sobrevivência e desenvolvimento do embrião, além de ser fundamental para o correto funcionamento do ciclo reprodutivo da fêmea.

Palavras-chave: Endocrinologia. Ciclo estral. Hormônios. Reprodução. Ovinos.

ABSTRACT

Sheep farming in a national scale is currently focused on the production of lambs. However, for this to be efficient and competitive with other activities, it is necessary to restructure the chain, mainly regarding the reproductive efficiency of the animals. The study of reproductive biology is fundamental for understanding the functioning of reproductive processes, since it is with its understanding that reproductive biotechnologies are based on. Sex steroid hormones, as the name suggests, are involved in most reproductive processes, from gametogenesis to maintenance of pregnancy and parturition, in all mammals. The knowledge of the hormonal cascades in the estrous cycle is what allows us to manipulate it, in order to achieve greater reproductive and productive indices. Control over this cycle, either by synchronizing the follicular wave and ovulation, or by inducing estrus in periods of seasonal anestrus, most of the time requires the use of progesterone. The use of progesterone and analogues aims to simulate an exogenous corpus luteum, exerting negative feedback on the GnRH neurons of the hypothalamus, inhibiting GnRH, LH and FSH, thus preventing the LH peak, which would lead to ovulation. Progesterone is an essential hormone for the reproduction of all mammals, being mainly recognized for its role in the conception, survival and development of the embryo, in addition to being fundamental for the correct functioning of the female reproductive cycle.

Keywords: *Endocrinology. Estrous cycle. Hormones. Reproduction. Ovine.*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Evolução do rebanho ovino, em milhões de cabeças, nas diferentes regiões do Brasil de 1975 a 2020 com as porcentagens da participação das principais regiões produtoras. 12
- Figura 2** – Variação percentual do rebanho ovino e bovino, em milhões de cabeças, de 1980 a 2020. a – Sul; b – Nordeste; c – Brasil. 13
- Figura 3** – Variação percentual do rebanho ovino por década, em milhões de cabeças, de 1980 a 2020. a – Sul; b – Nordeste; c – Brasil. 14
- Figura 4** – Origem e conversão dos hormônios esteroides gonodais a partir do colesterol. ... 22
- Figura 5** – Ilustração esquemática do processo de ovulação, luteinização e luteólise. 26
- Figura 6** – Representação esquemática de crescimento dos folículos antrais emergindo com 2 a 3 mm de diâmetro durante o ciclo estral ovino. Cerca de 3 a 4 ondas foliculares ocorrem até a ovulação (OV). As durações aproximadas das fases de crescimento (C), estática (S) e regressão (R) da vida útil dos maiores folículos de ondas são mostradas nas áreas superiores do gráfico. 28
- Figura 7** – Variação nas médias de GnRH, LH, FSH, inibina A, progesterona (Prog), estradiol (E_2) e prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) circulantes ao longo do ciclo estral ovino. E = estro; M = metaestro; D = diestro; P = proestro. 29
- Figura 8** – Exemplos de protocolo curto e longo para inseminação a tempo fixo (IATF) em ovinos, com o uso de inserto de progesterona, gonadotrofina coriônica equina (eCG), hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e, dependendo do protocolo, prostaglandina F_2 alfa ($PGF_{2\alpha}$). 37

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Classificação e características dos folículos ovarianos ovinos. Escala nas imagens representam 25 μm na microscopia e 1 mm na ultrassonografia (última imagem)..... 19
- Tabela 2** – Classificação quanto origem dos principais progestágenos usados na medicina humana e veterinária, com destaque (*) para os mais usados em ovinos..... 32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcento
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
®	Marca registrada
17β-HSD	Enzima 17-beta-hidroxiesteróide desidrogenase
3β-HSD	Enzima 3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase
BMP	<i>Bone morphogenetic protein</i>
CL	Corpo lúteo
CPO	Centro pré-ovulatório
CT	Centro tônico
CYP11A	Enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol citocromo P450
CYP17	Enzima 17α-hidroxilase/C17 e 20-liase
CYP19	Enzima aromatase citocromo P450
DIV	Dispositivo intravaginal
E ₂	Estradiol
eCG	Gonadotrofina coriônica equina
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FGA	Acetato de fluorogestona
FSH	Hormônio folículo estimulante
g	Grama
GDF	<i>Growth and differentiation factor</i>
GnRH	Hormônio liberador das gonadotrofinas
h	Hora
IATF	Inseminação em tempo fixo
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
IM	Intramuscular
kg	Quilo
LH	Hormônio luteinizante
MAP	Acetato de medroxiprogesterona
mg	Miligrama
mL	Mililitro

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

mm	Milímetro
mRNA	RNA mensageiro
ng	Nanograma
P4	Progesterona
PGE ₁	Prostaglandina E ₁
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandina F ₂ -alfa
SCF	<i>Stem cell factor</i>
UI	Unidade internacional
μ g	Micrograma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Cenário nacional da ovinocultura	12
1.2	Perspectivas da Ovinocultura.....	15
2	FISIOLOGIA DA REPRODUÇÃO DE OVINOS	17
2.1	Gametogênese	17
2.2	Neuroendocrinologia da reprodução	19
2.3	Hormônios esteroides sexuais	19
2.4	Outros hormônios e sinais químicos da reprodução	22
2.5	Ciclo estral.....	24
2.6	Sazonalidade	29
3	PROGESTERONA E CONTROLE DO CICLO	31
3.1	Fonte de progesterona	31
3.2	Vias de aplicação.....	33
3.3	Manipulação do ciclo estral	35
4	ASPECTOS REPRODUTIVOS RELACIONADOS COM PRODUTIVIDADE ...	38
4.1	Artigo	38
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

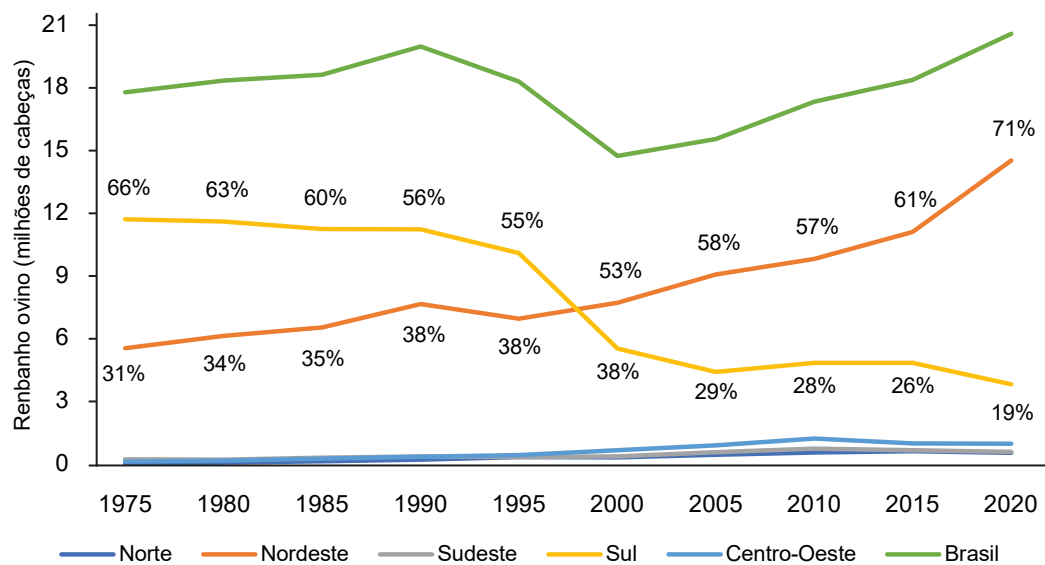
1 INTRODUÇÃO

1.1 Cenário nacional da ovinocultura

A produção de ovinos no Brasil teve origem com a chegada desses animais trazidos pelos colonizadores espanhóis e portugueses, principalmente para produção de lã, na região Sul, e carne para subsistência. Em 1914, com o início da Primeira Guerra Mundial, houve um drástico aumento de demanda internacional principalmente por lã, para confecção de casacos de inverno para os soldados (Viana, Revillion e Silveira, 2013)

Desse período até meados dos anos 1970, a lã era extremamente valorizada, sendo essa valorização correlacionada ao tamanho do rebanho efetivo da região Sul, o qual correspondia a cerca de 66% do rebanho ovino nacional em 1975, com aproximadamente 11,7 milhões de cabeças (Fig. 1), um pouco mais da metade do rebanho de bovinos da região na mesma época (Fig. 2a). As propriedades da região Sul operavam visando muito mais a produção de lã, e a produção de cordeiros era considerada como um recurso extra (Bofill, 1996; Viana e Souza, 2007).

Figura 1 – Evolução do rebanho ovino, em milhões de cabeças, nas diferentes regiões do Brasil de 1975 a 2020 com as porcentagens da participação das principais regiões produtoras.



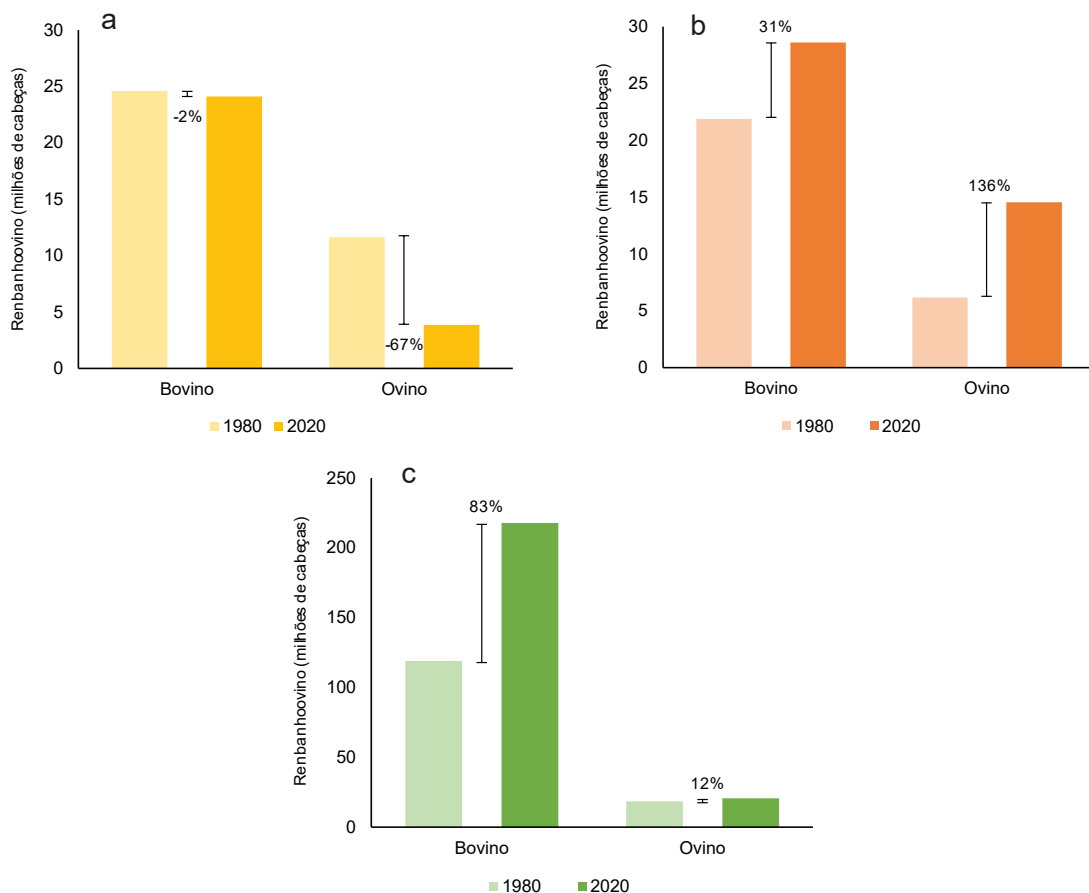
Fonte: IBGE - Pesquisa da Pecuária Municipal

Durante as décadas de 1980 e 1990, devido a um alto estoque australiano de lã e ao crescente uso de fibras sintéticas, a produção de lã sofreu uma intensa desvalorização, fazendo

com que muitos produtores da região Sul optassem por desistir da ovinocultura voltada à produção de lã (Viana e Souza, 2007). A década de 1990 foi marcada por ter a maior taxa percentual de decréscimo do efetivo do rebanho nacional desde os anos 1970, com variação percentual de -26% (Fig. 3c), e um decréscimo ainda mais drástico no rebanho da região Sul, com variação percentual de -51% (Fig. 3a).

Em contrapartida, o mercado da carne ovina despontou como a principal atividade dentro da área, juntamente com o crescimento do rebanho ovino do Nordeste brasileiro (Viana e Waquil, 2020). De maneira antagônica ao rebanho ovino da região Sul, que se encontra em declínio desde a década de 1980 em -67% (Fig. 2a), o efetivo de ovinos da região do Nordeste vem se destacando desde essa época, com aumento no rebanho em 136% (Fig. 2b). Em 2020 o rebanho nordestino contava com cerca de 71% do rebanho ovino do Brasil, com aproximadamente 14,5 milhões de animais (Fig. 1).

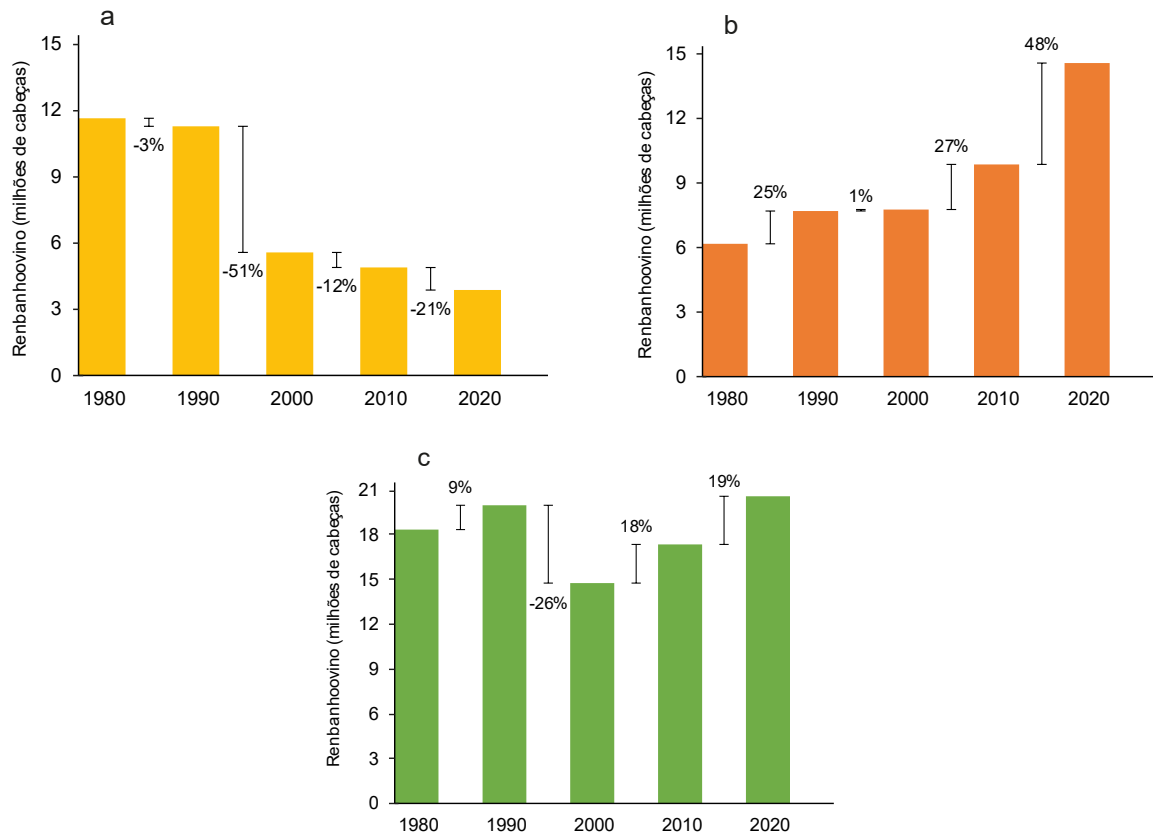
Figura 2 – Variação percentual do rebanho ovino e bovino, em milhões de cabeças, de 1980 a 2020. a – Sul; b – Nordeste; c – Brasil.



Fonte: IBGE - Pesquisa da Pecuária Municipal

A criação de ovinos no Nordeste apresenta, desde antigamente, um foco na produção de leite, pele e, principalmente, carne; sendo a produção laneira praticamente inexistente. Isso devido ao fato das ovelhas deslanadas serem melhores adaptadas as regiões semiáridas, evidenciado pelas principais raças nativas (Morada Nova, Santa Inês e Cariri) e exóticas (Dorper, Rabo Largo e Somalis) criadas na região (Nogueira Filho, Figueiredo Júnior e Yamamoto, 2010). Logo, a inversão que ocorreu na ovinocultura não foi apenas relacionada a região mais produtora, mas também ao tipo de produção. A não capacidade de adaptação dos sistemas laneiros do Sul resultou na drástica diminuição do efetivo da região (Viana e Waquil, 2020).

Figura 3 – Variação percentual do rebanho ovino por década, em milhões de cabeças, de 1980 a 2020. a – Sul; b – Nordeste; c – Brasil.



Fonte: IBGE - Pesquisa da Pecuária Municipal

Em especial na última década, o gradual aumento do poder aquisitivo de parte da população brasileira está levando a ascensão da comercialização da carne ovina, de modo que a produção interna não é suficiente para suprir a demanda do país (Viana e Waquil, 2020), visto que só no ano de 2022 foi importado mais de 4 mil toneladas de cortes ovinos congelados

(FAO, 2022). Ainda assim, o consumo *per capita* de ovinos no Brasil continua baixo, cerca de 400 gramas anuais, muito inferior aos 44 quilos de carne de frango/ano/hab. Esse baixo consumo está relacionado principalmente ao desconhecimento, dado que 12% dos brasileiros nunca nem ao menos provaram esse produto. Todavia, outros fatores como falta de disponibilidade, falta de cortes adequados para o dia-a-dia e falta de padronização também afetam (EMBRAPA, 2018).

1.2 Perspectivas da Ovinocultura

Diferentemente da produção de lã, a produção de cordeiros exige que os animais tenham um excelente potencial reprodutivo para geração de prole de maneira rentável. Nos sistemas laneiros de antigamente, ovelhas matrizes que não emprenhavam ou abortavam ao longo da gestação, não eram vistas como um problema digno para descarte, uma vez que essas eram, por vezes, as que possuíam melhor velo. Isso ocorre pois a gestação e a lactação são eventos nos quais a matriz necessita direcionar energia para o crescimento fetal e produção de leite, respectivamente, fazendo com que a produção e manutenção da lã fiquem prejudicadas (Cordero *et al.*, 2019; Ray e Sidwell, 1964). Ademais, dentre os cordeiros nascidos, era preferível o nascimento de cordeiros simples a cordeiros gemelares, visto que as pesquisas da época demonstravam que cordeiros gemelares tendiam a maior mortalidade, menor peso ao nascer, menor peso ao desmame e menor número total de fibras de lã (Dun e Grewal, 1963; Purser e Young, 1964).

A melhoria da eficiência reprodutiva e aumento da rentabilidade da produção dos ovinos na região Sul é fundamental para a não extinção da atividade no local, que se encontra em constante declínio desde 1970. A produção de ovinos nessa região compete diretamente por área com produções mais lucrativas, como bovinocultura e sojicultura. Contudo, a ovinocultura, quando bem administrada, pode ser uma excelente atividade de diversificação de renda que complementa a produção de bovinos e soja (Lunardi *et al.*, 2008; Rutter, 2010).

Para aumentar os índices reprodutivos desses animais, é necessário o conhecimento da fisiologia da reprodução e como manipulá-la. O mecanismo neuro-hormonal reprodutivo é extremamente complexo e conta com diversos hormônios que atuam em diferentes partes do organismo (Spencer e Bazer, 2002). Dentre esses hormônios esteroides associados à reprodução estão a testosterona, o estrogênio e a progesterona.

A progesterona é um hormônio essencial para reprodução de todos mamíferos, reconhecida principalmente pelo seu papel para concepção, sobrevivência e desenvolvimento

do embrião, além de ser fundamental para o correto funcionamento do ciclo reprodutivo da fêmea. Devido à importância desse hormônio para reprodução, a compreensão dos mecanismos do mesmo e sua utilização dentre de técnicas de controle do ciclo estral são o foco dessa revisão.

2 FISIOLOGIA DA REPRODUÇÃO DE OVINOS

2.1 Gametogênese

A reprodução é um fenômeno necessário para propagação de todas as espécies, sendo essa considerada uma das características que definem um ser vivo. A reprodução não consiste em apenas a fecundação e geração de vida, mas todas as etapas que antecedem esse evento, tal qual a gametogênese (Senger, 2003).

A gametogênese é o processo de formação de gametas masculinos e femininos, espermatozoide e óvulo (ou oócito), respectivamente. Os gametas são células especializadas para transferência de informação genética, que contém apenas metade dos cromossomos ($n = 27$ em ovinos) de um indivíduo ($2n = 54$ em ovinos), de forma que, quando combinados, possam dar origem a um ser completamente único geneticamente (Makino, 1943).

No macho, os espermatozoides são produzidos nos túbulos seminíferos no testículo, com início na puberdade e até o final da vida do animal. Diferentemente, a oogênese da fêmea tem início ainda no desenvolvimento embrionário, com população de oócitos finita nos folículos (Senger, 2003).

Todavia do nascimento até a puberdade a oogênese fica estagnada, sendo retomada apenas após a puberdade, que permite a ovulação, um dos passos fundamentais para o desenvolvimento completo do oócito, que termina apenas após a fecundação (Fair, 2003). O ovário de uma borrega conta com uma reserva de cerca de 40.000 a 300.000 folículos primordiais (Bartlewski, Baby e Giffin, 2011), porém, apenas 2 a 5 desses folículos entram em crescimento por dia (Amorim *et al.*, 2000).

Folículos primordiais são a forma mais básica dos folículos e são compostos por um oócito imaturo (prófase I da meiose I), cercado por uma camada de células foliculares escamosas e limitado pela lâmina basal (Tab. 1). Para ativação desses folículos primordiais e seguimento do crescimento folicular, diversos fatores de crescimento estão associados. Os principais fatores são a *bone morphogenetic protein 15* (BMP-15) e o *growth differentiation factor 9* (GDF-9), todavia, outros fatores como *insulin-like growth factor* (IGF I e/ou II), *stem cell factor* (SCF) e outros tipos de *bone morphogenetic protein 2, 4 e 6* (BMP 2, 4 e 6) podem estar associadas (Craig *et al.*, 2007; Magoffin, 2005; Moore, Erickson e Shimasaki, 2004; Webb *et al.*, 2007).

Na ativação desses folículos, ocorre a proliferação e diferenciação das células foliculares, que adquirem um formato cuboide, e passam a serem denominadas células da

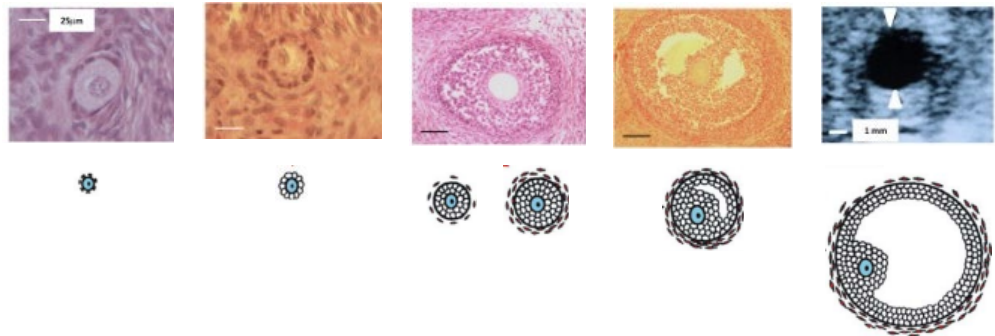
granulosa. Folículos com apenas uma camada de células da granulosa são denominados primários, tornando-se secundários quanto atingem duas ou três camadas dessas células (Tab. 1) do folículo, há o recrutamento (durante o folículo primário) e a diferenciação (durante o folículo secundário) das células intersticiais tecais, que também são moduladas por fatores ovarianos e fatores liberados pelas próprias células da granulosa (Young e McNeilly, 2010). Após o surgimento da segunda camada de células da granulosa (início do folículo secundário), essas células presentes no estroma ovariano, em especial as adjacentes a lâmina basal do folículo, diferenciam-se em células da teca interna (Tab. 1). As células da teca interna são células produtoras de hormônios esteroides e altamente vascularizadas, que se diferenciam das células da teca externa não produtoras de hormônios (Magoffin, 2005).

Com o desenvolvimento do folículo ocorre o acúmulo de líquidos no interior do folículo, chamado de antro folicular. Para entrada de líquidos no interior do folículo, uma provável remodelação entre as junções celulares das células tecais e granulosas, além da criação de um gradiente osmótico que atraia líquido do plasma para o interior do folículo é necessário (Rodgers e Irving-Rodgers, 2010). Uma fêmea ovina adulta pode contar em média com cerca de 7000 a 36000 folículos pré-antrais por ovário (Amorim *et al.*, 2000) e um total de 10 a 50 folículos antrais (Evans, 2003; McNatty *et al.*, 1982), com 3 a 5 folículos de diâmetro superior a 2 mm e visíveis na ultrassonografia (Evans *et al.*, 2000)

Desde a ativação do folículo primário até o desenvolvimento para fase de folículo secundário, o folículo não é dependente da ação das gonadotrofinas, apenas dos fatores de crescimento (estágio independente de gonadotrofina). A partir do início da formação do antro folicular, o folículo passa a responder a doses de gonadotrofina (estágio responsivo de gonadotrofina). Por fim, à medida que o folículo antral vai se expandido, acaba por tornar-se completamente dependente da ação das gonadotrofinas ao atingir mais de 2 mm de diâmetro (estágio dependente de gonadotrofina) (Tab. 1) (Craig *et al.*, 2007; Evans, 2003).

Tabela 1 – Classificação e características dos folículos ovarianos ovinos. Escala nas imagens representam 25 μm na microscopia e 1 mm na ultrassonografia (última imagem).

Categoria	Primordial	Primário	Secundário	Antral precoce	Antral tardio
Células da granulosa	Escamosas (1 camada)	Cuboides (1 camada)	Cuboides (2 a 3 camadas)	Remodelamento das junções celulares	
Células da teca	–	Recrutamento cels. intersticiais	Diferenciação cels. intersticiais	Teca interna/externa	
Antro	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	
LH/FSH	Independente	Independente	Independente	Responsivo	Dependente
Tamanho	19,5 – 25 μm	26 – 45 μm	60 – 100 μm	0,2 – 2 mm	2 – 4 mm
Crescimento ($\mu\text{m}/\text{dia}$)	0,5 – 1	>130 dias		12,5 24 – 40 dias	350 1000 4 dias



Fonte: Amorim *et al.*, 2000; Bartlewski, Baby e Giffin, 2011; Craig *et al.*, 2007

2.2 Neuroendocrinologia da reprodução

Para coordenação e sincronização dos processos fisiológicos necessários tanto para gametogênese quanto para a fecundação, desenvolvimento embrionário e manutenção da gestação, uma complexa cascata hormonal desempenha um papel crucial. A neuroendocrinologia se refere à interação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino que ocorre entre os neurônios do sistema nervoso e os hormônios das glândulas endócrinas. Dentre as principais glândulas endócrinas que controlam a reprodução estão o hipotálamo, a hipófise, a pineal e as gônadas masculinas e femininas, testículos e ovários, respectivamente (Senger, 2003).

O hipotálamo atua como um centro integrador constituído por aglomerados de corpos celulares nervosos que formam núcleos. Dentre os núcleos, ou centros, com impacto reprodutivo estão o centro tônico (CT), presente em ambos sexos, e o centro pré-ovulatório (CPO), apenas em fêmeas. De maneira geral, os embriões possuem um hipotálamo feminino, que é “desfeminilizado” pela ação do estradiol (E_2). Contudo, o estradiol não possui

capacidade de passar pela barreira hematoencefálica pela ação da alfa-fetoproteína, presente principalmente no primeiro trimestre da gestação em ovinos. Dessa forma, o E₂ necessário para mudança no hipotálamo é proveniente da testosterona, que atravessa a barreira hematoencefálica e é convertido em E₂ no cérebro (Lai *et al.*, 1978; Senger, 2003).

Ambos os centros coordenam os processos reprodutivos pela secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), um neuropeptídeo, embora com níveis e padrões de secreção diferentes. O GnRH possui uma meia vida extremamente curta, de cerca de 2 a 4 minutos, devido a rápida quebra de algumas das ligações entre os aminoácidos da sua composição. A meia vida curta desse hormônio permite a criação de um padrão pulsátil dinâmico (Kumar e Sharma, 2014; Magon, 2011). O CT apresenta um padrão de pequenos episódios rítmicos de baixa amplitude, sendo contínuo durante a vida reprodutiva, enquanto que o CPO possui um padrão de alta frequência e alta amplitude em um período curto (Senger, 2003).

O GnRH atua sobre os gonadotrofos, células que se encontram espalhadas de forma difusa pela adenohipófise. Essas células podem se apresentar basófilas ou cromóforas e são responsáveis pela secreção dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), ambas glicoproteínas com atuação nas gônadas (Larkin e Ansorge, 2017). Essas glicoproteínas são compostas por duas subunidades, alfa e beta. A subunidade alfa é comum entre as glicoproteínas, conectada por ligação não-covalente de pontes de hidrogênio e por forças de Van der Waals com a subunidade beta, porção única de cada hormônio que define sua função e especificidade (Alvigi *et al.*, 2013; Senger, 2003).

Nos machos, o LH e o FSH têm efeito no testículo, nas células intersticiais de Leydig para produção de testosterona; e nas células de Sertoli para regulação das mesmas, respectivamente (Neill *et al.*, 2006). Já nas fêmeas, ambos hormônios atuam no ovário, o LH nas células da teca internas e luteais (após luteinização) estimulando ovulação, formação do corpo lúteo (CL) e secreção de progesterona por essas células; e o FSH nas células da granulosa induzindo o desenvolvimento folicular e consequente síntese do estradiol (Senger, 2003).

2.3 Hormônios esteroides sexuais

De maneira geral, o LH e FSH regulam a produção dos hormônios esteroides gonadais ou sexuais (progestágenos, estrógenos e andrógenos) pela sua influência sobre as gônadas. Hormônios esteroides são aqueles sintetizados a partir do colesterol, com núcleo molecular

semelhante, denominado núcleo ciclopentano-per-hidro-fenantreno, composto por quatro anéis (A, B, C e D), três ciclohexanos e um ciclopentano. As funções bioquímicas de cada hormônio esteroides são definidas pelo número de oxidação (nox), o número e saturação dos carbonos e/ou seus grupos funcionais (Beato e Klug, 2000; Payne e Hales, 2004).

Devido a sua natureza lipídica, esses hormônios conseguem atravessar a membrana plasmática por difusão simples, podendo ser convertidos dentro das células. Como visto na Figura 4, o colesterol (C₂₇H₄₆O) é o precursor da pregnenolona (C₂₁H₃₂O₂), que é clivado e oxidado pela ação da enzima P450 *cholesterol side chain cleavage enzyme* (CYP11A) na matriz mitocondrial, atuando como substrato para a produção gonadal dos progestágenos, estrógenos e andrógenos (Niswender, 2002).

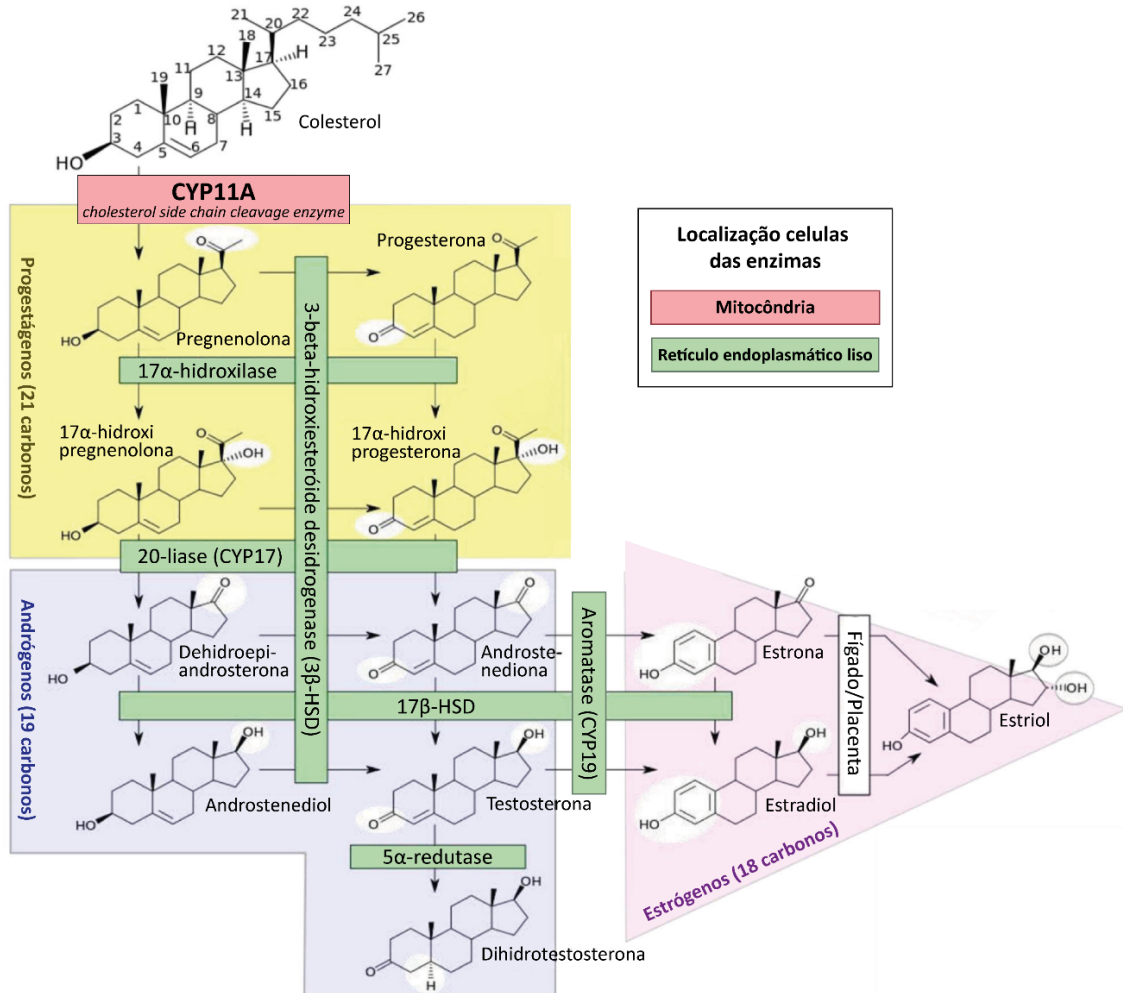
O principal progestágeno natural é a progesterona (C₂₁H₃₀O₂), secretada pelo corpo lúteo após a ovulação, pela placenta na gestação e em menores doses pelas adrenais e sistema nervoso (Mesiano, 2022; Schumacher et al., 2012). A progesterona é derivada diretamente da pregnenolona, convertida pela enzima 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD) no retículo endoplasmático liso (Niswender, 2002; Rekawiecki, Nowik e Kotwica, 2005).

Por sua vez, o principal andrógeno, a testosterona (C₁₉H₂₈O₂), apresenta mais de um precursor para sua geração. Os precursores diretos da testosterona, a androstenediona (C₁₉H₂₆O₂) e o androstenediol (C₁₉H₃₀O₂), são originados dos progestágenos. De maneira geral, o processo de conversão para testosterona a partir da pregnenolona exige pelo menos uma conversão pela enzima 3 β -HSD, necessário para oxidar a hidroxila (-OH) do C3 à carbonila (C=O), seguido de três conversões em sequência pelo citocromo P450 17 α -hidroxilase/C17 e 20-liase (CYP17) e pela 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17 β -HSD) (Brown, Vukovich e King, 2006; Smurawa e Congeni, 2007). Por fim, a conversão aos estrógenos ocorre a partir dos andrógenos, em especial da androstenediona e da testosterona, que devem ser convertidas pela enzima P450 aromatase (CYP19) para transformação em estrona e estradiol, respectivamente. (Simpson *et al.*, 1994; Voss e Fortune, 1993).

Esses hormônios esteroides sexuais, apesar de serem controlados pela ação do GnRH, LH e FSH, também exercem diferentes tipos de modulação sobre os neurônios do hipotálamo, com estudos indicando uma possível atuação sobre as células de glia (Piechota *et al.*, 2017) e os gonadotrofos da hipófise, com alteração principalmente na expressão do receptor para GnRH (Wise *et al.*, 1984). O entendimento das rotas de conversão dos hormônios esteroides é relevante, visto que cada hormônio possui impacto diferente nos sistemas e no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, por vezes com efeitos antagônicos (Herbison, 2020; Motta *et al.*, 2020), regulado pelo aumento ou diminuição da expressão das enzimas necessárias para

conversão dos esteroides ao longo do ciclo estral (Ding *et al.*, 2022; Niswender *et al.*, 1994).

Figura 4 – Origem e conversão dos hormônios esteroides gonodais a partir do colesterol.



Fonte: Adaptado de Häggström e Richfield, 2014

2.4 Outros hormônios e sinais químicos da reprodução

Embora os hormônios esteroides sexuais sejam os principais hormônios relacionados ao ciclo reprodutivo dos animais, não são os únicos. Outros sinais químicos como inibina, activina e as prostaglandinas possuem papel essencial para função reprodutiva. Dentre esses, tanto as inibinas quanto as activinas pertencem à classe das glicoproteínas, enquanto que as prostaglandinas pertencem à classe das prostanóides, lipídeos compostos por hidróxidos de ácidos graxos insaturados de 20 carbonos derivados do ácido araquidônico.

Diferentemente das glicoproteínas, as prostaglandinas não são consideradas

hormônios, por não serem secretados por nenhuma glândula endócrina específica e possuem uma meia-vida tão curta que só permite atuação local, na maioria dos casos (Andersson, 2008; Senger, 2003). Todavia, a alta concentração de ácido araquidônico nos fosfolipídios da membrana plasmática, combinado com a capacidade da maioria das células expressarem as enzimas necessárias para conversão do ácido araquidônico em prostaglandina, permite com que todas as células, com exceção dos glóbulos vermelhos, sintetizem esse composto (Miller, 2006).

As prostaglandinas são divididas em grupos representados por letras, dependendo do grupo funcional associada ao núcleo de ciclopentanona, dentre os quais os grupos E e F apresentam maior atividade biológica (Miller, 2006). Os números de cada composto de prostaglandina representam o número de ligações duplas no hidrocarboneto. Ademais, as prostaglandinas do grupo F são subdivididas de acordo com a configuração do grupo hidroxila na posição 9, representados pela letra grega adequada (Nelson, 1974).

As prostaglandinas são compostos altamente potentes que possuem impactos reprodutivos em níveis ovarianos, uterinos, placentários e hipofisários, com importante função na ovulação, função luteal, reconhecimento materno da gestação, implantação, manutenção da gestação e parição (Weems, Weems e Randel, 2006). Dentre as prostaglandinas que mais impactam a reprodução estão a prostaglandina $F_{2\text{-}\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), a prostaglandina E_1 (PGE_1) e prostaglandina E_2 (PGE_2). De maneira geral, a $PGF_{2\alpha}$ atua principalmente no processo de ruptura folicular, contração uterina que precede o parto enquanto que as PGE_1 e PGE_2 têm efeito sobre a luteinização, estimulação à secreção de progesterona pelo corpo lúteo e dilatação cervical pré-parto (Weems, Weems e Randel, 2006).

A principal ação da inibina e activina no controle do ciclo reprodutivo é quanto seu efeito sobre os gonadotrofos da adenohipófise. Essas glicoproteínas são produzidas pelas células da granulosa de folículos antrais e atuam nos receptores dos gonadotrofos da adenohipófise com ações antagônicas, de inibição e estimulação a secreção de FSH, respectivamente (Senger, 2003). Contudo, essa não é a única ação desses hormônios na reprodução. Segundo Namwanje e Brown (2016), essas glicoproteínas também possuem outras funções como estimulação de esteroidogênese pelas células da teca interna e inibição da proliferação das células da granulosa no folículo primário pela inibina; e aumento da expressão de receptores de estrogênio nas células da granulosa, bloqueio da produção de andrógenos pelas células da teca interna e bloqueio da produção de progesterona pelas células luteais do corpo lúteo pela activina.

2.5 Ciclo estral

O ciclo estral é o que permite a maioria das fêmeas mamíferas entrarem em períodos de fertilidade e não-fertilidade de maneira cíclica, com objetivo final a gestação e conseqüente proliferação da espécie. Esse ciclo é dividido em duas fases, folicular e luteal, cada uma com duas etapas. A fase folicular engloba as etapas de proestro e estro, enquanto a fase luteal conta com as etapas de metaestro e diestro. O período de um ciclo estral completo corresponde ao início da etapa de estro até a próximo estro (Senger, 2003).

O estro inicia quando o estradiol produzido pelos folículos em dominância atinge seu pico. Essa produção de estradiol ocorre pela ação em conjunto das células da teca interna e da granulosa no folículo. As células da teca interna, sob estimulação do LH, aumentam a expressão da CYP11A, 3 β -HSD e CYP17, permitindo a síntese da androstenediona a partir do colesterol. Esse andrógeno consegue se difundir através da membrana basal até as células da granulosa, que, com o estímulo do FSH, expressam a CYP19 e 17 β -HSD, permitindo a conversão da androstenediona em estradiol (Magoffin, 2005).

Esse aumento do estradiol, associado à diminuição da progesterona – que ocorre devido a lise do corpo lúteo anterior a essa fase – são necessários para o pico de LH, que acarreta na ovulação (Neill *et al.*, 2006). O pico do LH é modulado pelo estradiol e progesterona por ações a níveis hipofisários e hipotalâmicos (Nett *et al.*, 2002). Embora não haja receptores específicos para os hormônios esteroides nos neurônios hipotalâmicos, entende-se que essa regulação é feita por células intermediárias, que ainda não estão completamente esclarecidos (Smith, 2009).

Contudo, em ovinos, estudos recentes indicam que essa regulação é mediada, ao menos em partes, pelas kisspeptinas. Acredita-se que os neurônios de kisspeptina do núcleo arqueado (centro tônico) participam no controle da secreção episódica e no pico de GnRH, enquanto a população de neurônios de kisspeptina mais rostrais (centro pré-ovulatório) estão envolvidos apenas no pico pré-ovulatório de GnRH. Nessa espécie, os pulsos de GnRH são controlados por *feedback* negativo da progesterona e estradiol, enquanto o pico de GnRH é regulado por *feedback* positivo com altas doses de estradiol (Nestor *et al.*, 2018; Smith *et al.*, 2019; Uenoyama *et al.*, 2021).

A progesterona exerce um efeito inibitório sobre a pulsatilidade de GnRH, com diminuição de LH, de modo a impedir o pico de LH necessário para ovulação. Essa inibição da pulsatilidade do GnRH não tem um efeito tão brusco na secreção de FSH, uma vez que esse hormônio é estimulado em baixas frequências de pulso de GnRH. Isso permite que haja

produção suficiente de FSH para a estimulação dos folículos gonadotrofos-responsivos e/ou dependentes mesmo na presença de progesterona (Chabbert-Buffeta *et al.*, 2000; Stamatiades e Kaiser, 2018). O estradiol exerce a ação contrária, estimulando – quando em altas doses – os neurônios de GnRH do centro pré-ovulatório, responsáveis pela liberação de GnRH em pico (Neill *et al.*, 2006; Rawlings e Bartlewski, 2006).

Na hipófise, o aumento do estradiol, ou mais provavelmente a alta dose de GnRH, resulta na estimulação da expressão do gene que codifica o receptor de GnRH, levando a uma maior sensibilidade dos gonadotrofos da hipófise ao GnRH (Gregg e Nett, 1989; Nett *et al.*, 2002). Todavia, o pico das gonadotrofinas, LH e FSH, não é proporcional, visto que o pico de LH é muito mais expressivo. Isso ocorre devido a um efeito específico do estradiol sobre essas células, causando uma diminuição de secreção do FSH, por uma inibição na expressão de FSH β mRNA (Baird *et al.*, 1991; Faure *et al.*, 2005)

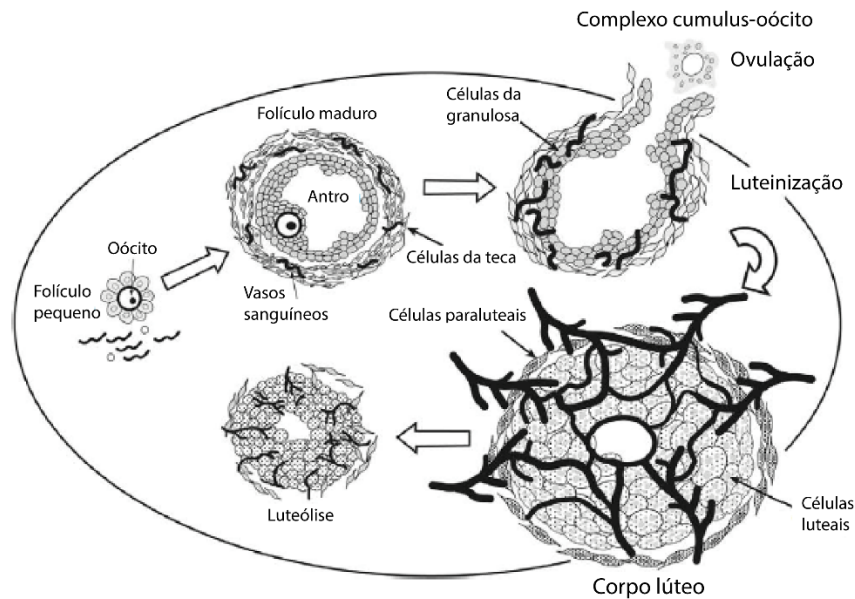
O estro tem duração de 24 a 36 horas e é caracterizado por alterações comportamentais que definem o cio, sendo a principal delas a aceitação do macho, seguido de pico de LH e ovulação (Fabre-Nys e Martin, 1991). O principal hormônio responsável por essas mudanças é o estradiol e, em ovinos, a duração do estro está relacionado a uma maior ocorrência de gestações múltiplas (Saïd *et al.*, 2007). A duração e intensidade do estro é extremamente variável e a quantidade de estradiol necessário para apresentação desse comportamento é independente da ativação da ovulação, sendo possível ovulações sem apresentação de cio e vice-versa (Saïd *et al.*, 2007; Zarazaga *et al.*, 2019).

A ovulação ocorre no final do estro, cerca de 24 a 30 horas após o início do comportamento do cio e pelo menos 14 horas após o GnRH e LH atingirem seu ápice (Baird, 1978; Rawlings *et al.*, 1984). O consequente pico de LH leva a alterações nos níveis do monofosfato de adenosina cíclico 3'5' (AMPC) na parede do folículo, que por sua vez diminui a expressão das principais enzimas responsáveis pela conversão de progesterona a andrógenos e estrógenos, CYP17 e CYP19, respectivamente, resultando em aumento de progesterona (Ding *et al.*, 2022).

A alteração dos tipos de hormônios esteroide circulantes nas células do folículo, levam a uma modificação da morfologia celular e induzem a ovulação e formação do corpo lúteo. O aumento da progesterona, leva a um aumento concomitante das prostaglandinas, sendo ambos hormônios necessários para a ruptura folicular e consequente ovulação. A ovulação compreende o processo de liberação do complexo *cumulus*-oócito, o qual é posteriormente capturado pelas fimbrias do infundíbulo da tuba uterina, a fim de ser fecundado na região da ampola (Senger, 2003). As células foliculares permanecem no ovário e sofrem um processo

de luteinização, no qual são transformadas em células luteais, originando o corpo lúteo. As células da granulosa e da teca se modificam em células luteais grandes e células luteais pequenas (ou paraluteais), respectivamente (Fitz *et al.*, 1982; Russell e Robker, 2007; Smith, McIntush e Smith, 1994).

Figura 5 – Ilustração esquemática do processo de ovulação, luteização e luteólise.



Fonte: Adaptado de Neill *et al.*, 2006

A luteinização é um processo que ocorre principalmente durante a fase de metaestro, que tem duração média de 3 a 5 dias (Pugh *et al.*, 2020). O início da luteinização ocorre mesmo antes da ovulação, com a diferenciação das células foliculares. Todavia, esse processo decorre com mais intensidade após a ruptura folicular. Dois processos são fundamentais para formação do corpo lúteo, (a) a proliferação, hipertrofia e diferenciação das células foliculares; e (b) a rápida angiogênese, sendo o último o principal, mas não único, determinante para competência do corpo lúteo (Neill *et al.*, 2006).

Seguido da formação do corpo lúteo, é quando ocorre a fase de diestro, a fase mais longa, com 7 a 10 dias (Pugh *et al.*, 2020), e a que apresenta maiores níveis de progesterona. O principal produtor desse hormônio é o corpo lúteo, que atua como uma glândula endócrina transicional. Os níveis de progesterona aumentam no início do metaestro, atingindo máximo entre 1,5 a 3 ng/mL da metade ao final do diestro, até a ocorrência da luteólise (Neill *et al.*, 2006).

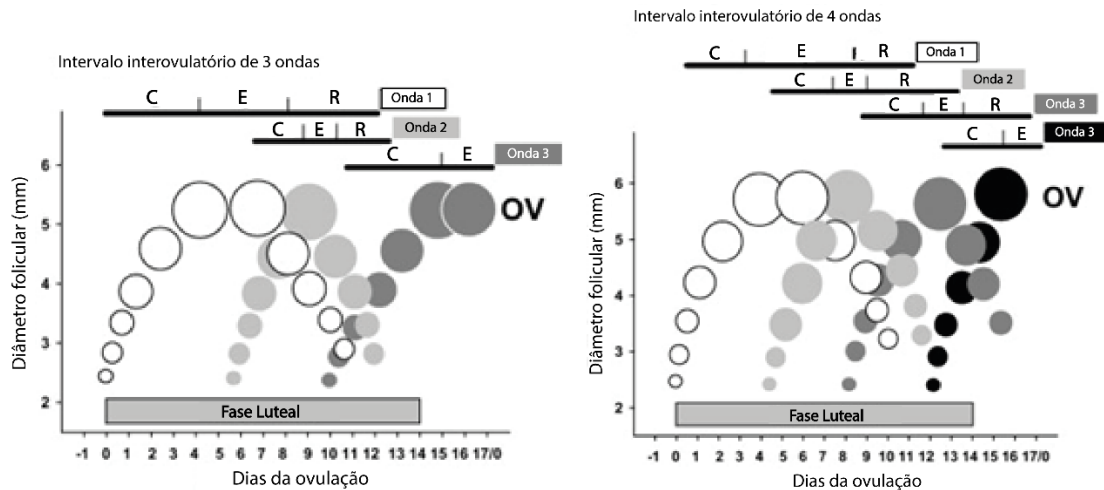
Durante o diestro, há a ocorrência de crescimento folicular em padrões de onda, no

qual os folículos antrais passam pelas fases de recrutamento, seleção e dominância e, dependendo das condições hormonais, sofrem ovulação ou atresia. O desenvolvimento dos folículos antrais com mais de 2 mm de diâmetro está relacionado com a liberação de FSH, que é essencial durante as fases de recrutamento e início da seleção. O FSH se manifesta em concentrações mais elevadas no início da onda folicular e diminui à medida em que a onda progride. Como visto anteriormente, esse hormônio é regulado pela produção de estradiol e a dos folículos antrais, sendo essa secreção proporcional ao tamanho do folículo. Essa inibição do FSH desempenha um papel crucial nas fases de final da seleção e dominância (Bartlewski, Baby e Giffin, 2011; Driancourt, Gibson e Cahill, 1985).

Os folículos que alcançam um desenvolvimento adequado conseguem expressar receptores de LH nas células da granulosa, o que resulta em uma mudança de dependência do FSH para o LH. No entanto, os folículos que não atingem um crescimento suficiente não adquirem essa capacidade a tempo, levando à atresia devido à diminuição nos níveis de FSH (McNeilly *et al.*, 1992; Sullivan *et al.*, 2013).

Acredita-se que cerca de 3 a 4 ondas foliculares ocorrem ao longo do ciclo estral antes da ovulação (Fig. 5). Contudo, devido à presença do corpo lúteo e altos níveis de progesterona, os folículos não conseguem atingir a fase de dominância pelas concentrações de LH não serem suficientes (Bartlewski, Baby e Giffin, 2011). Os folículos apenas atingem a fase de dominância durante o proestro, que tem duração de 2 dias (Pugh *et al.*, 2020), no qual os folículos dominantes e subordinados obtêm tamanhos de 5–7 e 3–5 mm, respectivamente (Evans, 2003). Contudo, para isso ser possível, é necessário que ocorra a luteólise no final do diestro.

Figura 6 – Representação esquemática de crescimento dos folículos antrais emergindo com 2 a 3 mm de diâmetro durante o ciclo estral ovino. Cerca de 3 a 4 ondas foliculares ocorrem até a ovulação (OV). As durações aproximadas das fases de crescimento (C), estática (S) e regressão (R) da vida útil dos maiores folículos de ondas são mostradas nas áreas superiores do gráfico.

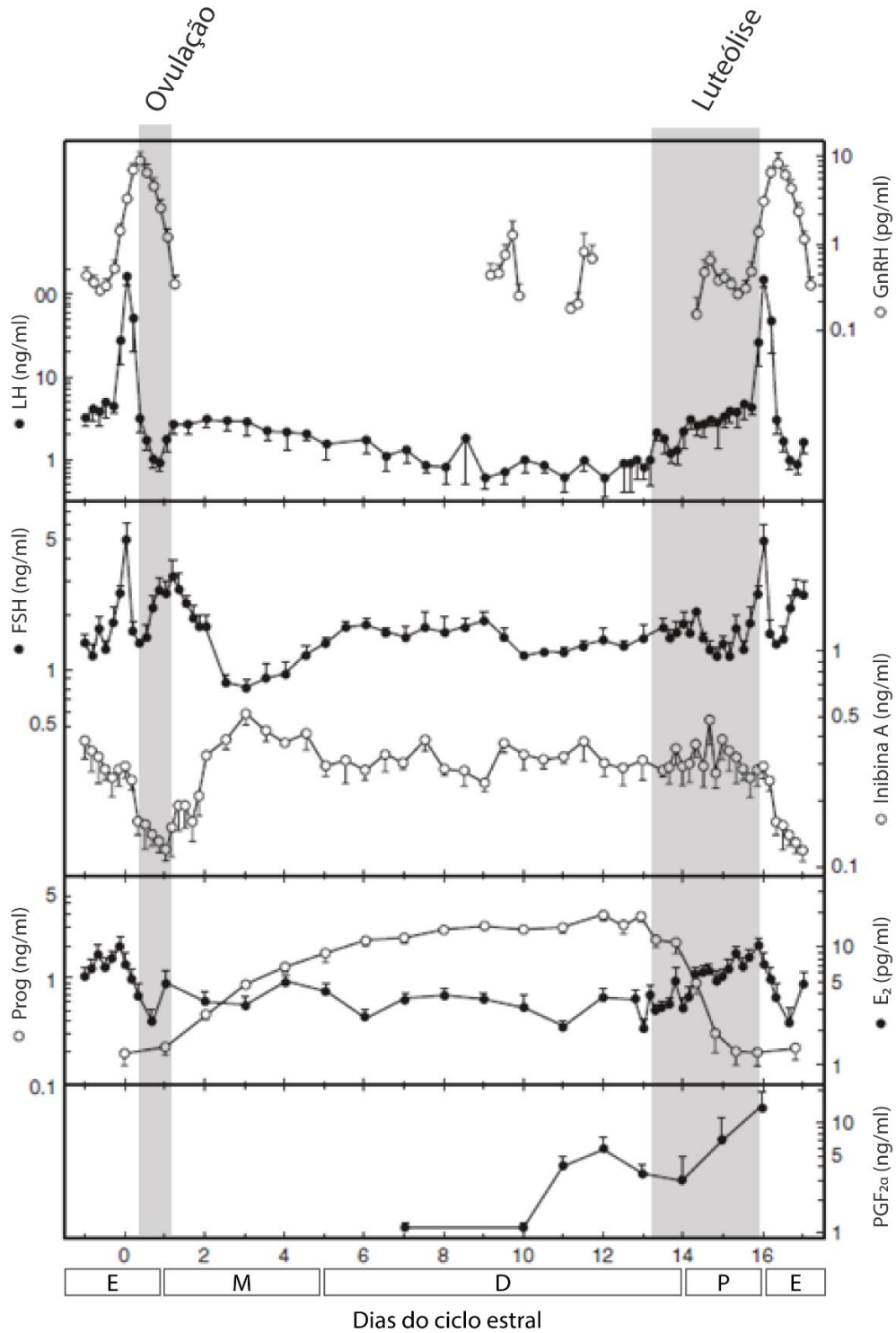


Fonte: Adaptado de Bartlewski, Baby e Giffin, 2011.

O processo de luteólise está relacionado com a própria produção do corpo lúteo. Além da progesterona, o corpo lúteo também secreta ocitocina, sintetizada pelas células luteais grandes (Stormshak, 2003). Essa ocitocina atua sobre os receptores de ocitocina do endométrio, que aumentam ao longo do ciclo. A ativação desses receptores leva à secreção de $PGF_{2\alpha}$, que é secretada proporcionalmente ao aumento dos receptores de ocitocina, tendo início a partir do dia 10 do ciclo estral (Fig. 6) (Neill *et al.*, 2006).

A $PGF_{2\alpha}$ atua se ligando ao receptor das células luteais, causando a luteólise. A ligação da $PGF_{2\alpha}$ leva à abertura dos canais de cálcio na membrana plasmática do corpo lúteo, causando um alto influxo de cálcio, e a ativação da proteína quinase-C, que promovem a apoptose do corpo lúteo e a inibição da progesterona, respectivamente. Dentro do ciclo estral, a luteólise tem início pelo dia 13 e os níveis de progesterona caem para níveis subluteais (<1 ng/mL) entre os dias 14 e 15 (Fig. 6) (Senger, 2003). Finalizada a luteólise e baixando os níveis da progesterona, é possível a ovulação por estimulação do centro pré-ovulatório e um novo ciclo tem início.

Figura 7 – Variação nas médias de GnRH, LH, FSH, inibina A, progesterona (Prog), estradiol (E₂) e prostaglandina F₂-alfa (PGF_{2α}) circulantes ao longo do ciclo estral ovino. E = estro; M = metaestro; D = diestro; P = proestro.



Fonte: Adaptado de Neill et al., 2006

2.6 Sazonalidade

Ovinos e caprinos são poliéstricos estacionais, apresentando diversos estros em um determinado fotoperíodo. Nesses animais, a época da estação reprodutiva ocorre durante o início de outono (com certa variação, podendo começar durante o verão) até o final do inverno. Na natureza, essa sazonalidade tem importância como forma de regular o período neonatal dos cordeiros para a primavera, já que a gestação de um ovino é em torno de 5 meses (Rosa e Bryant, 2003).

Nos pequenos ruminantes, o efeito regulador para saída do anestro (período de inatividade sexual) é a diminuição das horas de luz solar, que ocorre principalmente entre o solstício de verão (dia mais longo) até o solstício de inverno (dia mais curto). Esses animais possuem fotossensibilizadores na retina do olho, pelo qual são mandados impulsos nervosos, através do nervo óptico, para a glândula pineal. Essa glândula é responsável pela secreção de melatonina, sendo que a presença de luz causa *feedback* negativo nessa secreção (Malpaux *et al.*, 1997). Desse modo, em estações com dias longos (primavera e verão), há uma diminuição do padrão de secreção da melatonina, resultando em um aumento de secreção de dopamina, que por sua vez, causa inibição do GnRH. Ou seja, com a diminuição dos dias, há aumento da secreção de melatonina, que indiretamente leva ao aumento da produção de GnRH (Habeeb *et al.*, 2021).

Essa característica é denominada sazonalidade ou fotodependência, com alguns animais apresentando sazonalidade mais marcada que outros. Ademais, raças originadas e criadas em regiões próximas a linha do Equador apresentam naturalmente sazonalidade menos marcada, devido a uma seleção em ambiente no qual não há tanta alteração de horas de luz por dia ao longo do ano (Rosa e Bryant, 2003).

3 PROGESTERONA E CONTROLE DO CICLO

O uso da progesterona e análogos é fundamental para as técnicas de manipulação do ciclo estral ovino. O objetivo com a utilização de progestágenos é simular um corpo lúteo exógeno, exercendo um *feedback* negativo nos neurônios de GnRH do hipotálamo, inibindo GnRH, LH e FSH, logo, impedindo o pico de LH, que acarretaria na ovulação, como visto anteriormente.

3.1 Fonte de progesterona

Diversas podem ser as fontes de progestágenos exógenos usadas para protocolos de manipulação do ciclo estral. Progestágenos que interagem com os receptores de progesterona e provocam efeitos similar são denominados progestinas e podem derivar tanto da própria progesterona quanto da testosterona (Vigo, Lubianca e Corleta, 2011).

Os compostos derivados da progesterona que dão origem as progestinas são a 17 α -hidroxi-progesterona, que pode ser sintetizada tanto pelo organismo (Fig. 4) quanto artificialmente, e a 19-norprogesterona, produzida apenas sinteticamente. As progestinas criadas a partir de cada um desses compostos pode ainda ser classificada quanto a sua forma acetilada ou não acetilada (Sitruk-Ware, 2004).

A testosterona origina o composto sintético 19-nortestosterona, cujas progestinas são classificadas em estranos, com 18 átomos de carbono, e os gonanos, com 17 átomos de carbono. Um último tipo de composto difere dos demais, os análogos de espirolactonas, por não derivar nem da progesterona ou da testosterona, mas possuir uma estrutura molecular semelhante à da espirolactona. Além da distinção por origem, as progestinas também são classificadas quanto a sua geração, sendo as mais recentes da quarta geração (Sitruk-Ware, 2004).

Os principais progestágenos usados para controle do ciclo em ovinos são a própria progesterona e as progestinas oriundas da 17 α -OH-progesterona, em especial o acetato de medroxiprogesterona (MAP) e o acetato de fluorogestona (FGA), embora também haja estudos com a norgestomet e o acetato de melengestrol (Tab. 2) (Wildeus, 2000). Progestágenos e análogos podem ser utilizados e administrados via parenteral, subcutânea, vaginal ou oral.

Tabela 2 – Classificação quanto origem dos principais progestágenos usados na medicina humana e veterinária, com destaque (*) para os mais usados em ovinos.

Testosterona	Progesterona*		Análogo da
19-Nortestosterona	19-Norprogesterona	17α-OH-progesterona	espirolactona
Acetato de noretisterona; Desogestrel (DSG); Dienogest (DNG); Etinodiol; Gestodene (GES); Levonorgestrel (LNG); Linestrenol; Noretinodrel; Noretisterona (NET); Norgestimato; Norgestrel (NG)	Demegestona; Medrogestona; Nestorona; Nomegestrol; Promegestona; Trimegestona	Acetato de ciproterona; Acetato de clormadinona; Acetato de fluorogestona*; Acetato de medroxiprogesterona*; Acetato de megestrol; Acetato de melengesterol; Norgestomet	Drospirenona

Fonte: Skliarov et al., 2021; Vigo, Lubianca e Corleta, 2011

O MAP apresenta ação farmacológica similar à progesterona, sendo considerada uma potente progestina, embora possa apresentar outros efeitos esteroidais indesejáveis (leve efeito androgênico e efeito glicorticoide em altas doses). Em humanos, o MAP apresenta uma meia vida aproximada de 24 h. Os picos plasmáticos desse fármaco ocorrem após 18h quando aplicados oralmente em ovinos; e após 1 a 3 dias quando usados via vaginal em bovinos. A dose mais usada de MAP para ovinos é de 60 mg via vaginal com esponja para liberação lenta (EMEA e MRL, 1996).

O FGA apresenta excelente ação progestacional, inclusive maior do que a própria progesterona. A dose mais usada para ovinos é entre 30 e 40 mg em esponja para uso intravaginal. Em ovinos, após a inserção da esponja, a concentração plasmática atinge um platô de 1,2 ng/mL dentro de 10 h. Após a remoção, o fármaco apresenta uma eliminação bifásica, com uma fase rápida com meia-vida de 1,6 h, seguida de uma fase lenta com meia vida de 28,7 h. O FGA não apresenta efeitos estrogênicos ou androgênicos, com alguns estudos apontando efeitos glicocorticoide (EMEA e CVMP, 2005). De maneira geral, embora tanto o MAP quanto o FGA sejam usados com efeitos semelhantes, o MAP tende a apresentar resultados um pouco menos previsíveis para o controle de cio (Steffan, Poissonnet e Thibier, 1983).

Por sua vez, tanto o norgestomet quanto o acetato de melengesterol já foram usados *off-label* em diversos experimentos (Wildeus, 2000). Ambos os medicamentos são

administrados principalmente em bovinos, sendo o acetato de melengestrol usado como um indutor de puberdade em novilhas. O acetato de melengestrol é um progestágeno oralmente ativo, que já foi usado em bovinos para ganho de peso, geralmente 90 a 150 dias antes do abate em doses de 0,25-0,50 mg por animal. Contudo, seu uso vem sendo descontinuado devido a proibições envolvendo uso de hormônios na alimentação, principalmente na união europeia (Jeong *et al.*, 2013).

O norgestomet quando usado em bovinos via implante subcutâneo, em combinação com uma aplicação intramuscular, apresenta um pico inicial de 1,5 ng/mL dentro de 1 h após aplicação, seguido de uma liberação baixa, porém constante, de 0,1–0,2 ng/mL após o uso do implante por 2 dias e meia vida após retirada de 3 h (Rathbone *et al.*, 1998). A dose padrão em bovinos é de 6 mg (dois implantes subcutâneos) ou 3 mg (um implante subcutâneo e dose intramuscular). Em ovinos é possível a utilização dos implantes em dose dupla (6 mg) cheia (3 mg) e um terço de dose (1 mg); a aplicação via IM não é tão comum nessa espécie (Lima *et al.*, 2019; Wildeus, 2000).

3.2 Vias de aplicação

Nos primeiros estudos para controle do estro, a administração de progesterona era feita em doses diárias por 14 dias (Dutt e Casida, 1948). Todavia, devido ao alto número de manejos, essa prática foi substituída com a implementação de dispositivos intravaginais (DIVs) de liberação contínua, sendo os DIVs mais frequentemente usados atualmente (Hameed *et al.*, 2021; Hashemi, Safdarian e Kafi, 2006).

Algumas alternativas ao uso dos DIVs já foram e continuam sendo exploradas. São alguns exemplos o uso de implantes subcutâneos, prostágenos via oral e o desenvolvimento de progesterona injetável de longa duração. O uso de implantes cutâneos contendo norgestomet, foi inicialmente estudado em ovinos na década de 1980, com capacidade de sincronização da onda folicular comprovada (Woody *et al.*, 1983); e indução ao estro em ovinos fora da estação reprodutiva, quando associado com gonadotrofina coriônica equina (eCG) (Garoussi *et al.*, 2012). Contudo, um dos principais problemas que levou à descontinuação desse produto por diversas empresas, é a sua difícil retirada, que é fundamental para diminuir a P4 sérica em níveis subluteais (<1 ng/mL) e possibilitar a ovulação (Goodman e Karsch, 1980).

Quanto à progesterona injetável de longa duração, estudos recentes buscando formulações que possibilitem concentrações séricas elevadas de P4 por uma a duas semanas,

seguida de uma queda brusca em momento conhecido. O primeiro estudo no qual avaliou os efeitos dessa progesterona injetável em ovinos teve resultados negativos, com impacto na fertilidade e baixa eficiência na indução e sincronização do estro quando usadas doses de 75 mg, embora essa dosagem fosse suficiente para manter os níveis séricos de P4 acima de 1 ng/mL por 7 dias (D'Avila *et al.*, 2022).

Desse modo, atualmente, os DIVs continuam sendo a forma mais usual de aplicação de P4 exógena. Após a retirada do DIV, caso não haja mais corpo lúteo, é esperado que a fêmea retorne ao estro e ovule dentro de 30 a 40 e após 60 a 70 h, respectivamente (Vilariño, Rubianes e Menchaca, 2013). A presença ou não do corpo lúteo após retirada do DIVs é dependente do tempo do protocolo.

Uma alternativa que já é usada em vez de DIVs comerciais específicos para ovinos, devido ao seu menor custo e maior disponibilidade, são as esponjas impregnadas com acetato de fluorogestona (FGA) e/ou acetato de medroxiprogesterona (MPA). Diversos estudos foram feitos em ovinos comparando o uso de DIVs comerciais (0,3 g) ou esponjas com FGA (30 mg) ou MPA (60 mg) em ovinos. Dentre esses estudos alguns demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) na resposta do estro e taxa de prenhez em protocolos de 6 e 12 dias (Hashemi, Safdarian e Kafi, 2006; Ungerfeld e Rubianes, 2002), enquanto outros indicaram uma maior taxa de prenhez, concepção e gemelares quando usado DIVs comerciais em protocolos de 14 dias (Swelum, Alowaimer e Abouheif, 2015).

Todavia, os DIVs comerciais e esponjas intravaginais apresentam uma grande desvantagem, principalmente quando usados em protocolos longos, pelo risco de causarem quadros de vaginites, que além de necessitarem por vezes o uso de antibióticos para tratamento, também podem diminuir a eficiência reprodutiva (Martinez-Ros *et al.*, 2018). O bloqueio da liberação do corrimento vaginal e o material poroso, no caso das esponjas, criam um ambiente ideal para crescimento bacteriano (Suárez *et al.*, 2006).

Quando comparados ao uso dos DIVs comerciais, as esponjas tendem a apresentar taxas de retenção, corrimento vaginal e alteração da microbiota e pH vaginal superiores (Swelum, Alowaimer e Abouheif, 2015). Em um estudo conduzido em ovinos, 80% das fêmeas que receberam esponja intravaginal por 14 dias apresentaram corrimento vaginal purulento e/ou sanguinolento na retirada, em comparação com 15% que receberam esponja intravaginal por 7 dias e 15-20% que receberam DIVs comerciais independente do tempo (Martinez-Ros *et al.*, 2018).

Os DIVs comerciais para ovinos disponíveis no mercado são o DICO[®] (Syntex, Buenos Aires, Argentina), o eb-CIDR[®] (Zoetis, São Paulo, Brasil) e o PRIMER-PR[®]

(Tecnopec, São Paulo, Brasil). Esses três modelos são à base de silicone, relativamente flexíveis e com formato similar, em forma de V (DICO[®]) ou T (eb-CIDR[®] e PRIMER-PR[®]), de modo que possam entrar pelo canal vaginal quando posicionados de maneira correta e fiquem firmes no local quando abertos nessas formas. O DICO[®], o eb-CIDR[®] e o PRIMER-PR[®] apresentam concentrações de P4 de 300 mg, 330 mg e 360 mg, respectivamente. Todos os três modelos possuem capacidade de manter os níveis de progesterona sérica em doses sobreluteais (> 1 ng/mL).

Diferente do caso das esponjas intravaginais, que não podem ser descontaminadas depois de usadas, a reutilização de DIVs comerciais em duas ou três vezes já é uma prática realizada, com estudos demonstrando ou não diferença entre uso de DIVs novos e reutilizados (Swelum *et al.*, 2019; Vilariño, Rubianes e Menchaca, 2013). O principal intuito da reutilização dos DIVs é a diminuição dos custos dentro do protocolo. Contudo, outra aplicação para essa prática é a redução dos resíduos ambientais de esteroides. O manejo inadequado de DIVs contendo P4 e prostágenos possui impactos no meio ambiente, principalmente em ecossistemas aquáticos, com efeitos na fisiologia e comportamento dos animais (Gonzalez-Bulnes *et al.*, 2020).

3.3 Manipulação do ciclo estral

Os protocolos de sincronização podem ser de curta ou longa duração, caso o tempo de uso dos DIV seja de 5 a 9 ou mais de 12 dias, respectivamente (Hameed *et al.*, 2021). Em protocolos curtos, deve ser adotado o uso de PGF_{2α} no dia da retirada do DIV. Isso pois, embora o corpo lúteo seja responsivo à PGF_{2α} no 3º dia após ovulação (Fierro *et al.*, 2013; Rubianes, Menchaca e Carbajal, 2003), a luteólise só ocorre naturalmente no ciclo ovino a partir do 13º dia, devido à produção endógena de PGF_{2α} pelo útero durante esse período (Bartlewski, Baby e Giffin, 2011). Desse modo, é necessário o uso de PGF_{2α} exógena para luteólise caso a remoção do DIV seja feita antes de 12 dias.

O análogo sintético de PGF_{2α} mais usado é cloprostenol, sendo 100 vezes mais potente que a PGF_{2α}. O cloprostenol apresenta três formas comerciais, duas com isômeros diferentes (D e L) e uma resultante da mistura entre ambos (D+L ou sódico). Para bovinos, apenas o isômero D consegue se ligar aos receptores de prostaglandina presentes no corpo lúteo, de modo que o D-cloprostenol possui ação 10 vezes mais potente do que o cloprostenol sódico (Fierro *et al.*, 2013).

Para uma melhor resposta ao protocolo, podem ser incluídos ainda indutores da

ovulação como a eCG e o GnRH. A eCG é produzido nos cálices endometriais da égua prenhe e é um fármaco capaz de se ligar tanto a receptores de FSH quanto LH, promovendo assim um crescimento folicular final, além da ovulação (Murphy e Martinuk, 1991). O GnRH, por sua vez, serve para diminuir a janela ovulatória, simulando a descarga de GnRH pré-ovulatório que acarreta no pico de FSH e LH e, conseqüentemente, a ovulação (Bartlewski, Baby e Giffin, 2011).

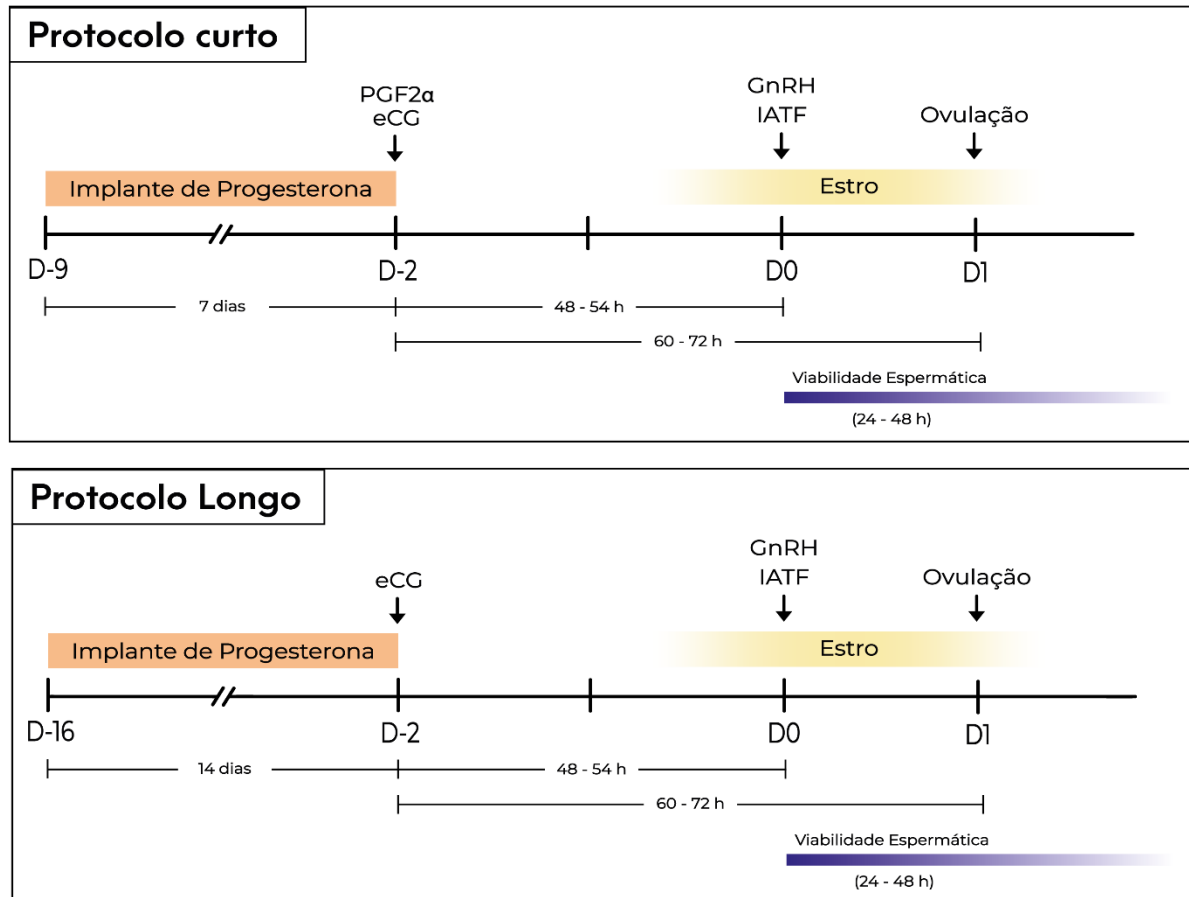
A eCG é uma excelente ferramenta para aumentar as taxas de prenhez, especialmente fora da estação reprodutiva, em animais em anestro estacional, ou para aumentar os índices de prolificidade. Em um estudo realizado fora da estação reprodutiva por Garoussi et al. (2020), foi verificado que a aplicação de 500 UI IM no momento da retirada de DIV de MPA em protocolo longo foi capaz de aumentar as taxas de concepção e fecundidade ($P < 0.05$).

A dose de eCG é variável, sendo observado aumento na fertilidade em fêmeas tratadas com 300, 450, e 600 IU (81,2 a 84,3%) após uso de DIV por 14 dias, quando comparado ao uso sem eCG (57,5%). Ademais, as doses de 450 e 600 UI demonstram melhores índices para prolificidade, de 155,5 e 176,9%, respectivamente, em oposição ao protocolo sem eCG (130,4%) (Zaiem *et al.*, 1996). Contudo, um dos problemas associados ao uso do eCG é o potencial de formação de anticorpos anti-eCG, não sendo recomendado seu uso constantemente (Hameed *et al.*, 2021).

O outro indutor de ovulação, o GnRH, também se demonstra um interessante recurso a ser usado nos protocolos. Alguns estudos indicam resultados similares quando comparado com protocolos com eCG, mas com performance menor na estação não reprodutiva (Güner e Karakaya Bilen, 2022; Martinez-Ros e Gonzalez-Bulnes, 2019; Santos-Jimenez *et al.*, 2020). Uma das grandes vantagens do GnRH é que diferente do eCG, a utilização de GnRH e análogos não aparenta induzir resposta imune, permitido o uso de doses repetidas (Hameed *et al.*, 2021).

O GnRH permite a realização de protocolos sem o uso de progesterona, como o *Ovsynch*. Esse protocolo consiste na sincronização da onda folicular apenas com o uso de GnRH e PGF_{2α}, tendo sido primeiramente desenvolvido para utilização em bovinos. Embora o *Ovsynch* seja possível em ovinos (Deligiannis *et al.*, 2005; Vallejo *et al.*, 2019), um estudo comparando protocolos *Ovsynch* (GnRH - D0; PGF_{2α} - D7; GnRH - D9), *Ovsynch* + DIV (7 dias) e eCG + DIV (7 ou 14 dias) demonstrou uma melhor prenhez nos protocolos com eCG + DIV (Kulaksiz, Uçar e Daşkin, 2013). Ainda assim, o uso da *Ovsynch* pode vir a se demonstrar como uma possibilidade na falta de DIVs, eCG ou em caso de fêmeas com titulações de anti-eCG.

Figura 8 – Exemplos de protocolo curto e longo para inseminação a tempo fixo (IATF) em ovinos, com o uso de inserto de progesterona, gonadotrofina coriônica equina (eCG), hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e, dependendo do protocolo, prostaglandina F₂ alfa (PGF₂α).



Fonte: Autoria própria (2023).

4 ASPECTOS REPRODUTIVOS RELACIONADOS COM PRODUTIVIDADE

4.1 Artigo

INTERAÇÃO REPRODUÇÃO X PRODUÇÃO NA OVINOCULTURA: ASPECTOS REPRODUTIVOS RELACIONADOS COM PRODUTIVIDADE

Fernando Caetano de Oliveira, Julia Nobre Blank Camozzato, Gabriel Maggi

Artigo publicado na Revista Brasileira de Reprodução Animal, Vol. 42, n. 2, p. 134-139, 2023.

DOI: 10.21451/1809-3000.RBRA2023.018

Recebido em 19 de abril de 2023 e aceito em 23 de abril de 2023

Interação reprodução x produção na ovinocultura: Aspectos reprodutivos relacionados com produtividade

Reproduction x production interaction in sheep farming: Reproductive aspects related to productivity

Fernando Caetano de Oliveira^{1*}, Julia Nobre Blank Camozzato¹, Gabriel Maggi²

¹Laboratório de Embriologia e Biotécnicas da Reprodução, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil. ²Laboratório de Fisiopatologia e Biotécnicas da Reprodução Animal – FIBRA, Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil.

*fcoliveira@ufrgs.br

Resumo

A importância dos manejos reprodutivos, que contribui para o avanço da ovinocultura e rentabilidade dos sistemas, revela oportunidades para trabalho com a interação reprodução x produção. Estratégias para incremento produtivo no setor, através de biotécnicas reprodutivas, que permitem redução da idade a puberdade, diminuição da estacionalidade reprodutiva e aumento da taxa ovulatória. Além das possibilidades hormonais, métodos alternativos que consideram efeito macho e nutrição, são considerados eficiente para controle do ciclo. Este artigo tem como objetivo revisar os protocolos de controle do ciclo estral e incremento produtivo na ovinocultura.

Palavras-chave: Produção, Reprodução, Rentabilidade, Ovinos, Ovinocultura

Abstract

The importance of reproductive management, which contributes to the advancement of sheep farming and the profitability of the systems, reveals opportunities for work with the reproduction x production interaction. Strategies to increase production in the sector, through reproductive biotechniques, which allow reducing the age at puberty, reducing reproductive seasonality and increasing the ovulatory rate. In addition to hormonal possibilities, alternative methods that consider male effect and nutrition are considered efficient for cycle control. This article aims to review the estrous cycle control protocols and productive increase in sheep farming.

Keywords: Production, Reproduction, Rentability, Ovine, Sheep production

Introdução

A produção de ovinos no Brasil possui uma importância econômica e social (Viana and Waquil, 2020). Investimentos em tecnologias para reprodução de ovinos no Brasil, ocorrem desde a década de 1940, com a criação e publicação de manuais, visando treinamento e disseminação da inseminação artificial com sêmen fresco, para estimular a multiplicação de genética importada (Mies Filho and Barreto, 1949). Desse período até meados dos anos 70, a lã era extremamente valorizada e o principal produto do setor. No Rio Grande do Sul, a migração de sistemas produtivos que priorizavam a produção de lã para a produção de carne, trouxe a necessidade de alterações na estrutura de rebanho e da profissionalização do setor, em

termos produtivos, técnicos e gerenciais. Sistemas para produção de lã são menos eficientes reprodutivamente (Geenty et al., 2014), em quesito de ovulação, prenhez e sobrevivência neonatal, fatores que levam a menores índices reprodutivos. Sistemas focados na produção de carne, precisam de alta eficiência reprodutiva, associada a desempenho individual (Hinch and Brien, 2013). Mesmo que muitos índices avaliem a eficiência produtiva, alguns visam os processos reprodutivos, sendo fatores de grande impacto, principalmente trabalhando com sistemas de cria e ciclo completo.

Períodos de crise, obrigam produtores e técnicos dedicados a atividade buscarem eficiência, redução de custo associado a maior produção. Neste contexto de interação reprodução *versus* produção, visamos a discussão sobre aspectos e possibilidades de uso das biotécnicas reprodutivas, aplicáveis para melhorar a produtividade dos rebanhos.

Potencial reprodutivo da ovelha

De maneira geral, os ovinos são animais com ciclo poliéstrico estacional que se reproduzem no outono e produzem um ou dois cordeiros na primavera. Todavia, para explorar a máxima capacidade reprodutiva desses animais, seria possível extrapolar esses valores em maiores ordens de magnitude, sem afetar mortalidade neonatal (Thompson et al., 2023). Considerando que alguns fatores associados a reprodução não podem ser alterados, como o tempo de gestação, que se mantém entre 146 e 155 dias dentro da espécie, é possível a manipulação principalmente do número de partos por ano, ao reduzir o tempo parto-concepção e o número de cordeiros nascidos por parto.

Sistemas intensivos de produção, focados na produção de leite e/ou carne, usufruem de técnicas de manipulação do ciclo estral, hormonais (Abecia et al., 2011) e não hormonais, por meio da nutrição e ambiente (Scaramuzzi and Martin, 2008; Sotgiu et al., 2021), que permitem dois partos/animal/ano, para assim alcançar uma melhor e maior produção durante todo o ano. Contudo, a sazonalidade observada na espécie, que difere entre raças e regiões, pouco marcado em ovelhas Santa Inês no Rio de Janeiro (Balara et al., 2014) e bem marcado em ovelhas Polwarth no Rio Grande do Sul (Dias et al., 2020), são fatores que impactam na possibilidade e viabilidade do seu uso.

A prolificidade dos ovinos também é um fator importante a ser considerado, a seleção genética específica gerou linhagens com alterações permanentes para alta taxa ovulatória e de natalidade (Gootwine, 2020). Alguns genes já são conhecidos, como as mutações *FecB* ou *Booroola fecundity*, que causam uma alteração no receptor *BMPRII*, observadas primeiramente em ovelhas merino e já registradas em diversas outras raças (Mulsant et al., 2015). Outrossim, foram observadas alterações em rebanhos brasileiros, como o gene *FecG* em ovelhas Santa Inês (Melo et al., 2008) e gene *FecG^v* em ovelhas Ile de France (gene *Vacaria*) (Souza et al., 2014). Alguns efeitos raciais também são descritos, raças com maior taxa ovulatória, como ovelhas Finnsheep, East Friesian e Romanov, que foram recentemente trazidas para o Brasil, possuem naturalmente múltiplas ovulações, com produção média de 1,8-2,3 cordeiro/ovelha/ano (Đuričić et al., 2021), com casos extremos de partos com 6-7 cordeiros.

Em um ambiente ideal, com relação a genética, nutrição e sanidade, uma ovelha selecionada para parto múltiplo e em sistema de 2 partos/ano, teria capacidade biológica para produzir de 4 a 6 cordeiros por ano, com capacidade de criar e desmamar esses produtos

(Thompson et al., 2023). Em oposição a média no Brasil que gira em torno de 0,8 cordeiro/ovelha/ano, com variação entre as regiões, sendo possível afirmar que os ovinos são animais que subutilizados, quando considerado todo seu potencial.

Eficiência reprodutiva e produtiva

Dentre os índices zootécnicos necessários para o sucesso, encontra-se em destaque a eficiência reprodutiva. Dado esse, referente ao desempenho reprodutivo dos carneiros e das matrizes, além da sobrevivência dos cordeiros até o desmame. A eficiência reprodutiva pode ser calculada a partir da divisão do número total de cordeiros desmamados pelo total de matrizes aptas para reprodução. Desse modo, as três principais maneiras de melhorar a eficiência reprodutiva de um rebanho são: aumentar fertilidade; aumentar prolificidade; e diminuir mortalidade dos cordeiros (Fonseca, 2006).

A fertilidade compreende a capacidade, tanto do macho quanto da fêmea, de produzir descendentes. Esse é um parâmetro extremamente complexo, envolvendo não só a capacidade reprodutiva do animal, mas também fatores como: saúde geral, ambiente, nutrição, fotoperíodo e estresse. Um animal com grande capacidade reprodutiva pode não conseguir expressar todo seu potencial se estiver com manejo e ambiente inadequado (Ajafar et al., 2022; Moraes et al., 2020). A aptidão reprodutiva do animal pode ser avaliada individualmente por exames clínicos específicos (andrológico para machos e ginecológico para fêmeas), utilizados para compreender o *status* reprodutivo do animal naquele momento. Outro parâmetro utilizado para compreender a fertilidade do rebanho é a taxa de prenhez, que indica a porcentagem de fêmeas gestantes em relação ao total de fêmeas aptas. De maneira geral, para melhorar a fertilidade do rebanho, é necessário que seja feita seleção dentro da propriedade a partir do descarte de animais que apresentem baixo desempenho reprodutivo dentro desse ambiente, bem como garantir que o rebanho esteja saudável e com nutrição adequada (Al-Thuwaini, 2021).

Por sua vez, a prolificidade é uma característica associada ao número de cordeiros nascidos por parto. Em ovinos, o aumento da prolificidade é consequência de ovulações múltiplas (Moraes et al., 2020), que está correlacionado a fatores genéticos, mas pode ser potencializada dentro do rebanho por meio de estratégias nutricionais, como o *flushing* (Scaramuzzi and Martin, 2008); uso de hormônios que atuem no desenvolvimento folicular, como a gonadotrofina coriônica equina (eCG) (Abecia et al., 2012); efeito macho (Fabre-Nys et al., 2016); e manejos reprodutivos que utilizem a seu favor a sazonalidade dos ovinos (Rosa and Bryant, 2003), focando a reprodução no final do verão e outono, momento com alto percentual de ciclicidade e número de ovulações por ovelha naturalmente.

Contudo, o aumento da prolificidade traz consigo uma polêmica: o nascimento de cordeiros de partos múltiplos, que são muitas vezes associado a animais com baixo peso ao nascer, menor vigor, menor peso ao desmame e maior mortalidade perinatal (Christley et al., 2003; Scales et al., 1986), sendo esses problemas agravados com o aumento do número de cordeiros por parto (>2 cordeiros/parto). Desse modo, o aumento da prolificidade só era visto como viável, em sistemas com cuidados neonatais intensivos, como em várias produções no Reino Unido (Binns et al., 2002). Todavia, é possível contornar essas adversidades relacionadas a prenhez gemelares e trigemelares, permitindo que esses cordeiros tenham uma gestação adequada, mantendo a matriz em bom estado nutricional, para que consigam nascer com vigor

adequado, se coloquem de pé e ingiram o colostro rapidamente (Dwyer and Bünger, 2012; Mousa-Balabel, 2010).

Em contrapartida, o nascimento de cordeiros simples está associado a maior porcentagem de partos distócicos, principalmente quando matrizes com gestação simples recebem maior aporte nutricional no terço final da gestação, quando ocorre a maior parte do crescimento fetal, resultando no nascimento de cordeiros com peso ao nascer maior do que o indicado (Everett-Hincks and Dodds, 2008; Yapi et al., 1990). Tendo esses fatores em mente, o controle reprodutivo na estação de monta, controle de ciclo estral, inseminação artificial, ou métodos de monitoramento simples, como a marcação das coberturas em sistema de monta natural, quando associado ao diagnóstico de gestação das matrizes, identificando gestações simples e gemelares, permitem o conhecimento da dispersão dos partos e períodos, possibilitando um manejo diferencial de acordo com a demanda energética individual de cada matriz e a viabilidade de cuidados intensivos neste período.

Por mais que o fator de mortalidade em cordeiros de parto gemelar possa ser minimizado com o manejo adequado, em condições extensivas de sistemas pastoril, cordeiros simples tendem a uma menor mortalidade e um maior GMD do nascimento a desmama, por não haver a competição pela nutrição uterina e durante amamentação, que ocorre em ovinos de parto múltiplo (Hammond et al., 2022). Portanto, é possível afirmar que a produtividade individual, em questão de quilos para abate, é maior em cordeiros de parto simples. Entretanto, quando avaliado a produção de quilos de cordeiro por matriz durante a vida (Gonzalez et al., 1986) e produção por área, a produtividade pende a ser maior com matrizes que desmamaram dois ou mais cordeiros na mesma estação (Pettigrew et al., 2019).

Não obstante, apesar das vantagens com o aumento da prolificidade de ovelhas, em rebanhos neozelandeses, Moloney et al. (2023) verificaram a existência de um platô dos benefícios alcançados com a prolificidade. Taxa de parição (cordeiros nascidos / matrizes expostas a reprodução) superior a 140%, sugere que é melhor para o negócio focar em estratégias que visem aumentar o peso dos cordeiros ao desmame, ao invés de seguir investindo no aumento do número de cordeiros. Os valores de taxa de parição muito acima dos 140% recomendado, sugerem uma maior proporção de partos múltiplos com 3 ou mais cordeiros, maior mortalidade e mais tempo dentro da propriedade até atingir peso para abate.

Essa, todavia, ainda não é a realidade da ovinocultura do Brasil, onde as taxas de parição raramente ultrapassam a marca dos 100% nos estudos disponíveis (Lehuteur et al., 2007; Mexia et al., 2004; Oliveira et al., 2016; Ribeiro et al., 2002; Soares, 2012). Logo, em um primeiro momento, é importante o aumento sustentável da prolificidade dos rebanhos, com foco em minimizar a mortalidade associada, sendo o controle dos processos reprodutivos envolvidos e biotecnologias reprodutivas associadas, de extrema importância para essas melhorias dos índices produtivos.

Para alcançar uma ovinocultura rentável, eficiente ambientalmente e produtiva, a otimização dos processos reprodutivos são fundamentais. Algumas dessas estratégias consistem na redução da idade a cobertura de cordeiras e o *accelerated lambing* (Vanimisetti and Notter, 2012), que trabalha o aumento do número de partos/ovelha/ano, incrementando a produção durante a vida da matriz (El-Saied et al., 2006). A antecipação da idade a reprodução das matrizes, permite retorno financeiro desde seu primeiro ano, aumentando a produção de cordeiros por fêmeas aptas. De acordo com Kenyon and Corner-Thomas (2022) em sistemas

extensivos, caso a propriedade tenha condições de atender todas necessidades da borrega, é vantajoso o início antecipado da vida reprodutiva.

Para redução do período entre partos, o método *accelerated lambing* se caracteriza pela indução de 2 partos ao ano (2/1), 3 partos em 2 anos (3/2) ou 5 partos em 3 anos (5/3), leva a um aumento da eficiência produtiva, por diminuir o intervalo entre partos (IEP) (Smith, 2006), permitindo um maior e mais rápido desfrute por matriz ao longo da sua vida produtiva. Além disso, esse processo, permite reduzir a sazonalidade da produção de carne ovina, suprindo o mercado em épocas com menor oferta. Todavia, esse método demanda uma ovinocultura de ponta, com capacidade de suprir a demanda extra de energia (Matthews, 1990), além de tornar necessário o uso de protocolos hormonais ou então de seleção de fêmeas com sazonalidade pouco marcante (Tosh et al., 2002), por necessitar que as matrizes ovulem fora da estação reprodutiva. Dentro desse modelo, as datas de encarneamento e parição variam ao longo de 7 anos, dificultando a realização em regiões com forte efeito estacional.

Conclusão

O potencial reprodutivo da ovelha possibilita que avanços em biotécnicas reprodutivas e produtivas possam ser estudados. Principalmente por pesquisas aplicadas, com possibilidades de uso em curto espaço de tempo, e com reflexo sobre produção e rentabilidade para produtores. Muitas pesquisas precisam ainda serem realizadas para obtenção de um levantamento atualizado dos padrões e potencialidades produtivas da ovinocultura no Brasil, informações precisas e aplicáveis às realidades locais, distintas dentre as regiões brasileiras.

Referências

- Abecia, J., Forcada, F., González-Bulnes, A.,** 2012. Hormonal control of reproduction in small ruminants. *Animal reproduction science* 130, 173-179.
- Abecia, J.A., Forcada, F., González-Bulnes, A.,** 2011. Pharmaceutical control of reproduction in sheep and goats. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 27, 67-79.
- Ajafar, M.H., Kadhim, A.H., AL-Thuwaini, T.M.,** 2022. The reproductive traits of sheep and their influencing factors. *J Reviews in Agricultural Science* 10, 82-89.
- Al-Thuwaini, T.M.,** 2021. The relationship of hematological parameters with adaptation and reproduction in sheep; A review study. *J Iraqi Journal of Veterinary Sciences* 35, 575-580.
- Balaro, M.F.A., da Fonseca, J.F., Oba, E., da Cruz Cardoso, E., Brandão, F.Z.,** 2014. Is the Santa Inês sheep a typical non-seasonal breeder in the Brazilian Southeast? *J Tropical animal health production* 46, 1533-1537.
- Binns, S., Cox, I., Rizvi, S., Green, L.,** 2002. Risk factors for lamb mortality on UK sheep farms. *J Preventive Veterinary Medicine* 52, 287-303.
- Christley, R., Morgan, K., Parkin, T., French, N.,** 2003. Factors related to the risk of neonatal mortality, birth-weight and serum immunoglobulin concentration in lambs in the UK. *J Preventive Veterinary Medicine* 57, 209-226.
- Dias, J., Miranda, V., Oliveira, F., Junior, S.V., Haas, C., Costa, V., Lucia Jr, T., Vieira, A., Corcini, C., Gasperin, B.,** 2020. Treatment with eCG and hCG to induce onset of

- estrous cycles in ewes during the non-breeding season: Effects on follicular development and fertility. *Animal reproduction science* 212, 106232.
- Duričić, D., Dobos, A., Grbavac, J., Stiles, C., Bacan, I., Vidas, Ž., Marković, F., Kočila, P., Samardžija, M.,** 2021. Climate impacts on reproductive performance of Romanian sheep in the moderate climate. *Journal of Animal Behaviour Biometeorology* 10, 0-0.
- Dwyer, C.M., Bünger, L.,** 2012. Factors affecting dystocia and offspring vigour in different sheep genotypes. *Preventive veterinary medicine* 103, 257-264.
- El-Saied, U., de la Fuente, L., San Primitivo, F.,** 2006. Lifetime traits comparison between annual and accelerated lambing systems for dairy ewes. *Livestock Science* 101, 180-190.
- Everett-Hincks, J., Dodds, K.,** 2008. Management of maternal-offspring behavior to improve lamb survival in easy care sheep systems. *Journal of animal science* 86, E259-E270.
- Fabre-Nys, C., Chanvallon, A., Dupont, J., Lardic, L., Lomet, D., Martinet, S., Scaramuzzi, R.J.,** 2016. The “ram effect”: A “non-classical” mechanism for inducing LH surges in sheep. *PLoS one* 11, e0158530.
- Fonseca, J.F.,** 2006. Otimização da eficiência reprodutiva em caprinos e ovinos.
- Geenty, K.G., Brien, F.D., Hinch, G.N., Dobos, R.C., Refshauge, G., McCaskill, M., Ball, A.J., Behrendt, R., Gore, K.P., Savage, D.B., Harden, S., Hocking-Edwards, J.E., Hart, K., van der Werf, J.H.J.,** 2014. Reproductive performance in the Sheep CRC Information Nucleus using artificial insemination across different sheep-production environments in southern Australia. *Animal Production Science* 54, 715-726.
- Gonzalez, R., Bonnet, R., Guerra, J., Labuonora, D.,** 1986. Lifetime productivity of single- and twin-born Corriedale sheep and their dams. *Australian Journal of Experimental Agriculture* 26, 631-637.
- Gootwine, E.,** 2020. Invited review: Opportunities for genetic improvement toward higher prolificacy in sheep. *Small Ruminant Research* 186, 106090.
- Hammond, K.J., Sandoval, E., McKenzie, C.M., Lees, S., Pacheco, D., McCoard, S.A.,** 2022. The effect of a fodder beet versus rye-grass grazing regime during mid-to-late gestation twin-bearing ewes on dam and progeny performance and lamb survival. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 65, 145-162.
- Hinch, G., Brien, F.,** 2013. Lamb survival in Australian flocks: a review. *Animal Production Science* 54, 656-666.
- Kenyon, P.R., Corner-Thomas, R.A.,** 2022. Breeding Ewe Lambs: An Australasian Perspective. *Animals* 12, 3207.
- Lehuteur, C.M., Lopes, G.F., Acker, M.C., Souza, F.M.d., Carnesella, S.,** 2007. Taxa de prenhez em rebanhos ovinos do Rio Grande do Sul no período reprodutivo de 2007. *Salão de Iniciação Científica. Livro de resumos. Porto Alegre: UFRGS.*
- Matthews, D.,** 1990. The role of private practitioners in accelerated lambing. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 6, 585-595.
- Melo, E.O., Silva, B.D.M., Castro, E.A., Silva, T.A.S.N., Paiva, S.R., Sartori, R., Franco, M.M., Souza, C.J.H., Neves, J.P.,** 2008. A Novel Mutation in the Growth and Differentiation Factor 9 (GDF9) Gene Is Associated, in Homozygosis, with Increased Ovulation Rate in Santa Ines Sheep. *Biology of reproduction* 78, 141-141.

- Mexia, A.A., Macedo, F.d.A.F.d., Alcalde, C.R., Sakaguti, E.S., Martins, E.N., Zundt, M., Yamamoto, S.M., Macedo, R.M., 2004.** Desempenhos reprodutivo e produtivo de ovelhas Santa Inês suplementadas em diferentes fases da gestação. *Revista Brasileira de Zootecnia* 33, 658-667.
- Mies Filho, A., Barreto, J.F., 1949.** Noções sobre reprodução dos animais e inseminação artificial. Ministério da Agricultura, Serviço de Informação Agrícola.
- Moloney, A.J., Tozer, P.R., Morris, S.T., Kenyon, P.R., 2023.** Bigger Lambs or More Lambs: The Conundrum for New Zealand Lamb Producers. *Livestock Science*, 105204.
- Moraes, J., de Souza, C., Oliveira, J., 2020.** Valor da introdução do gene Booroola em rebanhos comerciais para produção de carne ovina. Comunicado Técnico - EMBRAPA.
- Mousa-Balabel, T.M., 2010.** The relationship between sheep management and lamb mortality. *World Academy of Science, Engineering and Technology* 41, 1201-1206.
- Oliveira, F.C., Oliveira, P.A., Cunha Filho, N.A., Aguiar, C.L.G., Pappen, F.G., Ruas, J.L., Farias, N.A.R., 2016.** The incidence and productive significance of ovine toxoplasmosis in Southern Brazil. *Ciencia Rural* 46, 1618-1621.
- Pettigrew, E., Hickson, R., Morris, S., Lopez-Villalobos, N., Pain, S., Kenyon, P., Blair, H., 2019.** The effects of birth rank (single or twin) and dam age on the lifetime productive performance of female dual purpose sheep (*Ovis aries*) offspring in New Zealand. *PloS one* 14, e0214021.
- Ribeiro, L.A.O., Gregory, R.M., Mattos, R.C., 2002.** Prenhez em rebanhos ovinos do Rio Grande do Sul-Brasil. *Ciência Rural* 32, 637-641.
- Rosa, H.J., Bryant, M.J., 2003.** Seasonality of reproduction in sheep. *Small ruminant research* 48, 155-171.
- Scales, G., Burton, R., Moss, R., 1986.** Lamb mortality, birthweight, and nutrition in late pregnancy. *New Zealand journal of agricultural research* 29, 75-82.
- Scaramuzzi, R., Martin, G., 2008.** The importance of interactions among nutrition, seasonality and socio-sexual factors in the development of hormone-free methods for controlling fertility. *Reproduction in Domestic Animals* 43, 129-136.
- Smith, M.C., 2006.** Veterinary experiences with the Cornell STAR system of accelerated lambing. *Small Ruminant Research* 62, 125-128.
- Soares, F.N., 2012.** Avaliação das características reprodutivas e produtivas de ovinos da raça Santa Inês, criados na mesorregião do nordeste paraense. UFRA,
- Sotgiu, F.D., Porcu, C., Pasciu, V., Dattena, M., Gallus, M., Argiolas, G., Berlinguer, F., Molle, G., 2021.** Towards a Sustainable Reproduction Management of Dairy Sheep: Glycerol-Based Formulations as Alternative to eCG in Milked Ewes Mated at the End of Anoestrus Period. *Animals* 11, 922.
- Souza, C., McNeilly, A., Benavides, M., Melo, E., Moraes, J., 2014.** Mutation in the protease cleavage site of GDF 9 increases ovulation rate and litter size in heterozygous ewes and causes infertility in homozygous ewes. *Animal Genetics* 45, 732-739.
- Thompson, A.N., Allington, T., Blumer, S., Cameron, J., Kearney, G., Kubeil, L., Lockwood, A., Trompf, J., Winslow, E., Kenyon, P., 2023.** Reproductive Performance of Triplet-Bearing Ewes on Commercial Farms and Research Priorities

Identified by Sheep Producers to Improve the Survival of Triplet-Bearing Ewes and Their Lambs. *Animals* 13, 1258.

- Tosh, J., Wilton, J., Kennedy, D.,** 2002. Heritability of fertility in four seasons for ewes under accelerated lambing. In: 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 19-23 August, Montpellier, France.
- Vanimisetti, H., Notter, D.,** 2012. Opportunities for genetic evaluation of reproductive performance in accelerated lambing systems. *Livestock Science* 148, 134-145.
- Viana, J.G.A., Waquil, P.D.,** 2020. Ovinocultura no Rio Grande do Sul e Uruguai: uma análise institucional e evolucionária da trajetória econômica. Instituições, regras e hábitos: proposições teóricas e aplicadas para estudos rurais. Curitiba: Editora CRV, 2020.[recurso eletrônico].
- Yapi, C., Boylan, W., Robinson, R.,** 1990. Factors associated with causes of preweaning lamb mortality. *Preventive Veterinary Medicine* 10, 145-152.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da biologia da reprodução é fundamental para a compreensão dos funcionamentos dos processos, visto que é com o entendimento desses que novas biotecnologias reprodutivas se baseiam. Ainda há muito a ser estudado nessa área, principalmente com as descobertas relativamente recentes a respeito das kisspeptinas e outros mediadores dos neurônios de GnRH que futuramente talvez trarão inovações para a área.

A melhoria da eficiência reprodutiva é essencial para rentabilidade da ovinocultura, visando o cenário atual. Os ovinos são animais com enormes capacidades ainda a serem exploradas e, para tal, é necessário o entendimento principalmente do ciclo estral e de como manipulá-lo. O controle do ciclo estral é um passo fundamental para a aplicação das biotécnicas reprodutivas. Contudo, os protocolos para ovinos continuam apresentando resultados muito variáveis, sendo afetados por diversos fatores intrínsecos e extrínsecos aos animais. Além disso, a busca por melhores índices reprodutivos a baixo custo é contínua, embora muitas vezes esses fatores sejam inversamente proporcionais.

Dentre os principais hormônios envolvidos no ciclo estral está a progesterona, utilizada de diversas formas, fontes e vias nos protocolos de sincronização e indução ao estro. A progesterona apresenta-se como uma peça chave de extrema importância na maioria dos protocolos, mas que pode ser melhorada. A busca por uma metodologia eficiente, fácil, acessível e sustentável para manutenção dos níveis de progesterona sobreluteais nos animais, segue vigente.

De maneira geral, ainda há muitas melhorias a serem testadas para aumento da prenhez em manejos de controle de ciclo, sendo os dados atuais em ovinos ainda muito variáveis. A realização desse trabalho de conclusão me auxiliou a ampliar meus conhecimentos e esclarecer dúvidas sobre a neuroendocrinologia e controle de cio específicos nesta espécie. No entanto, também despertou em mim a curiosidade acerca de oportunidades até então não investigadas dentro da cadeia, impulsionando meu desejo de aprofundar meus conhecimentos e explorar novas ideias.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABECIA, J. A.; FORCADA, F.; GONZÁLEZ-BULNES, A. Pharmaceutical Control of Reproduction in Sheep and Goats. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 27, n. 1, p. 67-79, 2011.
- AJAFAR, M. H.; KADHIM, A. H.; AL-THUWAINI, T. M. The Reproductive Traits of Sheep and Their Influencing Factors. **Reviews in Agricultural Science**, v. 10, 2022.
- AL-THUWAINI, T. M. The relationship of hematological parameters with adaptation and reproduction in sheep; a review study. **Iraqi Journal of Veterinary Sciences**, v. 35, n. 3, 2021.
- ALVIGGI, C. *et al.* A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 11, n. 1, 2013.
- AMORIM, C. A. *et al.* Quantitative and qualitative analysis of the effectiveness of a mechanical method for the isolation of preantral follicles from ovine ovaries. **Theriogenology**, v. 53, n. 6, 2000.
- BALARO, M. F. A. *et al.* Is the Santa Inês sheep a typical non-seasonal breeder in the Brazilian Southeast? **Tropical Animal Health and Production**, v. 46, n. 8, 2014.
- BARTLEWSKI, P. M.; BABY, T. E.; GIFFIN, J. L. Reproductive cycles in sheep. **Animal Reproduction Science**, v. 124, n. 3–4, p. 259–268, 2011.
- BEATO, M.; KLUG, J. Steroid hormone receptors: An update. **Human Reproduction Update**, v. 6, n. 3, p. 225-236, 2000.
- BINNS, S. H. *et al.* Risk factors for lamb mortality on UK sheep farms. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 52, n. 3–4, 2002.
- BOFILL, F. J. **A Reestruturação da Ovinocultura Gaúcha**. Guaíba: Livraria e Editora Agropecuária, 1996.
- BROWN, G. A.; VUKOVICH, M.; KING, D. S. Testosterone prohormone supplements. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 38, n. 8, p. 1451-1461, 2006.
- CHRISTLEY, R. M. *et al.* Factors related to the risk of neonatal mortality, birth-weight and serum immunoglobulin concentration in lambs in the UK. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 57, n. 4, 2003.
- CORDERO, M. O. *et al.* Pregnancy and litter size, but not lamb sex, affect feed intake and wool production by merino-type ewes. **Animals**, v. 9, n. 5, 2019.

- CRAIG, J. *et al.* Gonadotropin and intra-ovarian signals regulating follicle development and atresia: The delicate balance between life and death. **Frontiers in Bioscience**, v. 12, n. 10, 2007.
- D'AVILA, C. A. *et al.* Injectable progesterone for estrus and ovulation induction in seasonal anestrous ewes. **Livestock Science**, v. 265, p. 105070, 2022.
- DELIGIANNIS, C. *et al.* Synchronization of ovulation and fixed time intrauterine insemination in ewes. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 40, n. 1, 2005.
- DING, Z. *et al.* Regulation of progesterone during follicular development by FSH and LH in sheep. **Animal Reproduction**, v. 19, n. 2, 2022.
- DUN, R. B.; GREWAL, R. S. A comparison of the productive performance of single and twin born Merino ewes. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 3, n. 10, 1963.
- DUTT, R. H.; CASIDA, L. E. Alteration of the estrual cycle in sheep by use of progesterone and its effect upon subsequent ovulation and fertility. **Endocrinology**, v. 43, n. 4, p. 208–217, 1948.
- DWYER, C. M.; BÜNGER, L. Factors affecting dystocia and offspring vigour in different sheep genotypes. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 103, n. 4, 2012.
- EL-SAIED, U. M.; LA FUENTE, L. F. DE; SAN PRIMITIVO, F. Lifetime traits comparison between annual and accelerated lambing systems for dairy ewes. **Livestock Science**, v. 101, n. 1–3, 2006.
- EMBRAPA. Carne ovina na mesa do Brasileiro. **Revista da Embrapa Pecuária Sul**, n. 10, 2018.
- EMA; CVMP. **Summary Report: Flugestone Acetate**. London: Agência Europeia de Medicamentos, maio 2005. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/flugestone-acetate-summary-report-4-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf>. Acesso em: 9 ago. 2023.
- EMA; MRL. **Summary Report: Medroxyprogesterone Acetate**. London: Agência Europeia de Medicamentos, julho 1996. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/medroxyprogesterone-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf>. Acesso em: 9 ago. 2023.
- EVANS, A. C. O. *et al.* Waves of follicle development during the estrous cycle in sheep. **Theriogenology**, v. 53, n. 3, 2000.
- EVANS, A. C. O. Characteristics of ovarian follicle development in domestic animals. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 38, n. 4, p. 240–246, 2003.
- EVERETT-HINCKS, J. M.; DODDS, K. G. Management of maternal-offspring behavior to improve lamb survival in easy care sheep systems. **Journal of animal science**, v. 86, n. 14,

2008.

FABRE-NYS, C. *et al.* The “ram effect”: A “non-classical” mechanism for inducing LH surges in sheep. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, 2016.

FAIR, T. Follicular oocyte growth and acquisition of developmental competence. **Animal Reproduction Science**, v. 78, n. 3–4, 2003.

FIERRO, S. *et al.* The use of prostaglandins in controlling estrous cycle of the ewe: A review. **Theriogenology**, v. 79, n. 3, p. 399–408, 2013.

FONSECA, J. F. Otimização da Eficiência Reprodutiva em Caprinos e Ovinos. **Embrapa Caprinos**, 2011.

GAROSSI, M. T. *et al.* Reproductive performance in out-of-breeding season of fatty ewes using implant norgestomet with or without PMSG. **Tropical animal health and production**, v. 44, n. 5, p. 965–968, 2012.

GAROSSI, M. T. *et al.* The effect of medroxyprogesterone acetate with or without eCG on conception rate of fat-tail ewes in out of breeding season. **Tropical Animal Health and Production**, v. 52, n. 4, 2020.

GEENTY, K. G. *et al.* Reproductive performance in the Sheep CRC Information Nucleus using artificial insemination across different sheep-production environments in southern Australia. **Animal Production Science**, v. 54, n. 6, 2014.

GONZALEZ, R. *et al.* Lifetime Productivity of Single- and Twin-Born Corriedale Sheep and their Dams. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 26, n. 6, 1986.

GONZALEZ-BULNES, A. *et al.* Seventy years of progestagen treatments for management of the sheep oestrous cycle: where we are and where we should go. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 32, n. 5, p. 441–452, 2020.

GOODMAN, R. L.; KARSCH, F. J. Pulsatile Secretion of Luteinizing Hormone: Differential Suppression by Ovarian Steroids*. **Endocrinology**, v. 107, n. 5, p. 1286–1290, 1980.

GOOTWINE, E. Invited review: Opportunities for genetic improvement toward higher prolificacy in sheep. **Small Ruminant Research**, v. 186, 2020.

GÜNER, B.; KARAKAYA BİLEN, E. Comparison of fertility parameters in Romanov sheep synchronized with progesterone-based protocol plus PMSG or GnRH. **Turkish Journal of Veterinary Research**, v. 6, n. 2, 2022.

HÄGGSTRÖM, M.; RICHFIELD, D. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. **WikiJournal of Medicine**, v. 1, n. 1, 2014.

HAMEED, N. *et al.* Approaches of estrous synchronization in sheep: developments during the

last two decades: a review. **Tropical Animal Health and Production**, v. 53, n. 5, p. 1–10, 2021.

HAMMOND, K. J. *et al.* The effect of a fodder beet versus rye-grass grazing regime during mid-to-late gestation twin-bearing ewes on dam and progeny performance and lamb survival. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, v. 65, n. 2–3, 2022.

HASHEMI, M.; SAFDARIAN, M.; KAFI, M. Estrous response to synchronization of estrus using different progesterone treatments outside the natural breeding season in ewes. **Small Ruminant Research**, v. 65, n. 3, p. 279–283, 2006.

HERBISON, A. E. A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 57, p. 100837, 2020.

HINCH, G. N.; BRIEN, F. Lamb survival in Australian flocks: A review. **Animal Production Science**, v. 54, n. 6, p. 656–666, 2014.

JEONG, S. H. *et al.* Risk assessment of growth hormones and antimicrobial residues in meat. **Toxicological Research**, v. 26, n. 4, 2013.

KULAKSIZ, R.; UÇAR, Ö.; DAŞKIN, A. Effects of FGA sponge and Ovsynch based protocols on reproductive performance of fat-tailed ewes during the breeding season. **Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, v. 19, n. 4, 2013.

KUMAR, P.; SHARMA, A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. **Journal of Human Reproductive Sciences**, v. 7, n. 3, p. 170, 2014.

LAI, P. C. *et al.* Fetal-maternal distribution of ovine alpha-fetoprotein. **The American journal of physiology**, v. 235, n. 1, 1978.

LARKIN, S.; ANSORGE, O. **Development and Microscopic Anatomy of The Pituitary Gland**. South Dartmouth: Endotext [Internet], 2017.

LEHUGEUR, C. M. *et al.* Taxa de prenhez em rebanhos ovinos do Rio Grande do Sul no período reprodutivo de 2007. **Salão de Iniciação Científica (UFRGS)**, 2007.

LIMA, D. F. *et al.* Effectiveness of a low-dose norgestomet ear implant in short-term protocols to induce estrus in ewes during the non-breeding season in Brazil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 48, 2019.

LUNARDI, R. *et al.* Rendimento de soja em sistema de integração lavoura-pecuária: Efeito de métodos e intensidades de pastejo. **Ciência Rural**, v. 38, n. 3, 2008.

MAGOFFIN, D. A. Ovarian theca cell. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 37, n. 7, p. 1344–1349, 2005.

MAGON, N. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas. **Indian Journal of**

Endocrinology and Metabolism, v. 15, n. 4, 2011.

MAKINO, S. The Chromosome Complexes in Goat (*Capra hircus*) and Sheep (*Ovis aries*) and Their Relationship (Chromosome studies in domestic mammals, II). **CYTOLOGIA**, v. 13, n. 1, 1943.

MALPAUX, B. *et al.* Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. **Brain Research Bulletin**, v. 44, n. 4, 1997.

MARTINEZ-ROS, P. *et al.* Intravaginal Device-Type and Treatment-Length for Ovine Estrus Synchronization Modify Vaginal Mucus and Microbiota and Affect Fertility. **Animals**, v. 8, n. 12, p. 226, 2018.

MARTINEZ-ROS, P.; GONZALEZ-BULNES, A. Efficiency of cidr-based protocols including GnRH instead of eCG for estrus synchronization in sheep. **Animals**, v. 9, n. 4, 2019.

MATTHEWS, D. The role of private practitioners in accelerated lambing. The Veterinary clinics of North America. **Food animal practice**, v. 6, n. 3, p. 585-595, 1990.

MCNATTY, K. P. *et al.* Preovulatory follicular development in sheep treated with PMSG and/or prostaglandin. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 65, n. 1, 1982.

MELO, E. O. *et al.* A Novel Mutation in the Growth and Differentiation Factor 9 (GDF9) Gene Is Associated, in Homozygosis, with Increased Ovulation Rate in Santa Ines Sheep. **Biology of Reproduction**, v. 78, n. 1, 2008.

MESIANO, S. Progesterone – Historical perspective. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 223, p. 106-157 2022.

MEXIA, A. A. *et al.* Desempenhos reprodutivo e produtivo de ovelhas Santa Inês suplementadas em diferentes fases da gestação. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 33, n. 3, 2004.

MIES FILHO, A.; BARRETO, J. F. **Noções sobre reprodução dos animais e inseminação artificial**. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, 1949.

MOORE, R. K.; ERICKSON, G. F.; SHIMASAKI, S. Are BMP-15 and GDF-9 primary determinants of ovulation quota in mammals? **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 8, p. 356-361, 2004.

MORAES, J. C. F.; SOUZA, C. J. H. DE; OLIVEIRA, J. C. P. Valor da introdução do gene Booroola em rebanhos comerciais para produção de carne ovina. **Embrapa Pecuária Sul**, 2020.

MOTTA, J. C. L. *et al.* Interactions of circulating estradiol and progesterone on changes in endometrial area and pituitary responsiveness to GnRH. **Biology of Reproduction**, v. 103, n. 3, 2020.

- MOUSA-BALABEL, T. M. The relationship between sheep management and lamb mortality. **World Academy of Science, Engineering and Technology**, v. 65, 2010.
- MURPHY, B. D.; MARTINUK, S. D. Equine Chorionic Gonadotropin. **Endocrine Reviews**, v. 12, n. 1, p. 27–44, 1991.
- NEILL, J. D. *et al.* **Knobil and neill's physiology of reproduction**. 3. ed. Cambridge: Academic Press, 2006. p. 3296.
- NISWENDER, G. D. *et al.* Luteal function: The estrous cycle and early pregnancy. **Biology of Reproduction**. v. 50, n. 2, p. 239-247, 1994.
- NISWENDER, G. D. Molecular control of luteal secretion of progesterone. **Reproduction**, v. 123, n. 3, p. 333-339, 2002.
- NOGUEIRA FILHO, A.; FIGUEIREDO JÚNIOR, C. A.; YAMAMOTO, A. **Mercado de carne, leite e pele de caprinos e ovinos no Nordeste**. Fortaleza: Banco do Nordeste do Brasil, 2010.
- OLIVEIRA, F. C. DE *et al.* The incidence and productive significance of ovine toxoplasmosis in Southern Brazil. **Ciência Rural**, v. 46, n. 9, 2016.
- PAYNE, A. H.; HALES, D. B. Overview of Steroidogenic Enzymes in the Pathway from Cholesterol to Active Steroid Hormones. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 6, p. 947–970, 2004.
- PETTIGREW, E. J. *et al.* The effects of birth rank (single or twin) and dam age on the lifetime productive performance of female dual purpose sheep (*Ovis aries*) offspring in New Zealand. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, 2019.
- PIECHOTA, M. *et al.* Transcriptional signatures of steroid hormones in the striatal neurons and astrocytes. **BMC Neuroscience**, v. 18, n. 1, 2017.
- PURSER, A. F.; YOUNG, G. B. Mortality among twin and single lambs. **Animal Production**, v. 6, n. 3, 1964.
- RATHBONE, M. J. *et al.* Fertility regulation in cattle. **Journal of Controlled Release**, v. 54, n. 2, p. 117-148, 1998.
- RAY, E. E.; SIDWELL, G. M. Effects of Pregnancy, Parturition, and Lactation Upon Wool Production of Range Ewes. **Journal of Animal Science**, v. 23, n. 4, 1964.
- REKAWIECKI, R.; NOWIK, M.; KOTWICA, J. Stimulatory effect of LH, PGE2 and progesterone on StAR protein, cytochrome P450 cholesterol side chain cleavage and 3 β hydroxysteroid dehydrogenase gene expression in bovine luteal cells. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, v. 78, n. 1–4, 2005.
- RIBEIRO, L. A. O.; GREGORY, R. M.; MATTOS, R. C. Prenhez em rebanhos ovinos do Rio

Grande do Sul-Brasil. **Ciência Rural**, v. 32, n. 4, 2002.

RODGERS, R. J.; IRVING-RODGERS, H. F. Formation of the ovarian follicular antrum and follicular fluid. **Biology of Reproduction**, v. 82, n. 6, p. 1021-1029, 2010.

ROMERO, R.; STANCZYK, F. Z. Progesterone is not the same as 17 α -hydroxyprogesterone caproate: Implications for obstetrical practice. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 208, n. 6, p. 421-426, 2013.

ROSA, H. J. D.; BRYANT, M. J. Seasonality of reproduction in sheep. **Small Ruminant Research**, v. 48, n. 3, p. 155-171, 2003.

RUBIANES, E.; MENCHACA, A.; CARBAJAL, B. Response of the 1-5 day-aged ovine corpus luteum to prostaglandin F 2α . **Animal Reproduction Science**, v. 78, n. 1–2, 2003.

RUTTER, S. M. Review: Grazing preferences in sheep and cattle: Implications for production, the environment and animal welfare. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 90, n. 3, 2010.

SANTOS-JIMENEZ, Z. *et al.* Comparative efficiency of oestrus synchronization in sheep with progesterone/eCG and progesterone/GnRH during breeding and non-breeding season. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 55, n. 7, 2020.

SCALES, G. H.; BURTON, R. N.; MOSS, R. A. Lamb mortality, birthweight, and nutrition in late pregnancy. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, v. 29, n. 1, 1986.

SCARAMUZZI, R. J.; MARTIN, G. B. The Importance of Interactions Among Nutrition, Seasonality and Socio-sexual Factors in the Development of Hormone-free Methods for Controlling Fertility. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 43, n. 2, 2008.

SCHUMACHER, M. *et al.* Progesterone synthesis in the nervous system: Implications for myelination and myelin repair. **Frontiers in Neuroscience**, v. 6, p. 10, 2012.

SENGER, P. L. **Pathways to pregnancy and parturition**. 2. ed. Redmond: Current Conceptions, Inc., 2003. p. 373.

SIMPSON, E. R. *et al.* Aromatase cytochrome p450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. **Endocrine Reviews**, v. 15, n. 3, 1994.

SITRUK-WARE, R. New progestogens: A review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. **Drugs and Aging**, v. 21, p. 865-883, 2004.

SKLIAROV, P. *et al.* Induction and synchronization of oestrus in sheep and goats. **Journal of Central European Agriculture**, v. 22, n. 1, p. 39–53, 2021.

SMITH, M. C. Veterinary experiences with the Cornell STAR system of accelerated lambing. **Small Ruminant Research**, v. 62, n. 1-2, p. 125-128, 2006

SMURAWA, T. M.; CONGENI, J. A. Testosterone Precursors: Use and Abuse in Pediatric Athletes. **Pediatric Clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 787-796, 2007.

SOARES, F. N. **Avaliação das características reprodutivas e produtivas de ovinos da raça Santa Inês, criados na mesorregião do nordeste paraense**. 2012. 66 f. Tese (Mestrado em Saúde e Produção Animal na Amazônia) - Universidade Federal Rural da Amazônia, 2012.

SOTGIU, F. D. *et al.* Towards a sustainable reproduction management of dairy sheep: Glycerol-based formulations as alternative to ecg in milked ewes mated at the end of anoestrus period. **Animals**, v. 11, n. 4, 2021.

SOUZA, C. J. H. DE *et al.* Mutation in the protease cleavage site of GDF9 increases ovulation rate and litter size in heterozygous ewes and causes infertility in homozygous ewes. **Animal Genetics**, v. 45, n. 5, p. 732-739, 2014.

SPENCER, T. E.; BAZER, F. W. Biology of progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 7, n. 4, p. 1879-1898, 2002.

STAMATIADES, G. A.; KAISER, U. B. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 463, p. 131-141, 2018.

STEFFAN, J.; POISSONNET, P.; THIBIER, M. Control of oestrus in ewe lambs and yearling ewes with medroxyprogesterone acetate and fluorogestone acetate. **Animal Reproduction Science**, v. 5, n. 3, 1983.

STORMSHAK, F. Biochemical and endocrine aspects of oxytocin production by the mammalian corpus luteum. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 1, p. 1-6, 2003.

SUÁREZ, G. *et al.* Changes in the aerobic vaginal bacterial mucous load and assessment of the susceptibility to antibiotics after treatment with intravaginal sponges in anestrus ewes. **Small Ruminant Research**, v. 63, n. 1-2, p. 39-43, 2006.

SWELUM, A. A. A.; ALOWAIMER, A. N.; ABOUHEIF, M. A. Use of fluorogestone acetate sponges or controlled internal drug release for estrus synchronization in ewes: Effects of hormonal profiles and reproductive performance. **Theriogenology**, v. 84, n. 4, p. 498-503, 2015.

SWELUM, A. A.-A. *et al.* Effects of long-term controlled internal drug release reuse on reproductive performance, hormone profiles, and economic profit of sheep. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 48, 2019.

THOMPSON, A. N. *et al.* Reproductive Performance of Triplet-Bearing Ewes on Commercial Farms and Research Priorities Identified by Sheep Producers to Improve the Survival of Triplet-Bearing Ewes and Their Lambs. **Animals**, v. 13, n. 7, 2023.

TOSH, J. J.; WILTON, J. W.; KENNEDY, D. Heritability of fertility in four seasons for ewes under accelerated lambing. In: **Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, v. 30, n. 8-20, p. 709-712, 2002.

UNGERFELD, R.; RUBIANES, E. Short term primings with different progestogen intravaginal devices (MAP, FGA and CIDR) for eCG-estrous induction in anestrus ewes. **Small Ruminant Research**, v. 46, n. 1, p. 63–66, 2002.

VALLEJO, D. A. *et al.* Pregnancy rates in hair sheep after Ovsynch synchronization and a combined intracervical fixed-time artificial insemination and 10-day mating period. **Veterinary World**, v. 12, n. 11, 2019.

VANIMISETTI, H. B.; NOTTER, D. R. Opportunities for genetic evaluation of reproductive performance in accelerated lambing systems. **Livestock Science**, v. 148, n. 1–2, 2012.

VIANA, J. G. A.; REVILLION, J. P. P.; SILVEIRA, V. C. P. Alternativa de Estruturação da Cadeia de Valor da Ovinocultura no Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Gestão e Desenvolvimento Regional**, v. 9, n. 1, 2013.

VIANA, J. G. A.; SOUZA, R. S. DE. Comportamento dos preços dos produtos derivados da ovinocultura no Rio Grande do Sul no período de 1973 a 2005. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 31, n. 1, 2007.

VIANA, J. G. A.; WAQUIL, P. D. OVINOcultura NO RIO GRANDE DO SUL E URUGUAI: uma análise institucional e evolucionária da trajetória econômica. *Em: INSTITUIÇÕES, REGRAS E HÁBITOS: proposições teóricas e aplicadas para estudos rurais*. Curitiba: Editora CRV, 2020. p. 201–230.

VIGO, F.; LUBIANCA, J. N.; CORLETA, H. VON E. Progestógenos: farmacologia e uso clínico Progestagens: pharmacology and clinical use. **Femina**, v. 39, n. 3, 2011.

VILARIÑO, M.; RUBIANES, E.; MENCHACA, A. Ovarian responses and pregnancy rate with previously used intravaginal progesterone releasing devices for fixed-time artificial insemination in sheep. **Theriogenology**, v. 79, n. 1, p. 206–210, 2013.

VOSS, A. K.; FORTUNE, J. E. Levels of messenger ribonucleic acid for cytochrome p450 17 α -hydroxylase and p450 aromatase in preovulatory bovine follicles decrease after the luteinizing hormone surge. **Endocrinology**, v. 132, n. 5, 1993.

WEBB, R. *et al.* Intra-ovarian regulation of follicular development and oocyte competence in farm animals. **Theriogenology**, v. 68, n. 1, 2007.

WILDEUS, S. Current concepts in synchronization of estrus: Sheep and goats. **Journal of Animal Science**, v. 77, n. 1, p. 47-53, 2000.

WISE, M. E. *et al.* Effect of number of receptors for gonadotropin-releasing hormone on the release of luteinizing hormone. **Biology of Reproduction**, v. 31, n. 5, 1984.

WOODY, C. O. *et al.* Regulation of the estrous cycle in ewes with progestin containing implants: Influence of dose and day of cycle at treatment. **Theriogenology**, v. 19, n. 5, p. 677–684, 1983.

YAPI, C. V.; BOYLAN, W. J.; ROBINSON, R. A. Factors associated with causes of preweaning lamb mortality. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 10, n. 1–2, 1990.

YOUNG, J. M.; MCNEILLY, A. S. Theca: The forgotten cell of the ovarian follicle. **Reproduction**, v. 140, n. 4, p. 489, 2010.

ZAIEM, I. *et al.* Vaginal sponges and different PMSG doses to improve breeding performances of Black Thibar ewes. **Revue de Medecine Veterinaire**, v. 147, p. 305–310, 1996.