
Fisiologia da lactação em coelhas: aspectos comportamentais, anatômicos e fisiológicos

Physiology of lactation in does: behavioral, anatomical and physiological aspects

Fisiología de la lactancia en conejas: aspectos comportamentales, anatómicos y fisiológicos

Silvio Mayke Leite¹, Luany Emanuella Araujo Marciano¹, Natalia Oliva², Larissa Ricardo Leite², João Pedro Nunes Gasque³, Gabriella Goulart Stevanato³, Layane Viana³, Vitória Rodrigues Nunes³, Leandro Dalcin Castilha⁴

¹ Doutorando do Programa de Pós-graduação em Zootecnia (PPZ) - Universidade Estadual de Maringá (UEM), 5790 - Zona 7, Maringá, Paraná, Brasil. [*silviomaykeleite@gmail.com](mailto:silviomaykeleite@gmail.com)

² Mestranda do Programa de Pós-graduação em Zootecnia (PPZ) - Universidade Estadual de Maringá (UEM), 5790 - Zona 7, Maringá, Paraná, Brasil.

³ Graduandos do Departamento de Zootecnia (DZO) - Universidade Estadual de Maringá, 5790 - Zona 7, Maringá, Paraná, Brasil.

⁴ Professor adjunto do Departamento de Zootecnia (DZO) – Universidade Estadual de Maringá, 5790 – Zona 7, Maringá, Paraná, Brasil.

RESUMO – O objetivo com a revisão foi abordar sobre a fisiologia da lactação das coelhas, pontuando sobre a anatomia e a histologia da glândula mamária em todas as fases do seu desenvolvimento até a produção de leite. O período mais crítico na cunicultura é do nascimento ao desmame dos láparos (em torno de 30 dias de vida), momento que ocorre a maior mortalidade do plantel, pois são animais mais sensíveis e dependem exclusivamente dos cuidados maternos durante um período. Durante essa fase, pode ocorrer alguns entraves relacionados a própria matriz, como o desenvolvimento de doença que acomete as glândulas mamárias (mastite ou mamite), a hipogalactia (produção insuficiente de leite ou não produção), abandono da prole e também a morte da fêmea. A fisiologia da lactação se mostra de extrema importância, abordando os comportamentos únicos de lactação e amamentação das coelhas, a composição do leite e as estruturas anatômicas e histológicas das glândulas mamárias, além de todas as fases de desenvolvimento que incluem a formação da glândula mamária, ejeção e secagem do leite (mamogênese, lactogênese, galactopoiese e involução mamária), e também motivos pelos quais pode haver comprometimento da função primordial das mesmas (alimentação dos filhotes). Assim, compreender esses motivos auxilia na melhor tomada de decisão entre os cunicultores, em que, desvendar os processos fisiológicos da lactação das coelhas favorece o entendimento dos ciclos reprodutivos e até mesmo do ritmo reprodutivo empregado na granja. A compreensão da fisiologia de lactação possibilita intervir positivamente desde a alimentação dessas fêmeas até na seleção de animais que serão

utilizados como futuras matrizes, além de diminuir a taxa de mortalidade de láparos até o desmame, beneficiando os sistemas produtivos de coelhos.

Palavras-chaves: aleitamento, galactopoiese, lactogênese, mamogênese, produção de leite

ABSTRACT – The aim of this review was to address the physiology of lactation in rabbits, focusing on the anatomy and histology of the mammary gland in all phases of its development up to milk production. The most critical period in rabbit farming is from birth to weaning of the young, when the highest mortality rate occurs in the herd, as these animals are more sensitive and depend exclusively on maternal care for a period of time. During this phase, some obstacles related to the mother herself may occur, such as the development of some diseases that affect the mammary glands (metritis, mastitis and mastitis), hypogalactia (insufficient milk production or no production), abandonment of the offspring and also the death of the female. At this point, the physiology of lactation is extremely important, addressing the unique lactation and nursing behaviors of rabbits, the composition of milk and the anatomical and histological structures of the mammary glands, in addition to all the developmental phases that include the formation of the mammary gland, ejection and drying of milk (mammogenesis, lactogenesis, galactopoiesis and mammary involution), and also reasons why their primary function (feeding of the young) may be compromised. Thus, understanding these reasons helps rabbit farmers to make better decisions, in which, by unraveling the physiological processes of rabbit lactation, it favors the understanding of the reproductive cycles and even the reproductive rhythm used on the farm. Understanding the physiology of lactation makes it possible to intervene positively, from the feeding of these females to the selection of animals that will be used as future does, in addition to reducing the mortality rate of young animals until weaning, benefiting rabbit production systems.

Key Words: breastfeeding, galactopoiesis, lactogenesis, mammogenesis, milk production

RESUMEN – El objetivo de esta revisión fue abordar la fisiología de la lactancia en conejos, centrándose en la anatomía e histología de la glándula mamaria en todas las fases de su desarrollo hasta la producción de leche. El periodo más crítico en la cunicultura es desde el nacimiento hasta el destete de las crías, momento en el que se produce la mayor tasa de mortalidad en la manada, ya que estos animales son más sensibles y dependen exclusivamente de los cuidados maternos durante un periodo de tiempo. Durante esta fase pueden ocurrir algunos obstáculos relacionados con la propia matriz, como el desarrollo de algunas enfermedades que afectan a las glándulas mamarias (metritis, mastitis y mamitis), hipogalactia (producción insuficiente de leche o nula producción), abandono de las crías y también la muerte de la hembra. En este punto, la fisiología de la lactancia es de suma importancia, abordando los comportamientos únicos de lactancia y amamantamiento de las conejas, la composición de la leche y las estructuras anatómicas e histológicas de las glándulas mamarias, además de todas las fases de desarrollo que incluyen la formación de la glándula mamaria, eyección y secado de la leche (mamogénesis, lactogénesis, galactopoyesis e involución mamaria), y también las razones por las cuales su función primaria (alimentación de las crías) puede verse comprometida. Por lo tanto, comprender estas razones ayuda a los cunicultores a tomar mejores decisiones, ya que comprender los procesos fisiológicos de la lactancia de los conejos les ayuda a comprender los ciclos reproductivos e incluso el ritmo reproductivo utilizado en

la granja. Entender la fisiología de la lactancia permite intervenir positivamente, desde la alimentación de estas hembras hasta la selección de los animales que serán utilizados como futuras matrices, además de reducir la tasa de mortalidad de los animales jóvenes hasta el destete, beneficiando los sistemas de producción cúnícola.

Palabras Chaves: amamantamiento, galactopoyesis, lactogénesis, mamogénesis, producción de leche

Introdução

Com vasto potencial produtivo no Brasil e no mundo e com grandes possibilidades de entrega dentro da cadeia produtiva, a cunicultura enfrenta diferentes gargalos, como a falta de estrutura, organização do setor e políticas públicas específicas, além de pouco material genético, abatedouros, processamento da carne de coelho e profissionais qualificados no mercado (Machado & Ferreira et al., 2014). Contudo, para o cunicultor, há outros pontos que se tornam relevantes e podem, se não minimizado ou controlado, trazerem prejuízos para a produção, como a alta mortalidade dos láparos do nascimento ao desmame (Machado et al., 2013; Machado et al., 2018; machado et al., 2021a; leite et al., 2022a).

O período de aleitamento é uma fase crítica para a cunicultura, pois os filhotes são muito sensíveis as intempéries ambientais, não possuem o sistema imunológico totalmente desenvolvido e encontram grandes

dificuldades em manter a homeotermia corporal. Também pode estar relacionado a abortos, infanticídios e partos distócicos (Miranda & Castilha, 2020), uma gama de problemas que se não resolvidos podem gerar maiores complicações. Durante a fase de lactação da fêmea outros imprevistos podem ocorrer, acarretando a alta mortalidade dos filhotes no plantel, como o desenvolvimento de doença que acomete as glândulas mamárias (mastite ou mamite) (Ferreira et al., 2012), a hipogalactia (produção insuficiente de leite ou não produção), abandono da prole e também a morte da matriz (leite et al., 2022a).

Para que empecilhos pertinentes as altas taxas de mortalidade de láparos no período de aleitamento sejam desvendados, é importante compreender a fisiologia da lactação das coelhas, uma vez que possui um papel crucial na sobrevivência da prole, principalmente nos 10 primeiros dias de vida. Por serem animais altriciais, dependem exclusivamente dos cuidados

maternos (Gilbert et al., 2007; Arteaga et al., 2013).

Um ponto que vale especial destaque é o próprio comportamento natural da espécie, que diz muito sobre a relação mãe/filhote e a consolidação da habilidade materna pelas fêmeas (González-Mariscal et al., 1994, 1998, 2016). Diante do exposto, a revisão objetiva abordar sobre a fisiologia da lactação das coelhas, pontuando sobre a anatomia e a histologia da glândula mamária em todas as fases do seu desenvolvimento até a produção de leite.

Desenvolvimento

A glândula mamária (GM) da coelha, assim como das demais espécies mamíferas, possui como principal função a liberação do leite para a alimentação dos filhotes, que cumpre a dupla função de proporcionar proteção e nutrição aos láparos (Mc Clellan et al., 2008; Watson & Khaled, 2008; Lee & Kelleher, 2016; Eisha et al., 2022; Dubbelboer et al., 2023), sendo responsável por substituir as funções da placenta no pós-parto (silva, 2020). No entanto, o surgimento da GM ainda é uma incógnita para a ciência, visto que pouco se tem sobre a origem de tecidos moles a partir de evidências fósseis. Contudo, teorias foram criadas quanto ao

surgimento da glândula mamária, sendo exposta que uma totalmente funcional é anterior a origem dos próprios mamíferos (Mc Clellan et al., 2008).

Oftedal (2002) e Vorbach et al. (2006) trouxeram abordagens inovadoras sobre o desenvolvimento da GM e do período de lactação. Oftedal (2002) pauta o surgimento da GM através das glândulas da pele como glândulas mamárias ancestrais e Vorbach et al. (2006) na evolução da lactação a partir de respostas inflamatórias aos tecidos e à infecção. Entretanto, ambos autores abordam apenas teorias, não sendo uma verdade absoluta da real origem evolutiva da produção de leite e da amamentação pelos mamíferos, tão pouco pelas coelhas.

Mesmo sem a compreensão da origem evolutiva das GMs, estudos anteriores apontam diferentes fases de seu desenvolvimento, desde a fase fetal (mamogênese) até sua involução pós-lactação, compreendendo todos os hormônios envolvidos durante esses processos. Contudo, outros pontos também são de extrema relevância para a compreensão da fisiologia da lactação da coelha, como o comportamento de lactação (comportamento de sucção, frequência de alimentação, duração da

lactação e composição do leite) e a anatomia e histologia da GM.

Comportamento de lactação da coelha

Diferente das demais espécies mamíferas, a fêmea coelha possui padrões distintos de habilidade materna, sendo uma espécie única nos cuidados com a prole (Meza et al., 2015). No entanto, a habilidade materna com a ninhada, assim como em outros animais, consiste em minuciosos comportamentos que contribuem para a sobrevivência dos filhotes, em que fornece alimentos, abrigo e calor, além da proteção contra os predadores externos e até mesmo contra animais da mesma espécie (Olazábal et al., 2013).

Mesmo com padrões diferentes na habilidade materna da coelha, evidências apontam a participação de diferentes hormônios esteroides, proteicos e peptídeos na regulação desses comportamentos entre as espécies mamíferas (González-Mariscal & Poindron, 2002; Rilling & Young, 2014; González-Mariscal et al., 2016). Jiménez et al. (2023) abordaram algumas funções e atividades da gestação e/ou lactação dos coelhos que é dada através do “cérebro materno”, como a construção de tocas e ninhos,

agrupar os filhotes, lamber após nascimento e o ato de amamentar.

Esses comportamentos são controlados pela ação dos níveis de estradiol, progesterona, testosterona e prolactina que ocorrem antes e após o parto (González-Mariscal et al., 2016). González-Mariscal et al. (1994) observaram uma forte correlação entre o estradiol, progesterona e testosterona no início do processo de construção das tocas, no qual a escavação deu início no meio do período gestacional, momento que havia altos níveis de estradiol e progesterona. Já ao final da gestação, houve um declínio da progesterona, com consequente diminuição do comportamento de escavação e início do transporte de material nidificante para o ninho, em torno de dois dias antes do parto. Além disso, os autores expõem que as fêmeas retiram seus pelos como uma resposta ao aumento progressivo do estradiol em conjunto com a secreção de prolactina um a dois dias antes do nascimento dos filhotes.

Extrapolando seus comportamentos da natureza para o sistema produtivo, a matriz constrói, desde o meio da gestação, o ninho, o qual servirá como abrigo para os láparos, arrancando os pelos do ventre e dos membros para os manter aquecidos e camuflar o cheiro para evitar predadores

(Hudson et al., 2000; González-Mariscal et al., 2016). Além disso, adaptaram seus padrões de amamentação, também com intuito de evitar possíveis ataques a toca, amamentando os filhotes, com periodicidade circadiana, apenas uma vez ao dia com duração média de 2 a 5 minutos (Manning et al., 1994; González-Mariscal, 2001; González-Mariscal et al., 2012; Rödel et al., 2012; González-Mariscal et al., 2016; Jiménez & González-Mariscal, 2019) tempo suficiente para os filhotes se alimentarem e se esconderem entre os pelos.

Outro ponto que vale destaque é que a coelha não permanece no ninho durante o dia, fazendo visitas apenas para amamentar, mantendo postura de ventroflexão (cifose) para a entrega do leite (González-Mariscal et al., 2012) e saindo em seguida, denominado de maternidade “ausente” (González-Mariscal et al., 2016), o que evita, na natureza, chamar a atenção de outros animais.

A lactação da coelha segue o padrão de crescimento e desenvolvimento dos filhotes, em que no início da lactação a produção é baixa devido a pouca quantidade de leite consumido pelos láparos (Leite, 2023), aumentando até o pico de lactação, momento que as fêmeas mais produzem

leite, entre 14 a 21 dias (Peaker & Taylor, 1975; El-Maghawry et al. 1993; Xiccato & Trocino, 2010; Ludwiczak et al., 2020). Após essa fase, a produção começa diminuir até cessar por completo, próximo dos 30 dias de lactação (Maertens et al., 2006; El Nagar et al., 2014; Leite, 2023).

O período de lactação da coelha pode sofrer variação de acordo com o ritmo reprodutivo empregado, pois em ritmos semi-intensivo ou intensivo, as matrizes são cobertas ainda durante o período de lactação, fazendo com que as fêmeas promovam um desmame precoce dos láparos. Neste caso, quando os láparos insistem em mamar, a coelha pode apresentar comportamentos agressivos em relação a eles (González-Mariscal et al., 2016).

Esse desmame precoce pelas matrizes, se dá como uma prevenção à liberação do hormônio ocitocina, que atua na ejeção do leite para possível amamentação, mas também nas contrações uterinas para induzir o nascimento dos filhotes (fêmea em lactação e gestação simultânea), o que pode acarretar em aborto espontâneo ou nascimento de láparos prematuros (Ninomiya-Alarcón et al., 2004; Leite et al., 2022a), se fazendo primordial realizar todo o manejo reprodutivo de

forma correta para evitar situações de prejuízo.

O leite da coelha se faz diferente das demais espécies mamíferas, extremamente gorduroso e proteico e pobre em lactose (Bergman & Turner, 1937; Coates et al., 1964; El-Sayiad et al., 1994; Manning et al., 1994; Maertens et al., 2006, El Nagar et al., 2014; Ludwiczak et al., 2020; Leite, 2023). Ainda, comparado ao de outras espécies de interesse zootécnico, o leite da coelha apresenta o triplo dos teores de gordura e proteína do leite bovino e suíno e a metade da lactose (MAERTENS et al., 2006; LEITE, 2023). Isto garante aos filhotes um desenvolvimento inicial acelerado pelo grande adensamento de nutrientes.

Por ser um leite gorduroso, a gordura do leite da coelha contém 70% de ácidos graxos saturados, 13% monoinsaturados e 16% poliinsaturados (Maertens et al., 2006), em que os ácidos graxos saturados são quase que exclusivamente utilizados como fonte de energia e uma parcela para gordura corporal (Ouhayoun et al., 1985; Freitas et al., 2019). Além disso, os ácidos graxos poliinsaturados, compostos pelos ômegas 3, 6 e 9, considerados ácidos graxos essenciais, participam do desenvolvimento do sistema nervoso central, órgãos, anticorpos, dentre outros, garantindo esse desenvolvimento rápido das ninhadas (Freitas et al., 2019). A tabela 1 apresenta a composição nutricional do leite da coelha.

Tabela 1. Composição química do leite da coelha (fêmea híbrida, com 4,2 kg de peso vivo).

Nutriente	Por 100g de leite	Em % de MS
Matéria seca (g)	29,80	100
Gordura (g)	12,90	43,29
Ácido graxo C8:0 (g)	3,39	11,38
Ácido graxo C10:0 (g)	2,59	8,69
Ácido graxo C16:0 (g)	1,65	5,54
Ácido oleico 18:1 (g)	1,46	4,90
Ácido linoleico 18:2 (g)	1,65	5,54
Proteína (g)	12,30	41,28
Lisina (g)	1,02	3,42
Metionina (g)	0,28	0,93
Treonina (g)	0,70	2,35
Arginina (g)	0,69	2,32
Triptofano (g)	0,26	0,87
Valina (g)	0,85	2,85
Energia (Kcal/Kg)	2010	6745
Lactose (g)	1,70	5,70
Sódio (g)	0,096	0,32
Potássio (g)	0,186	0,62
Cálcio (g)	0,386	1,30
Magnésio (g)	0,039	0,13
Fósforo (g)	0,278	0,93
Cloro (g)	0,066	0,22
Zinco (mg)	25	-
Cobre (mg)	20	-
Manganês (mg)	1,5	-
Ferro (mg)	30	-
Vitamina D3 (UI)	2,4	-
Biotina (mg)	0,045	-
Ácido fólico (mg)	0,030	-
Niacina (mg)	0,049	-
Ácido pantotênico (mg)	0,145	-
Riboflavina (mg)	0,046	-
Tiamina (mg)	0,160	-
Piridoxina (mg)	0,036	-
Cianocobalamina (µg)	7,0	-

Fonte: adaptado de Maertens et al. (2006).

Anatomia e histologia da glândula mamária

As GMs da coelha estão distribuídas dentro do tecido adiposo, dispostas ao longo das faces ventrolaterais da região torácica e inguinal (Manning et al., 1994), em pares de 4 a 5, sendo um par torácico, dois pares abdominais e um par na região inguinal (Hughes & Watson, 2018b; Ahmed & Mohammed, 2022). A GM é um órgão secretor complexo, que consiste em vários tipos de células diferentes, como células epiteliais, adipócitos, células endoteliais vasculares, células estromais, incluindo fibroblastos e também uma infinidade de células imunológicas (Watson & Khaled, 2008).

Considerada um mamífero eutério, a estrutura da glândula mamária da coelha forma redes de lobos agrupados em alvéolos, no qual possuem ductos que finalizam em um teto externo ou também denominado de mamilo (Nardes & Moraes, 2019; VASIU et al., 2023), dando a liberdade dos filhotes de se prenderem e desprenderem livremente para sua alimentação (Moyes & Schulte, 2010). No entanto, a GM da coelha abriga entre quatro a sete sistemas ductais independentes, cada um acessível separadamente através de um

dos orifícios em um único mamilo (Clark et al., 2017; Hughes & Watson, 2018a).

A GM é considerada uma parte do sistema reprodutor, em que a lactação é a porção final da reprodução (Moraes, 2016). Entretanto, sua formação possui origem na fase embrionária, em que se inicia a partir das “linhas mamárias e cristas mamárias”, que é um espaçamento linear bilateral do ectoderma ventrolateral que se encontra na parede abdominal, porção que forma os botões mamários que é a região funcional da GM (Moraes, 2016). No entanto, toda a região externa da GM é revestida por pele e coberta por pelos, exceto nos mamilos, que auxilia na proteção do tecido mamário (Dukes, 2017).

Quanto a histologia da GM da coelha, seu corpo consiste em uma gama de alvéolos secretores com muitos ductos (VASIU et al., 2023). Esses alvéolos são revestidos por tecido epitelial laminar e um mioepitélio contrátil, com um epitélio bilaminar fazendo o revestimento dos ductos mamários. Um ponto importante, é que não são encontrados seios lactíferos nas mamas, entretanto, são encontradas dilatações semelhantes aos seios da face nos ductos mamários, com aproximadamente 2,97 a 4,22 mm de diâmetro, que também são revestidos por

epitélio bilaminar circundados por tecido conjuntivo fibroso, formado por colágeno (Hughes & Watson, 2018a).

Os ductos mamários são revestidos por epitélio escamoso estratificado queratinizado, cuja junção em um único teto é denominada de sistema ductal. Cada um desses sistemas é formado por um ducto lactífero primário, o qual vai se ramificando até criar uma árvore ductal (Hughes & Watson, 2018b). Em resumo, os sistemas ductais são formados por alvéolos secretores, ductos mamários e papilares, sendo ausentes os seios lactíferos (Hughes & Watson, 2018a; Vasiu et al., 2023).

A GM vai se modificando entre os estágios de crescimento, gestação e lactação, possuindo algumas diferenciações entre os períodos reprodutivos, sendo um dos poucos tecidos encontrados nos mamíferos capaz de sofrer ciclos repetidos de crescimento, diferenciação funcional e regressão ao longo dos anos (Knight & Peaker, 1982; Rezaei et al., 2016; Dukes, 2017; Ventrella et al., 2021). Porém, a fisiologia da glândula mamária da coelha ainda não foi totalmente estudada, de forma que se faz necessário a utilização comparativa com a GM de humanos e ratos para sua compreensão.

Mamogênese: fase pré-natal

Também entendida como “desenvolvimento e crescimento das glândulas mamárias”, a mamogênese se inicia durante o período pré-natal no coelho (estágio fetal), se estendendo até o momento do parto (Truchet & Honvo-Houeto, 2017). Essa fase é descrita por interações entre diferentes tecidos corporais, tanto de origem ectodérmica (parênquima) que formam as células dos ductos lactíferos e do epitélio secretório, quanto de origem mesodérmica (estroma) como as células mioepiteliais, adipócitos, fibroblastos e células associadas aos sistemas vascular, neural e imune (Dukes, 2017). Além disso, é um período que depende dos hormônios maternos para o desenvolvimento da GM (Watson & Khaled, 2008), principalmente estrogênio e hormônio do crescimento (Rezaei et al., 2016).

Após fecundação, diferentes estágios e processos ocorrem para o desenvolvimento das GMs. Dessa forma, são traçadas as linhas mamárias, que nada mais são do que duas linhas presentes em cada limite ventrolateral do corpo do feto, se tornando mais visível como cristas elevadas na superfície do ectoderma (tecido responsável por proceder o tecido epitelial da pele) em cada flanco da região abdominal (Propper et al., 2013).

A crista mamária se desenvolve por proliferação epidérmica progressiva, sendo formados em intervalos bem definidos ao longo da crista com pequenos espessamentos epidérmicos (botões mamários). Contudo, conforme a parede lateral do corpo vai crescendo e aumentando, o primórdio mamário vai se deslocando ventralmente, em que os botões mamários (precursores dos complexos mamários) se posicionam nas faces ventrolaterais da região torácica e inguinal da coelha (nickel et al., 1983). A figura 3 apresenta algumas fases do desenvolvimento da GM durante o período fetal do coelho, dos 13 até os 29 dias, momento esse que antecede o dia do parto.

Existem diferentes especulações sobre os primórdios mamários, no entanto, a primeira evidência de sua formação é nas linhas mamárias, em que se tornam cristas elevadas na região ectodérmica do flanco com o surgimento dos placódios, que é uma estrutura elíptica pseudoestratificada com muitas camadas, que se encontra dentro da camada basal do ectoderma, sendo visivelmente observados nos coelhos, a partir de 13 dias (E13) de gestação. Em seguida, os placódios se transformam em uteiros ou uteirinhos (uma estrutura

esférica) aos 14 dias (E14), e conforme essa transformação vai acontecendo, a crista continua existindo por pelo menos 12 horas até desaparecer por completo do primórdio mamário (próximo de E13.5 a E14) (propper et al., 2013).

Em seguida, no primórdio mamário, há a formação de uma espécie de broto aos 16 dias (E16) de desenvolvimento embrionário (estágio de broto), fase que várias camadas de mesênquima dérmico já se condensaram e se alinharam de forma mais concêntrica, evidenciando que ocorre diferenciação celular no mesênquima mamário primário. Ainda, por esse período, no flanco do embrião, o ectoderma formou uma camada supra basal em cima da camada basal, ocorrendo a maturação em direção a epiderme. Nesse momento, ocorre o estágio de bulbo (E17), em que alguns brotos irão afundar no mesênquima dérmico para se conectar a epiderme (propper et al., 2013).

Até a diferenciação celular no mesênquima mamário primário, os embriões machos e fêmeas se desenvolvem igualmente (dukes, 2017), porém nos embriões de coelhos machos, após essa fase, o desenvolvimento mamário continua, no entanto não há progressão da GM, formando apenas uma estrutura ductal rudimentar por falta

de hormônios esteroides femininos (Propper et al., 2013). Já nos embriões de coelho fêmeas, ocorre a formação do pescoço do epitélio mamário no primórdio mamário, que são células epidérmicas recentemente acumuladas (Robinson et al., 1999), de forma que queratinizam ao mesmo tempo que as células epidérmicas (Propper & Gomot, 1964).

A partir de E17 até E23, a parte esférica do bulbo aumenta constantemente e se alonga, entrando em uma zona mais profunda do mesênquima mamário, no qual há a presença de células adiposas. Entretanto, ao atingir 25 a 26 dias de desenvolvimento (E26), dá início a bi ou trifurcação do bulbo mamário, em que cada um desses bulbos secundários dá origem a um canal primário de leite, ocorrendo a morfogênese ramificada (Propper & Gomot, 1964).

Com o início da morfogênese ramificada, há o desenvolvimento dos espaços intracelulares e da bainha dos mamilos, ocorrendo a formação do lúmen na GM, que se origina antes do nascimento do embrião, porém, o mamilo propriamente dito, apenas se forma após o nascimento do feto (Propper et al., 2013).

Mamogênese: fase pós-natal

Entendida como o desenvolvimento da glândula mamária, a mamogênese em sua fase pós-natal, passa por diferentes fases, como o desenvolvimento no período pré-puberal, pós-puberal e na gestação (Rezaei et al., 2016). A gestação e a lactação são o auge do seu desenvolvimento, correspondendo a 67% e 33%, respectivamente, durante essas fases, (Lu & Anderson, 1973; Hughes, 2021).

Vale ressalva para os fatores que podem influenciar no crescimento das GMs da coelha na mamogênese, como a raça, condições de criação, metodologias experimentais empregadas (Hughes, 2021) e também a dieta fornecida (Lee & Kelleher, 2016; Hughes, 2021). Esta última possui grande impacto no desenvolvimento da GM e na produção de leite futura pelas fêmeas (Hue-Beauvais et al., 2019).

Logo após o nascimento do láparo fêmea, a GM permanece como uma rede rudimentar com ductos ramificados que finalizam nos botões terminais, que são revestidos por camadas de células epiteliais e mioepiteliais (Truchet & Honvo-Houéto, 2017). No entanto, nesse período ocorre a proliferação do estroma, um tecido ectodérmico não secretório, no interior do teto, porém o parênquima ainda não

está muito desenvolvido, que são as células dos elementos secretórios (Dukes, 2017).

Mesmo ocorrendo algumas modificações durante a fase pré-puberal, pouco desenvolvimento da GM ocorre durante esse período, em que o crescimento segue os padrões do corpo do animal (crescimento isométrico), refletindo-se no alongamento dos ductos e a evolução dos tecidos do estroma. Ainda, os hormônios envolvidos durante esse período, são semelhantes àqueles do período pré-natal (Dukes, 2017), como estrogênio e hormônio do crescimento.

A nutrição possui alto impacto durante esse período, em que uma dieta não balanceada pode alterar a deposição de tecido adiposo (gordura) em relação a porcentagem da glândula composta por tecido conjuntivo e epitelial, que pode comprometer a função da GM (Hue-Beauvais et al., 2019). Ainda, a própria dieta da fêmea no período gestacional pode influenciar no desenvolvimento da GM da matriz e da prole, uma vez que estudos apontam que a ingestão de leite pelos filhotes, de fêmeas que consomem dieta desbalanceada (dieta obesogênica – rica em gordura), resultam em um aumento da deposição de tecido adiposo na fase adulta da prole, com possível comprometimento mamário (Hue-

Beauvais et al., 2015; Hue-Beauvais et al., 2017).

Dessa forma, a GM entra em um estado de quiescência (período de inatividade) e volta a se desenvolver durante a puberdade da coelha (Dukes, 2017; Truchet & Honvo-Houéto, 2017), que possui extrema importância no desenvolvimento da GM, pois envolve diferentes processos de crescimento, proliferação, migração, ramificação, invasão, apoptose e também a regulação rigorosa de todos esses processos de forma simultânea (Hue-Beauvais et al., 2019).

Na mamogênese pós-natal, o sistema endócrino possui extrema importância no progresso da GM, preparando-a para a futura lactação durante os períodos reprodutivos (Ni et al., 2021). Assim, o período relacionado a pré-puberdade é caracterizado pela independência hormonal e a pós-puberdade pela dependência dos hormônios relacionados a reprodução (Brisken & O'malley, 2010), como o estrogênio, progesterona, lactogênio placentário (muito baixo em coelhos (Kelly et al., 1976)), prolactina e ocitocina. Os dois últimos com efeito direto no desenvolvimento da GM e na ejeção do leite (Neville et al., 2002).

Outros hormônios estão atrelados a mamogênese, entre eles, os

hormônios metabólicos, como o hormônio do crescimento, glicocorticóides e os hormônios da tireoide, que atuam na regulação das respostas metabólicas à ingestão de nutrientes ou ao estresse, e também os hormônios mamários, como o hormônio do crescimento, prolactina, PTHrP

Tabela 2: Principais hormônios que afetam o desenvolvimento ou a função das glândulas mamárias.

Glândula Endócrina	Hormônio Secretado	Efeito mamário principal
Hipófise anterior	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)	Estimula a secreção adrenal de cortisol
	Hormônio folículo estimulante (FSH)	Secreção de estrogênio
	Hormônio do crescimento (GH)	Estimula a produção de leite
	Hormônio luteinizante (LH)	Secreção de progesterona
	Prolactina	Lactogênese, diferenciação celular, expressão dos genes da proteína do leite
Hipófise posterior	Hormônio de estimulação da tireoide (TSH)	Estimula a glândula tireoide a secretar tiroxina e tri-iodo tironina
	Ocitocina	Reflexo de ejeção do leite
	Hormônio de liberação do hormônio do crescimento	Estimula a secreção de GH
	Somatostatina	Inibe a secreção de GH
	Hormônio de liberação do TSH (tirotropina)	Estimula a secreção de TSH (e também de prolactina e GH)
Tireoide	Hormônio de liberação do ACTH (corticotrofina)	Estimula a secreção de ACTH
	Hormônio de inibição da prolactina (dopamina)	Inibe a secreção de prolactina
Paratireoídes	Tiroxina, tri-iodotironina	Promovem o consumo de oxigênio e a síntese proteica
	Tireocalcitonina	Metabolismo do cálcio e fósforo
Pâncreas	Insulina	Metabolismo da glicose (variações entre as espécies)

(paratireoide peptídeo) e a leptina que provocam a diferenciação secretora (Neville et al., 2002). A tabela 2 apresenta os principais hormônios atrelados a ao desenvolvimento e funcionamento da GM.

Côrrix adrenal	Glicocorticoides (cortisol, corticosterona)	Lactogênese, diferenciação celular, expressão dos genes da proteína do leite
Medula adrenal	Epinefrina	Inibição do reflexo de ejeção do leite (periférico)
Ovários	Estrogênio	Proliferação dos ductos mamários
	Progesterona	Desenvolvimento lóbulo alveolar das mamas, inibição da lactogênese
Placenta	Estrogênio Progesterona (variações entre as espécies)	- -
	Lactogênio placentário	Desenvolvimento das mamas

Fonte: Dukes (2017), p. 1535, apud. Akers (2002). Overview of mammary development. In: Lactation and the Mammary Gland. Iowa State Press, Ames, IA.

A coelha atinge a puberdade cerca de 60 a 90 dias de vida (Hue-Beauvais et al. 2019) e a maturidade sexual a partir de 4 a 5 meses de idade, dependendo do porte do animal (Macedo & Manacero, 2017), e é a partir desse período que voltam a ocorrer as modificações no desenvolvimento da GM, passando a ter um crescimento alométrico (mais acelerado do que o desenvolvimento do corpo) da rede epitelial e do tecido adiposo (Truchet & Honvo-Houeto, 2017), devido as altas concentrações, principalmente, de estrogênio (Watson & Khaled, 2008). O crescimento alométrico se dá apenas nos primeiros ciclos estrais, voltando ao crescimento isométrico após a gestação (Dukes, 2017).

É durante o período da puberdade que o epitélio mamário se alonga, e ocorre a ramificação dos ductos

da GM, de forma que resulta em uma extensa rede ductal, que sucede ao longo dos ciclos estrais (Watson & Khaled, 2008), e acarreta na formação de unidades lobulares ductulares terminais (ULDTs) (Dukes, 2017). No entanto, durante essa fase, as ULDTs se proliferam em resposta a eventuais esteroides ovarianos, de forma que a GM sofre proliferação cíclica e apoptose ao longo de cada ciclo estral subsequente (Potten et al., 1988). No entanto, essas mudanças são reguladas por uma gama de hormônios, como o estrogênio, progesterona, prolactina, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio do crescimento (GH) e também fator de crescimento epidérmico (EGF) (Sternlicht et al., 2006), que irão atuar de forma conjunta (Rezaei et al., 2016).

No período gestacional, há mudanças progressivas na organização celular e funcional da GM (Watson & Khaled, 2008; Truchet & Honvo-Houeto, 2017), em que 67% do seu desenvolvimento ocorre durante a fase gestacional (Lu & Anderson, 1973; Hughes, 2021). A duração média da gestação da coelha é de 30 dias (Hudson et al., 1999; Amroun, 2015; Klinger & Toledo 2018), varia de 28 a 32 dias (Klinger & Toledo 2018) e a maior parte do crescimento da GM associada à gestação, ocorre entre os dias 16 e 26 da gestação, em que o restante desse desenvolvimento ocorre apenas no período em que a fêmea está em lactação (Lu & Anderson, 1973).

Com o início da gestação, ocorre o alongamento e ramificação dos ductos mamários (Dukes, 2017), assim como a diminuição do tecido adiposo (Truchet & Honvo-Houeto, 2017). Essas modificações se dão devido à necessidade de maior desenvolvimento e alterações morfológicas da GM, que se prepara para o período da lactação (Watson & Khaled, 2008), momento crucial para a sobrevivência dos láparos. Todo esse progresso da GM é mediado pela ação de hormônios sistêmicos, principalmente o estrogênio e a progesterona, mas também pela prolactina, GH, insulina,

glicocorticoides e proteínas relacionadas ao hormônio da paratireoide (Truchet & Honvo-Houeto, 2017).

Quanto aos hormônios envolvidos durante a gestação, o estrogênio, hormônio esteroide ovariano, promove hiperplasia epitelial dos ductos mamários, de forma que se estendam e se ramifiquem, levando à lactação, o que acarreta a proliferação das células epiteliais mamárias (Ni et al., 2021). Já a progesterona, induz a ramificação lateral, alveologênese e também a diferenciação dos alvéolos em conjunto com a prolactina (Brisken et al., 1998; Oaekes et al., 2008; Ni et al., 2021), que também possui função na lactação da coelha (Ni et al., 2021).

Segundo Kelly et al. (1983), durante a gestação, os níveis de estrogênio e progesterona na GM da coelha são mais elevados no dia zero da gestação, e passam a diminuir em 80 a 90% durante a primeira semana gestacional, mas permanecem mensuráveis durante a gestação mesmo em níveis mais baixos. Contudo, para que as mamas atinjam o crescimento ideal, principalmente no final da gestação, é necessário que ambos os hormônios estejam simultaneamente elevados no sangue, pois estão associados tanto a gestação, quanto a placenta, além da atuação dos hormônios

mamogênicos (Dukes, 2017), entre eles, o hormônio do crescimento, prolactina, PTHrP e a leptina (Neville et al., 2002).

O hormônio do crescimento, atua em todos os estágios de desenvolvimento da GM (Rezaei et al., 2016) e a leptina se apresenta com baixos níveis durante a gestação, sendo mais expressiva próximo ao parto (dia 25), mas é mais ativa durante o período de lactação, em que se mostra um importante regulador do desenvolvimento da GM, com funções reguladoras autócrinas e/ou parácrinas (Koch et al., 2013). Dessa forma, a leptina influencia o desenvolvimento da GM da coelha e ainda pode afetar a lactação subsequente (Feuermann et al., 2006), também com possível papel fisiológico para os láparos através da ingestão de leite da fêmea (Koch et al., 2013).

Em suma, o terço médio e final da gestação é caracterizado pelo desenvolvimento dos alvéolos, que são formados por uma camada única de células epiteliais. Próximo final da gestação, os alvéolos se diferenciam em células secretoras lactíferas, secretando o leite dentro do lúmen aberto e dos ductos mamários, o que acarreta na diminuição da progesterona pela luteólise por meio da secreção de prostaglandinas ovarianas antes do parto (Dukes, 2017), sendo

todos esses processos estimulados principalmente pela ação da progesterona (Negatu & Mcnitt, 2002).

No momento do parto, há uma diminuição dos níveis de progesterona e um aumento na concentração de ocitocina circulante, além da redução do consumo de alimentos entre 1 a 2 dias antes do parto (González-Mariscal et al., 1994; González-Mariscal et al., 2016). Contudo, os láparos nascem em um intervalo de 1 filhote por minuto ao longo do dia (Hudson et al., 1999; González-Mariscal et al., 2016), principalmente nos períodos de luz (Hudson et al., 1999), em que conforme vão nascendo, a fêmea os limpa (González-Mariscal et al., 2016) e os mesmos procuram os tetos para se alimentarem (Hudson et al., 1999).

Lactogênese

A lactação é um processo fisiológico exclusiva dos animais mamíferos, sendo caracterizada por muitas modificações anatômicas, moleculares, bioquímicas, fisiológicas e também comportamentais. Sendo assim, a lactação, em toda sua extensão, é representada pela mamogênese, lactogênese, galactopoiese e involução da GM (Ni et al., 2021). Contudo, para

que a lactação seja bem-sucedida, é necessário que ocorram três processos diferentes: (1) proliferação das células epiteliais alveolares, que ocorre durante a mamogênese, já discutida anteriormente; (2) diferenciação bioquímica e celular das células epiteliais e (3) síntese e secreção dos componentes do leite (Dukes, 2017; Rezaei et al., 2016), sendo as duas últimas abrangidas pela lactogênese.

A lactogênese também é descrita como a diferenciação secretora das células epiteliais mamárias (CEMs), processo pelo qual elas adquirem a capacidade de secretar leite (Dukes, 2017). Assim, se refere a passagem do leite para o lúmen dos alvéolos da GM e também sua remoção passiva das cisternas para o ducto mamário (Akers, 2002). Esse processo se inicia no terço final da gestação (Truchet & Honvo-Houeto, 2017) e representa a fase final do ciclo reprodutivo (Ventrella et al., 2021). Contudo, a lactogênese é definida por um mecanismo de duas etapas: a lactogênese I (iniciação ou diferenciação secretora) e a lactogênese II (ativação secretora), ambas reguladas pela ação de diversos hormônios (Dukes, 2017; Truchet & Honvo-Houeto, 2017).

O primeiro estágio ou lactogênese I, se inicia do meio para o final da gestação e ocorre a expressão

progressiva de muitos genes envolvidos na síntese e secreção do leite, como as proteínas do leite, enzimas biossintéticas, lactose e acúmulo de gotículas lipídicas (Neville et al., 2002). Também, há a diferenciação citológica e enzimática das células alveolares, marcadas pela secreção limitada de leite que antecede o momento do parto (Rezaei et al., 2016). Durante essa fase, ocorre a diferenciação morfológica das CEMs e as tornam competentes para produzir e secretar constituintes do leite, em primeiro caso, o colostro (Kulski & Hartmann, 1981). Contudo, essa produção é restrita, visto que existe um número limitado de CEMs alveolares, já que os mecanismos secretores ainda não estão completos (Truchet & Honvo-Houeto, 2017).

Antes do estabelecimento completo da lactogênese, a GM passa pela colostrogênese, que possui a função de proporcionar a transferência específica de imunoglobulinas (Ig) para a secreção que está em formação, denominado de colostro (Bigler et al., 2023). O estabelecimento da colostrogênese se dá quando a concentração de Ig na secreção produzida pela GM ultrapassa as concentrações da mesma no sangue dos fetos no período gestacional (MURPHY et al., 2005). Contudo, há poucos estudos

sobre a colostrogênese para coelhos, estando mais restritos aos ruminantes e ratos (Bigler et al., 2022).

Em bovinos leiteiros, a produção do colostro pode ser afetada por diversos fatores, desde nutricionais, ambientais e fisiológicos, até mesmo aqueles relacionados aos manejos com os animais (Gavin et al., 2018; Ahmann et al., 2021). Para as coelhas também podemos considerar alguns desses fatores como possíveis entraves para colostrogênese, visto que podem interferir na lactação e na saúde da prole. É o caso da raça, alimentação, número de filhotes e o período de lactação (Lebas, 2000; Zerrouki et al., 2005; Ludwiczak et al., 2020), assim como a condição de escore corporal, fecundidade e o desenvolvimento dos fetos (Xiccato et al., 2004).

O colostro pode ser consumido pelos láparos até o 4º dia de vida (Jaruche, 2013), e é responsável por fornecer anticorpos maternos que auxiliarão na imunidade, crescimento e desenvolvimento dos filhotes (Bragança & Queiroz, 2021). No entanto, vale ressalva para a definição desse colostro, em que o primeiro leite liberado após o nascimento é definido como colostro real ou verdadeiro (Hudson et al., 2000), que possui duração de aproximadamente uma hora (Gidenne et al., 2020;

Ludwiczak et al., 2023), sendo o colostro secretado nos demais dias considerado colostro de transição para o leite.

Um ponto de destaque é que o colostro, além das imunoglobulinas (Igs) presentes (IgG, IgA e IgM), também possui muitos outros componentes nutritivos que serão metabolizados para gerar energia e criar estruturas químicas, além de componentes não nutritivos, como hormônios e fatores de crescimento (Blum, 2006). Contudo, a composição do colostro da coelha, em relação às imunoglobulinas, difere das outras espécies. A IgG é fornecida aos fetos ainda no útero, não sendo necessário seu suprimento via colostral. A IgA se torna a mais abundante no colostro do coelho, responsável pelo desenvolvimento imunológico local e revestimento da superfície mucosa do intestino (Bigler et al., 2022). Além disso, também é rico em gorduras e proteínas, e observa-se resquícios de lactose (Ludwiczak et al., 2020).

Importante salientar que a produção de colostro ocorre durante a lactogênese I, momento que há níveis elevados de progesterona no plasma das fêmeas, de forma que há uma inibição da lactação (Akers, 2002), fazendo com que não saia o colostro dos tetos (fase látea) antes do nascimento dos fetos, assim,

garantindo os benefícios da ingestão do colostrum para os filhotes (Silva, 2020).

Durante a fase da lactogênese I, imediatamente antes e durante o parto, ocorre a diferenciação celular das células epiteliais alveolares, que passam a ter um alargamento do complexo de Golgi, aparecimento de grandes micelas (caseína) no lúmen e aumento no número de gotículas de gordura citoplasmática, microvilosidades na membrana celular apical e mitocôndrias por célula (Arendt & Kuperwasser, 2015). Quanto as alterações enzimáticas que precedem esse período, ocorre um aumento na expressão de acetil-CoA, carboxilase, ácido graxo sintetase e algumas enzimas da lactação, além do aumento nas atividades relacionadas ao transporte dos nutrientes, como aminoácidos, glicose, ácidos graxos e outros substratos necessários para a produção de leite (Rezaei et al., 2016).

A regulação dos hormônios durante a lactogênese I envolve principalmente a progesterona, prolactina, GH e estrogênio (Neville et al., 2002), que possuem o papel de preparação da GM para a lactação e também a inibição da ejeção do leite antes do nascimento dos láparos. Ao final do período gestacional, altas concentrações de estrogênio e

progesterona plasmática inibem a secreção do leite (Dukes, 2017; Truchet & Honvo-Houeto, 2017; Bigler et al., 2023) e impedem o nascimento prematuro dos filhotes. Isso se deve, principalmente, à inibição da secreção de prolactina e da expressão do receptor de prolactina causada pela progesterona (Bigler et al., 2023), impedindo a síntese dos componentes fundamentais do leite (Silva, 2020).

Negatu & McNitt (2002) avaliaram o efeito dos hormônios β -estradiol, progesterona, prolactina e β -endorfina ao final do período gestacional da coelha, enfatizando que o β -estradiol aumentou próximo ao parto e a progesterona teve uma queda com o progresso da gestação. Já a prolactina, também começou a aumentar dois dias antes do parto e a β -endorfina variou durante todo o período. Os autores enfatizam o sinergismo entre os hormônios durante esse período, em que o estradiol estimula a secreção de prolactina, enquanto a progesterona é inibida. Contudo, a endorfina, que possui papel na gestação, parto e lactação nos mamíferos, estimulando a secreção de prolactina, não parece ter efeito notório para os coelhos.

Na fase final da gestação, como visto anteriormente, ocorre um aumento na concentração plasmática do

estrogênio e uma diminuição da progesterona, que é fundamental para iniciar as alterações endócrinas da GM e induzir o fechamento da junção mamária e a síntese dos constituintes do leite, o que inclui a adição de água no colostrum para ficar líquido e consumível pelos recém-nascidos (Bigler et al., 2023). Dessa forma, na coelha, que o corpo lúteo produz progesterona (P₄) durante toda a gestação, a luteólise induzida pela prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) antes da parição é considerada o principal evento para iniciar tanto o parto quanto a lactação de forma simultânea (Schuler et al., 2018).

Os glicocorticoides maternos e fetais também possuem papel para o início do parto e da lactogênese II, ocorrendo a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fetal e a liberação de cortisol fetal dentro da placenta, que estimula a maturação dos órgãos dos fetos (Schuler et al., 2018). Assim, os glicocorticoides são responsáveis pelo desenvolvimento das organelas citoplasmáticas (RER e CG), local onde ocorre a síntese do leite (Silva, 2020). Ainda sobre o cortisol, aquele produzido pela matriz é essencial para iniciar os processos endócrinos da lactogênese II (Bigler et al., 2023), porém, o mesmo não possui um percurso simétrico durante toda a gestação,

aparecendo apenas poucos dias antes do parto, mas o cortisol dos fetos se dá algumas semanas antes (Menchetti et al., 2020).

No parto, as concentrações plasmáticas de progesterona e estrogênio são baixas e há um aumento da prolactina circulante, o que estimula a síntese dos componentes do leite, crescimento da GM (Rezaei et al., 2016) e a liberação do colostrum (Neville et al., 2002). Contudo, nesse momento, ocorre a expulsão da placenta e com isso, além das altas concentrações de prolactina, também permanece em alta a insulina e o cortisol, desencadeando assim o complexo lactogênico e da produção de leite, dando início a lactogênese II (Neville et al., 2002; Rezaei et al., 2016).

Na lactogênese II, há um aumento na expressão de genes da proteína do leite (por exemplo, α-lactalbumina) e ocorre o fechamento das junções mamárias entre as células alveolares e movimento de gotículas lipídicas citoplasmáticas e micelas (caseína) para a luz dos alvéolos (Neville et al., 2002). Ainda, procede a expressão de enzimas biossintéticas, como a acetil-CoA carboxilase e ácido graxo sintetase (Truchet & Honvo-Houeto, 2017).

Além do citado, ocorre a reorganização das CEMs alveolares, o que inclui a polarização das organelas,

como expansão das mitocôndrias e RER, maturação do aparelho de Golgi e maior número de micelas de caseína e microvilosidades (Truchet & Honvo-Houeto, 2017). Essas alterações se dão pela influência da prolactina e dos glicocorticoides, o que resulta na alta capacidade da GM de sintetizar e secretar proteína, gordura e lactose (Dukes, 2017).

Conforme os filhotes vão nascendo e se alimentando, também aumenta a expressão dos genes envolvidos na secreção do leite, de forma que também ocorre divisão celular e expande o epitélio alveolar (Neville et al., 2002). Isso acontece devido ao fato de a GM da coelha finalizar seu desenvolvimento e crescimento durante a lactação, cerca de 33% (Lu & Anderson, 1973).

Galactopoiese

Também entendida como a terceira fase da lactogênese ou lactogênese III, a galactopoiese compreende a manutenção da lactação (Akers, 2002; Dukes, 2017) e vai perdurar até o fim da lactação, sendo de controle autócrino (controle local dos tetos) e dependente do esvaziamento dos tetos da fêmea (Giugliani, 2004; Silva, 2020). Dessa forma, o leite, sintetizado no lúmen alveolar da GM e armazenado

no mesmo, precisa ser removido para que os lactentes se alimentem. Para isso, há dois níveis de regulação, sendo (1) a regulação da taxa de síntese do leite e (2) a secreção e regulação da ejeção do leite (Neville, 2001).

Para que a lactação persista, é fundamental a sucção pelos filhotes ou a ordenha (em casos de coleta de leite), pois a sucção estimula a lactação reduzindo os efeitos inibitórios da pressão intramamária pelo acúmulo de leite nos alvéolos e também estimula a liberação dos hormônios necessários para manter a síntese e secreção do leite dos alvéolos mamários (Silva, 2020). Assim, à medida que o leite é removido, ocorre uma sinalização ao hipotálamo que mais leite precisa ser produzido (Sriraman, 2017).

Conforme ocorre o acúmulo do leite na GM, algumas estruturas de suporte, como os vasos sanguíneos, são deslocados e os nutrientes não são entregues de forma eficiente para as células alveolares. É necessário que o leite seja removido para que a pressão intramamária diminua e então comece a ser produzido e acumulado um novo leite nos alvéolos (Ventrella et al., 2021).

Quando um ou mais mamilos deixam de ser estimulados, cessa a remoção do leite, e esses tetos em específico sofrem uma rápida involução

mamária, fazendo com que a produção de leite com ejeção nesse teto não possa ser restaurada (Rezaei et al., 2016). Dessa forma, a fêmea pode ter tetos em que ocorrem a síntese e ejeção do leite e tetos em que não ocorrem, no mesmo período de tempo.

A galactopoiese, assim como os demais processos da lactação, é regulada pelas interações entre fatores sistêmicos, como os hormônios e nutrientes circulantes, e também por fatores locais, como os receptores hormonais nas membranas da CEM (Rezaei et al., 2016). Dessa forma, a prolactina é o hormônio mais importante para regulação da taxa de síntese do leite, pois ela é responsável por estimular a produção de leite nos alvéolos (Rezaei et al., 2016; Ni et al., 2021), essencialmente para a manutenção da lactação na coelha (Cowie et al., 1969). Contudo, também há a colaboração de outros hormônios, como o GH, glicocorticoides e hormônios tireoidianos (Topper & Freeman, 1980), que em conjunto, auxiliam nesse processo. Porém, a prolactina é fortemente influenciada por fatores locais, também dependente da remoção do leite dos alvéolos (Neville, 2001).

Para que ocorra a secreção e regulação da ejeção do leite, a ocitocina se torna primordial, responsável por

provocar a contração das células musculares que circundam externamente os alvéolos e os ductos mamários (células mioepiteliais) (Neville, 2001; Silva, 2020). Isso faz com que o leite seja forçado para fora dos alvéolos e fique disponível no mamilo (Neville, 2001) para que os filhotes façam a sucção e consequentemente se alimentem. Todavia, tanto a prolactina quanto a ocitocina, são decorrentes de um reflexo neuroendócrino desencadeado pela estimulação dos tetos (Silva, 2020), podendo ou não ser através da sucção.

A prolactina, secretada pela hipófise anterior, é um hormônio e uma citocina. Seus receptores são encontrados na membrana basal dos alvéolos e sua secreção depende da intensidade, duração e frequência da estimulação do mamilo (Sriraman, 2017). Contudo, ela é controlada pela ação de hormônios liberadores e inibidores secretados pelas células neurosecretoras no hipotálamo (Ni et al., 2021). São principalmente secretados a dopamina, um inibidor da prolactina (Silva, 2020; Ni et al., 2021) e o Inibidor de *feedback* da lactação (FIL). Este último é uma fração de proteína autócrina produzida pela CEM (Ventrella et al., 2021), que regula a secreção do leite de acordo com a frequência ou completude da remoção do

leite em cada teto (Sriraman, 2017). Suas concentrações são elevadas quando o teto está cheio de leite e diminui quando está vazio (Peaker & Wilde, 1996).

Para que a secreção de prolactina seja desencadeada, é necessário que o láparo faça a sucção dos mamilos. Assim, esse estímulo é transportado através da medula espinhal para o hipotálamo, atuando na inibição da dopamina ou desestimulando a secreção da FIL, em que a adenoipófise secreta a prolactina na corrente sanguínea para atuar na síntese do leite. Além disso, ela também atua na estimulação dos componentes do leite para a luz alveolar para repor o leite extraído da última remoção pelos filhotes (Silva, 2020).

Além da prolactina que atua na síntese do leite, a ocitocina é de extrema importância para a retirada do leite, denominado de reflexo da ejeção do leite, um estímulo neuroendócrino estimulado pela sucção (Sriraman, 2017). Dessa forma, devido à pressão mecânica negativa induzida pela sucção, ocorre o desencadeamento de impulsos nervosos que são transmitidos para o SNC (medula espinhal), que então vão para os corpos celulares produtores de ocitocina no hipotálamo (Sriraman, 2017; Silva, 2020). Aí se inicia a liberação de ocitocina da neuro-hipófise

(Ventrella et al., 2021) na corrente sanguínea para a GM (Neville, 2001; Silva, 2020).

A ocitocina é liberada de forma pulsátil na GM, assim ocorre a estimulação das células mioepiteliais a se contraírem (aumento da pressão intra-alveolar mamária), fazendo com que o leite saia dos alvéolos através do sistema de ductos até chegar na extremidade dos tetos (Sriraman, 2017; Stevenson et al., 2020). No entanto, a passagem do leite pelos ductos é facilitada pelas células mioepiteliais encontradas longitudinalmente, em que suas contrações encurtam e alargam os ductos (Neville, 2001), permitindo que o leite fique disponível para os láparos consumirem.

Em humanos, durante o processo de sucção, o mamilo é retraído para dentro da boca do bebê e chega quase até o palato mole, de forma que o leite é removido não só pela sucção, mas pelos movimentos da língua contra o palato duro, encaminhando o leite através dos tetos para dentro da boca. Isso ocorre pela ação contínua da ocitocina, que força o leite dos alvéolos para os ductos mamários (Neville, 2001). Entretanto, para coelhos não se sabe ao certo se ocorre exatamente dessa forma, mas é uma possível explicação.

Além dos estímulos provocados pela sucção dos láparos, os estímulos sensoriais (auditivos, visuais, táticos e olfativos) podem auxiliar na liberação ou inibição do leite pela GM. Sendo assim, esses estímulos indicam uma possível participação dos centros superiores do sistema nervoso central para controlar a secreção de ocitocina, de forma que situações de estresse (medo, ansiedade, frio, etc.), podem inibir a decisão do leite por parte das fêmeas (Silva, 2020), sendo necessário um ambiente tranquilo e sem potenciais estressores durante o período de aleitamento.

Assim como foi descrito anteriormente sobre os processos pelo qual o leite é liberado através da sucção pelos láparos, a GM também possui mecanismos para prevenir a perda indesejada do leite quando ela não está sendo sugada pelos lactentes. Assim, as fibras musculares formam um esfincter apertado na extremidade do teto, o que impede sua ejeção, além da liberação da epinefrina, que é um componente cerebral utilizado pelo animal para impedir a decisão do leite, garantindo que sua remoção seja apenas pelo estímulo do filhote no momento do aleitamento (Neville, 2001).

Após o nascimento dos filhotes, há um acréscimo contínuo na

produção de leite da coelha até alcançar o desempenho máximo de produção, por volta de 14 a 21 dias (Parker & Taylor, 1975; El-Maghawry et al., 1993; Xiccato & Trocino, 2010; Ludwiczak et al., 2020). Em seguida, o volume de leite produzido pela coelha diminui progressivamente até o final do período de lactação (Zerrouki et al., 2005; Xiccato & Trocino, 2010; Dukes, 2017), o que segue os padrões de alimentação dos láparos, visto que a partir de 18 a 19 dias de vida, eles começam a consumir alimentos sólidos (Faria et al., 2004; El Nagar et al., 2014; Gidenne et al., 2020) e o consumo de leite vai reduzindo linearmente até o desmame.

Essa diminuição da produção de leite se deve a redução da eficiência e da perda de partes das células secretórias por apoptose (Dukes, 2017). Contudo, existem alguns pontos chaves que podem reduzir a persistência da lactação de coelhas (taxa de redução da produção diária de leite depois de atingir o volume máximo no pico de lactação e durante todo o restante do período lactacional (Dukes, 2017)). Destacam-se a quantidade de filhotes (Ludwiczak et al., 2020), quantidade de partos (coelhas multíparas possuem maior produção de leite que coelhas primíparas), ambiente (Machado et al., 2018), escore corporal (Xiccato et al.,

2004), ritmo reprodutivo (Xiccato et al., 2005), dentre outros.

Involução mamária

No final do período de lactação, quando deixa de ser removido o leite por sucção dos filhotes, a GM passa por um processo de remodelação tecidual, também entendido como involução mamária (Truchet & Honvo-Houeto, 2017). Esse processo pode se dar na coelha devido ao desmame pelo produtor, que ocorre devido ao ritmo reprodutivo utilizado na granja ou até mesmo por parte da fêmea, que deixa de amamentar seus filhotes e faz o desmame precoce, uma forma de prevenir que a ocitocina, hormônio liberado para ejeção do leite, também induza o nascimento da próxima ninhada em casos de fêmeas que gestem e amamentem simultaneamente (Ninomiya-Alarcón et al., 2004), ou até mesmo que ocorra abortos espontâneos.

Quando ocorre o desmame, a atividade secretora da GM diminui, isso se deve ao fato de elevar a pressão intramamária e também do aumento nos níveis da FIL (Dukes, 2017), fazendo com que diminuam os receptores de prolactina, dando início a involução da GM. Desta forma, na ausência de estimulação dos tetos ocorre o acúmulo de leite, resultando em altas concentrações de FIL, que contribui para

a destruição das células produtoras de leite (apoptose) ou perda das células epiteliais alveolares e também pela degradação proteolítica por autofagia (Rezaei et al., 2016), de forma que remodela o tecido mamário, revertendo a glândula para um estado de repouso.

Assim que se inicia o processo de involução, a arquitetura epitelial é mantida pela ação de alguns hormônios sistêmicos que se mantêm elevados, como a prolactina, glicocorticoides e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), sendo fatores críticos de sobrevivência da CEMs (Truchet & Honvo-Houeto, 2017). Em roedores, rapidamente a GM perde sua estrutura alveolar, mantendo apenas os ductos aparentes na bolsa de gordura pela redução da prolactina circulante (Dukes, 2017). No entanto, acredita-se que o processo de apoptose pelas células na GM, é causada pela fragmentação do DNA e está relacionado as diminuições das concentrações circulantes desses hormônios (Rezaei et al., 2016).

Em pesquisa realizada por Jones & Parker (1983a), láparos de fêmeas Nova Zelândia Branco foram removidos do contato com a fêmea aos 14 dias de lactação, dando início ao dia zero da involução mamária. Como resultado, os autores encontraram que a

concentração plasmática da prolactina foi mais baixa quando comparado a fêmeas gestantes e lactantes, entretanto, a quantidade de receptores de prolactina na GM não diminuiu significativamente até o 10º dia de involução. Segundo os autores, o declínio nesses receptores após os 10 dias pode refletir na perda da integridade da membrana dentro da GM.

Jones & Parker (1983b) estudaram a resposta da GM da coelha durante o início do período de involução mamária quanto a capacitação dos metabólitos pela glândula, uma vez que são os precursores da síntese do leite. Os autores relataram queda na atividade de quatro enzimas logo após o desmame dos filhotes, sendo a glutamato desidrogenase mitocondrial, citrato sintase, enzimas citosólicas sintetase de ácidos graxos e acetil CoA sintetase. Ainda segundo os mesmos autores, esses resultados indicam uma rápida resposta dentro dos tecidos da GM a não remoção do leite por parte dos láparos.

Jones & Parker (1983b) também abordaram que a captação de glicose e acetato (utilizados para síntese lipídica e vias oxidativas), cai rapidamente dentro de 48 horas e a partir de 10 dias de involução mamária, se encontram praticamente zeradas suas concentrações plasmáticas na coelha. Além disso, a absorção dos

triacilgliceróis nos primeiros dois dias também reduz na GM, mostrando que pode haver diferença entre as espécies quanto a quantidade de receptores e os substratos durante a involução.

O período de involução pode ser divido em duas fases, uma reversível e uma irreversível. Na fase reversível a GM pode se reverter para uma mama secretora novamente, apenas precisa ser estimulada novamente para que ocorra a ejeção do leite (Truchet & Honvo-Houeto, 2017). Em porcas, se for estimulada logo após 24 horas, a produção é reduzida em torno de 25% durante o restante do período lactacional (Hurley, 2001), mas em coelhas ainda não é tão esclarecido.

Na fase irreversível, se a estase do leite perdurar por muito tempo nos ductos e no lúmen dos alvéolos, a GM se torna incapaz de retornar a fase secretora (Truchet & Honvo-Houeto, 2017), isso também associado a diminuição do fluxo sanguíneo (Jones & Parker, 1983a), diminuindo a concentração da prolactina, glicocorticoides e IGF-1 (Truchet & Honvo-Houeto, 2017). No entanto, a GM só volta a estar funcional para a lactação com uma nova gestação, de modo que todos os hormônios voltam a atuar novamente na preparação da GM para essa função.

Considerações finais

Compreender os processos da fisiologia da lactação das coelhas favorece o entendimento dos ciclos reprodutivos e até mesmo do ritmo reprodutivo empregado na granja, possibilitando intervir positivamente desde a alimentação dessas fêmeas até na seleção de animais que serão utilizados como futuras matrizes. Diversos pontos destacados no desenvolvimento da glândula mamária são fundamentais, mas ainda existem estratégias a serem

desenvolvidas e novos métodos que impactem diretamente na sobrevivência dos láparos. Um exemplo é a criação de um sucedâneo comercial específico para coelhos, que em momentos de baixa disponibilidade ou ausência de leite materno pode salvar ninhadas e diminuir as taxas de mortalidade nas granjas cunícolas, pois o período de aleitamento das fêmeas é o mais crítico na cunicultura, momento em que ocorre a maior taxa de mortalidade no plantel, culminando em um problema de bem-estar, mas também econômico.

Referências

AHMANN, J.; STEINHOFF-WAGNER, J.; BÜSCHER, W. Determining Immunoglobulin Content of Bovine Colostrum and Factors Affecting the Outcome: A Review. *Animals*, v. 11, n. 12, p. 3587, 2021. <https://doi.org/10.3390/ani11123587>

AHMED, E.S.; MOHAMMED, H.H. Histomorphological comparative study of the pregnant and lactating mammary gland in endogenous rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*). *Journal of Biotechnology Research Center*, v. 16, n. 1, p. 26-36, 2022. <https://doi.org/10.24126/jobrc.2022.16.1.630>

AKERS, R. M. **Lactation and the Mammary Gland**. Iowa State Press, Ames, IA, 2002. 278p.

AMROUN, T.; BIANCHI, L.; ZERROUKI-DAOUDI, N.; BOLET, G.; LEBAS, F.; CHARLIER, M.; DEVINOY, E.; MARTIN, P.; MIRANDA, G. Caractérisation de la fraction protéique du lait produit par deux types génétiques de lapine de la région de Tizi Ouzou. In: JOURNÉES DE LA RECHERCHE CUNICULE, XVI, 2015. **Cuniculture Magazine**. Le Mans ITAVI, 2015.

ARENKT, L.M.; KUPERWASSER, C. Form and function: how estrogen and progesterone regulate the mammary

epithelial hierarchy. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 20, p. 9–25, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10911-015-9337-0>

ARTEAGA, L.; BAUTISTA, A.; GONZÁLEZ, D.; HUDSON, R. **Smell, Suck, Survive: Chemical Signals and Suckling in the Rabbit, Cat, and Dog**. In: East, M., Dehnhard, M. (eds) **Chemical Signals in Vertebrates 12**. Springer, New York, NY, 2013. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5927-9_4

BERGMAN A.J.; TURNER C.W. The composition of rabbit milk stimulated by the lactogenic hormone. **Journal of Biological Chemistry**, v. 120, p. 21-27, 1937.

BIGLER, N.A.; BRUCKMAIER, R.M.; GROSS, J.J. Implications of placentation type on species-specific colostrum properties in mammals. **Journal of Animal Science**, v. 100, n. 12, p. 1-9, 2022. <https://doi.org/10.1093/jas/skac287>

BIGLER, N.A.; GROSS, J.F.; BAUMRUCKER, C.R.; BRUCKMAIER, R.M. Endocrine changes during the peripartal period related to colostrogenesis in mammalian species. **Journal of Animal Science**, v.

101, p. 1-11, 2023. <https://doi.org/10.1093%2Fjas%2Fskad146>

BLUM, J.W. Nutritional physiology of neonatal calves. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutritional**, v. 90, p. 1–11, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2005.00614.x>

BRAGANÇA, D.R.; QUEIROZ, E.O. Manejo nutricional de cães e gatos e as tendências no mercado pet food: Revisão. **PubVet**, v. 15, n. 2, p. 1-11, 2021.

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n02a756.1-11>

BRISKEN, C.; O'MALLEY, B.W. Hormone Action in the Mammary Gland. **Cold Spring Harb Perspectives in Biology**, v. 2, e. a003178, 2010. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a003178>

BRISKEN, C.; PARK, S.; VASS, T.; LYDON, J.P.; O'MALLEY, B.W.; WEINBERG, R.A. A paracrine role for the epithelial progesterone receptor in mammary gland development. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, p. 5076-5081, 1998. <https://doi.org/10.1073%2Fpnas.95.9.5076>

CLARK, A.; BIRD, N.K.; BROCK, M. Intraductal Delivery to the Rabbit Mammary Gland. **Journal of Visualized Experiments**, n. 121, e. 55209, 2017. <https://doi.org/10.3791%2F55209>

COATES M.E.; GREGORY M.E.; THOMPSON S.Y. The composition of rabbit's milk. **British Journal of Nutrition**, v. 18, p. 583-586, 1964. <https://doi:10.1079/BJN19640051>

COWIE, A.T.; HARTMANN, P.E; TURVEY, A. The maintenance of lactation in the rabbit after hypophysectomy. **Journal of Endocrinology**, v. 43, p. 651-662, 1969. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0430651>

DUBBELBOER, I.R.; ROUX-PULLEN, L.L.; GEHRING, R. Systematic review of physiologically based kinetic lactation models for transfer of xenobiotic compounds to milk. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 467, n. 116495, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116495>

DUKES, H.H. **Fisiologia dos animais domésticos**. Editor William O. Reece, editores associados Howard H. Erickson, Jesse P. Goff, Etsuro E. Uemura; revisão técnica Luís Carlos Reis, André de Souza Mecawi. – 13. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

EISHA, S.; JOARDER, I.; WIJENAYAKE, S.; MCGOWAN, P.O. Non-nutritive bioactive components in maternal milk and offspring development: a scoping review. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, e. 13, p. 665–673, 2022. <https://doi.org/10.1017/S2040174422000149>

EL NAGAR, A.G.; SÁNCHEZ, J.P.; RAGAB, M.; MÍNGUEZ, C.; BASELGA, M. Genetic comparison of milk production and composition in three maternal rabbit lines. **World Rabbit Science**, v. 22, p. 261-268, 2014. <http://dx.doi.org/10.4995/wrs.2014.1917>

EL-MAGHAWRY, A.M.; SOLIMAN, A.M.; KHALIL, H.H. Doe milk production as affected by some genetic and environmental factors in New Zealand White and Californian rabbits under the Egyptian conditions. **Egyptian Journal of Rabbit Science**, v. 3, p. 141-150, 1993.

EL-SAYIAD, G.H.A.; HABEEB, A.A.M.; EL MAGHAWRY, A.M. A note on the effects of breed, stage of lactation and pregnancy status on milk composition of rabbits. **Animal Science**, v. 58, p. 153- 157, 1994. <https://doi.org/10.1017/S0003356100007194>

FARIA, H.G.; SCAPINELLO, C.; PERALTA, R.M.; GIDENNE, T.; FURLAN, A.C.; ANDREAZZ, M. A. Desempenho de Coelhos até a Desmama de Acordo com o Tamanho da Ninhada e o Nível de Amido nas Dietas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 33, n. 4, p. 894-900, 2004.
<https://doi.org/10.1590/S1516-35982004000400009>

FERREIRA, W.M.; MACHADO, L.C.; JARUCHE, Y.G.; CARVALHO, G.G.; OLIVEIRA, C.E.A.; SOUZA, J.S.; CARÍSSIMO, A.P.G. **Manual Prático de cunicultura**. v. 1, p. 75, 2012.

FEUERMANN, Y.; MABJEESH, S.J.; NIV-SPECTOR, L.; LEVIN, D.; SHAMAY, A. Prolactin affects leptin action in the bovine mammary gland via the mammary fat pad. **Journal of Endocrinology**, v. 191, p. 407–413, 2006.

<https://doi.org/10.1677/joe.1.06913>

FREITAS, R.F.; MACEDO, M.S.; LESSA, A.C.; FERRAZ, V.P.; SOARES, N.O.; MARTINS, B.E.V.; PINTO, N.A.V.D., TEIXEIRA, R.A. Composição em ácidos graxos do leite maduro de nutrizes. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 19, n. 4, p.827- 836, 2019.

<https://doi.org/10.1590/1806-93042019000400005>

GAVIN, K.; NEIBERGS, H.; HOFFMAN, A.; KISER, J.N.; CORNMESSER, M.A.; HAREDASHT, S.A.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, B.; WENZ, J.R.; MOORE, D.A. Low colostrum yield in Jersey cattle and potential risk factors. **Journal of Dairy Science**, v. 101, p. 6388–6398, 2018.
<https://doi.org/10.3168/jds.2017-14308>

GIDENNE, T.; LEBAS, F.; FORTUN-LAMOTHE, L. Feeding Behaviour of Rabbits. In: DE BLAS J.C., WISEMAN J. **Nutrition of the rabbit**, CAB International, v. 13, n. 3, p. 254-274, 2020. <https://hal.inrae.fr/hal-02569326>

GILBERT, C.; BLANC, S.; GIROUD, S.; TRABALON, M.; LE MAHO, Y.; PERRET, M.; ANCEL, A. Role of huddling on the energetic of growth in a newborn altricial mammal. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 293, p. 867–876, 2007.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00081.2007>

GIUGLIANI, E. R. J. Problemas comuns na lactação e seu manejo. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. s147-s154, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000700006>

- GONZÁLEZ-MARISCAL, G. Neuroendocrinology of Maternal Behavior in the Rabbit. **Hormones and Behavior**, v. 40, n. 2, 2001. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1692>
- GONZÁLEZ-MARISCAL, G.; CHIRINO, R.; HUDSON, R. Prolactin stimulates emission of nipple pheromone in ovariectomized New Zealand white rabbits. **Biology of Reproduction**, v. 50, p. 373–376, 1994. <https://doi.org/10.1095/biolreprod50.2.373>
- GONZÁLEZ-MARISCAL, G.; MELO, A.I.; CHIRINO, R.; JIMÉNEZ, P.; BEYER, C.; ROSENBLATT, J.S. Importance of mother/young contact at parturition and across lactation for the expression of maternal behavior in rabbits. **Developmental Psychobiology**, v. 32, p. 101–111, 1998.
- GONZÁLEZ-MARISCAL, G.; POINDRON, P. Parental care in mammals: immediate, internal and sensory factors of control. In: PFAFF, D.; ARNOLD, A.; ETGEN, A.; FAHRBACH, S.; RUBIN, R. eds. **Hormones, Brain, and Behavior**. Academic Press; p. 215-298, 2002. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-012532104-4/50005-6>
- GONZÁLEZ-MARISCAL, G.; CABAB, M.; MARTÍNEZ-GÓMEZ, M.; BAUTISTAC, A.; HUDSON, R. Mothers and offspring: The rabbit as a model system in the study of mammalian maternal behavior and sibling interactions. **Hormones and Behavior**, v. 77, p. 30–41, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.05.011>
- GONZÁLEZ-MARISCAL, G.; TORIBIO, A.; GALEGOS, J. A.; SERRANO-MENESES, M. A. Characteristics of suckling stimulation determine the daily duration of mother-young contact and milk output in rabbits. **Developmental Psychobiology**, v. 55, n. 8, p. 809–817, 2012. <https://doi.org/10.1002/dev.21071>
- GÜMÜŞ, H.G.; AGYEMANGB, A.A.; ROMANTSIKB, O.; SANDGRENC, R.; KARLSSONB, H.; GRAMB, M.; VALLIUSB, S.; LEYB, D.; VAN DEN HOVED, D.L.A.; BRUSCHETTINI, M. Behavioral testing and litter effects in the rabbit. **Behavioural Brain Research**, v. 353, p. 236–241, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.032>
- HUDSON, R.; CRUZ, Y.; LUCIO, R.A.; NINOMIYA, J.; MARTÍNEZ-GÓMEZ, M. Temporal and behavioral patterning of parturition in rabbits and rats.

Physiology & Behavior, v. 66, p. 599–604, 1999.

[https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(98\)00331-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(98)00331-x)

HUDSON, R.; SCHAAAL, B.; MARTÍNEZ-GÓMEZ, M.; DISTEL, H. Mother-young relations in the european rabbit: physiological and behavioral locks and kays. **World Rabbit Science**, v. 8, n. 2, p. 85-90, 2000.

<https://doi.org/10.4995/wrs.2000.424>

HUE-BEAUVAIS, C.; KOCH, E.; CHAVATTE-PALMER, P.; GALIO, L.; CHAT, S.; LETHEULE, M.; ROUSSEAU-RALLIARD, D.; JAFFREZIC, F.; LALOË, D.; AUJEAN, E.; RÉVILLION, F.; LHOTELLIER, V.; GERTLER, A.; DEVINOY, E.; CHARLIER, M. Milk from dams fed an obesogenic diet combined with a high-fat/high-sugar diet induces long-term abnormal mammary gland development in the rabbit. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 4, p. 1641–1655, 2015.

<https://doi.org/10.2527/jas.2014-8139>

HUE-BEAUVAIS, C.; LAUBIER, J.; BRUN, N.; HOUTIA, I.; JAFFREZIC, F.; BEVILACQUA, C.; PROVOST, F. L.; CHARLIER, M. Puberty is a critical window for the impact of diet on mammary gland development in the rabbit. **Developmental Dynamics**, v.

248, n. 10, p. 948-960, 2019.

<https://doi.org/10.1002/dvdy.91>

HUE-BEAUVAIS, C.; MIRANDA, G.; AUJEAN, E.; JAFFREZIC, F.; DEVINOY, E.; MARTIN, P.; CHARLIER, M. Diet-induced modifications to milk composition have long-term effects on offspring growth in rabbits. **Journal of Animal Science**, v. 95, n. 2, p. 761–770, 2017.

<https://doi.org/10.2527/jas.2016.0847>

HUGHES, K. Comparative mammary gland postnatal development and tumourigenesis in the sheep, cow, cat and rabbit: Exploring the menagerie. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 114, p. 186-195, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.09.010>

HUGHES, K.; WATSON, C.J. Sinus-like dilatations of the mammary milk ducts, Ki67 expression, and CD3-positive T lymphocyte infiltration, in the mammary gland of wild European rabbits during pregnancy and lactation. **Journal of Anatomy**, v. 233, n. 2, p. 266-273, 2018a. <https://doi.org/10.1111/joa.12824>

HUGHES, K.; WATSON, C.J. The Mammary Microenvironment in Mastitis in Humans, Dairy Ruminants, Rabbits and Rodents: A One Health Focus. **Journal of Mammary Gland Biology**

- and Neoplasia, v. 23, n. 1–2, p. 27-41, 2018b. <https://doi.org/10.1007/s10911-018-9395-1>
- HURLEY, W. L. Mammary gland growth in the lactating sow. **Livestock Production Science**, v. 70, n. 1–2, p. 149-157, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(01\)00208-1](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(01)00208-1)
- JARUCHE, Y. G. Nota Técnica – Aprenda mais sobre os filhotes dos coelhos: os láparos. Associação Científica Brasileira de Cunicultura. 2013. Acessado em 9 de abril de 2025. Online. Disponível em: <http://acbc.org.br/site/index.php/notas-tecnicas/sobre-os-laparos>
- JIMÉNEZ, A.; GONZÁLEZ-MARISCAL, G. Maternal responsiveness to suckling is modulated by time post-nursing: A behavioural and c-Fos/oxytocin immunocytochemistry study in rabbits. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 31, e. 12788, p. 1-12, 2019. <https://doi.org/10.1111/jne.12788>
- JIMÉNEZ, A.; JIMÉNEZ, P.; INOUE, K.; JOVEM, L. J.; GONZÁLEZ-MARISCAL, G. Oxytocin antagonist does not disrupt rabbit maternal behavior despite binding to brainoxytocin receptors. **Journal of Neuroendocrinol**, v. 35, e13236, 2023. <https://doi.org/10.1111/jne.13236>
- JONES E. A. The relationship between milk accumulation and enzyme activities in the involuting rat mammary gland. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 177, n. 1, p. 158-160, 1968.
- JONES, C. S.; PARKER, D. S. Prolactin receptors in the lactating rabbit mammary gland during initiated involution. **The International Journal of Biochemistry**, v. 15, n. 11, p. 1389-1391, 1983a. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(83\)90032-0](https://doi.org/10.1016/0020-711x(83)90032-0)
- JONES, C. S.; PARKER, D. S. The effect of initiated involution on enzyme activity and substrate uptake by the mammary gland of the lactating rabbit. **The International Journal of Biochemistry**, v. 15, n. 4, p. 565-569, 1983b. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(83\)90132-5](https://doi.org/10.1016/0020-711x(83)90132-5)
- KELLY, P.A.; DJIANE, J.; MALANCON, R. Characterization of estrogen, progesterone and glucocorticoid receptors in rabbit mammary glands and their measurement during pregnancy and lactation. **Journal of Steroid Biochemistry**, v. 18, n. 2, p. 215-221, 1983.

[https://doi.org/10.1016/0022-4731\(83\)90093-6](https://doi.org/10.1016/0022-4731(83)90093-6)

KELLY, P. A.; TSUSHIMA, T.; SHIU, R. P.; FRIESEN, H. G. Lactogenic and growth hormone-like activities in pregnancy determined by radioreceptor assays. **Endocrinology**, v. 99, n. 3, p. 765-74, 1976.

<https://doi.org/10.1210/endo-99-3-765>

KLINGER, A. C. K.; TOLEDO, G, S, P. **Didática e prática na criação de coelhos.** Editora da Universidade Federal de Santo Maria – UFSM, Santa Maria, 2018.

KNIGHT, C. H.; PEAKER, M. Development of the mammary gland. **Journals of Reproduction & Fertility**, v. 65, n. 2, p. 521-536, 1982.

<https://doi.org/10.1530/jrf.0.0650521>

KOCH, E.; HUE-BEAUVAIS, C.; GALIO, L.; SALOMÃO, G.; GERTLER, A.; RÉVILLON, F.; LHOTELLIER, V.; AUJEAN, E.; DEVONOY, E.; CHARLIER, M. Leptin gene in rabbit: cloning and expression in mammary epithelial cells during pregnancy and lactation. **American Physiological Society - Physiological Genomics**, v. 45, p. 645–652, 2013.

<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00020.2013>

KULSKI, J. K.; HARTMANN, P. E. Changes in human milk composition during the initiation of lactation. **Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science**, v. 59, p. 101–114, 1981.

<https://doi.org/10.1038/icb.1981.6>

LEBAS, F. **Capítulo I Biología.** In: **Enfermedades del Conejo. Tomo 1 Generalidades** (Edit Rosell, J. M.) Mundi Prensa Ed. Madrid, p. 55-126, 2000.

LEE, S.; KELLEHER, S.L. Biological underpinnings of breastfeeding challenges: the role of genetics, diet, and environment on lactation physiology. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**, e. 1, v. 311, n. 2, p. E405-22, 2016.

<https://doi.org/10.1152%2Fajpendo.00495.2015>

LEITE, S. M. **Composição do leite de coelhas Nova Zelândia Branco e aleitamento controlado de láparos.** 142 p. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2023.

LEITE, S.M.; MIRANDA, V.M M.C.; BATISTA, P.R.; SILVA, E.M T.T.; RIBEIRO, B.L.; CASTILHA, L.D. Aleitamento artificial e aquecimento suplementar de ninhos como estratégias para redução da mortalidade de láparos.

Cadernos de Ciência & Tecnologia, v. 39, n. 3, e26935, 2022a.
<https://doi.org/10.35977/0104-1096.cct2022.v39.26935>

LU, M.H.; ANDERSON, R.R. Growth of the mammary gland during pregnancy and lactation in the rabbit. **Biology of Reproduction**, v. 9, p. 538–543, 1973.
<https://doi.org/10.1093/biolreprod/9.5.38>

LUDWICZAK, A.; SKŁADANOWSKA-BARYZA, J.; KUCZYNSKA, B.; STANISZ, M. Hycole Doe Milk Properties and Kit Growth. **Animals**, v. 10, n. 214, 2020.
<https://doi.org/10.3390/ani10020214>

LUDWICZAK, A.; SKŁADANOWSKA-BARYZA, J.; KUCZYNSKA, B.; SELL-KUBIAK, E.; STANISZ, M.; SKRZYPczAK, E. Unveiling the attributes of rabbit milk. **Animal**, v.17, n. 100848, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.animal.2023.100848>

MACEDO, C.M., MANACERO, R.B. Piometra em coelhas (*Oryctolagus cuniculus*): Revisão de literatura. **Revista Científica Intellectus**, v. 39, p. 796-805, 2017.

MACHADO, L.C.; MOURA, A.S.A.T.; BRUM Jr., B.S.; RUIZ, E.; ARAÚJO, I.G.; HAITZ, L.D.; MATTOS, L.H L.;

PADILHA, M.T.S.; CARVALHO, R.; FERREIRA, W.M.; PEDROSA, W.; JARUCHE, Y.G. Nota técnica: mortalidade de láparos em cunicultura. 2013. Acessado em 9 de abril de 2024. Online. Disponível em: http://acbc.org.br/site/images/stories/Nota_tcnica_-ortalidade_de_lparos_em_cunicultur_a.pdf

MACHADO, L.C.; AMORIM, B.A.; RIBEIRO, C.S.; SANTOS, A.M.; FARIA, C.G.S.; ARAÚJO, F.A.S. Aleitamento natural e artificial de coelhos. **Revista Brasileira de Cunicultura**, v. 13, 2018.

MACHADO, L.C.; FERREIRA, W.M. Opinião: Organização e estratégias da cunicultura brasileira – buscando soluções. **Revista Brasileira de Cunicultura**, v. 6, n.1, 2014.

MACHADO, L.C.; PEREIRA, D.L.; SILVEIRA, J.M.M.; FARIA, C.G.S. Relato de caso - Mortalidade pré-desmame de láparos em dois cenários distintos. **Revista Brasileira de Cunicultura**, v. 19, 2021a.

MAERTENS, L.; LEBAS, F.; SZENDRŐ, Z. Rabbit milk: a review of quantity, quality and non-dietary affecting factors. **World Rabbit**

- Science, v.14, p.205-230, 2006. <https://doi.org/10.4995/wrs.2006.565>
- MANNING, P.J.; RINGLER, D.H.; NEWCOMER, C.E. **The Biology of the Laboratory Rabbit**. Academic Press, San Diego 1994.
- MCCLELLAN, H.L.; MILLER, S.J.; HARTMANN, P.E. Evolution of lactation: nutrition v. protection with special reference to five mammalian species. **Nutrition Research Reviews**, v. 21, p. 97–116, 2008. <https://doi.org/10.1017/s0954422408100749>
- MENCHETTIA, L.; ANDONIB, E.; BARBATOA, O.; CANALIA, C.; QUATTRONEA, A.; VIGOC, D.; CODINID, M.; CURONEC, G.; BRECCHIAC, G. Energy homeostasis in rabbit does during pregnancy and pseudopregnancy. **Animal Reproduction Science**, v. 218, n. 106505, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106505>
- MEZA, E.; AGUIRRE, J.; WALISZEWSKI, S.; CABÁ, M. Suckling induces a daily rhythm in the preoptic area and lateral septum but not in the bed nucleus of the stria terminalis in lactating rabbit does. **European Journal of Neuroscience**, v. 41, p.196–204, 2015. <https://doi.org/10.1111/ejn.12776>
- MIRANDA, V.M.M.; CASTILHA, L.D. Principais causas de mortalidade de láparos da gestação ao desmame. **Boletim Informativo ACBC**, v. 18, 2020.
- MORAES, I.A. Fisiologia da glândula mamária. Disciplinas Fisiologia Veterinária I e II Universidade Federal Fluminense, 2016. Acessado em 9 de abril de 2025. Online. Disponível em: <http://www.uff.br/fisiovet/lactacao.pdf>
- MOYES, C.D; SCHULTE, P.M. **Princípios de Fisiologia Animal**. 2. Ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2010.
- MURPHY, B.M. DRENNAN, M.J.; O'MARA, F.P.; EARLEY, B. Cow Serum and Colostrum Immunoglobulin (IgG₁) Concentration of Five Suckler Cow Breed Types and Subsequent Immune Status of Their Calves. **Irish Journal of Agricultural and Food Research**, v. 44, n. 2, p. 205-213, 2005.
- NARDES, A.P.P.; MORAES, I.A. **Glândula Mamária: aspectos morfológicos e fisiologia da secreção do leite**. Webvideoquest de Fisiologia Veterinária, 2019. Acesso em 9 de abril de 2025. Online. Disponível em: <http://webvideoquest.uff.br/398-2/>

NEGATU, Z.; MCNITT, J.I. Hormone profiles and nest-building behavior during the periparturient period in rabbit does. **Animal Reproduction Science**, v. 72, p. 125-135, 2002.
[https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(02\)00070-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(02)00070-2)

NEVILLE, M.C. Anatomy and Physiology of Lactation. **Pediatric Clinics of North America**, v. 48, n. 1, p. 13-34, 2001.
[https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70283-2](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70283-2)

NEVILLE, M.C.; MCFADDEN, T.B.; FORSYTH, I. Hormonal Regulation of Mammary Differentiation and Milk Secretion. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, p. 49-66, 2002.
<https://doi.org/10.1023/A:1015770423167>

NI, Y.; CHEN, Q.; CAI, J.; XIAO, L.; ZHANG, J. Three lactation-related hormones: Regulation of hypothalamus-pituitary axis and function on lactation. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 520, n. 111084, 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111084>

NINOMIYA-ALARCÓN, J.G.; HUDSON, R.; REYES-GUERRERO, G.; BARRERA-MERA, B. Effect of

photoperiod on the mechanical response of the pregnant rabbit uterus to oxytocin. **AJP Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 287, n. 1, p. R174-180, 2004.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00710.2003>

OAKES, S.R.; ROGERS, R.L.; NAYLOR, M.J.; ORMAND, C.J. Prolactin Regulation of Mammary Gland Development. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 13, p.13–28, 2008.
<https://doi.org/10.1007/s10911-008-9069-5>

OFTEDAL, O.T. The origin of lactation as a water source for parchment-shelled eggs. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, p. 253–266, 2002.
<https://doi.org/10.1023/a:1022848632125>

OLAZÁBAL, D.E.; PEREIRA, M.; AGRATI, D.; FERREIRA, A.; FLEMING, A. S.; GONZÁLEZ-MARISCAL, G.; LÉVY, F.; LUCION, A.B.; MORRELL, J. I.; NUMAN, M.; URIARTE, N. Flexibility and adaptation of the neural substrate that supports maternal behavior in mammals. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 37, p. 1875 – 1892, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.004>

OUHAYOUN, J.; GIDENNE, T.; DEMARNE, Y. Evolution postnatale de la composition en acides gras des lipides du tissu adipeux et du tissu musculaire chez le lapin en régime hypolipidique. **Reproduction Nutrition Development**, v. 25, p. 505-519, 1985.

PEAKER, M.; WILDE, C.J. Feedback control of milk secretion from milk. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 1, n. 3, p. 307 – 315, 1996.

<https://doi.org/10.1007/bf02018083>

PEAKER, M.; TAYLOR, J.C. Milk secretion in the rabbit: changes during lactation and the mechanism of ion transport. **The Journal of Physiology**, v. 253, n. 2, p. 527–545, 1975.
<https://doi.org/10.1113%2Fjphysiol.1975.sp011205>

POTTEN, C.S.; WATSON, R.J.; WILLIAMS, G.T.; TICKLE, S.; ROBERTS, S.A.; HARRIS, M.; HOWELL, A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. **British Journal of Cancer**, v. 58, p. 163–170, 1988.
<https://doi.org/10.1038/bjc.1988.185>

PROPPER, A.Y.; HOWARD, B.A.; VELTMAAT, J.M. Prenatal Morphogenesis of Mammary Glands in Mouse and Rabbit. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 18, p. 93–104, 2013.
<https://doi.org/10.1007%2Fs10911-013-9298-0>

PROPPER, A.; GOMOT, L. Evolution morphologique et histogenèse de la glande mammaire chez l'embryon de lapin. **Annales scientifiques de l'Université de Besançon**, v. 2, n. 19, p. 65–76, 1964.

REZAEI, R.; WU, Z.L.; HOU, Y.; BAZER, F.W.; WU, G. Amino acids and mammary gland development: nutritional implications for milk production and neonatal growth. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 7, n. 20, 2016.
<https://doi.org/10.1186/s40104-016-0078-8>

RILLING, J.K.; YOUNG, L.J. The biology of mammalian parenting and its effect on offspring social development. **Science**, v. 345, p. 771-776, 2014.
<https://doi.org/10.1126%2Fscience.1252723>

ROBINSON, G.W.; KARPF, A. B.; KRATOCHWIL, K. Regulation of

mammary gland development by tissue interaction. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 4, n. 1, p. 9–19, 1999.

<https://doi.org/10.1023/a:101874841844>

7

RÖDEL, H.G.; DAUSMANN, K.H.; STARKLOFF, A.; SCHUBERT, M.; VON HOLST, D.; HUDSON, R. Diurnal nursing pattern of wild-type European rabbits under natural breeding conditions. **Mammalian Biology**, v. 77, p. 441–446, 2012.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mambio.2012.04.002>

SCHULER, G.; FÜRBASS, R.; KLISCH, R. Placental contribution to the endocrinology of gestation and parturition. **Animal Reproduction**, v. 15, n. 1, p. 822-842, 2018.

<https://doi.org/10.21451%2F1984-3143-AR2018-0015>

SCHUMMER, A.; WILKENS, H.; VOLLMERHAUS, B.; HABERMEHL, K.H. **The Anatomy of the Domestic Animals** - Volume 3. The Circulatory System, the Skin, and the Cutaneous Organs of the Domestic Mammals. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1983.

SILVA, E.I.C. Fisiologia do parto e da lactação animal. In: **Animal**

reproduction: phisiology of parturition and animal lactation. Departamento de Zootecnia da UFRPE, Recife, 2020.

SIRIRAMAN, N.K. The Nuts and Bolts of Breastfeeding: Anatomy and Physiology of Lactation. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 47, n. 12, p. 305-310, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.10.001>

STERNLICHT, M.D.; KOUROS-MEHR, H.; LU, P.; WERB, Z. Hormonal and local control of mammary branching morphogenesis. **Differentiation**, v. 74, p. 365–381, 2006.

<https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2006.00105.x>

STEVENSON, A.J.; VANWALLEGHEM, G.; STEWART, T.A.; CONDON, N.D.; LLOYD-LEWIS, B.; MARINO, N.; PUTNEY, J.W.; SCOTT, E.K.; EWING, A.D.; DAVIS, F.M. Multiscale imaging of basal cell dynamics in the functionally mature mammary gland. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, p. 26822–26832, 2020.

<https://doi.org/10.1073/pnas.201690511>

7

- TOPPER, Y.J.; FREEMAN, C.S. Multiple hormone interactions I the developmental biology of the mammary gland. **Physiological Reviews**, v. 60, p. 1049-1106, 1980. <https://doi.org/10.1152/physrev.1980.60.4.1049>
- TRUCHET, S.; HONVO-HOUETO, E. Physiology of milk secretion. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 31, p. 367-384, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.008>
- VASIU, I.; WOCHNIK, M.; DĄBROWSKI, R. Mammary gland inflammation in rabbits does (*Oryctolaguscuniculus*): A systematic review. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 58, n. 11, p. 1495-1636, 2023. <https://doi.org/10.1111/rda.14466>
- VENTRELLA, D.; ASHKENAZI, N.; ELMI, A.; ALLEGAERT, K.; ANIBALLI, C.; DELISE, A.; DEVINE, P.J.; SMITS, A.; STEINER, L.; FORNI, M.; BOUISSET-LEONARD, M.; BACCI, M.L. Animal Models for In Vivo Lactation Studies: Anatomy, Physiology and Milk Compositions in the Most Used. Non-Clinical Species: A Contribution from the Conception Project. **Animals**, v. 11, n. 714, 2021. <https://doi.org/10.3390/ani11030714>
- VORBACH, C.; CAPECCHI, M.R.; PENNINGER, J.M. Evolution of the mammary gland from the innate immune system? **Bioessays**, v. 28, p. 606-616, 2006. <https://doi.org/10.1002/bies.20423>
- WATSON, C.J.; KHALED, W.T. Mammary development in the embryo and adult: a journey of morphogenesis and commitment. **Development**, v. 135, p. 995-1003, 2008. <https://doi.org/10.1242/dev.005439>
- XICCATO G., TROCINO A. Energy and protein metabolism and requirements. In: DE BLAS, J. C.; WISEMAN, J. **The nutrition of the rabbit**. Cambridge: CAB International, Ed. 2, 2010, p. 83-118. <https://doi.org/10.1079/9781845936693.0083>
- XICCATO, G.; TROCINO, A.; BOITI, C.; BRECCHIA, G. Reproductive rhythm and litter weaning age as they affect rabbit doe performance and body energy balance. **Animal Science**, v. 81, p. 289-296, 2005. <https://doi.org/10.1079/ASC50270289>
- XICCATO, G.; TROCINO, A.; SARTORI, A.; QUEAQUE, P.I. Effect of parity order and litter weaning age on the performance and body energy balance of rabbit does. **Livestock Production Science**, v. 85, p. 239-251, 2004.

[https://doi.org/10.1016/S0301-](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(03)00125-8)

[6226\(03\)00125-8](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(03)00125-8)

ZERROUKI, N.; LEBAS, F.;

BERCHICHE, M.; BOLETO, G.

Evaluation of milk production of an algerian local rabbit population raised in the Tizi-Ouzou area (Kabylia). **World Rabbit Science**, v. 13, p. 39–47, 2005.

<https://doi.org/10.4995/wrs.2005.530>