



## Cortisol como indicador do estresse na espécie suína

[Cortisol as an indicator of stress in swine]

### "Revisão/Review"

DF Cunha<sup>1\*</sup>, RIA Arreguy Baptista<sup>2</sup>, CN Barbosa<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós Graduação em Ciência Veterinária/U F RPE, Recife, Pernambuco, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Veterinária /UFRPE, Recife, Pernambuco, Brasil.

#### Resumo

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que é o sistema hormonal responsável pela produção do cortisol, responde a vários desafios fisiológicos, ambientais e aos agentes estressores. O cortisol tem sido utilizado como indicador biológico do estresse em muitas espécies, em particular no suíno. Em função do exposto, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre o cortisol bem como sua relação com o estresse no suíno.

**Palavras-chave:** fisiologia, estresse, hormônio, suíno.

#### Abstract

The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which is the system responsible for producing the hormone cortisol, responds to various physiological challenges, and environmental stressors. Cortisol has been used as a biological indicator of stress in many species, in particular porcine. In view of this, the objective of this study was to review the literature on cortisol and its relation to stress in pigs.

**Key-words:** physiology, stress, hormone, pig.

#### Introdução

O cortisol ou corticosterona é um glicocorticóide do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenocortical (HHA) que pertence à família dos esteróides. A principal função do cortisol no organismo é aumentar os níveis de glicose no sangue. As variações na sua concentração ocorrem em função da alteração da glândula adrenal, desafios ambientais e nas reações aos agentes estressores (WILHELM et al., 2007; KOEPPEN e STANTON, 2009).

As reações hormonais do organismo em decorrência do estresse se iniciam com a ativação do eixo HHA. As células dos núcleos paraventriculares do hipotálamo, ao serem estimuladas, secretam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que promove a produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esse estimula a glândula adrenal a secretar o hormônio cortisol, sintetizado a partir do

colesterol, assim como os demais esteróides (YEAGER et al., 2004; KILLER, 2006; VENKER, 2010).

O cortisol tem sido o hormônio de eleição em pesquisas sobre estresse devido ao fato da alta concentração plasmática de cortisol acarretar quebra da homeostase, presença de estresse ou ausência de bem-estar. A resposta ao estresse tem como finalidade manter e restaurar a homeostase do organismo lesado, preservar o aporte de oxigênio para tecidos nobres, mobilizar substrato calórico (glicose), reduzir os efeitos dolorosos e manter o equilíbrio da temperatura corpórea (STOCCHÉ et al., 2001; GOYMANN et al., 2003).

A literatura descreve que o estresse é um dos principais parâmetros de avaliação do bem-estar animal (BEA) e o cortisol tem sido utilizado como indicador biológico do estresse em muitas espécies, em particular no suíno

(\*): Autor para correspondência/Corresponding author: e-mail: deivsondm@hotmail.com

Recebido em: 27 de abril de 2012.

Aceito em: 17 de agosto de 2012.

(GOYMANN et al., 2003; GILLESPIE et al., abordagens científicas sobre a utilização desse hormônio com indicador do estresse. Em função do exposto objetivou-se revisar a literatura sobre o hormônio cortisol e a sua relação com o estresse na espécie suína.

### Cortisol

As glândulas adrenais estão presentes em todos os animais. Elas estão localizadas cranialmente aos rins e são responsáveis pela produção dos hormônios esteróides, sintetizados a partir do colesterol. Dentre os principais esteróides produzidos pela córtex da supra-renal está o cortisol, um glicocorticóide que altera o metabolismo de carboidratos, gordura e proteínas (SPINOSA et al., 1999; GUYTON e HALL, 2006).

A síntese de todos os hormônios esteróides, independente de sua forma, utiliza a pregnenolona. Inicialmente, a síntese ocorre dentro da mitocôndria, onde há a clivagem enzimática da cadeia lateral da molécula de esteróide resultando na formação do composto esteróide C-21 conhecido como pregnenolona. As células das zonas fasciculadas e reticular possuem a enzima hidroxilante para C-17 (17 alfa-hidroxilase), enquanto que as células da zona glomerular são desprovidas dessa enzima. O ponto crítico da síntese de corticóides adrenais, que os diferencia dos esteróides da família da progesterona, é uma etapa de hidroxilação no C-21 que é catalisada pela hidroxilase C-21. A diferença entre os mineralocorticóides (aldosterona) e os glicocorticóides (cortisol) é a presença do grupo hidroxila no C-17, que é a parte da molécula de glicocorticóide (NICHOLS, 1998; CUNNINGHAM, 2004). O cortisol também provoca mudanças nos tipos e nas quantidades de enzimas que são sintetizadas nas suas células-alvo (NELSON e COX, 2006).

Os estudos realizados por Cunningham (2004) mostraram que as células do córtex adrenal apresentam um aspecto característico de síntese de hormônio esteróide, como a presença de gotículas de lipídios, que contém ésteres do colesterol, as organelas mitocôndria e retículo endoplasmático liso. A zona glomerular apresenta-se estreita e suas células estão organizadas em arranjo do tipo espiral,

2009). No entanto, são necessárias enquanto que a zona fasciculada ou intermediária é ampla e suas células estão organizadas em colunas.

Peterson (1998) evidenciou que a zona reticular corresponde à porção interna do córtex adrenal, apresenta tamanho intermediário e suas células estão organizadas de forma aleatória. A zona glomerulosa é responsável pela produção de mineralocorticosteróides e o hormônio aldosterona é seu principal representante. A zona fasciculada e reticular é responsável pela secreção de glicocorticóides, que tem como principal representante o cortisol, e pequenas quantidades de andrógenos como estrógenos e progesterona.

A forma biologicamente ativa dos glicocorticóides é a fração livre, não ligada às proteínas e que representa 10 % do nível plasmático de glicocorticóides. As moléculas ligadas às proteínas, que é a forma inativa, representam 95% e ligam-se a transcortina ou globulina ligadora de cortisol CBG (*cortisol binding globulin*). Trata-se de uma proteína de baixa capacidade de transporte e alta afinidade com os glicocorticóides. Sabe-se que os 5% restantes ligam-se à albumina em baixas doses, enquanto os glicocorticóides ligam-se à transcortina (SCHIMMER, 1996; CASTRO, 2003; ANTI et al., 2008).

As concentrações hormonais no sangue podem exibir atividade cíclica contínua com padrão previsível. Os hormônios com meia-vida mais curta tendem a oscilar em frequência mais alta do que aqueles com meia-vida prolongada. Nos esteróides, em particular, a meia-vida no sangue varia entre uma e três horas em diferentes espécies animais. No entanto, a exposição crônica aos hormônios esteróides pode encurtar sua meia-vida mediante a indução de enzimas hepáticas, para inativar os esteróides excessivos (BADILLO e AYESTARÁN, 2001; DUKES, 2006).

No fígado, o cortisol promove a gliconeogênese estimulando a síntese da enzima-chave como o fosfoenolpiruvato carboxiquinase, que produz um efeito contrário ao da insulina. Para isso, ele contribui também com o fornecimento de aminoácidos pela

degradação da proteína muscular, e com graxos resultantes dessa reação suprem a necessidade energética de vários tecidos. Essa mudança disponibiliza um maior volume de substrato energético circulante para as células (ROBERGS e ROBERTS, 2002; GUYTON e HALL, 2006; NELSON e COX, 2006).

Altas concentrações plasmáticas de cortisol reduzem a sensibilidade de alguns tecidos aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação e utilização da glicose (GUYTON e HALL, 2006). Esse processo metabólico é denominado resistência à insulina (IR) e os mecanismos pelo qual ele ocorre são a redução da quantidade de receptores na superfície celular, deficiência no funcionamento dos receptores de insulina nos tecidos e interferência no desempenho das proteínas responsáveis pela transferência da passagem de glicose para a célula (CUNNINGHAM, 2004). Segundo Johnson (2002), a concentração de insulina tende a se elevar para que a glicose atinja os tecidos, desencadeando um quadro de hiperinsulinemia causado pela hiperatividade das células pancreáticas.

### **Estresse**

O cortisol é apontado como importante indicador biológico do estresse em diversas espécies de animais. As variações desse hormônio têm sido associadas com a desregulação do eixo HHA (GUNNAR e DONZELLA, 2002; GILLESPIE et al., 2009).

Os corticosteróides são sintetizados pela adrenal e liberados quando necessários para o organismo. A secreção de ACTH é regulada parcialmente pelo CRH, de origem hipotalâmica e, parcialmente, pelas concentrações sanguíneas de glicocorticóides. Além disso, o efeito da luminosidade é o padrão pulsátil da liberação do cortisol e acontece principalmente no período matutino, em diversas espécies, seguindo um ritmo circadiano (KELLER, 2006; JOELS e BARAM, 2009).

Moberg (1993) descreveu que o estresse pode ser conceituado de diversas maneiras. A definição mais aceita é que se trata de uma resposta biológica a eventos que o indivíduo percebe como ameaça à sua

glicerol liberado do tecido adiposo. Os ácidos homeostase. Segundo Mostl e Palme (2002), o estresse pode ser classificado em agudo ou fisiológico e crônico. Anderson e Muir (2005) definiram que o estresse é um padrão comportamental adaptativo, neuronal, endócrino, imunitário, que pode levar a alterações hematológicas e metabólicas voltadas para o restabelecimento da homeostase.

O estresse agudo modula alterações sistêmicas no organismo do animal estimulando-o a se adaptar aquele agente agressor. Assim como no estresse agudo, durante o estresse crônico há elevação das concentrações séricas de cortisol, mantendo-se ou não elevadas dependendo do grau do estímulo estressor (BEERDA et al., 1999).

O cortisol plasmático eleva-se em poucos minutos após a exposição a estímulo estressor agudo, e o retorno aos níveis basais leva uma hora ou mais. Quando o estresse é crônico, os níveis de cortisol podem manter-se elevados, embora em um nível bem menor do que seu ápice (WENDELAAR BONGA, 1997).

A resposta dos glicocorticóides é imediata e proporcional à gravidade do estresse. As concentrações de cortisol aumentam rapidamente para atingir valores que são muitas vezes mais altos que o normal. Níveis menores de estresse resultam em menor produção de cortisol quando comparados a níveis elevados de estresse (CUNNINGHAM, 2004).

A reação ao estresse envolve o sistema nervoso central, endócrino e imunológico. As substâncias produzidas são componentes essenciais de adaptação ao estresse, que afetam o sistema imunológico (MOYNIHAN, 2003), e podem ser utilizadas como marcadores de situações a agentes estressores (MÖSTL PALME, 2002).

Durante o estresse, o eixo HHA começa a aumentar a produção de cortisol, mobilizando energia e preparando o corpo para futuros estímulos estressores (SAPOLSKY, ROMERO e MUNCK, 2000). Quando o estresse é prolongado e o indivíduo não é capaz de lidar com esses estressores, a

sensibilidade do eixo HHA pode aumentar ou diminuir, afetando a produção de cortisol e

Segundo Munson e Terio (2005), o estresse tem efeitos sistêmicos no organismo que variam de acordo com a intensidade e a duração do estímulo estressor para que se tornem benéficos ou maléficos.

Os agentes estressores podem predispor a situações pré-patológicas de estresse crônico (De JONG, 2000; CHOI et al., 2006). Imunologicamente, o estresse crônico causa grandes prejuízos, reduzindo o número de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos circulantes, além de induzir a atrofia dos tecidos linfóides (BEERDA, 1999; GUYTON e HALL, 2006).

O sistema límbico, mais especificamente o hipotálamo, o hipocampo e a amígdala estão diretamente envolvidos nos mecanismos do estresse agudo e crônico (JOCA, 2003; GUYTON e HALL, 2006). Concentrações elevadas de cortisol podem acarretar efeitos deletérios na reprodução, no crescimento e no comportamento (De JONG, 2000). O estresse físico e psicológico associado a lutas ativa os sistemas de estresse como eixo HHA e o sistema nervoso simpático, causando aumento dos níveis plasmáticos de cortisol e catecolaminas (OTTEN et al., 2002).

#### **Avaliação do cortisol nos suínos**

Na avaliação do estresse animal por meio das concentrações de cortisol são necessários conhecimentos sobre os níveis basais do cortisol e o ritmo circadiano (De JONG et al., 2000; HILLMANN et al., 2008). Acredita-se que a produção hormonal do eixo HHA segue um ritmo circadiano. Nos animais diurnos, como os suínos, as concentrações de glicocorticóides e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) são mais elevados pela manhã e diminuídos durante a noite (JANSSENS et al., 1995; RUIS et al., 1997 e HILLMANN et al., 2008).

A utilização do sangue para dosagem de cortisol é restrita em muitas espécies animais, visto que a captura e manuseio podem estressar o animal, interferindo, assim, na avaliação precisa do hormônio. Uma opção alternativa para mensurar o cortisol são

alterando outras estruturas do cérebro, como o hipocampo (GUNNAR e VAZQUEZ, 2001).

métodos não-invasivos de amostragem como urina, saliva, penas, leite, unhas, cabelo e amostras fecais, que reduz a dor e o sofrimento para os animais (COOK, et al. 2000).

Estudos realizados por Cook et al. (2000) mostraram que o cortisol salivar possui grande significado biológico, pois representa a forma livre. Esta forma pode ser considerada a medida mais apropriada para a avaliação clínica da função adrenocortical do cortisol sérico. Vining et al. (1983) verificaram que o aumento no cortisol sérico reflete no cortisol salivar em menos de cinco minutos.

Na literatura, é enfatizada a importância de considerar as variáveis tais como: a idade, o peso, o sexo e a intensidade do estressor para avaliação do estresse. De acordo com Ruis et al. (1997), os suínos na fase de crescimento apresentaram diminuição das concentrações basais de cortisol com o aumento da idade. Hillmann et al. (2008) verificaram aumento na amplitude do padrão circadiano do cortisol de acordo com o aumento do peso dos animais. As pesquisas de Ruis et al. (1997) mostraram que os machos apresentaram aumento das concentrações basais de cortisol quando comparados com as fêmeas. Janssens et al. (1995) e De Jong et al. (2000), verificaram que em condições de estresse crônico, o ritmo circadiano pode ficar alterado, e sofrer diminuição na variação circadiana do cortisol. Trabalhos similares foram realizados por Przekop et al. (1985) que evidenciaram que a ritmicidade circadiana pode chegar a ser eliminada em condições de estresse crônico.

Segundo Cook et al. (2000), a complexidade das alterações fisiológicas, devido ao estresse, pode variar entre as espécies, indivíduos e aos agentes estressores. Além disso, o tempo de exposição ao agente estressor e as quantidades hormonais também podem ser alteradas.

Segundo Pell e Mc Greevy (1999), o ritmo circadiano pode ser afetado por vários fatores tais como: o exercício físico, padrões de sono, tipo de atividade a que o indivíduo é submetido e ambientes estressantes.

Hillmann et al. (2008) estudaram o ritmo circadiano em 30 porcas de engorda com peso entre 60 e 100 kg e foram encontrados dois picos no padrão circadiano do cortisol salivar. Os picos podem ser explicados pelo aumento da gliconeogênese durante períodos de jejum, o que confirma os achados de outros estudos (DE JONG et al., 2000; DE LEEUW e EKKEL, 2004). Entretanto, Ruis et al. (1997) ao examinarem o cortisol salivar, concluíram que houve um único pico cujo método de modelagem não foi capaz de detectar. São necessários mais estudos sobre os níveis basais e ritmo circadiano do cortisol em suínos para elucidar contradições encontradas na literatura.

Janssens et al. (1995) estudaram o efeito do cortisol plasmático, determinado pela técnica de radioimunoensaio (RIA), em 12 fêmeas suínas submetidas ao estresse crônico. Concluiu-se que o estresse crônico tem grande influência nos níveis normais de cortisol, causando o achatamento dos mesmos. As concentrações de cortisol foram significativamente maiores no período da manhã 10:00 hr (17,9 - 3,0 ng / ml) do que no período da tarde 18:00 hr (7,2 - 1,5 ng / ml,  $P < 0,01$ ), refletindo que no suíno, mesmo em situação de estresse crônico, o ritmo circadiano pode manter-se dentro dos padrões, com maiores valores diurnos em relação aos noturnos.

Os trabalhos realizados por Douglas (1999), mostraram que são necessárias duas coletas de sangue em intervalos de oito a dez horas para dosar o cortisol sérico e avaliar o ritmo de cortisol. Enquanto que os autores De Jong (2000) e Mostl e Palme (2002) preferem quantificar o cortisol utilizando amostras de saliva, urina e de fezes, para evitar o estresse agudo no momento da coleta.

Os estudos envolvendo a avaliação do cortisol na espécie suína ainda são escassos. Sabe-se que durante o transporte, os animais são expostos a uma variedade de agentes estressores em potencial, tais como: o movimento do veículo, as forças de ruído, as vibrações, a rápida mudança nas condições de luz, o calor, o frio, a má qualidade do ar, a mistura de lotes diferentes e a possível falta de água e alimentos para animais (HARTUNG, 2003). Os sinais de estresse devido ao

transporte são demonstrados em diferentes espécies de animais com o aumento da atividade do córtex da adrenal (RUIZ-DE-LA TORRE et al., 2001).

Guzik, et al. (2006) avaliaram a concentração de cortisol plasmático e salivar em suínos alimentados com dieta suplementada com triptofano. Foi observado que o aumento de triptofano das dietas diminuiu o cortisol após um estresse agudo, indicando que o triptofano pode reduzir respostas ao estresse. No entanto, Meunier-Salaum et al. (1999), que avaliaram o nível de cortisol plasmático em suínos após o desmame, a dieta com triptofano não afetou o nível de cortisol plasmático, independentemente do estado nutricional do animal após o desmame. Entretanto, o estresse social, que acarreta altas concentrações de cortisol, pode diminuir o ganho de peso do animal (COUTELLIER et al., 2007).

Na literatura os dados sobre efeitos do jejum sobre os níveis de cortisol nos animais são contraditórios. Gispert et al. (2000) encontraram menores níveis sanguíneos de cortisol nos suínos em jejum de 12-18 horas. Considerando que outros estudos relataram um aumento no sangue ou na saliva nos níveis de cortisol a partir de 15 horas de jejum (PARROTT e MISSON, 1989).

Smulders et al. (2006) estudaram em suínos a correlação entre comportamento e nível de cortisol em 58 fêmeas e 50 machos castrados (Piétrain x Hypor), com 26 semanas e peso de 104 kg. Os animais que apresentaram a orelha mordida e lesões de cauda tiveram aumento significativo ( $p < 0,05$ ) da concentração do cortisol salivar. Além disso, a taxa de crescimento caiu significativamente ( $p < 0,05$ ) quando os níveis de cortisol aumentaram.

Faucitano et al. (2006), ao avaliarem o nível de cortisol urinário em suínos machos castrados antes do abate, observaram que o cortisol tendeu a ser maior nos suínos em jejum de 14h em comparação com os jejum de 4h ( $P = 0,10$ ) e 24 h ( $P = 0,06$ ).

Fagundes et al. (2008) avaliaram 36 suínos (Landrace x Large White) machos castrados e fêmeas, entre 74 a 149 dias de idade.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em duas condições térmicas de 22,2 a 32,8 °C e 17,6 a 26,6 °C. Os resultados mostraram que o cortisol pode ser um possível indicador do estresse térmico em suínos em crescimento e terminação.

Através da utilização do kit RIA foi determinada a concentração do cortisol salivar em suínos no período de 18 horas antes do transporte dos animais ao abatedouro, imediatamente após e uma hora após o transporte. Todos os animais apresentaram aumento ( $p < 0,001$ ) do cortisol salivar imediatamente após a chegada e uma hora depois. (CHALOUPKOVÁ et al., 2007).

Dalla Costa et al. (2006) avaliaram a concentração do cortisol salivar, através da técnica imunoenzimática (AIE), em 192 fêmeas suínas adultas, antes, durante e após o transporte. Foi verificado o aumento da concentração do cortisol (0,714 µg/dL) durante o transporte dos animais, com posterior decréscimo (0,510 µg/dL) no período de descanso.

Recentemente foi avaliado por Baptista (2012) a concentração do cortisol salivar em 16 suínos mestiços [Pietrain x (Large White x Duroc)], machos castrados, em fase inicial de crescimento, com idade média de 63 dias. O fluido oral foi coletado em diferentes períodos de tempo que permitiram a avaliação do estresse dos animais em diferentes variáveis: os efeitos do período de tempo (antes e durante), tipo de alojamento (baia individual e gaiola metabólica) e tratamento alimentar (T1, T2, T3 e T4). De acordo com os resultados, mesmo não ocorrendo diferença significativa ( $p < 0,05$ ) do cortisol entre os períodos antes e durante, houve um aumento visível dos valores médios de cortisol no período durante, que pode estar associado com o avançar da idade. O fornecimento de diferentes dietas aliado ao alojamento dos animais em baias individuais não caracterizou estresse, porém o seu fornecimento aliado ao alojamento dos animais em gaiola metabólica causou estresse, evidenciado pelo achatamento do ritmo circadiano.

O estresse é um dos principais parâmetros de avaliação do BEA e o cortisol tem sido utilizado como indicador biológico do estresse em muitas espécies. Portanto, a utilização do cortisol como indicador do estresse representa uma importante ferramenta que pode auxiliar na avaliação do BEA e em especial na espécie suína.

## Referências

- ANDERSON D.E.; MUIR W.W. Pain management in ruminants. **Veterinary Clinical Food Animal**, v. 69, p. 19-31, 2005.
- ANTI, S.M.A.; GIORGI, R.D.N.; CHAHADE, W.H.; Antiinflamatorios hormonais: Glicocorticoides. **Einstein**, v. 6, supl. 1, p. 159-165, 2008.
- BADILLO, J.J.G.; AYESTARÁN, E.G. **Fundamentos do treinamento de força: aplicação ao alto rendimento desportivo**, 2ª ed. Porto Alegre. Editora Artmed, 2001. 146p.
- BAPTISTA, R.I.A.A. **Avaliação comportamental e fisiológica de suínos em baias individuais e gaiolas metabólicas**. 2012. 144f. Tese (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco.
- BEERDA, B.; SCHILDER, M.B.; BERNADINA, W. Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. II. Hormonal and immunological responses. **Physiology and Behaviour**, v. 66, p.243-254, 1999.
- CASTRO M, MOREIRA A.C. Análise Crítica do Cortisol Salivar na Avaliação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**. V. 47, p. 359-367, 2003.
- CHALOUPKOVÁ, et al. Prewaning housing effects on behavior and physiological measures in pigs during the suckling and fattening periods. **Jornal of Animal Science**. v. 85, p. 1741-1749, 2007.
- CHOI, D.C.; NGUYEN, M.M.N.; TAMASHIRO, K.L.K. et al. Chronic social stress in the visible burrow system modulates stress-related gene expression in the bed nucleus of the stria terminalis. **Physiology and Behaviour**, v. 89, n. 3, p. 301-310, 2006.
- COOK, C.J. et al. Hands-on and hands-off measurement of stress In: Moberg, G.P., Mench, J.A., editors. **The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare**. CAB International, p. 123, 2000.

- COUTELLIER L, et al. Pig's responses to repeated social regrouping and elocation during the growing-finishing period. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 105, p. 102-115, 2007.
- CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 350- 384.
- DALLA COSTA, O.A. et al. **Efeito do tempo de jejum dos suínos na granja sobre o bem-estar, medido pelo cortisol na saliva e pela frequência cardíaca, durante o manejo pré-abate**. Concórdia: Embrapa, 2006. 3p. (Comunicado técnico, 439).
- DE JONG, I.C. **Chronic stress parameters in pigs: indicators of animal welfare?**, 2000. 171f. Tese de Doutorado. Universidade de Groningen, Groningen, Holanda.
- DE LEEUW J.A.; EKKELE E.D. Effects of feeding level and the presence of a foraging substrate on the behaviour and stress physiological response of individually housed gilts. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 86, p. 15-25, 2004.
- DOUGLAS, R. Circadian cortisol rhythmicity and equine cushing's-like disease. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 19, n. 11, p. 684-753, 1999.
- DUKES, SWENSON, M.J.; REECE, W.O.; **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 240-252.
- FAGUNDES, A.C.A. et al. Environmental temperature and serum cortisol levels in growing-finishing pigs. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 45, p.136-140, 2008.
- FAUCITANO, L. et al. Effect of feed texture, meal frequency and pre-slaughter fasting on carcass and meat quality, and urinary cortisol in pigs. **Meat Science**, v. 74, p. 697-703, 2006.
- GILLESPIE, C. F.; PHIFER, J.; BRADLEY, B.; RESSLER, K. J. Risk and resilience: Genetic and environmental influences on development of the stress response. **Depression and Anxiety**, v. 26, p.984-992, 2009.
- GISPERT, M. et al. A survey on pre-slaughter conditions, halothane gene frequency, and carcass and meat quality in five Spanish pig commercial abattoirs. **Meat Science**, v. 55, p. 97-106, 2000.
- GOYMANN, W.; EAST, M. L.; WACHTER, B. et al. Social status does not predict corticosteroid levels in postdispersal male spotted hyenas. **Hormones and Behavior**. v. 43, p. 474-479, 2003.
- GUNNAR, M. R.; DONZELLA, B. Social regulation of the cortisol levels in early human MOBERG G.P. A review – developing management strategies to reduce stress in pigs: a new approach utilizing the biological cost of stress. development. **Psychoneuroendocrinology**. v. 27, p. 199-220, 2002.
- GUNNAR, M. R., VAZQUEZ, D. M. Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: Potential indices of risk in human development. **Development and Psychopathology**, v. 13, p. 515-538, 2001.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1115p.
- GUZIK. A.C.; et al. Dietary tryptophan effects on plasma and salivary cortisol and meat quality in pigs. **Jornal of Animal Science**. v. 36, p. 2251-2259, 2006.
- HARTUNG, J. Contribution of animal husbandry to climatic changes. In: Interactions between climate and animal production. EAAP Technical. **Wageningen Academic Publ**. Wageningen, The Netherlands, p.73-80, 2003.
- HILLMANN, E.; SCHRADER, L.; MAYER, C.; GYGAX, L. Effects of weight, temperature and behaviour on the circadian rhythm of salivary cortisol in growing pigs. **The Animal Consortium**, v.8, p. 405-409, 2008.
- JANSENS, C.J.J.G. et al. The effect of chronic stress on plasma cortisol concentrations in cyclic female pigs depends on the time of day. **Domestic Animal Endocrinology**, v: 12, p. 167-177, 1995.
- JOCA, S.R.L.; PADOVAN, C.M.; GUIMARÃES, F.S. Estresse, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 2, p. 46-51, 2003.
- JOËLS M, BARAM T. The neuro-symphony of stress. **Nature Reviews – Neuroscience**. v. 10, p:459-466, 2009.
- JOHNSON, P.J. The equine metabolic syndrome: Peripheral Cushing's syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Equine practice**, v. 18, n. 2, p. 271-293, 2002.
- KELLER B. **Estudo comparativo dos níveis de cortisol salivar e estresse em atletas de luta olímpica de alto rendimento**. 2006. 127f. Dissertação de Mestrado em Educação Física, Universidade Federal do Paraná.
- KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A. **Berne y Levy: fisiología**. 3.ed. Barcelona: Elsevier Mosby, 2009. 834p.
- MEUNIER-SALAUN, M. C.; et al. Impact of dietary tryptophan and behavioral type on behavior, plasma cortisol, and brain metabolites of young pigs. **Jornal of Animal Science**. v. 46, p. 3689-3698, 1999.
- Manipulating Pig Production IV**. Australiaasian Pig Science Association, p.116-126, 1993.

- MÖSTL, E.; PALME, R. Hormone as indicators of stress. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 23, n.1-2, p. 67-74, 2002.
- MOYNIHAN J.A. Mechanisms of stress-induced modulation of immunity. **Brain, Behavior, and Immunity** v. 17, p. 11-16, 2003.
- MUNSON, L.; TERIO, K.A. **Impact of stress on the health of captive wildlife: The cheetah paradigm**. in: annual meeting of the american college of veterinary pathologists, 56, 2005, Boston. Madison: American college of veterinary pathologists and American society for veterinary information service, 2005.
- NELSON, D. L.; COX, M.M. **Lehninger Princípios de Bioquímica**, 4º ed. São Paulo: Sarvier, 2006. 1124p.
- NICHOLS, R., PETERSON, M.E., MULLER, H.S. Glândulas adrenais. In: BIRCHARD, S.S., SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais**. Roca, São Paulo, 1998, 875p.
- OTTEN W, et al. Physiological and behavioral effects of different success during social confrontation in pigs with prior dominance experience. **Physiology and Behaviour**, v. 75, p. 127-133, 2002.
- PARROTT, R. F., & MISSON, B. H. Changes in pig salivary cortisol in response to transport simulation, food and water deprivation, and mixing. **British Veterinary Journal**, v. 145, p. 501-505, 1989.
- PELL, S.M.; MCGREEVY, P.D. A study of cortisol and beta-endorphin levels in stereotypic and normal thoroughbreds. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 64, n. 2, p. 81-90, 1999.
- PETERSON, M.E. Distúrbios endócrinos e metabólicos. In: BIRCHARD, S.S., SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais**. Roca, São Paulo, 1998, 875p.
- PRZEKOP, F. et al. Changes in circadian rhythm and suppression of the plasma cortisol level after prolonged stress in the shepp. **Acta Endocrinologica (Copenhagen)**, v. 110, p. 540-545, 1995.
- ROBERGS, R.A.; ROBERTS, S. **Princípios fundamentais de fisiologia do exercício: para aptidão, desempenho e saúde**. São Paulo: Phorte, 2002.
- RUIS MAW, et al. The circadian rhythm of salivary cortisol in growing pigs: effects of age, gender and stress. **Physiology and Behavior**, v. 62, p. 623-630, 1997.
- RUIZ-DE-LA-TORRE, J. L. Effects of halothane gene and pre-slaughter treatment on meat quality and welfare from two pig crosses. **Meat Science**, v. 62, p. 463-472, 2002.
- SAPOLSKY, R. M., ROMERO, L. M., MUNCK, A. U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. **Endocrine Reviews**, v. 21, p. 55-89, 2000
- SCHIMMER, B. P., PARKER, K. L. Inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD, L. E. **Bases farmacológicas da terapia**. 9. Ed., McGraw-Hill: México, 1996, 495p .
- SMULDERS, D, et al. Validation of a behavioral observation tool to assess pig welfare. **Physiology & Behavior**, v. 89, p. 438-447, 2006.
- SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 879p.
- STOCHE, R. M.; GARCIA, L. V.; KLAMT, J. G. Anestesia e resposta neuroendócrina e humoral ao estresse cirúrgico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 51, p. 59-69, 2001.
- VENKER C.A. et al. Associação entre Estresse, Cortisol e HIV/AIDS. **NewsLab**. V. 101, p. 120-127, 2010.
- VINNING, R.F. et al. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. **Annals of Clinical Biochemistry**, London, v. 20, p. 329-335, 1983.
- WENDELAAR BONGA, S.E. The Stress Response in Fish. **Physiological Reviews**, v. 77, p. 591-625, 1997.
- WILHELM I., BOM J., KUDIELKA B.M., SCHLOTZ W., WUST S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? **Psychoneuroendocrinology**. v. 32, p. 358-366, 2007.
- YEAGER, M. P.; GUYRE, P. M.; MUNCK, A. U. Glucocorticoid regulation of the inflammatory response to injury. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 48, p. 799-813, 2004.